

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07K 14/00 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년03월07일 10-0556067 2006년02월22일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-1999-7001750	(65) 공개번호	10-2000-0035964
(22) 출원일자	1999년03월02일	(43) 공개일자	2000년06월26일
번역문 제출일자	1999년03월02일		
(86) 국제출원번호	PCT/DK1997/000340	(87) 국제공개번호	WO 1998/08871
국제출원일자	1997년08월22일	국제공개일자	1998년03월05일

(81) 지정국      국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장	0931/96	1996년08월30일	덴마크(DK)
	1259/96	1996년11월08일	덴마크(DK)
	1470/96	1996년12월20일	덴마크(DK)

(73) 특허권자      노보 노르디스크 에이/에스  
    덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레

(72) 발명자      크누드센리츠룻테비에르  
    덴마크디케이-2500발비1.티브이.발비렌가데49에이

후스펠트페르오라프  
    덴마크디케이-1411코펜하겐케이5.엠에프.애플비스플라즈27

니엘센페르프랭클린  
    덴마크디케이-3500베르로즈달소파크59

(74) 대리인      정진상

박중혁  
장용식

심사관 : 박정웅

## (54) 지엘피 - 1 유도체

### 요약

GLP-1의 유도체 및 친유성 치환기를 갖는 그것의 유사체는, 특히 그들이 GLP-1(7-37) 보다 더 지속적인 작용 프로파일을 갖는다는 점에서 흥미로운 약학적 성질을 갖는다.

### 색인어

친유성 치환기, 담체, 부형제, 유도체, 아실화, 알킬화, 치환기, 인슐린, 진성당뇨병, 글루카곤.

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 인간 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1)의 신규한 유도체 및 그것의 단편 그리고 지속적인 작용 프로파일을 갖는 그와같은 단편의 유사체 그리고 그들을 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

펩티드는 의료행위에 광범위하게 사용되며, 그리고 그들은 재조합 DNA 기술에 의해 제조될수 있기 때문에, 그들의 중대성이 날이갈수록 또한 증대될 것으로 예상할수있다. 천연 펩티드 또는 그것의 유사체는 치료에 사용될때 그들이 높은 제거율(clearance)을 갖는것으로 일반적으로 알려져있다. 반복된 투여가 필요하기 때문에 장기간에 걸쳐 그것의 높은 혈중농도를 유지하는 것이 바람직한 경우에 치료제의 높은 제거율은 불편하다. 높은 제거율을 갖는 펩티드의 실례는 다음과 같다: ACTH, 코르티코트로핀-방출 인자, 안지오텐신, 칼시토닌, 인슐린, 글루카곤, 글루카곤-유사 펩티드-1, 글루카곤-유사 펩티드-2, 인슐린-유사 성장인자-1, 인슐린-유사 성장인자-2, 위 억제 펩티드, 성장호르몬-방출 인자, 뇌하수체 아데닐레이트 시클라제 활성펩티드, 분비제, 엔테로가스트린, 성장억제호르몬, 성장호르몬, 성장촉진제, 부갑상선 호르몬, 혈소판 조혈인자, 적혈구 조혈인자, 시상하부 방출인자, 황체자극호르몬, 갑상선 자극호르몬, 엔돌핀, 엔케팔린, 바소프레신(vasopressin), 옥시토신, 합성진통마취제(opioids) 및 그것의 유사체, 수퍼옥시드 디스뮤타제, 인터페론, 아스파라기나제, 알기나제, 알기닌 디아미나제, 아데노신 디아미나제 및 리보뉴클라제. 어떤 경우에, 적당한 약제학적 조성물을 적용시켜 펩티드의 프로파일 방출에 영향을 미치는것이 가능하나, 이런 접근은 다양한 단점을 갖고있고 일반적으로 적용이 가능하지 않다.

초기에 그리고 인슐린의 방출상승을 촉진하는 소화관에서 영양소의 존재 및 흡수에 반응하여 위장점막층으로부터 방출된 인슐린분비조절호르몬은 소위 엔테로인슐라축(entroinsular axis)에 속한다. 인크레틴(cretin) 효과로 불리우는 인슐린 분비의 상승효과는 아마 정상적인 글루코스 내성에 필수이다. 가스트린(gastrin) 및 세크레틴(secretin) (콜레시스토키닌(cholecystokinin)은 인간에 인슐린 흡수적이지 않음)을 포함해 많은 위장호르몬이 인슐린 흡수적이나, 인크레틴 효과에 책임이 있는 것들인, 유일하게 생리적으로 중요한 것들은 글루코스-의존성 인슐린흡수 폴리펩티드, GIP, 그리고 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 이다. 그것의 인슐린 흡수효과 때문에, GIP 는 1973 (1)년에 당뇨병자들 사이에서 즉시 상당한 관심을 끌며 분리되었다.

그러나 여러해동안 수행된 많은 연구는 GIP의 분비 결손은 인슐린 의존성 진성당뇨병(IDDM) 또는 비 인슐린-의존성 진성당뇨병(NIDDM) (2) 의 발병기전에 포함되지 않았다.

또한, 인슐린 자극호르몬으로서, GIP는 NIDDM (2) 에서 거의 비효율적인 것으로 알려졌다. 다른 인크레틴 호르몬인 GLP-1은 알려진 가장 효능있는 인슐린 자극물질이다. GIP와 달리, GLP-1은 NIDDM 환자에 인슐린 분비를 촉진하는데 놀랍게도 효과적이다. 그외에도, 다른 인슐린 자극호르몬과 비교해 (아마도 세크레틴은 예외로 함) 글루카곤 분비를 또한 효과적으로 억제한다. 이들 작용때문에, NIDDM 을 가진 환자에 특히 혈당을 낮추는 탁월한 효과가 있다.

프로글루카곤의 산물인 GLP-1은 세크레틴-VIP 계통의 펩티드 중에서 가장 새로운 구성원중의 하나이나, 글루코스 대사 및 위장분비 그리고 대사에서 중요한 조절작용을 갖는 소화관 호르몬으로서 이미 확립되었다. 글루카곤 유전자는 췌장 및 소장에서 다르게 처리된다. 췌장에서 (9), 처리과정은 1) 프로글루카곤 (PG) 의 위치 33-61를 점유하는 그 자체인 글루카곤; 2) 글리센틴(glicentin)-관련된 췌장 펩티드로 종종 불리우는 30 아미노산 (PG (1-30))의 N-말단 펩티드인, GRPP (10,11); 3) PG (64-69)에 해당하는 헥사펩티드; 4) 그리고, 최종적으로, 두개의 글루카곤-유사 서열이 묻혀있는 소위 주요한 프로글루카곤 단편 (PG (72-158))의 형성 및 동시분비를 유도한다. 글루카곤은 유일하게 생물학적으로 활성 산물인 것 같다. 대비해서, 장점막층에서 글루카곤은 더 커다란 분자에 묻히는 반면에 두개의 글루카곤-유사 펩티드는 분리해서 형성된다.(8). 다음의 산물이 형성되고 동시에 분비된다: 1) 잔기 번호 33-61 (12)을 점유하는 글루카곤 서열을 갖는 PG (1-69) 에 해당하는 글리센틴; 2) 불활성인 처음에는 PG (72-107)아미드 또는 108로 믿지 않았던 GLP-1(7-36) 아미드 (PG(78-107)아미드 (13). C-말단의 글리신-신장된 적은양이나 동등하게 생물활성인 GLP-1(7-37), (78-108))이 또한 형성된다 (14); 3) 개입 (intervening) 펩티드-2 (PG(111-122)아미드)(15); 그리고 4)GLP-2 (PG(126-158)) (15,16).

글리센틴의 분획은 GRPP (PG(1-30) 및 옥신토모듈린(oxyntomodulin) (PG(33-69))(17,18)안으로 더 절단된다. 이들 펩티드 중에서, GLP-1은 가장 탁월한 생물활성을 갖고있다.

어느 정도까지는 장 글루카곤 분비에 관한 많은 연구는 글리센틴/장글루카곤과 동시에 분비되기 때문에, GLP-1 분비에 또한 적용되나 GLP-1은 인간에 있어 2분(19)의 플라즈마 반감기를 갖으며 더욱 빠르게 대사되는 것으로 알려져 있다. 탄수화물 또는 지방이 풍부한 식이는 소화관점막의 개방형 L-세포의 용모를 갖는 아직 흡수되지 않은 영양소의 아마도 직접 상호작용의 결과로 분비를 촉진한다 (20).

GLP-1 분비를 촉진하는 내분비 또는 신경기전이 존재하나 아직 인간에 대해서는 기술되지 않았다.

GLP-1(29-31)의 인크레틴 작용이 쥐(21,22)에서 경구 글루코스에 의해 유발된 인크레틴 효과를 극적으로 감소시키는 GLP-1 수용체 촉진제인, 엑센딘(exendin) 9-39로 실험에서 분명하게 기술되어왔다. 호르몬은 G-단백질-결합된 7-형막에 펼쳐 있는 수용체의 글루카곤/VIP/칼시토닌 계통에 속하는 GLP-1 수용체 (23)을 통해  $\beta$ -세포와 직접 상호작용한다. 인슐린 분비를 조절하는데 GLP-1 수용체의 중요성은 GLP-1 수용체 유전자의 표적파괴는 마우스에서 수행된 최근의 실험에서 기술되었다. 파괴에 대해 동종접합인 동물은 글루코스 내성 그리고 절식 고혈당증, 그리고 이종접합인 동물조차 글루코스 비내성이었다(24). 신호변환 기전은 기본적으로 아데닐레이트 시클레이스의 활성을 포함하나 세포내  $Ca^{2+}$ 의 상승은 또한 필수적이다 (25,26). 호르몬의 작용은 인슐린 배출을 자극한 글루코스의 상승작용으로 가장 잘 기술되나, 그러나 GLP-1 촉진 및 글루코스를 결합하는 기전은 알려지지 않았다. 그것은 칼슘-유도된 칼슘 배출(26,27)을 포함한다. 이미 언급한대로, GLP-1의 인슐린 자극작용은 당노  $\beta$ -세포에서 보존된다. 글루코스 또는 단지 GLP-1에 잘 반응하지 못하는, 그러나 두개의 조합에 충분히 반응하는 분리된 인슐린-분비 세포(26,28)에 "글루코스 수용능력"를 전달하는 능력과 두개의 조합과의 관계는 알려지지 않았다. 그러나, 동등하게 중요한 호르몬은 또한 효과적으로 글루카곤 분비를 억제한다 (29). 기전은 알려지지 않았으나, 인접한 인슐린 또는 성장억제호르몬 세포 (25)를 통해 촉진되는 것 같다.

또한 글루카곤 평형(glucagonostatic)작용은 글루코스 의존적이어서 혈당이 감소함에 따라 억제효과는 감소한다. 이런 이중효과 때문에, 만약에 플라즈마 GLP-1 농도가 증대된 분비 또는 외인성 주입에 의해 증가한다면, 문맥순환을 통해 간에 도달하는 혈액에서 인슐린 대 글루카곤의 몰 비율이 크게 증대됨으로써, 간의 글루코스 제조는 감소한다(30). 그 결과 혈당농도는 감소한다. 인슐린자극 및 글루카곤 평형작용의 글루코스 의존성 때문에, 글루코스 저하효과는 자기제어성이며, 그러므로 호르몬은, 용량에 상관없이 저혈당증을 일으키지 않는다(31). 그 효과는 약간의 GLP-1의 수프라피지올로지컬(supraphysiological) 용량의 주입이 저급의 대사제어 및 술포닐 우레아에 이차부전에도 불구하고 완벽하게 혈당치를 완벽하게 정상화하는 진성당뇨병(32)의 환자에 보존된다. 글루카곤 평형효과의 중요성은 GLP-1이 잔여  $\beta$ -세포 분비능력없이 타입-1 당뇨병환자에서 혈당을 또한 낮추는 연구에 의해 기술된다.

췌장소도(islet) 상에 그것의 효과외에도, GLP-1은 위장관상에 강력한 작용을 갖고있다. 생리적양이 주입되었을때, GLP-1은 효과적으로 식이-유도된 위산분비는 물론 펜타가스트린 유도를 억제한다(35,36). 그것은 위 비움(empty)을 및 췌장 효소분비를 또한 억제한다. 위 및 췌장분비 그리고 유동성상에 유사억제 효과는 탄수화물 또는 지방을 함유하는 용액을 갖는 회장의 관류시 인간에서 유발된다 (37,38).

동시에, GLP-1 분비가 크게 촉진되며, 그리고 GLP-1은 "일리움-브레이크 (ileum-brake)" 효과로 불리우는 이것에 대해 적어도 부분적으로 책임이 있다고 사려된다(38). 사실상, 최근의 연구는 생리적으로, GLP-1의 "일리움-브레이크" 효과는 췌장 소도상에 그것의 효과보다 더 중요하다는 사실을 암시한다. 또한, 용량반응 연구에서, GLP-1은 소도분비에 영향을 미치는데 적어도 필요한것들 처럼 낮은 주입률에서 위 비움률에 영향을 미친다.

GLP-1은 식품섭취상에 효과를 갖고 있는것같다. GLP-1의 심실내 투여는 심오하게 쥐에서 식품섭취를 억제한다(40,42). 이 효과는 상당히 특이적인것 같다. 또한, N-말단의 신장된 GLP-1 (PG 72-107) 아미드는 비활성이고 GLP-1 길항제인 엑센딘 9-39는 GLP-1의 효과를 제거한다(41). GLP-1의 급성, 말초투여는 쥐에서 급성으로 식품섭취를 억제하지 않는다. 그러나, 장 L-세포로부터 분비된 GLP-1은 포만 시그널로 또한 작용한다.

위장관상에 인슐린 자극효과 뿐만 아니라 GLP-1의 효과는 당뇨병자에 보존되고 (43), 그리고 식이-유도된 글루코스 반진 폭을 줄이는 것을 도와주나, 더 중요하게는 식품섭취에 또한 영향을 미친다. 일주일동안 계속적으로 정맥내 투여된 4 ng/kg/min 에서 GLP-1은 증대한 부작용없이 NIDDM 환자에서 당혈중 제어를 극적으로 개선하기 위해 기술되어 왔다(44). 펩티드는 피하 투여후에 충분히 활성적이나, 디펩티드 펩티다제 IV-유사 효소에의해 분해에 주로 기인해서 급격히 분해된다 (46,47).

GLP-1의 아미노산 서열이, 다시말해서 Schmidt et al. (Diabetologia **28** 704-707 (1985) 에의해 주어진다. 비록 GLP-1(7-37) 및 그것 유사체의 관심의 약학적 성질이 최근에 많은 관심을 끌었다 할지라도, 이들 분자의 구조에관해 알려진것이 거의없다. 미포에서 GLP-1의 이차구조가 Thorton et al.(Biochemistry 33 3532-3539(1994))에 의해 기술되어 왔으나, 정상용액에서 GLP-1은 대단히 유동분자로 간주된다. 놀랍게도, 우리는 비교적 이런 적고 매우 유동분자의 유도체는 플라스마 프로파일이 대단히 지연되었고 아직도 활성을 간직한 화합물을 생성한다는 사실을 발견하였다.

GLP-1 및 GLP-1의 유사체 그리고 그것의 단편은 타입 1 및 타입 2 당뇨를 치료하는데 효과적으로 유용하다. 그러나, 높은 제거율은 이들 화합물의 유용성을 제한하며, 그리고 또한 아직도 본 분야에 개선의 여지가있다. 따라서, GLP-1(7-37) 과 관련된 작용의 지속 프로파일을 갖는 GLP-1의 유도체 및 그것의 유사체를 제공하는것이 본 발명의 하나의 목적이다. GLP-1(7-37) 보다 더 낮은 제거율을 갖는 GLP-1의 유도체 및 그것의 유사체를 제공하는 것이 또한 본 발명의 목적이다. 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고 그와같은 조성물을 제공하는 본 발명의 화합물을 사용하는 것이 또한 본 발명의 목적이다. 또한, 인슐린 의존성그리고 비인슐린 의존성 진성당뇨병을 치료 방법을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

## 참조 문헌

1. Pederson RA. Gastric Inhibitory Polypeptide. In Walsh JH, Dockray GJ (eds) Gut peptides: Biochemistry and Physiology. Raven Press, New York 1994, pp. 217259.
2. Krarup T. Immunoreactive gastric inhibitory polypeptide. Endocr Rev 1988; 9: 122-134.
3. Orskov C. Glucagon-like peptide-1, a new hormone of the enteroinsular axis. Diabetologia 1992; 35: 701-711.
4. Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. Nature 1983; 304: 368-371.
5. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) - a newly discovered GI hormone. Gastroenterology 1994; 107: 1848-1855.
6. Holst JJ. Gut glucagon, enteroglucagon, gut GLI, glicentin - current status. Gastroenterology 1983; 84: 1602-1613.

7. Holst JJ, Orskov C. Glucagon and other proglucagon-derived peptides. In Walsh JH, Dockray GJ, eds. Gut peptides: Biochemistry and Physiology. Raven Press, New York, pp. 305-340, 1993.
8. Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FGA, Poulsen SS, Nielsen OV. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from the pig small intestine, but not pancreas. *Endocrinology* 1986; 119: 1467-1475.
9. Holst JJ, Bersani M, Johnsen AH, Kofod H, Hartmann B, Orskov C. Proglucagon processing in porcine and human pancreas. *J Biol Chem*, 1994; 269: 18827-1883.
10. Moody AJ, Holst JJ, Thim L, Jensen SL. Relationship of glicentin to proglucagon and glucagon in the porcine pancreas. *Nature* 1981; 289: 514-516.
11. Thim L, Moody AJ. Purification and chemical characterisation of a glicentin-related pancreatic peptide (proglucagon fragment) from porcine pancreas. *Biochim Biophys Acta* 1982; 703: 134-141.
12. Thim L, Moody AJ. The primary structure of glicentin (proglucagon). *Regul Pept* 1981; 2: 139-151.
13. Orskov C, Bersani M, Johnsen AH, Højrup P, Holst JJ. Complete sequences of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) from human and pig small intestine. *J. Biol. Chem.* 1989; 264: 12826-12829.
14. Orskov C, Rabenhøj L, Kofod H, Wettergren A, Holst JJ. Production and secretion of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in man. *Diabetes* 1991; 43: 535-539.
15. Buhl T, Thim L, Kofod H, Orskov C, Harling H, & Holst JJ: Naturally occurring products of proglucagon 111-160 in the porcine and human small intestine. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 8621-8624.
16. Orskov C, Buhl T, Rabenhøj L, Kofod H, Holst JJ: Carboxypeptidase B-like processing of the C-terminus of glucagon-like peptide-2 in pig and human small intestine. *FEBS letters*, 1989; 247: 193-106.
17. Holst JJ. Evidence that enteroglucagon (II) is identical with the C-terminal sequence (residues 33-69) of glicentin. *Biochem J.* 1980; 1987: 337-343.
18. Bataille D, Tatemoto K, Gespach C, Jornvall H, Rosselin G, Mutt V. Isolation of glucagon-37 (bioactive enteroglucagon/oxyntomodulin) from porcine jejunum-ileum. Characterisation of the peptide. *FEBS Lett* 1982; 146: 79-86.
19. Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. The metabolic rate and the biological effects of GLP-1 7-36amide and GLP-1 7-37 in healthy volunteers are identical. *Diabetes* 1993; 42: 658-661.
20. Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993; 138: 159-166.
21. Kolligs F, Fehmann HC, Goke R, Goke B. Reduction of the incretin effect in rats by the glucagon-like peptide-1 receptor antagonist exendin (9-39)amide. *Diabetes* 1995; 44: 16-19.
22. Wang Z, Wang RM, Owji AA, Smith DM, Ghatti M, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 is physiological incretin in rat. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 417-421.
23. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic  $\beta$  cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 8641-4645.

24. Scrocchi L, Auerbach Ab, Joyner AL, Drucker DJ. Diabetes in mice with targeted disruption of the GLP-1 receptor gene. *Diabetes* 1996; 45: 21A.
25. Fehmann HC, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulin releasing polypeptide (GIP). *Endocrine Reviews*, 1995; 390-410.
26. Gromada J, Dissing S, Bokvist K, Renstrom E, Frøkjær-Jensen J, Wulff BS, Rorsman P. Glucagon-like peptide I increases cytoplasmic calcium in insulin-secreting bTC3-cells by enhancement of intracellular calcium mobilisation. *Diabetes* 1995; 44: 767-774.
27. Holz GG, Leech CA, Habener JF. Activation of a cAMP-regulated  $Ca^{2+}$ -signaling pathway in pancreatic  $\beta$ -cells by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1. *J Biol Chem*, 1996; 270: 17749-17759.
28. Holz GG, Kuhlreiber WM, Habener JF. Pancreatic beta-cells are rendered glucose competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37). *Nature* 1993; 361: 362-365.
29. Orskov C, Holst JJ, Nielsen OV: Effect of truncated glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107 amide) on endocrine secretion from pig pancreas, antrum and stomach. *Endocrinology* 1988; 123: 2009-2013.
30. Hvidberg A, Toft Nielsen M, Hilsted J, Orskov C, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism* 1994; 43: 104-108.
31. Qualmann C, Nauck M, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W. Insulinotropic actions of intravenous glucagon-like peptide-1 [7-36 amide] in the fasting state in healthy subjects. *Acta Diabetologica*, 1995; 32: 13-16.
32. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of GLP-1 (7-36amide) but not of synthetic human GIP in patients with type 2-diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301-307.
33. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalisation of fasting hyperglycaemia by exogenous GLP-1(7-36amide) in type 2-diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741-744.
34. Creutzfeldt W, Kleine N, Willms B, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide-1(7-36amide) in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 580-586.
35. Schjoldager BTG, Mortensen PE, Christiansen J, Orskov C, Holst JJ. GLP-1 (glucagon-like peptide-1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in man. *Dig. Dis. Sci.* 1989; 35: 703-708.
36. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 72-107amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 665-673.
37. Layer P, Holst JJ, Grandt D, Goebell H: Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): association with inhibition of gastric acid in humans. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1074-1082.
38. Layer P, Holst JJ. GLP-1: A humoral mediator of the ileal brake in humans? *Digestion* 1993; 54: 385-386.
39. Nauck M, Ettler R, Niedereichholz U, Orskov C, Holst JJ, Schmiegell W. Inhibition of gastric emptying by GLP-1(7-36 amide) or (7-37): effects on postprandial glycaemia and insulin secretion. *Abstract. Gut* 1995; 37 (suppl. 2): A124.

40. Schick RR, vorm Walde T, Zimmermann JP, Schusdziarra V, Classen M. Glucagon-like peptide 1 - a novel brain peptide involved in feeding regulation. in Ditschuneit H, Gries FA, Hauner H, Schusdziarra V, Wechsler JG (eds.) Obesity in Europe. John Libbey & Company Ltd, 1994; pp. 363-367.
41. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Møller M, Sheikh S. Brain GLP-1(7-36) amide receptors play a major role in regulation of food and water intake. Am. J. Physiol., 1996, in press.
42. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the regulation of feeding. Nature 1996; 379: 69-72.
43. Willms B, Werner J, Creutzfeldt W, Orskov C, Holst JJ, Nauck M. Inhibition of gastric emptying by glucagon-like peptide-1 (7-36 amide) in patients with type-2-diabetes mellitus. Diabetologia 1994; 37, suppl. 1: A118.
44. Larsen J, Jallad N, Damsbo P. One-week continuous infusion of GLP-1(7-37) improves glycaemic control in NIDDM. Diabetes 1996; 45, suppl. 2: 233A.
45. Ritzel R, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Pharmacokinetic, insulinotropic, and glucagonostatic properties of GLP-1 [7-36 amide] after subcutaneous injection in healthy volunteers. Dose-response relationships. Diabetologia 1995; 38: 720-725.
46. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 952-957.
47. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. 1995. Both subcutaneous and intravenously administered glucagon-like peptide-1 are rapidly degraded from the amino terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. Diabetes 44: 1126-1131.

### 발명의 상세한 설명

인간 GLP-1은 다시말해서, 회장말단, 췌장 및 뇌에있는 L-세포에서 합성되는 프리프로글루카곤이 기원인 37 아미노산 잔기 펩티드이다. GLP-1(7-36)아미드, GLP-1(7-37) 그리고 GLP-2를 생성하기 위해 프리프로글루카곤 처리는 주로 L-세포에서 발생한다. 이 펩티드의 단편 및 유사체를 기술하는데 사용된다. 또한, 예를 들면, Gly<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)은 아미노산 잔기 1번 내지 6번을 결실하며 그리고 위치 8 (Ala)에서 천연으로 존재하는 아미노산 잔기를 Gly로 치환해서 GLP-1 으로부터 정상적으로 유도된 GLP-1의 단편을 지칭한다. 유사하게, Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(17-37)은 위치 34에 있는 Lys 잔기의 ε-아미노기가 테트라데카노일화된 GLP-1(17-37)을 지칭한다. 본 명세서에서는 C-말단으로 확장된 GLP-1 유사체를 언급하기 때문에, 위치 38에 있는 아미노산 잔기는 다르게 지적되지 않는다면 Arg 이고, 위치 39에 있는 임의의 아미노산 잔기는 다르게 지적되지 않는다면 또한 Arg이고 위치 40에 있는 임의의 아미노산 잔기는 다르게 지적되지 않는다면 Asp이다. 또한, 만약에, C-말단으로 신장된 유사체가 위치 41, 42, 43, 44 또는 45까지 신장된다면, 이런 신장 아미노산 서열은 다르게 지적되지 않는다면 인간 프리프로글루카곤(preproglucagon)에 있는 부합하는 서열처럼 존재한다.

광범위한 측면에서, 본 발명은 GLP-1의 유도체 그리고 그것의 유사체에 관한 것이다. 본 발명에 따른 유도체는 관심의 약학적 성질, 특히 그들은 모펩티드보다 더 지속적인 작용 프로파일을 갖는다.

본 명세서에서, "유사체"라는 지칭은 모펩티드의 하나이상의 아미노산 잔기가 다른 아미노산 잔기에 의해 치환되고 및/또는 모펩티드의 하나이상의 아미노산 잔기가 결실되며 및/또는 하나 이상의 아미노산 잔기가 모펩티드에 추가된 펩티드를 지칭하는데 사용된다. 그와 같은 부가는 모펩티드 또는 둘다의 N-말단 끝에 또는 C-말단 끝에서 발생할 수 있다.

"유도체"란 용어는 모펩티드의 하나이상의 아미노산 잔기가, 예컨대, 알킬화, 아실화, 에스테르 형성 또는 아미드 형성에 의해 화학적으로 변형된 펩티드를 지칭하기 위해 본 명세서에 사용된다.

"GLP-1 유도체"란 용어는 GLP-1의 유도체 또는 그것의 유사체를 지칭하기 위해 본 명세서에 사용된다. 본 명세서에서, 그와같은 유도체가 공식적으로 유도되는 모펩티드는 어떤 곳에서는 유도체의 "GLP-1 부분"으로 언급된다.

청구항 1에서 기술한대로, 바람직한 구체예에서, 본 발명은 모펩티드의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 단 하나의 친유성 치환기가 존재하고 이 치환기가 모펩티드의 N-말단 또는 C-말단 아미노산 잔기에 부착되면 이 치환기가  $\omega$ -카르복실산기를 갖는 기 또는 알킬기인 것을 조건으로 부착된 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

청구항 2에서 기술한대로, 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 단 하나의 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

청구항 3에서 기술한대로, 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 치환기가 알킬기 또는  $\omega$ -카르복실산기를 갖는 그리고 모펩티드의 N-말단 아미노산 잔기에 연결되는 단지 하나의 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

청구항 4에서 기술한대로, 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 치환기가 알킬기 또는  $\omega$ -카르복실산기를 갖는 기인 그리고 모펩티드의 C-말단 아미노산 잔기에 부착되는 단지 하나의 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

청구항 5에서 기술한대로, 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 치환기가 모펩티드의 N-말단 또는 C-말단 아미노산 잔기가 아닌 어느 하나의 아미노산 잔기에 부착될수있는 단지 하나의 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

청구항 6에서 기술한대로, 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 두개의 친유성 치환기가 존재하는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

청구항 7에서 기술한대로, 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 두개의 친유성 치환기가 존재하는데, 하나는 N-말단 아미노산 잔기에 부착되는 반면에 나머지 하나는 C-말단 아미노산 잔기에 부착되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

청구항 8에서 기술한대로, 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 두개의 치환기가 존재하는데, 하나가 N-말단 아미노산 잔기에 부착되는 반면에 나머지 하나는 N-말단 또는 C-말단 아미노산 잔기가 아닌 아미노산 잔기에 부착되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

청구항 9에서 기술한대로, 다른 바람직한 구체예에서, 두개의 친유성 치환기가 존재하는데, 하나는 C-말단 아미노산 잔기에 부착되는 반면에 나머지 하나는 N-말단 또는 C-말단 아미노산 잔기가 아닌 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

청구항 10에서 기술한대로, 더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 GLP-1(7-C)의 유도체에 관한 것으로서, C는 유도체가 모펩티드의 C-말단 아미노산 잔기에 부착되는 단지 하나의 친유성 치환기를 갖는 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 그리고 45로 구성되는 군으로부터 선택되는 GLP-1(7-C)의 유도체에 관한 것이다.

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 친유성 치환기가 4 부터 40 까지의 탄소원자로 구성되는, 더 바람직하게는 8 부터 25 까지의 탄소원자로 구성되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 친유성 치환기가 친유성 치환기의 카르복실기가 아미노산 잔기의 아미노기와 함께 아미드결합을 형성하는 식으로 아미노산 잔기에 부착되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 친유성 치환기는 친유성 치환기의 아미노기가 아미노산 잔기의 카르복실기와 아미드결합을 형성하는 식으로 아미노산 잔기에 부착되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 친유성 치환기가 스페이서(spacer)에 의해 모펩티드에 부착되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 친유성 치환기가 선택적으로 스페이서를 통해 모펩티드에 함유된 Lys 잔기의  $\epsilon$ -아미노기에 부착되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.



더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 친유성 치환기가 모펩티드의 아미노기와 친유성 치환기의 아미노기 사이에 가교를 형성하는 1부터 7 메틸렌기 까지, 바람직하게는 두개의 메틸렌기를 갖는 비분지 알칸  $\alpha, \omega$ -디카르복실산기인 스페이스에 의해 모펩티드에 부착되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 Cys를 제외한 아미노산 잔기, 또는 Gly-Lys 같은 디펩티드인 스페이스에 의해 모펩티드에 연결되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다. 본 명세서에서, "Gly-Lys 같은 디펩티드"라는 표현은 C-말단 아미노산 잔기는 Lys, His 또는 Trp, 바람직하게는 Lys, 그리고 N-말단 아미노산 잔기는 Ala, Arg, Asp, Asn, Gly, Glu, Gln, Ile, Leu, Val, Phe 그리고 Pro로 구성되는 군으로부터 선택되는 디펩티드를 지칭하는데 사용된다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 친유성 치환기가 스페이스에 의해 Cys를 제외한 아미노산 잔기, 또는 Gly-Lys 같은 디펩티드인 모펩티드에 부착되며 그리고 모펩티드의 카르복실기는 Lys 잔기 또는 Lys 잔기의 아미노기를 함유하는 디펩티드와 함께 아마이드결합을 형성하고, 그리고 Lys 잔기의 다른 아미노기 또는 Lys 잔기를 함유하는 디펩티드가 친유성 치환기의 카르복실기와 함께 아마이드결합을 형성하는 모펩티드에 부착되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 친유성 치환기가 스페이스에 의해 Cys를 제외한 아미노산 잔기, 또는 Gly-Lys 같은 디펩티드인 모펩티드에 부착되며 그리고 모펩티드의 아미노기는 아미노산 잔기 또는 디펩티드 스페이스의 카르복실기와 함께 아마이드결합을 형성하고, 그리고 아미노산 잔기 또는 디펩티드 스페이스의 아미노기는 친유성 치환기의 카르복실기와 함께 아마이드결합을 형성하는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 친유성 치환기가 스페이스에 의해 Cys를 제외한 아미노산 잔기, 또는 Gly-Lys 같은 디펩티드인 모펩티드에 부착되며 그리고 모펩티드의 카르복실기는 아미노산 잔기 또는 디펩티드 스페이스의 아미노기와 함께 아마이드결합을 형성하고, 그리고 아미노산 잔기 스페이스의 카르복실기 또는 디펩티드는 친유성 치환기의 아미노기와 함께 아마이드결합을 형성하는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 친유성 치환기가 스페이스에 의해 Cys를 제외한 아미노산 잔기, 또는 Gly-Lys 같은 디펩티드인 모펩티드에 부착되며, 그리고 모펩티드의 카르복실기는 Asp 또는 Glu인 스페이스, 또는 Asp 또는 Glu 잔기를 함유하는 디펩티드 스페이스의 아미노기와 함께 아마이드결합을 형성하고, 그리고 스페이스의 카르복실기는 친유성 치환기의 아미노기와 함께 아마이드결합을 형성하는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 부분적으로 또는 완벽하게 수소가 첨가된 시클로펜타노페나트렌 골격을 포함하는 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 직쇄 또는 분지된 알킬기인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 직쇄 또는 분지된 지방산의 아실기인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ , 여기서  $n$ 은 4 부터 38 까지의 정수, 바람직하게는 4부터 24 까지의 정수, 더 바람직하게는  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$  그리고  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}-$  를 포함하는 군으로부터 선택되는데, 을 포함하는 군으로부터 선택된 아실기인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 직쇄 또는 분지된 알칸  $\alpha, \omega$ -디카르복실산의 아실기인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_m\text{CO}-$ , 여기서  $m$ 은 4 부터 38 까지의 정수이고, 바람직하게는 4 부터 24 까지의 정수이며, 더 바람직하게는  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ ,  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ ,  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$ ,  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$  그리고  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}-$ 를 포함하는 군으로부터 선택되는데, 를 포함하는 군으로부터 선택된 아실기인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 화학식  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p((\text{CH}_2)_q\text{COOH})\text{CHNH-CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO-}$ , 여기서 p 및 q는 정수이며  $p+q$ 는 8 부터 33까지의 정수, 바람직하게는 12 부터 28까지의 정수의 군인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 화학식  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO-NHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_2\text{CO-}$ , 여기서 r은 10부터 24까지의 정수의 군인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 화학식  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_s\text{CO-NHCH}((\text{CH}_2)_2\text{COOH})\text{CO-}$ , 여기서 s는 8부터 24까지의 정수의 군인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 화학식  $\text{COOH}(\text{CH}_2)_t\text{CO-}$ , 여기서 t는 8부터 24까지의 정수의 군인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 화학식  $-\text{NHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_4\text{NH-CO}(\text{CH}_2)_u\text{CH}_3$ , 여기서 u는 8부터 18까지의 정수의 군인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 화학식  $-\text{NHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_4\text{NH-COCH}((\text{CH}_2)_2\text{COOH})\text{NH-CO}(\text{CH}_2)_w\text{CH}_3$ , 여기서 w는 10부터 16까지의 정수의 군인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 화학식  $-\text{NHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_4\text{NH-CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{COOH})\text{NH-CO}(\text{CH}_2)_x\text{CH}_3$ , 여기서 x는 0 또는 10부터 16까지의 정수의 군인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 화학식  $-\text{NHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_4\text{NH-CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{COOH})\text{NH-CO}(\text{CH}_2)_y\text{CH}_3$ , 여기서 y는 0 또는 1 부터 22까지의 정수의 군인 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 음하전을 띌 수 있는 친유성 치환기를 갖는 GLP-1 유도체에 관한 것이다. 그와 같은 친유성 치환기는 예컨대, 카르복실기를 갖는 치환기일수 있다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 GLP-1(1-45) 또는 그것의 유사체를 포함하는 군으로부터 선택되는 모펩티드의 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 GLP-1(7-35), GLP-1(7-36), GLP-1(7-36)아미드, GLP-1(7-37), GLP-1(7-38), GLP-1(7-39), GLP-1(7-40) 그리고 GLP-1(7-41) 또는 그것의 유사체를 포함하는 군으로부터 선택된 GLP-1 단편으로부터 유도된 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 GLP-1(1-35), GLP-1(1-36), GLP-1(1-36)아미드, GLP-1(1-37), GLP-1(1-38), GLP-1(1-39), GLP-1(1-40) 그리고 GLP-1(1-41) 또는 그것의 유사체를 포함하는 군으로부터 선택된 GLP-1 유사체로부터 유도된 GLP-1 유사체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 지칭된 유사체가 총 15개까지, 바람직하게는 아미노산 잔기의 10개까지가 어느 α-아미노산 잔기로 교환된 유도체를 포함하는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 지칭된 유사체가 총 15개까지, 바람직하게는 아미노산 잔기의 10개 까지가 유전암호에 의해 암호화될 수 있는 어느 α-아미노산 잔기로 교환된 유도체를 포함하는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 지칭된 유사체가 총 6개까지의 아미노산 잔기가 유전암호에 의해 암호화될 수 있는 다른 α-아미노산 잔기로 교환된 유도체를 포함하는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 A는 1부터 7까지의 정수이며 B는 38부터 45까지 또는 C-말단 아미노산 잔기에 부착된 하나의 친유성 치환기 그리고, 임의의, 다른 아미노산 잔기중의 하나에 부착된 두번째 친유성 치환기를 포함하는 그것의 유사체인 GLP-1(A-B)에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 유도체에 대한 모펩티드는 Arg<sup>26</sup>-GLP-1(7-37); Arg-GLP-1(7-37); Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-37); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(7-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>-GLP-1(7-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>-GLP-1(7-40); Arg<sup>26</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37); Arg<sup>34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37); Arg<sup>26</sup>Lys<sup>39</sup>-GLP-1(7-39); Arg<sup>34</sup>Lys<sup>40</sup>-GLP-1(7-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,39</sup>-GLP-1(7-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,40</sup>-GLP-1(7-40); Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26</sup>-GLP-1(7-37); Gly<sup>8</sup>Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37); Gly<sup>8</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37); Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37); Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>-GLP-1(7-39); Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26</sup>Lys<sup>39</sup>-GLP-1(7-39); Gly<sup>8</sup>Arg<sup>34</sup>Lys<sup>40</sup>-GLP-1(7-40); Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,39</sup>-GLP-1(7-39) 그리고 Gly<sup>8</sup>Arg<sup>36,40</sup>Lys<sup>36,40</sup>-GLP-1(7-40)를 포함하는 군으로부터 선택된다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 유도체에 대한 모펩티드는 Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(7-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(7-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(7-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(7-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(7-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(7-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(7-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(7-45); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(1-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(1-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(1-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(1-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(1-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(1-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(1-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(1-45); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(2-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(2-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(2-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(2-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(2-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(2-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(2-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(2-45); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(3-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(3-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(3-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(3-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(3-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(3-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(3-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(3-45); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(4-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(4-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(4-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(4-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(4-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(4-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(4-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(4-45); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(5-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(5-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(5-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(5-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(5-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(5-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(5-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(5-45); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(6-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(6-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(6-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(6-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(6-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(6-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(6-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(6-45); Arg<sup>26</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(1-38); Arg<sup>34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(1-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,38</sup>GLP-1(1-38); Arg<sup>26</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(7-38); Arg<sup>34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(7-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,38</sup>GLP-1(7-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(7-38); Arg<sup>26</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(1-39); Arg<sup>34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(1-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,39</sup>GLP-1(1-39); Arg<sup>26</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(7-39); Arg<sup>34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(7-39) 그리고 Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,34</sup>GLP-1(7-39)를 포함하는 군으로부터 선택된다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 모펩티드가 Arg<sup>26</sup>-GLP-1(7-37), Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37), Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37), Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37), Arg<sup>26</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37), Arg<sup>34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37), Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26</sup>-GLP-1(7-37), Gly<sup>8</sup>Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37), Gly<sup>8</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37), Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37), Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37) 그리고 Gly<sup>8</sup>Arg<sup>34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)를 포함하는 군으로부터 선택되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 모펩티드가 Arg<sup>26</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38), Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38), Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,38</sup>-GLP-1(7-38), Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38) 그리고 Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,38</sup>-GLP-1(7-38)을 포함하는 군으로부터 선택되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 모펍티드가 Arg<sup>26</sup>Lys<sup>39</sup>-GLP-1(7-39), Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,39</sup>-GLP-1(7-39), Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26</sup>Lys<sup>39</sup>-GLP-1(7-39) 그리고 Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,39</sup>-GLP-1(7-39)를 포함하는 군으로부터 선택되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 모펍티드가 Arg<sup>34</sup>Lys<sup>40</sup>-GLP-1(7-40), Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,40</sup>-GLP-1(7-40), Gly<sup>8</sup>Arg<sup>34</sup>Lys<sup>40</sup>-GLP-1(7-40) 그리고 Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,40</sup>-GLP-1(7-40)을 포함하는 군으로부터 선택되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 모펍티드가 Arg<sup>34</sup>Lys<sup>40</sup>-GLP-1(7-40), Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,40</sup>-GLP-1(7-40), Gly<sup>8</sup>Arg<sup>34</sup>Lys<sup>40</sup>-GLP-1(7-40) 그리고 Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,40</sup>-GLP-1(7-40)를 포함하는 군으로부터 선택되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 :

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37);

Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37);

Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37);

Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-38);

Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-38);

Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-38);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-38);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-38);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-38);

Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-38);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-39);

Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-39);

$\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-39)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-39)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-39)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-39)}$ ;  
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-39)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-35);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-35);

Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-35);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-36)아미드;

Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-36)아미드;

Lys<sup>26,34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-36)아미드;

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-36)아미드;

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-36)아미드;

Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-36)아미드;

Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37);

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37);

Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37);

Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-38);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-38);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-38);

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-38);

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-38);

Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-38);

Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-39);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-39);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-39);

$\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-40)};$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-테트라데카노일})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-40)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-테트라데카노일})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-40)};$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-40)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-테트라데카노일})\text{-GLP-1(7-40)};$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-37)};$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-37)};$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-37)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-37)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-37)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-37)};$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-39)};$

$\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-39)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-39)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ 아미드;  
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ 아미드;  
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ 아미드;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ 아미드;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ 아미드;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ 아미드;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;



$\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{-GLP-1(7-35);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{-GLP-1(7-35);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{-GLP-1(7-35);}$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{-GLP-1(7-39);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{-GLP-1(7-39);}$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-39);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-39);}$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-39);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-39);}$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{-GLP-1(7-40);}$

$\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon-(\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-38);}$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-39);}$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-39);}$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-39);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-39);}$

$\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)}$ ;  
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-40)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;

$\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-35});$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-36})\text{아미드};$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-36})\text{아미드};$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-36})\text{아미드};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-36})\text{아미드};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-36})\text{아미드};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-36})\text{아미드};$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-36})\text{아미드};$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-37});$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-37});$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-37});$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-37});$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-37});$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-37});$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-37});$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-37});$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-37});$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-37});$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-37});$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-37});$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-38});$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-38});$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}-(7\text{-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1}(7\text{-38});$

$\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(7-디옥시콜로일)})\text{-GLP-1(7-40)};$

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(7-디옥시콜로일))Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-40);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(7-디옥시콜로일))-GLP-1(7-40);

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(7-디옥시콜로일))-GLP-1(7-40);

Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(7-디옥시콜로일))-GLP-1(7-40);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-40);

Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-40);

Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-40);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-40);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-40);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-40);

Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-40);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36);

Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36);

Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36);

Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-35);

Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-35);

Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-35);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-35);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-35);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-35);

Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-35);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36)아미드;

Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36)아미드;

Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36)아미드;

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36)아미드;

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36)아미드;

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36)아미드;

Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-36)아미드;

Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-37);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37);

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-37);

Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-37);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))-GLP-1(7-37);

Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))-GLP-1(7-37);

Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))-GLP-1(7-37);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))-GLP-1(7-37);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))-GLP-1(7-37);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))-GLP-1(7-37);

Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))-GLP-1(7-37);

Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))-GLP-1(7-38);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(콜로일))Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-38);

$\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)};$



$\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(콜로일)})\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-40);}$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-37);}$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36);}$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36);}$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36);}$   
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36);}$   
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-35);}$   
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-35);}$   
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-35);}$   
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-35);}$

$\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-35)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)아미드}$ ;  
 $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)아미드}$ ;  
 $\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)아미드}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)아미드}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)아미드}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26,34}\text{-비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)아미드}$ ;  
 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-36)아미드}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-37)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-37)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-37)}$ ;  
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-37)}$ ;  
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-37)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-37)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)}$ ;  
 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-38)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-38)}$ ;  
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)}$ ;  
 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-38)}$ ;  
 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-(리토콜로일)})\text{-GLP-1(7-39)}$ ;

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-39);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-39);

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))-GLP-1(7-39);

Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))-GLP-1(7-39);

Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))-GLP-1(7-40);

Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-40);

Gly<sup>8</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-40);

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))-GLP-1(7-40) 그리고

Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(리토콜로일))-GLP-1(7-40)을 포함하는 군으로부터 선택되는 GLP-1 유도체에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 GLP-1 유도체 그리고 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 GLP-1(7-37)과 관련된 지속적인 작용 프로파일을 갖는 약제를 제제하기 위해 본 발명에 따른 GLP-1 유도체의 사용에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 비인슐린 의존성 진성당뇨병을 치료하는데 지속효과를 갖는 약제제제를 위해 본 발명에 따른 GLP-1 유도체의 사용에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 인슐린 의존성 진성당뇨병을 치료하는데 지속효과를 갖는 약제를 제제하기 위한 본 발명에 따른 GLP-1 유도체의 사용에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 비만을 치료하는데 지속효과를 갖는 약제를 제제하기 위해 본 발명에 따른 GLP-1 유도체의 사용에 관한 것이다.

더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 청구항 1에 따른 GLP-1 유도체의 치료유효량을 환자에게 투여하는 것으로 구성되는, 그와같은 치료를 필요로하는 환자에 인슐린 의존성 또는 비인슐린 의존성 진성당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

GLP-1 유도체의 만족할만한 지속적인 작용 프로파일을 얻기위해, GLP-1 부분에 부착된 친유성 치환기는 바람직하게 4 내지 40개의 탄소원자, 특히 8 내지 25개의 탄소원자로 구성된다. 친유성 치환기는 친유성 치환기가 부착된 아미노산 잔기의 아미노기와 함께 아마이드결합을 형성하는 친유성 치환기의 카르복실기에 의해 GLP-1 부분의 아미노기에 부착된다.

다른 대안으로, 친유성 치환기는 친유성 치환기의 아미노기가 아미노산 잔기의 카르복실기와 함께 아마이드결합을 형성하는 식으로 상기 아미노산 잔기에 부착된다. 다른 옵션(option)으로서, 친유성 치환기는 에스테르 결합을 통해 GLP-1 부분에 결합된다. 공식적으로, 에스테르는 GLP-1 부분의 카르복실기와 치환기의 -OH기 사이의 반응 또는 GLP-1 부분의 -OH기와 치환기의 카르복실기 사이의 반응에 의해 형성될 수 있다. 다른 대안으로서, 친유성 치환기는 GLP-1 부분의 일차 아미노기안으로 도입되는 알킬기일 수 있다.

본 발명의 하나의 바람직한 구체예에서, 친유성 치환기는 스페이서의 카르복실기가 GLP-1 부분의 아미노기와 함께 아마이드결합을 형성하는 식으로 스페이서에 의해 GLP-1 부분에 부착된다. 적당한 스페이서의 실례들은 숙신산, Lys, Glu 또는 Asp, 또는 Gly-Lys 같은 디펩티드이다.

스페이스가 숙신산일때, 숙신산의 하나의 카르복실기는 아미노산 잔기의 아미노기와 함께 아마이드결합을 형성하고, 그리고 숙신산의 나머지 다른 카르복실기는 친유성 치환기의 아미노기와 함께 아마이드결합을 형성한다. 스페이스가 Lys, Glu 또는 Asp일 때, 그것의 카르복실기는 아미노산 잔기의 아미노기와 아마이드 결합을 형성하고, 그것의 아미노기는 친유성 치환기의 카르복실기와 아마이드 결합을 형성한다. Lys가 스페이스로 사용될때, 다른 스페이스는 어느 경우에 Lys의  $\epsilon$ -아미노기와 친유성 치환기 사이에 삽입된다. 하나의 바람직한 구체예에서, 그와 같은 다른 스페이스는 Lys의  $\epsilon$ -아미노기 그리고 친유성 치환기에 존재하는 아미노기와 함께 아마이드결합을 형성하는 숙신산이다. 다른 바람직한 구체예에서, 그와 같은 다른 스페이스는 Lys의  $\epsilon$ -아미노기와 함께 아마이드결합 그리고 친유성 치환기에 존재하는 카르복실기와 함께 다른 아마이드결합을 형성하는 Glu 또는 Asp인데, 다시 말해서, 친유성 치환기는  $N^{\epsilon}$ -아실화된 리신 잔기이다.

본 발명의 다른 바람직한 구체예에서, 친유성 치환기는 음하전을 띌 수 있는 기를 갖고 있다. 음전하를 띌 수 있는 하나의 바람직한 기는 카르복실산 기이다.

모펩티드는 폴리펩티드를 암호화하는 DNA 서열을 함유하며 그리고 펩티드의 발현을 허용하는 조건하에서 적당한 영양배지에서 폴리펩티드를 발현할 수 있는 숙주세포를 배양하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있고, 그 후에 결과의 펩티드는 배양액으로부터 회수된다.

세포를 배양하는데 사용된 배지는 적당한 보충물을 함유하는 최소배지 또는 복합배지 같은 숙주세포가 자라는데 적당한 어느 기존의 배지이다. 적당한 배지는 공급업자로부터 입수가가능하거나 또는 공개된 처방 (예. 아메리칸 타입 컬처 콜렉션의 카타로그에)에 따라 제조된다. 그때 세포에 의해 제조된 펩티드는 원심분리 또는 여과에 의해 배지로부터 숙주세포를 분리, 염에 의한, 예컨대, 암모늄 술페이트, 상층액의 단백질 성분의 침전 또는 여과, 다양한 크로마토그래피 절차에 의한 정제, 예컨대, 당해의 펩티드의 타입에 따라, 이온교환 크로마토그래피, 겔여과 크로마토그래피, 친화 크로마토그래피, 또는 유사체를 포함하는 종래의 절차에 의해 배양배지로부터 회수된다.

모펩티드를 암호화하는 DNA 서열은 예로 표준기술 (예로, Sambrook, J, Fritsch, EF 및 Maniatis, T, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1989 참조)에 따라 합성 올리고뉴클레오타이드 프로브(probe)를 이용한 분자잡종형성에 의해 펩티드의 전부 또는 일부를 암호화하는 DNA 서열에 대해 스크리닝하고 그리고 예로 게놈 또는 cDNA 라이브러리를 제조해서 얻어진 적당한 게놈 또는 cDNA 원(origin)이다. 펩티드를 암호화하는 DNA 서열은 확립된 표준방법, 예컨대, Beaucage 및 Caruthers, Tetrahedron Letters 22 (1981), 1859-1869에 의해 기술된 포스포아미디트 방법, 또는 Matthes et al., EMBO Journal 3 (1984), 801-805에 의해 기술된 방법에 의해 또한 합성적으로 제조된다. DNA 서열은 예로 US 4,683,202 또는 Saiki et al., Science 239(1988), 487-491에 기술된대로 특수시발체를 이용해 효소중합 연쇄반응에 의해 또한 제조된다.

DNA 서열은 편리하게 재조합 DNA 절차에 따르는 어느 벡터안으로 삽입되고, 그리고 벡터선택은 종종 도입되어지는 숙주세포에 의존할 것이다. 또한, 벡터는 자동으로 복제벡터, 다시말해서, 염색체의 실체로 존재하는 벡터, 그것의 복제는 염색체 복제에, 예로, 플라스미드, 독립적이다. 다른 대안으로, 벡터는, 숙주세포안으로 도입되었을때, 숙주세포 게놈안으로 삽입되고 삽입된 염색체와 함께 복제되는 것이다.

벡터는 펩티드를 암호화하는 DNA 서열이 프로모터같은 DNA의 전사에 필요한 추가단편에 작동가능하게 결합되는 바람직한 발현벡터이다. 프로모터는 선택한 숙주세포에서 전사활성을 보여주는 어느 DNA 서열이며 그리고 숙주세포에 동형 또는 이형인 단백질을 암호화하는 유전자로부터 유도된다. 다양한 숙주세포에서 본 발명의 펩티드를 암호화하는 DNA의 전사를 유도하는 적당한 프로모터의 실례들은 당기술, 예로, Sambrook et al., supra에 잘 알려져 있다.

펩티드를 암호화하는 DNA 서열은, 필요하다면, 적당한 종료암호, 폴리아데닐화 신호, 전사증폭 서열, 그리고 번역증폭 서열에 또한 작동가능하게 연결된다. 본 발명의 재조합 벡터는 당해의 숙주세포에서 벡터를 복제할 수 있게 하는 DNA 서열을 더 포함한다.

벡터는 약제, 예로, 암피실린, 카나마이신, 테트라시클린, 클로르암페니콜, 니오마이신, 히그로마이신 또는 메토폭세이트에 내성을 부여하는 숙주세포 또는 어느것에 결핍을 보충하는 산물인 예로 유전자인, 선택마커를 또한 포함한다.

숙주세포의 분비경로안으로 본 발명의 모펩티드를 유도하기 위해, 분비신호 서열(또한 리더서열, 프리프로 서열 또는 프리서열로 알려짐)이 재조합 벡터에 제공된다. 분비신호 서열은 정확한 해독틀에서 펩티드를 암호화하는 DNA 서열에 결합된다. 분비신호 서열은 펩티드를 암호화하는 DNA 서열의 5'에 보통 위치한다.

분비신호 서열은 다른 분비단백질을 암호화하는 유전자로부터 존재하거나 또는 정상적으로는 펩티드와 관련이 있다. 각각 본 펩티드, 프로모터 및 임의의 종료암호 및/또는 분비신호 서열을 암호화하는 DNA 서열을 연결봉합하며 그리고 그들을 복제하는데 필요한 정보를 함유하는 적당한 벡터안으로 삽입하는데 사용된 절차가 당기술(예로, Sambrook et al., 상기)에 숙달된 업자에게 잘 알려져 있다.

DNA 서열 또는 재조합벡터가 도입되는 숙주세포는 본 펩티드를 제조할 수 있으며 그리고 이 숙주세포는 박테리아, 효모, 진균 그리고 더 고등한 원핵생물 세포를 포함하는 어느 세포이다. 무한정으로 당기술에 사용되고 잘 알려진 적당한 숙주세포의 실례들은 대장균, *Saccharomyces cerevisiae*, 또는 포유류 BHK 또는 CHO 세포주이다.

GLP-1(7-37) 및 그것의 기능유도체를 포함하는 펩티드단편 그리고 인슐린자극제로서 그것의 사용과 관련된 본 발명에 따른 GLP-1 부분으로 유용한 화합물의 실례가 국제특허 출원번호 WO 87/06941 (제네랄 호스피탈 코퍼레이션)에 기술되어있다.

GLP-1(7-36) 및 그것의 기능유도체를 포함하고 GLP-1(1-36) 또는 GLP-1(1-37)의 인슐린 자극활성을 초과하는 인슐린 자극활성을 갖는 펩티드단편 그리고 인슐린 자극제로 그들의 사용과 관련된 다른 GLP-1 유사체가 국제특허 출원번호 90/11296 (제네랄 호스피탈 코퍼레이션)에 기술되어 있다.

국제특허 출원번호 91/11457 (Buckley et al.)는 본 발명에 따른 GLP-1 부분으로서 또한 유용한 활성인 GLP-1 펩티드 7-34, 7-35, 7-36, 그리고 7-37의 유사체를 개시한다.

#### 약제학적 조성물

본 발명에 따른 GLP-1 유도체를 함유하는 약제학적 조성물은 그와같은 치료를 필요로하는 환자에게 비경구로 투여된다.

비경구투여는 주사, 임의의 펜-유사 주사에 의해 피하, 근육내 또는 정맥내 주사로 실행된다. 다른 대안으로, 비경구투여는 주입펌프에 의해 실행된다. 다른 선택은 코 또는 폐분무의 형태로 GLP-1 유도체를 투여하는데 대한 분말 또는 액체인 조성물이다. 아직 더 다른 선택으로, 본 발명의 GLP-1 유도체는 예로, 첩포로부터, 선택적으로 전리요법 첩포의 경피적, 또는 예로, 구강인 경점막적으로 또한 투여될 수 있다.

본 발명의 GLP-1 유도체를 함유하는 약제학적 조성물은 예로, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985 또는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th 판, 1995에 기술된대로, 종래기술에 의해 제제된다.

또한, 본 발명의 GLP-1 유도체의 주사조성물은 바람직한 최종산물을 생성하는데 적당한 것으로 성분의 용해 및 혼합을 포함하는 약제산업의 종래기술을 이용해 제제될 수 있다.

하나의 절차에 따르면, GLP-1 유도체는 제제되는 조성물의 최종부피보다 다소적은 양의 물에 용해된다. 등장화제, 보존제 그리고 완충용액은 필요한만큼 첨가되며 그리고 필요하다면, 용액의 pH값은 필요한만큼 염산같은 산, 또는 예로, 수성 수산화나트륨같은 염기를 이용해 조정된다. 최종적으로, 용액의 부피는 바람직한 농도를 가진 성분을 생성하기 위해 물로 조정된다.

등장화제의 실례는 염화나트륨, 만니톨 그리고 글리세롤이다.

보존제의 실례는 페놀, m-크레졸, 메틸 p-히드록시벤조에이트 그리고 벤질알콜이다.

적당한 완충용액의 실례는 초산나트륨 및 인산나트륨이다.

상기 언급된 성분 이외에, 본 발명에 따른 GLP-1 유도체를 함유하는 용액은 GLP-1 유도체의 용해도 및/또는 안정성을 개선하기 위해 계면활성제를 또한 포함한다.

어느 펩티드의 코투여에 대한 조성물은 예로, 유럽특허 번호 272097 (노보 노르디스크 A/S) 또는 WO 93/18785에 개시된대로 제제된다.

본 발명의 하나의 바람직한 구체예에 따르면, GLP-1 유도체는 주사로 투여하는데 적당한 조성물의 형태로 제공된다. 그와같은 조성물은 사용하기 위해 준비한 주사용액 이거나 또는 그것은 주사하기 전에 용매에 녹아야되는, 예를 들면, 동결 건조된 생성물인 고형조성물의 양일 수 있다. 주사용액은 GLP-1 유도체의 약 2 mg/ml, 바람직하게는 5 mg/ml까지, 더 바람직하게는 10 mg/ml까지, 그리고 바람직하게는 100 mg/ml까지를 함유한다.

본 발명의 GLP-1 유도체는 다양한 질병을 치료하는데 사용될 수 있다.

어느 환자에 사용되는 특정 GLP-1 유도체 및 적정 용량수준은 치료되는 질병 그리고 이용된 특수 펩티드 유도체의 효능, 나이, 체중, 물리적 활성, 그리고 환자의 식이를 포함하는 다양한 인자, 다른 약제와 가능한 조합, 그리고 증상의 심각성에 의존할것이다. 본 발명의 GLP-1 유도체의 용량은 당업자에 의해 각 개인 환자에 대해 결정되어야만 된다고 권고한다.

특히, GLP-1 유도체가 비인슐린 의존성 진성당뇨병 및/또는 비만을 치료하는데 지속적인 작용 프로파일을 갖는 약제를 제제하는데 유용하다고 생각할수도 있다.

본 발명은 그러나, 보호의 범주를 제한하는 것으로 해석되지않는 다음의 실시예에 의해 더 예시된다. 선행기술 및 다음의 실시예에 개시된 특징은 둘다 분리해서 그리고 그것의 어느 조합에서, 그것의 다양한 형태로 본 발명을 실현하는 물질이다.

### 실시예

다음의 상업적으로 입수가능한 화학제에 대한 약성어가 사용된다:

DMF : N,N-디메틸포름아미드.

NMP : N-메틸-2-피롤리돈.

EDPA : N-에틸-N,N-디이소프로필아민.

EGTA : 에틸렌글리콜-비스( $\beta$ -아미노에틸에테르)-N,N,N',N'-테트라초산.

GTP : 구아노신 5'-트리포스페이트.

TFA : 트리플루로초산.

THF : 테트라히드로푸란.

Myr-ONSu : 테트라데카노산 2,5-디옥소피롤리딘-1-에스테르.

Pal-ONSu : 헥사데카노산 2,5-디옥소피롤리딘-1-에스테르.

Ste-ONSu : 옥타데카노산 2,5-디옥소피롤리딘-1-에스테르.

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-COONSu :  $\omega$ -카르복시헵타노산 2,5-디옥소피롤리딘-1-에스테르.

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-COONSu :  $\omega$ -카르복시데카노산 2,5-디옥소피롤리딘-1-에스테르.

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-COONSu :  $\omega$ -카르복시트리데카노산 2,5-디옥소피롤리딘-1-에스테르.

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-COONSu :  $\omega$ -카르복시펜타데카노산 2,5-디옥소피롤리딘-1-에스테르.

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-COONSu :  $\omega$ -카르복시헵타데카노산 2,5-디옥소피롤리딘-1-에스테르.

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-COONSu : ω-카르복시노나데카노산 2,5-디옥소피롤리딘-1-에스테르.

약어:

PDMS:플라즈마 탈착 질량분석계

MALDI-MS: 메트릭스 보온 레이저 탈착/이온화 질량분석계

HPLC:고성능 액체 크로마토그래피

amu:원자질량 단위

분석

플라즈마 탈착 질량분석계(Plasma Desorption Mass Spectrometry)

시료제조:

시료는 1 µg/µl의 농도로 0.1 % TFA/EtOH (1:1)에 용해시킨다. 시료용액 (5-10 µl)을 니트로셀룰로스 타겟(Bio-ion AB, Uppsala, Sweden) 상에 위치시키고 2분동안 타겟 표면에 흡수되게 한다. 타겟은 2X25 µl 0.1% TFA로 연속해서 세척하며 그리고 회전 건조시킨다. 최종적으로, 니트로셀룰로스 타겟을 타겟 캐로셀(carrousel)에 위치시키며 그리고 질량분석계 안으로 도입한다.

MS 분석:

플라이트 장치의 바이오 이온(Bio-ion) 20 타임(Bio-ion Nordic AB, Uppsala, Sweden)을 이용해 PDMS 분석을 수행하였다. 가속전압 15kV를 가하였고 252-Cf 분열단편과 함께 니트로셀룰로스 표면의 충돌에 의해 형성된 분자이온을 정지 탐지기 쪽으로 가속시켰다. 결과의 비행시간 스펙트럼을 각각, 1 및 30 m/z에서 H<sup>+</sup> 및 NO<sup>+</sup> 이온을 이용해 진(true) 질량 스펙트럼 안으로 조정하였다. 질량 스펙트럼을 15-20분에 해당하는 1.0X10<sup>6</sup> 균열 사건에 대해 일반적으로 축적시켰다. 결과의 할당된 질량 전부는 동위원소의 평균 분자질량과 일치한다. 질량할당의 정확성은 일반적으로 0.1 % 보다 일반적으로 더 좋다.

MALDI-MS

MALDI-TOF MS 분석을 딜레이드 익스트랙션(delayed extraction)이 장착된 Voyager RP 장치 (PerSeptive Biosystems Inc., Framingham, MA)를 이용해 실행하였고 선형모드에서 작동시켰다. 알파-시아노-4-히드록시-계피산을 메트릭스로 사용하였고, 그리고 질량할당을 외부조정에 기초하였다.

실시예 1

Lys <sup>26</sup> (N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37).

표제화합물을 GLP-1(7-37)로부터 합성하였다. GLP-1(7-37)(25mg, 7.45µm), EDPA (26.7mg, 208µm), NMP (520µl) 그리고 물 (260µl)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었고 그 다음 20분동안 정치시켰다. NMP(62.5µl)중의 Myr-ONSu(2.5mg, 7.67µm)의 추가량을 첨가하였고 결과의 혼합물을 5분동안 부드럽게 흔들었다. 총 40분의 반응시간 후에, 반응은 50% 수성 에탄올(12.5ml)중의 글리신(12.5mg, 166µmmol)의 용액을 첨가해 급냉시켰다.

표제화합물을 시아노프로필 컬럼(Zorbax 300SB-CN)표준 아세토니트릴/TFA 시스템, 수율: 1.3 mg(이론수율 4.9%에 해당함), 을 이용해 HPLC에 의해 반응혼합물로부터 분리시켰다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세토니트릴 그레디언트는 60분에 0-100%였다. 분리된 생성물을 PDMS에 의해 분리하였고 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은

3567.9±3인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은 또한 3566.9±3 amu(이론치: 3565.9 amu)이다. 아실화(Lys26)의 위치를 *Staphylococcus aureus* V8 단백분해 효소 및 PDMS에 의해 펩티드 단편의 연속적인 질량결정과 함께 표제화합물의 효소절단에 의해 입증하였다.

표제화합물외에, 두개의 다른 GLP-1 유도체를 동일한 크로마토그래피 컬럼 및 더 얇은 그레디언트(60분에서 35-38% 아세토니트릴)를 이용해 반응혼합물로부터 분리하였다. 실시예 2 및 3을 참조.

#### 실시예 2

##### Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37)의 합성.

표제화합물을 실시예 1에 기술된 반응혼합물로부터 HPLC에 의해 분리되었다. PDMS 분석으로 m/z 3567.7±3에서 양성자가 첨가된 분자이온을 생성하였다. 아실화 부위를 단편형태를 기초로해 결정하였다.

#### 실시예 3

##### Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37).

실시예 1에서 기술한 반응혼합물로부터 HPLC로 표제화합물을 분리하였다. PDMS 분석으로 m/z 3778.4±3 에서 양성자가 첨가된 분자이온을 생성하였다. 분자량은 3777.4±3amu(이론치:3776.1amu)로 또한 알려졌다.

#### 실시예 4

##### Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)의 합성

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)로부터 표제화합물을 합성하였다. Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)(5 mg, 1.47μm), EDPA(5.3mg, 41.1μm), NMP(105μl) 그리고 물(50μl)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(17.8μl)중의 Myr-ONSu(0.71mg, 2.2μm)의 용액을 결과의 혼합물에 첨가하였다. 총 30분동안 반응시킨후에, 50% 수성 에탄올 (2.5ml)중의 글리신(25mg, 33.3μm)의 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 실시예 1에 기술한대로 HPLC에 의해 반응혼합물을 정제하였다. PDMS 분석으로 m/z 3593.9 amu 에서 양성자가 첨가된 분자이온을 생성하였다. 분자량은 3593.9±3 amu (이론치: 3593.9 amu)인 것으로 또한 알려졌다.

#### 실시예 5

##### Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37).

QCB로부터 구매한 Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)로부터 표제화합물을 합성하였다. Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)(1.3mg, 0.39μm), EDPA(1.3mg, 10μm), NMP(125μl) 그리고 물(30μl)를 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(3.6ml)중의 Myr-ONSu(0.14mg, 0.44μm)의 용액을 결과의 혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 15분동안 부드럽게 흔들었다. 50% 수성 에탄올(10μl)중의 글리신 (0.1mg, 1.33μm)의 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. HPLC로 반응혼합물을 정제하였고, 그리고 표제화합물(60μg, 4%)을 분리하였다.

#### 실시예 6

##### Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-테트라데카노일)-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)-OH(5.0mg, 1.477μmol), EDPA(5.4mg, 41.78μmol), NMP(105μl) 그리고 물(50μl)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다.

NMP (18μl)중의 Myr-ONSu(0.721mg, 2.215μmol)의 용액을 결과의 혼합물에 첨가하였다. 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었고, 그리고 실온에서 45분 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올(250μl)중의 글리신(2.5mg, 33.3μmol)



의 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼(Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(1.49mg, 28%)을 분리하였고, 그리고 PDMS로 생성물을 분리하였다.

양성자가 첨가된 분자이온에 대한  $m/z$  값은  $3595 \pm 3$ 인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은  $3594 \pm 3$  amu (이론치 3594 amu)이다.

#### 실시예 7

##### Lys<sup>26,34</sup> 비스(N<sup>ε</sup>-카르복시노나데카노일))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

GLP-1(7-37)-OH(70mg, 20.85μmol), EDPA(75.71mg, 585.8μmol), NMP (1.47ml) 그리고 물(700μL)의 혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(686μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-COONSu(27.44mg, 62.42μmol)의 용액을 결과 혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었고, 그 다음 실온에서 50분 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올(3.44ml)중의 글리신(34.43mg, 458.7μmol)의 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 그리고 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(8.6mg, 10%)을 분리하였고, 그리고 PDMS로 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한  $m/z$  값은  $4006 \pm 3$ 인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은  $4005 \pm 3$ amu(이론치 4005 amu)이다.

#### 실시예 8

##### Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시노나데카노일))-GLP-1(7-36)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-36)-OH (5.06mg, 1.52μmol), EDPA (5.5mg, 42.58μmol), NMP(106μl) 그리고 물(100μl)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다.

NMP (33.2μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-COONSu(1.33mg, 3.04μmol)의 용액을 결과의 혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었고, 그 다음 실온에서 2.5시간 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올 (250μl)중의 글리신 (2.50mg, 33.34μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(0.46 mg, 8%)을 분리하였고, 그리고 PDMS로 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한  $m/z$  값은  $3652 \pm 3$ amu이다. 결과분자량은 또한  $3651 \pm 3$  amu (이론치 3651 amu)이다.

#### 실시예 9

##### Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시노나데카노일))-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38)-OH(5.556mg, 1.57μmol), EDPA(5.68mg, 43.96 μmol), NMP (116.6μl) 그리고 물 (50μl)의 혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었다. NMP (34.5μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-COONSu (1.38mg, 3.14μmol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 2.5시간 더 정치시켰다.

50% 수성 에탄올 (250μl)중의 글리신(2.5mg, 33.3μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼(Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물 (0.7mg, 12%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한  $m/z$  값은  $3866 \pm 3$ 인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은  $3865 \pm 3$  amu(이론치 3865 amu)이다.

#### 실시예 10

Arg<sup>34</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(5-카르복시노나데카노일))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)-OH(5.04mg, 1.489μmol), EDPA(5.39mg, 41.70μmol), NMP(105μl) 그리고 물(50μl)의 혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(32.8μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-COONSu (1.31mg, 2.97μmol) 용액을 결과의 혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그리고 실온에서 30분 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올(246μl)중의 글리신(2.46mg, 32.75μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼(Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(1.2mg, 22%)을 분리하였고, 그리고 PDMS로 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3709±3인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은 3708±3 amu(이론치 3708 amu)이다.

## 실시에 11

Arg<sup>34</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시헵타데카노일))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)-OH(5.8mg, 1.714μmol), EDPA(6.20mg, 47.99μmol), NMP (121.8μl) 및 물(58μl)의 혼합물을 실온에서 부드럽게 10분동안 흔들었다. NMP(52.8μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-COONSu(2.11mg, 5.142μmol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 실온에서 2시간 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올(283 μl)중의 글리신 (2.83mg, 37.70μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼(Zorbax 300SB-CN) 그리고 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(0.81 mg, 13%)을 분리하였고, PDMS에 의해 생성물을 분석하였다.

양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3681±3인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은 3680±3 amu(이론치 3680 amu) 이다.

## 실시에 12

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시헵타데카노일))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)-OH(3.51mg, 1.036μmol), EDPA(3.75mg, 29.03 μmol), NMP(73.8μl) 그리고 물(35μl)의 혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(31.8μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-COONSu(1.27mg, 3.10μmol) 용액을 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 2시간 10분 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올(171μl)중의 글리신(1.71mg, 22.79μmol)용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(0.8mg, 21%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3682±3인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은 3681±3 amu (이론치 3681amu) 이다.

## 실시에 13

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시헵타데카노일))-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38)-OH(5.168mg, 1.459μmol), EDPA(5.28mg, 40.85 μmol), NMP (108.6μl) 및 물(51.8μl)의 혼합물을 실온에서 부드럽게 10분동안 흔들었다. NMP(45μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-COONSu (1.80mg, 4.37μmol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 2시간 15분 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올(241μl)중의 글리신(2.41mg, 32.09μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제

하였다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에 0-100%였다. 표제화합물(0.8 mg, 14%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은  $3838 \pm 3$  인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은  $3837 \pm 3$  amu (이론치 3837 amu) 이다.

#### 실시에 14

##### Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시헵타데카노일))-GLP-1(7-36)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-36)-OH (24.44mg, 7.34μmol), EDPA (26.56mg, 205.52 μmol), NMP(513μl) 그리고 물 (244.4μl)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(1.21ml)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-COONSu(9.06mg, 22.02μmol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 30분 더 방치시켰다. 50% 수성 에탄올(1.21ml)중의 글리신 (12.12mg, 161.48μmol)을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼(ZorbaxX 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(7.5mg, 28%)을 분리하였고, 그리고 PDMS로 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은  $3625 \pm 3$  인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은  $3624 \pm 3$  amu(이론치 3624 amu)이다.

#### 실시에 15

##### Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시운데카노일))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)-OH(4.2mg, 1.24μmol), EDPA(4.49mg, 34.72μmol), NMP (88.2μl) 그리고 물 (42μl)의 혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(30.25μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-COONSu (1.21mg, 3.72μmol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 40분동안 더 정지시켰다. 50% 수성 에탄올 (204μl)중의 글리신(2.04mg, 27.28μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(0.8mg, 18%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은  $3598 \pm 3$  인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은  $3597 \pm 3$  amu (이론치 3597 amu) 이다.

#### 실시에 16

##### Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시운데카노일))-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38)-OH (5.168mg, 1.46μmol), EDPA (5.28mg, 40.88 μmol), NMP (108.6μl) 그리고 물 (51.7μl)의 혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(35.8μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-COONSu (1.43mg, 4.38μmol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 실온에서 5분동안 반응혼합물을 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 50분 더 정지시켰다. 50% 수성 에탄올(241μl)중의 글리신(2.41mg, 32.12μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 표제화합물(0.85mg, 16%)을 분리하였고, PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값이  $3753 \pm 3$  인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은  $3752 \pm 3$  amu (이론치 3752 amu) 이다.

#### 실시에 17

##### Lys<sup>26,34</sup>비스(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시운데카노일))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

GLP-1(7-37)-OH (10.0mg, 2.98μmol), EDPA (10.8mg, 83.43μmol), NMP (210μl) 그리고 물 (100μl)의 혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(73μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-COONSu (2.92mg, 8.94μmol) 용액을 결과혼합물에 첨가했으며, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 50분동안 더 정지시켰다. 50% 수성 에탄올 (492μl)중의 글리신(4.92mg, 65.56μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (ZORBAX

300sb-cn) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(1.0mg, 9%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3781±3 인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은 3780±3 amu (이론치 3780 amu) 이다.

실시예 18

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시운데카노일))-GLP-1(7-36)-OH의 합성.

Arg<sup>26,36</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-36)-OH (15.04mg, 4.52μmol), EDPA (16.35mg, 126.56 μmol), NMP(315.8μl) 그리고 물 (150.4μl)의 혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었다. NMP (111μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-COONSu(4.44mg, 13.56μmol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 40분 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올(750μl)중의 글리신(7.5mg, 99.44μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃까지 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제 화합물 (3.45mg, 22%)을 분리하였고, PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3540±3 인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은 또한 3539±3 amu (이론치 3539 amu) 이다.

실시예 19

Arg<sup>34</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시운데카노일))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)-OH 5.87mg, 1.73μmol), EDPA (6.27mg, 48.57μmol), NMP(123.3μl) 그리고 물(58.7μl)의 혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(42.5μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-COONSu (1.70mg, 5.20μmol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 40분 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올(286μl)중의 글리신(2.86mg, 286μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(1.27mg, 20%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다.

양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3597±3 인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은 또한 3596±3 amu (이론치 3596 amu)이다.

실시예 20

Arg<sup>34</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시헵타노일))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)-OH (4.472mg, 1.32μmol), EDPA (4.78mg, 36.96μmol), NMP(94μl) 및 물(44.8μl)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(26.8μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-COONSu (1.07mg, 3.96μmol) 용액을 결과 혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 1시간 50분동안 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올 (218μl)중의 글리신 (2.18mg, 29.04μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다.

컬럼을 65℃로 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다.

표제화합물(0.5mg, 11%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분리하였다.

양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3540±3 인 것으로 알려졌다. 결과의 분자량은 또한 3539±3(이론치 3539 amu)이다.

## 실시예 21

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시헵타노일))-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38)-OH (5.168mg, 1.459μmol), EDPA (5.28mg, 40.85 μmol), NMP (108.6μl) 그리고 물 (51.6μl)의 혼합물을 실온에서 부드럽게 흔들었다. NMP (29.5μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-COONSu (1.18mg, 4.37μmol) 용액을 결과 혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 1시간 50분 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올(240μl)중의 글리신(2.40mg, 32.09μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 아세트니트릴 그라디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(0.5mg, 9%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3697±3 이었다. 결과의 분자량은 또한 3695±3 amu (이론치 3695 amu) 이다.

## 실시예 22

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시헵타노일))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)-OH (5.00mg, 1.47μmol), EDPA (5.32mg, 41.16 μmol), NMP(105μl) 그리고 물(50μl)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다.

NMP (29.8μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-COONSu (1.19mg, 4.41μmol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 2시간 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올 (242μl)중의 글리신 (2.42mg, 32.34 μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 아세트니트릴 그라디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(0.78mg, 15%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3542±3이었다. 결과의 분자량은 또한 3541±3 amu (이론치 3541 amu) 이다.

## 실시예 23

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시헵타노일))-GLP-1(7-36)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-36)-OH (5.00mg, 1.50μmol), EDPA (5.44mg, 42.08 μmol), NMP(210μl) 그리고 물(50μl)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다.

NMP(30.5μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-COONSu (1.22mg, 4.5μmol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 2시간 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올 (247μl)중의 글리신 (2.47mg, 33.0 μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 아세트니트릴 그라디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(0.71mg, 14%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다.

양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3484±3 이었다. 결과의 분자량은 또한 3483±3 amu (이론치 3483 amu) 이다.

## 실시예 24

Lys<sup>26,34</sup>비스(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시헵타노일))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

GLP-1(7-37)-OH(10mg, 2.5 $\mu$ mol), EDPA (10.8mg, 83.56 $\mu$ mol), NMP(210 $\mu$ l) 그리고 물 (100 $\mu$ l)의 혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(60.5 $\mu$ l)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-COONSu(2.42mg, 8.92 $\mu$ mol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 5분동안 실온에서 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 2시간 35분 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올 (492 $\mu$ l)중의 글리신 (4.92mg, 65.54  $\mu$ mol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(2.16mg, 24%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다.

양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3669 $\pm$ 3 이었다. 결과 분자량은 또한 3668 $\pm$ 3 amu (이론치 3668 amu)이다.

실시예 25

#### Arg<sup>34</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시헵타데카노일))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)-OH (4.472mg, 1.321 $\mu$ mol), EDPA(4.78mg, 36.99 $\mu$ mol), NMP(93.9 $\mu$ l) 그리고 물(44.7 $\mu$ l)의 혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었다. NMP (38 $\mu$ l)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-COONSu (1.519mg, 3.963 $\mu$ mol) 용액을 반응혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 1시간 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올 (218 $\mu$ l)중의 글리신 (2.18mg, 29.06 $\mu$ mol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물 (0.58 mg, 12 %)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3654 $\pm$ 3 이었다. 결과의 분자량은 또한 3653 $\pm$ 3 amu (이론치 3653 amu) 이다.

실시예 26

#### Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시헵타데카노일))-GLP-1(7-36)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-36)-OH (5.00mg, 1.50 $\mu$ mol), EDPA (5.44mg, 42.08  $\mu$ mol), NMP(210 $\mu$ l) 그리고 물 (50 $\mu$ l)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다.

NMP (43 $\mu$ l)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-COONSu (1.72mg, 4.5 $\mu$ mol) 용액을 결과 혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 1시간 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올 (248 $\mu$ l)중의 글리신 (2.48mg, 33 $\mu$ mol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다.

컬럼을 65℃로 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다.

표제화합물 (0.58 mg, 11 %)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3596 $\pm$ 3 이었다. 결과의 분자량은 또한 3595 $\pm$ 3 amu (이론치 3595 amu) 이다.

실시예 27

#### 리토콜산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르의 합성.

리토콜산 (5.44g, 14.34mmol), N-히드록시숙신이미드 (1.78g, 15.0mmol), 10℃로 유지된 무수 THF (120ml) 및 무수 아세트니트릴 (30ml)에 무수 THF중의 N,N'-디시클로헥실카르보이미드 (3.44g, 16.67mmol) 용액을 첨가하였다.

반응혼합물을 16시간동안 주변온도에서 교반시켰고, 여과시켰으며 진공상태서 농축시켰다. 잔여물을 디클로로메탄 (450ml)에서 용해시켰고, 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 (2x150ml) 및 물(2x150ml)로 세척하였으며, 그리고 건조시켰다(MgSO<sub>4</sub>). 결정 잔여물을 생성하기 위해 여과된 그리고 여과물을 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 결정고체로서 디클로로메탄 (30ml) 및 n-헵탄 (표제화합물(3.46g, 51%)를 생성하기 위해 30ml)의 혼합물로부터 재결정시켰다.

실시예 28

Arg<sup>34</sup>-Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-리토콜일)-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)-OH (4.472mg, 1.32μmol), EDPA (4.78mg, 36.96μmol), NMP(94μl) 그리고 물 (44.8μl)의 혼합물을 실온에서 10분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(46.8μl)중의 리토콜산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르(1.87mg, 3.96 μmol)의 용액에 결과 혼합물을 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 1시간 더 방치시켰다.

50% 수성 에탄올 (218μl)중의 글리신(2.18mg, 29.04μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (ZORBAX 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3744±3 이었다. 결과 분자량은 또한 3743±3 amu (이론치 3743 amu) 이다.

실시예 29

N<sup>ε</sup>-테트라테카노일-Glu(ONSu)-OBu<sup>t</sup>의 합성.

H-Glu(OH)-OBu<sup>t</sup>(2.5g, 12.3mmol), DMF(283ml) 및 EDPA(1.58g, 12.3mmol)의 현탁액에 DMF(59ml)중의 Myr-ONSu(4.0g, 12.3mmol)의 용액을 적하해 첨가하였다. 반응혼합물을 실온에서 16시간 교반시켰고 총부피 20ml까지 진공에서 농축시켰다. 5% 수성구연산(250ml) 및 에틸아세테이트(150ml) 사이에 할당되었고 상을 분리시켰다. 유기상을 진공에서 농축시켰고 잔기를 DMF(40ml)에 용해시켰다. 결과용액을 0℃에서 유지시킨 10% 수성 구연산 용액에 적하해 첨가하였다. 침전화합물을 수거하였고 냉수로 세척하였으며 진공건조 오븐에서 건조시켰다. 건조화합물을 DMF(23ml)에 용해시켰고 HONSu(1.5g, 13mmol)를 첨가하였다. 결과혼합물에 디클로로메탄(47ml)중의 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드(2.44g, 11.9mmol) 용액을 첨가시켰다. 반응혼합물을 실온에서 16시간동안 교반시켰고 침전화합물을 걸러냈다. 표제 화합물(3.03g, 50%)을 생성하기 위해 n-헵탄/2-프로판올로부터 침전물을 재결정시켰다.

실시예 30

Glu<sup>22,23,30</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(x-글루타밀(N<sup>ε</sup>-테트라테카노일)))-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Glu<sup>22,23,30</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38)-OH (1.0mg, 0.272μmol), EDPA(0.98mg, 7.62μmol), NMP (70μl) 그리고 물 (70μl)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP (10.4μl)중의 실시예 29, (0.41 mg, 0.816μmol)에 기술된 대로 제조된 N<sup>ε</sup>-테트라테카노일-Glu(ONSu)-OBu<sup>t</sup>의 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 45분 더 정치시켰다. 50% 수성에탄올 (45μl)중의 글리신(0.448mg, 5.98μmol)의 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 0.5% 암모늄 초산염 (0.9ml) 수용액을 첨가하였고, 그리고 결과 혼합물을 Varian 500 mg C8 Mega Bond Elut 카트리지 상에 고정시켰고, 5% 수성 아세트니트릴 (10 ml)로 고정화합물을 세척하였으며, 그리고 최종적으로 TFA (10ml)로 용출시켜 카트리지로부터 방출시켰다. 용출물을 진공에서 농축시켰고, 그리고 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 그리고 아세트니트릴 그라데이션트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(0.35 mg, 32 %)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다.

양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 4012±3 이었다. 결과의 분자량은 또한 4011±3 amu (이론치 4011 amu) 이다.

## 실시예 31

Glu<sup>23,26</sup>Arg<sup>34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>α</sup>-테트라데카노일)))-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Glu<sup>23,26</sup>Arg<sup>34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38)-OH (6.07mg, 1.727μmol), EDPA (6.25mg, 48.36μmol), NMP (425μl) 그리고 물 (425μl) 의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP (66.3μl)중의 실시예 29, (2.65mg, 5.18μmol)에 기술한 대로 제조된 N<sup>ε</sup>-테트라데카노일-Glu(ONSu)-OBu<sup>t</sup>의 용액을 결과 혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 45분 더 정치시켰다. 50% 수성에탄올 (285μl)중의 글리신(2.85mg, 38.0μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 0.5% 암모늄 초산염 수용액(5.4ml)을 첨가하였고, 그리고 결과혼합물을 Varian 500 mg C8 Mega Bond Elut 카트리지에 고정시켰으며, 고정화합물을 5% 수성 아세토니트릴 (10ml)로 세척하였으며, 그리고 최종적으로 TFA (10ml)로 용출시켜 카트리지로부터 방출시켰다. 용출물을 진공에서 농축시켰으며, 그리고 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세토니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 그리고 아세토니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(0.78 mg, 12 %)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다.

양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3854±3 이었다. 결과의 분자량은 또한 3853±3 amu(이론치 3853 amu) 이다.

## 실시예 32

Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시트리데카노일))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

GLP-1(7-37)-OH (30mg, 8.9μmol), EDPA (32.3mg, 250μmol), NMP (2.1ml) 및 물(2.1ml)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 부드럽게 흔들었다. NMP (318μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-COONSu (12.7mg, 35.8μmol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였으며, 반응혼합물을 실온에서 1시간 40분동안 부드럽게 흔들었다. 50% 수성에탄올 (335μl)중의 글리신 (3.4 mg, 44.7μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세토니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다.

컬럼을 65℃로 가열하였고 아세토니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다.

표제화합물(10mg, 29%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다.

양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3840±3 이었다. 결과 분자량은 3839±3amu (이론치 3839 amu) 이다.

## 실시예 33

Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>α</sup>-테트라데카노일)))-GLP-1(7-37)-OH의 합성. (NNC 90-1167).

GLP-1(7-37)-OH (300mg, 79.8μmol), EDPA (288.9mg, 2.24mmol), NMP (21ml) 그리고 물 (21ml)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP (4.08ml)중의 실시예 29, (163mg, 319.3μmol)에 기술한대로 제조된 N<sup>α</sup>-테트라데카노일-Glu(ONSu)-OBu<sup>t</sup>의 용액을 결과 혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었으며, 그 다음 실온에서 1시간 더 정치시켰다. 50% 수성에탄올 (13.2ml)중의 글리신 (131.8mg, 1.76mmol)의 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 0.5% 암모늄-초산염 수용액(250ml)을 첨가하였고, 그리고 결과 혼합물을 4개의 동등한 부분으로 나누었다. Varian 500mg C8 Mega Bond Elut 카트리지에 상에 각 부분을 용출시켰고, 고정화합물을 0.1% 수성 TFA (3.5ml)로 세척하였으며, 그리고 최종적으로 70% 수성 아세토니트릴(4ml)로 용출시켜 카트리지로부터 방출시켰다. 조합된 용출액을 0.1% 수성 TFA (300ml)로 희석시켰다. 침전된 화합물을 원심분리에 의해 수거하였고, 0.1% 수성 TFA (50ml)로 세척하였으며, 그리고 최종적으로 원심분리에 의해 분리시켰다. TFA (60ml)를 침전물에 첨가하였고, 그리고 결과의 반응혼합물을 실온에서 1시간 30분동안 교반시켰다. 잉여 TFA를 진공에서 제거하였고, 그리고 잔여물을 물 (50ml)안으로 쏟아부었다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세토니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해



침전화합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 아세토니트릴 그라디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물 (27.3mg, 8%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 4036±3 이었다. 결과 분자량은 4035±3 amu (이론치 4035 amu)이다.

#### 실시에 34

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시펜타데카노일))-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38)-OH (30mg, 8.9μmol), EDPA(32.3mg, 250μmol), NMP(2.1ml) 그리고 물(2.1ml)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP (343μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-COONSu (13.7mg, 35.8μmol) 용액을 결과 혼합물에 첨가하였으며, 반응혼합물을 실온에서 1시간동안 부드럽게 흔들었다. 50% 수성 에탄올 (335μl)중의 글리신 (3.4mg, 44.7μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세토니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다.

표제화합물(4.8mg, 14%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다.

양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3894±3 이었다. 결과 분자량은 또한 3893±3 amu (이론치 3893 amu) 이다.

#### 실시에 35

N<sup>α</sup>-헥사데카노일-Glu(ONSu)-OBu<sup>t</sup>의 합성.

DMF(100ml)중의 Pal-ONSu (7.3g, 20.6mmol) 용액을 H-Glu(OH)-OBu<sup>t</sup>(4.2g, 20.6mmol), DMF (500ml) 및 EDPA (2.65g, 20.6mmol)의 현탁액에 적하해 첨가하였다. 반응혼합물을 실온에서 64시간동안 교반시켰고 그 다음 총부피 20ml 이 되게 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 10% 수성 구연산 (300ml) 및 에틸 초산염 (250ml) 사이에 분할시켰으며, 그리고 상을 분리시켰다. 유기상을 진공에서 농축시켰고 잔여물을 DMF (50ml)에 용해시켰다. 결과용액을 0℃로 유지시킨 10% 구연산 수용액 (500ml)에 적하해 첨가했다. 침전화합물을 수거했고 냉수로 세척했으며 진공 건조오븐에서 건조시켰다. 건조화합물을 DMF (45ml)에 용해시켰고 HONSu (2.15g, 18.7mmol)를 첨가했다. 디클로로메탄(67ml)중의 N,N'-디시클로헥실카르보이미드(3.5g, 17mmol) 용액을 결과혼합물에 첨가했다. 반응혼합물을 실온에서 16시간동안 교반시켰고, 그리고 침전화합물을 걸러냈다. 표제화합물(6.6g, 72%)을 생성하기위해 n-헵탄/2-프로판올로부터 침전물을 재결정시켰다.

#### 실시에 36

Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>α</sup>-헥사데카노일)))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

GLP-1(7-37)-OH (10mg, 2.9μmol), EDPA(10.8mg, 83.4μmol), NMP(0.7ml) 및 물(0.7ml)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 부드럽게 흔들었다. NMP(4.08ml)중의 실시예 33, (163mg, 319.3μmol)에 기술한대로 제조된 N<sup>α</sup>-헥사데카노일-Glu(ONSu)-OBu<sup>t</sup> 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 1시간 20분동안 부드럽게 흔들었다. 50% 수성 에탄올(492μl)중의 글리신(4.9mg, 65.6μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다.

0.5% 암모늄-초산염 (9ml) 수용액을 첨가하였고, 그리고 결과 혼합물을 Varian 1g C8 Mega Bond Elut 카트리지에 상에 용출시켰으며, 고정화합물을 5% 수성 아세토니트릴(10ml)로 세척하였고, 그리고 최종적으로 TFA(10ml)로 용출시켜 카트리지로 부터 방출시켰다. 용출액을 진공에서 농축시켰고, 그리고 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세토니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔여물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 아세토니트릴 그라디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(2.4MG, 20%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 4092±3 이었다. 결과 분자량은 또한 4091±3 amu (이론치 4091 amu) 이다.

#### 실시에 37

Arg<sup>34</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>α</sup>-헥사데카노일)))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)-OH (3.7mg, 1.1μmol), EDPA (4.0mg, 30.8μmol), 아세토니트릴(260μl) 및 물 (260μl)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다.

아세토니트릴(44.2μl)중의 실시예 35, (1.8mg, 3.3μmol)에 기술한대로 제조된 N<sup>α</sup>-헥사데카노일-Glu(ONSu)-OBu<sup>t</sup> 용액을 결과 혼합물에 첨가했고, 그리고 반응혼합물을 실온에서 1시간 20분동안 부드럽게 흔들었다. 50% 수성 에탄올(181μl) 중의 글리신(1.8mg, 24.2μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 0.5% 암모늄-초산염 수용액(12ml) 및 NMP(300μl)을 첨가하였고, 그리고 Varian 1g c8 Mega Bond Elut 카트리지에 결과혼합물을 용출시켰으며, 고정화합물을 5% 수성 아세토니트릴 (10ml)로 세척하였고, 그리고 TFA(6ml)로 용출시켜 카트리지로부터 최종적으로 방출시켰다. 용출액을 실온에서 2시간동안 정치시켰고 그 다음 진공에서 농축시켰다. 시아노프로필 컬럼(Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세토니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔여물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 아세토니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(0.23mg, 6%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3752±3 이었다. 결과 분자량은 3751±3 amu (이론치 3751 amu) 이다.

실시예 38

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>α</sup>-테트라데카노일)))-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38)-OH (14mg, 4.0μmol), EDPA (14.3mg, 110.6μmol), NMP(980μl) 및 물(980μl)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다.

NMP(303μl)중의 실시예 29, (12.1mg, 23.7μmol)에 기술한대로 제조된 N<sup>α</sup>-테트라데카노일-Glu(ONSu)-OBu<sup>t</sup> 용액을 결과 혼합물에 첨가하였고, 그리고 반응혼합물을 실온에서 2시간동안 부드럽게 흔들었다. 50% 수성 에탄올(652μl)중의 글리신(6.5mg, 86.9mmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 0.5% 암모늄-초산염 (50ml) 수용액을 첨가하였고, 그리고 Varian 1g C8 Mega Bond Elut 카트리지상에 결과 혼합물을 용출시켰으며, 고정화합물을 5% 수성 아세토니트릴 (15ml)로 세척하였으며, 그리고 최종적으로 TFA(6ml)로 용출시켜 카트리지로부터 방출시켰다. 용출액을 실온에서 1시간 45분 동안 정치시켰고 그 다음 진공에서 농축시켰다. 시아노프로필 컬럼(Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세토니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔여물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 아세토니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(3.9mg, 26%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3881±3 이었다. 결과의 분자량은 또한 3880±3 amu (이론치 3880 amu) 이다.

실시예 39

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시펜타데카노일))-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38)-OH (14mg, 4.0μmol), EDPA(14.3mg, 111μmol), NMP(980μl) 및 물의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(114μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-COONSu(4.5mg, 11.9μmol) 용액을 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 1시간 45분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(100μl)중의 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-COONSu (4.0mg, 10.4μmol) 추가용액을 첨가하였고, 그리고 결과혼합물을 실온에서 1시간 30분 더 부드럽게 흔들었다. 50% 수성 에탄올(148μl)중의 글리신(1.5mg, 19.8μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼(Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세토니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 아세토니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(3.9mg, 26%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3809±3 이었다. 결과의 분자량은 또한 3808±3 amu (이론치 3808 amu) 이다.

실시예 40

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>α</sup>-헥사데카노일)))-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38)-OH (14mg, 4.0 $\mu$ mol), EDPA(14.3mg, 110.6 $\mu$ mol), NMP(980 $\mu$ l) 및 물의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(160 $\mu$ l)중의 실시예 35, (6.4mg, 11.9 $\mu$ mol)에 기술된대로 제조된 N <sup>$\alpha$</sup> -헥사데카노일-Glu(ONSu)-OBu<sup>t</sup> 용액을 결과혼합물에 첨가하였고, 그리고 반응혼합물을 실온에서 1시간 20분동안 부드럽게 흔들었다. 50% 수성 에탄올(653 $\mu$ l)중의 글리신(6.5mg, 87mmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 0.5% 암모늄-초산염 (50ml) 수용액을 첨가하였고, 그리고 결과 혼합물을 Varian 1g C8 Mega Bond Elut 카트리지에서 용출시켰으며, 고정화합물을 5% 수성 아세토니트릴(10ml)로 세척하였고, 그리고 TFA(6ml)로 용출시켜 카트리지에서 최종적으로 방출시켰다. 용출액을 1시간 30분동안 실온에서 정치시켰고 그 다음 진공에서 농축시켰다. 시아노프로필 컬럼(Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세토니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔기를 정제하였다. 컬럼을 65 $^{\circ}$ C로 가열하였고 아세토니트릴 그라디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(7.2mg, 47%)을 분리하였고, 그리고 PDMS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3881 $\pm$ 3 이었다. 결과의 분자량은 또한 3880 $\pm$ 3 amu (이론치 3880 amu) 이다.

실시예 41

Arg<sup>18,23,26,30,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N <sup>$\epsilon$</sup> -헥사데카노일)-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Arg<sup>18,23,26,30,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38)-OH (1.0mg, 0.27 $\mu$ mol), EDPA(0.34mg, 2.7 $\mu$ mol) 및 DMSO(600 $\mu$ l)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(7 $\mu$ l)중의 Pal-ONSu(0.28mg, 0.8 $\mu$ mol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였다.

반응혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었고, 그 다음 실온에서 6시간 더 정치시켰다. 50% 수성 에탄올(163 $\mu$ l)중의 글리신(1.6mg, 21.7 $\mu$ mol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼(Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세토니트릴 /TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65 $^{\circ}$ C로 가열하였고 아세토니트릴 그라디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(0.17mg, 16%)을 분리하였고, 그리고 MALDI-MS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3961 $\pm$ 3 이었다. 결과의 분자량은 또한 3960 $\pm$ 3 amu (이론치 3960 amu) 이다.

실시예 42

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N <sup>$\epsilon$</sup> -( $\omega$ -카르복시트리데카노일))-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>-GLP-1(7-38)-OH (14mg, 4.0 $\mu$ mol), EDPA(14.3mg, 111 $\mu$ mol), NMP(980 $\mu$ l) 및 물(980 $\mu$ l)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(105 $\mu$ l)에 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-COONSu(4.2mg, 11.9 $\mu$ mol) 용액을 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 1시간 50분동안 부드럽게 흔들었다. 50% 수성 에탄올(652 $\mu$ l)중의 글리신(6.5mg, 87 $\mu$ mol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 시아노프로필 컬럼 (Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세토니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65 $^{\circ}$ C로 가열하였고 아세토니트릴 그라디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(5.8mg, 39%)을 분리하였고, 그리고 MALDI-MS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3780 $\pm$ 3 이었다. 결과의 분자량은 또한 3779 $\pm$ 3 amu (이론치 3781 amu) 이다.

실시예 43

Arg<sup>34</sup>Lys<sup>26</sup>(N <sup>$\epsilon$</sup> -( $\gamma$ -글루타밀(N <sup>$\alpha$</sup> -테트라데카노일)))-GLP-1(7-37)-OH의 합성.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)-OH (15mg, 4.4 $\mu$ mol), EDPA(16mg, 124 $\mu$ mol), NMP(2ml) 및 물(4.8ml)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(303 $\mu$ l)중의 실시예 29,(12.1mg, 23.7 $\mu$ mol)에 기술된대로 제조된 N <sup>$\alpha$</sup> -테트라데카노일-Glu(ONSu)-OBu<sup>t</sup>의 용액을 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 2시간동안 부드럽게 흔들었다. 50% 수성 에탄올(652 $\mu$ l)중의 글리신(6.5mg, 86.9 $\mu$ mol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 0.5% 암모늄-초산염 수용액(50ml)을 첨가하였고, 그리고 결과혼합물을 Varian 1g C8 Mega Bond Elut 카트리지에서 용출시켰으며, 고정화합물을 5% 수성 아세토니트릴 (15ml)로 세척하였으며, 그리고 TFA(6ml)로 용출시켜 카트리지에서 최종적으로 방출시켰다. 용출액을 1시간 45분동안 실온에서 정치시켰고 그 다음 진공에서 농축시켰다. 시아노프로필 컬럼(Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세토니트릴/

TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 반응혼합물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물(3.9mg, 26%)을 분리하였고, 그리고 MALDI-MS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3723±3 이었다. 결과의 분자량은 또한 3722±3 amu (이론치 3723 amu) 이다.

실시에 44

#### N<sup>a</sup>-옥타데카노일-Glu(ONSu)-OBu<sup>t</sup>의 합성.

H-Glu(OH)-OBu<sup>t</sup>(2.82g, 13.9 mmol), DMF(370ml) 및 EDPA(1.79g, 13.9mmol)의 현탁액에 DMF(60ml)중의 Ste-ONSu(5.3g, 13.9mmol)의 용액을 적하해 첨가하였다. 디클로로메탄(35ml)을 첨가하였고, 그리고 반응혼합물을 실온에서 24시간동안 교반시켰고 그 다음 진공에서 농축시켰다. 10% 수성 구연산(330ml)과 에틸 초산염(200ml) 사이에 잔기를 분할시켰고, 상을 분리시켰다. 유기상을 진공에서 농축시켰고 그리고 잔기를 DMF (60ml)에 용해시켰다. 결과용액을 0℃로 유지된 10% 구연산 수용액(400ml)에 적하해 첨가하였다. 침전화합물을 수집하였고 냉수로 세척하였으며 진공 건조오븐에서 건조시켰다. 건조화합물을 DMF(40ml)에 용해시켰고 HONSu(1.63g, 14.2mmol)을 첨가하였다. 디클로로메탄(51ml)중의 DCC(2.66g, 12.9mmol) 용액을 결과혼합물에 첨가하였다. 반응혼합물을 실온에서 64시간동안 교반시켰고, 그리고 침전화합물을 걸러냈다. 표제화합물(4.96g, 68%)을 생성하기 위해 n-헵탄/2-프로판올로부터 침전물을 재결정시켰다.

실시에 45

#### Arg<sup>26,34</sup>-Lys<sup>38</sup>-(N<sup>a</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>a</sup>-옥타데카노일)))-GLP-1(7-38)-OH의 합성.

Arg<sup>26,34</sup>-GLP-1(7-38)-OH (28mg, 7.9μmol), EDPA(28.6mg, 221.5μmol), NMP(1.96ml) 및 물(1.96ml)의 혼합물을 실온에서 5분동안 부드럽게 흔들었다. NMP(448μl)중의 실시에 44에 기술한대로 제조된 N<sup>a</sup>-옥타데카노일-Glu(ONSu)-OBu<sup>t</sup>(17.93g, 31.6μmol) 용액을 결과 혼합물에 첨가하였고, 반응혼합물을 실온에서 2시간동안 부드럽게 흔들었다. 50% 수성 에탄올(1.3ml)중의 글리신(13.1mg, 174μmol) 용액을 첨가해 반응을 급냉시켰다. 0.5% 암모늄-초산염(120ml) 수용액을 첨가하였고, 그리고 결과 혼합물을 2개의 동등한 부분으로 나누었다. 각 부분을 Varian 5g C8 Mega Bond Elut 카트리지에서 용출시켰고, 고정화합물을 5% 수성 아세트니트릴(25ml)로 세척하였으며, 그리고 용출 TFA(25ml)로 카트리지에서 최종적으로 방출시켰다. 조합된 용출액을 실온에서 1시간 25분동안 정치시켰고 그 다음 진공에서 농축시켰다. 시아노프로필 컬럼(Zorbax 300SB-CN) 및 표준 아세트니트릴/TFA 시스템을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔여물을 정제하였다. 컬럼을 65℃로 가열하였고 아세트니트릴 그레디언트는 60분에서 0-100%였다. 표제화합물 (3.6mg, 11%)을 분리하였고, 그리고 MALDI-MS에 의해 생성물을 분석하였다. 양성자가 첨가된 분자이온에 대한 m/z 값은 3940±3 이었다. 결과의 분자량은 또한 3939 ±3 amu (이론치 3937 amu) 이다.

### 생물학적 연구결과

#### 피하 투여후에 GLP-1 유도체의 연장

본 발명의 많은 GLP-1 유도체의 연장은 하기 기술된 방법을 이용해 건강한 돼지에게 피하 투여후에 플라즈마에서 그것의 농도를 모니터링 함으로써 결정되었다. 피하 투여후에 플라즈마에서 GLP-1(7-37)의 농도를 또한 비교하였다. 결과는 표 1에 나타나있다. 본 발명의 다른 GLP-1 유도체의 연장은 동일한 방법으로 결정될수있다.

실험초기에 돼지(50% 듀록, 25% 요크셔, 25% 테니쉬 랜드레이스, 대략 40kg)를 결식시켰다. 50μM 등장액(5 mM 인산염, pH 7.4, 0.02% 트윈-20(머크), 45mg/ml 만니톨(발열성 물질없음, 노보 노르디스크)에 kg 체중당 시험화합물 0.5nmol을 각 돼지에게 투여하였다. 혈액시료를 표 1에 나타난 시간에서 비나 주굴라리스 카테터(vena jugularis catheter)로부터 빨아들였다. 혈액시료 1.5ml을 0.18M EDTA, 1500KIE/ml 아프로티닌(노보 노르디스크) 그리고 3% 바시트라신(시그마), pH 7.4 용액의 175μl를 함유하는 차가운 유리관안에 쏟아부었다. 시료를 30분내에 5-6000\*g 에서 10분동안 원심분리시켰다. 온도는 4℃로 유지시켰다. 상층액을 피펫팅해서 다른 유리관에 옮겼고 사용할때까지 -20℃로 유지시켰다.

GLP-1(7-37)의 N-말단지역에 특이적인 단일클론 항체를 이용한 RIA에 의해 펩티드의 플라즈마 농도를 결정하였다. 교차반응율은 GLP-1(1-37) 및 GLP-1(8-36)아미드와 함께 1%보다 적었고 그리고 GLP-1(9-37), GLP-1(10-36)아미드 및 GLP-1(11-36)아미드와 함께 0.1%보다 컸다. 전 절차는 4℃에서 수행하였다.

다음처럼 분석을 수행하였다: 플라즈마 100μl를 96% 에탄올 271μl와 혼합하였고, 볼텍스 믹서를 이용해 혼합시켰으며 30분동안 2600\*g에서 원심분리시켰다. 상층액을 미니숍(minisorp) 튜브안으로 따랐고 완전히 증발시켰다(Savant Speedvac AS290). 80 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.1% HSA(Orpha 20/21, Behring), 10 mM EDTA, 0.6 mM 티오머살(thiomersal)(시그마), pH 7.5로 구성되는 분석 완충용액에 증발잔기를 재구성하였다. 그들이 예상하는 적당한 부피로 시료를 재구성하였고, 그리고 30분동안 재구성되게 하였다. 40 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.1% HSA, 0.6% mM 티오머살, pH 7.5를 함유하는 희석 완충용액에 항체용액 100μl를 300μl 시료에 첨가하였다. 완충용액 300μl를 100μl 희석 완충용액과 혼합시켜 비특이적인 시료를 제조하였다. 각각의 표준물을 냉동건조된 저장용액으로부터 제조하였고, 300μl 분석 완충용액에 용해시켰다. 72시간동안 상기 기술한 항체와함께 모든 시료를 미니숍 튜브에서 예비 배양시켰다. 6-7000 CPM을 함유하는 희석 완충용액에 트레이서(tracer) 200μl를 첨가하였고 시료를 48시간동안 혼합 및 배양시켰다. 헤파린-안정된 소 플라즈마의 리터당 200ml의 현탁액 1.5ml 그리고 40 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.6 mM 티오머살, pH 7.5에 활성탄소(머크)의 리터당 18g을 각 튜브에 첨가하였다. 현탁액은 사용전에 혼합해서 4℃에서 2시간동안 정치시켰다. 모든 시료를 4℃에서 1시간동안 배양하였고 그 다음 25분동안 3400\*g에서 원심분리하였다.

원심분리후 즉시, 상층액을 따라내었고 그리고 γ-계수기에서 집계하였다. 시료에서 농도는 각 표준곡선으로부터 계산하였다.

각 화합물(n=2)에 대한 최대농도의 %로 계산된 다음의 플라즈마 농도가 알려졌다.

[표 1]

시험 화합물*)	피하 투여후에 시간								
	0.75	1	2	4	6	8	10	12	24
GLP-1(7-37)		100	9	1					
실시예 25	73	92	100	98	82	24	16	16	16
실시예 17	76	71	91	100	84	68	30		9
실시예 43		39	71	93	100	91	59	50	17
실시예 37		26	38	97	100	71	81	80	45
실시예 11	24	47	59	71	100	94	100		94
실시예 12	36	54	65	94	80	100	85		93
실시예 32	55	53	90	83	88	70	98	100	100
실시예 14	18	25	32	47	98	83	97		100
실시예 13	15	22	38	59	97	85	100		76
실시예 38	60	53	100	66	48	39	25	29	0
실시예 39	38	100	70	47	33	33	18	27	14
실시예 40	47	19	50	100	51	56	34	14	0
실시예 34	19	32	44	84	59	66	83	84	100

\*) 시험화합물은 주어진 번호를 갖는 실시예의 표제화합물이다.

표 1에 나타난대로, 본 발명의 유도체 GLP-1은 GLP-1(7-37)과 비교해 지속적인 작용 프로파일을 갖고 그리고 GLP-1(7-37)보다 플라즈마에 훨씬 더 영구적(persistent)하다. 플라즈마에서 피크농도가 달성하는 시간은 특정 선택된 GLP-1 유도체에 따라, 광범위한 범위내에서 변한다.

클론된 인간 GLP-1 수용체를 발현하는 세포주에서 cAMP 형성의 자극

GLP-1 유도체의 효능을 나타내기 위해, 클로된 인간 GLP-1 수용체를 발현하는 세포주에서 cAMP의 형성을 자극하는 그들의 능력을 시험하였다.

EC50을 용량반응 곡선(curve)에서 계산하였다.

인간 췌장 GLP-1 수용체를 발현하는 어린 햄스터 신장(BHK) 세포를 사용하였다(Knudsen 및 Pridal, 1996, Eur.J.Pharm. 318, 429-435). 완충용액(10 mmol/l Tris-HCL 및 30 mmol/l NaCl pH 7.4, 이외에도 1 mmol/l 디티오프레이톨, 5 mg/l 루펜틴(시그마, 세인트.루이스, MO, 미국), 5 mg/l 펩스타틴(시그마, 세인트.루이스, MO, 미국), 100 mg/l 바시트라신(시그마, 세인트.루이스, MO, 미국), 그리고 16 mg/l 아프로티닌(노보 노르디스크 A/S, 벅스베르드, 덴마크)을 함유함)에서 균질화시켜 원형질막을 제조하였다(Adelhorst et al, 1994, J.Biol. Chem. 269, 6275). 41 w/v%의 층의 정상에 균질액을 원심분리하였다. 두개의 층사이에 흰띠를 완충용액에서 희석시켰고 원심분리하였다.

원형질막을 사용할때까지 -80℃에서 저장하였다.

총부피 140μl에서 96-웰 마이크로타이터 플레이트에서 분석을 수행하였다. 사용된 완충용액은 1 mmol/l EGTA, 1.5 mmol/l MgSO<sub>4</sub>, 1.7 mmol/l ATP, 20 mM GTP, 2 mmol/l 3-이소부틸-1-메틸잔신, 0.01% 트윈-20 및 0.1% 인간 혈청 알부민(Reinst, Behringwerke AG, Marburg, 독일)이 첨가된 50 mmol/l Tris-HCl, pH 7.4였다. 촉진활성에 대해 시험된 화합물을 용해시켰고 완충용액에 희석시켰으며, 멤브레인 제조에 첨가하였고 그리고 혼합물을 37℃에서 2시간동안 배양하였다. 0.05 mol/l HCl의 25μl를 첨가해 반응을 정지시켰다. 신틸레이션 프락시미티(scintillation proximity) 분석(RPA 538, Amersham, UK)에 의해 cAMP를 분석하기 전에 시료를 10배 희석시켰다. 다음의 결과가 밝혀졌다.

시험 화합물*)	EC <sub>50</sub> , pM	시험 화합물*)	EC <sub>50</sub> , pM
GLP-1(7-37)	61	실시예 31	96
실시예 45	120	실시예 30	41
실시예 43	24	실시예 26	8.8
실시예 40	55	실시예 25	99
실시예 39	5.1	실시예 19	79
실시예 38	54	실시예 16	3.5
실시예 37	60		

\*) 시험화합물은 매겨진 번호를 갖는 실시예의 표제화합물이다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)의 유도체로서, 유도체는 CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-(n은 4 내지 38), HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO-(m은 4 내지 38) 또는 리토콜로일로부터 선택되는 단 하나의 친유성 치환기를 갖고, 친유성 치환기는 N-말단 또는 C-말단 아미노산 잔기가 아닌 아미노산 잔기에 부착되는 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 2.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)의 유도체로서, 유도체는 CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-(n은 4 내지 38), HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO-(m은 4 내지 38) 또는 리토콜로일로부터 선택되는 단지 두 개의 친유성 치환기를 갖고, 친유성 치환기 중 하나는 N-말단 또는 C-말단 아미노산 잔기가 아닌 아미노산 잔기에 부착되는 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 3.

제 2 항에 있어서 친유성 치환기 중의 하나는 C-말단 아미노산 잔기에 선택적으로 스페이서를 통해 부착되고 나머지 하나는 N-말단 또는 C-말단 아미노산 잔기가 아닌 아미노산 잔기에 선택적으로 스페이서를 통해 부착되는 것을 특징으로 하는 유도체.

#### 청구항 4.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)의 유도체로서, 유도체는 CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-(n은 4 내지 38), HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO-(m은 4 내지 38) 또는 리토콜로일로부터 선택되는 단지 두 개의 친유성 치환기를 갖고, 친유성 치환기는 N-말단 또는 C-말단 아미노산 잔기가 아닌 아미노산 잔기에 부착되는 것을 특징으로 하는 유도체.

#### 청구항 5.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)의 유사체의 유도체로서, 유사체는 Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-C) (C는 38 내지 45)이고; 유도체는 CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-(n은 4 내지 38), HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO-(m은 4 내지 38) 또는 리토콜로일로부터 선택되는 단 하나의 친유성 치환기를 갖고, 친유성 치환기는 C-말단 아미노산 잔기에 부착되는 것을 특징으로 하는 유도체.

#### 청구항 6.

Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)의 유사체의 유도체로서, 유사체는 Arg<sup>34</sup>GLP-1(A-B)이며, 여기서 A는 1부터 7까지의 정수이며 B는 38부터 45까지의 정수이고; 유도체는 C-말단 아미노산 잔기에 부착된, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO-(n은 4 내지 38), HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO-(m은 4 내지 38) 또는 리토콜로일로부터 선택되는 하나의 친유성 치환기를 갖는 것을 특징으로 하는 유도체.

#### 청구항 7.

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서, Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)의 유사체는 Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(7-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>-GLP-1(7-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>-GLP-1(7-40); Arg<sup>34</sup>Lys<sup>36</sup>-GLP-1(7-37); Arg<sup>34</sup>Lys<sup>40</sup>-GLP-1(7-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,39</sup>-GLP-1(7-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,40</sup>-GLP-1(7-40); Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>-GLP-1(7-39); Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>-GLP-1(7-40); Gly<sup>8</sup>Arg<sup>34</sup>Lys<sup>40</sup>-GLP-1(7-40); Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,39</sup>-GLP-1(7-39) 및 Gly<sup>8</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,40</sup>-GLP-1(7-40)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 유도체.

#### 청구항 8.

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서, Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)의 유사체는:

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(7-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(7-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(7-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(7-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(7-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(7-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(7-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(7-45); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(1-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(1-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(1-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(1-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(1-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(1-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(1-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(1-45); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(2-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(2-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(2-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(2-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(2-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(2-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(2-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(2-45); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(3-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(3-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(3-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(3-41);

Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(3-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(3-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(3-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(3-45); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(4-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(4-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(4-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(4-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(4-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(4-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(4-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(4-45); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(5-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(5-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(5-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(5-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(5-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(5-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(5-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(5-45); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(6-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(6-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>40</sup>GLP-1(6-40); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>41</sup>GLP-1(6-41); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>42</sup>GLP-1(6-42); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>43</sup>GLP-1(6-43); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>44</sup>GLP-1(6-44); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>45</sup>GLP-1(6-45); Arg<sup>26</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(1-38); Arg<sup>34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(1-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,38</sup>GLP-1(1-38); Arg<sup>34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(7-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,38</sup>GLP-1(7-38); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>GLP-1(7-38); Arg<sup>34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(1-39); Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,39</sup>GLP-1(1-39); Arg<sup>34</sup>Lys<sup>39</sup>GLP-1(7-39) 및 Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>36,39</sup>GLP-1(7-39)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 유도체.

## 청구항 9.

제 1 항 내지 제 6 항 중의 어느 한 항에 있어서, 친유성 치환기는 8부터 25개의 탄소원자를 포함하는 것을 특징으로 하는 유도체.

## 청구항 10.

제 1 항 내지 제 6 항 중의 어느 한 항에 있어서, 친유성 치환기는 친유성 치환기의 카르복실기가 아미노산 잔기의 아미노기와 아미드 결합을 형성하는 식으로 아미노산 잔기에 부착되는 것을 특징으로 하는 유도체.

## 청구항 11.

제 1 항 내지 제 6 항 중의 어느 한 항에 있어서, 친유성 치환기는 스페이서에 의해 아미노산 잔기에 부착되는 것을 특징으로 하는 유도체.

## 청구항 12.

제 11 항에 있어서, 스페이서는 Cys를 제외한 아미노산 잔기, 또는 Gly-Lys 같은 디펩티드인 것을 특징으로 하는 유도체.

## 청구항 13.

제 12 항에 있어서, 아미노산 잔기의 카르복실기는 Lys의 아미노기 또는 Lys 잔기를 함유하는 디펩티드와 아미드 결합을 형성하고, 그리고 Lys 스페이서의 다른 아미노기 또는 Lys 잔기를 함유하는 디펩티드 스페이서는 친유성 치환기의 카르복실기와 아미드 결합을 형성하는 것을 특징으로 하는 유도체.

## 청구항 14.

제 12 항에 있어서, 펩티드의 아미노기는 아미노산 잔기 또는 디펩티드 스페이서의 카르복실기와 아미드 결합을 형성하며, 그리고 아미노산 잔기 또는 디펩티드 스페이서의 아미노기는 친유성 치환기의 카르복실기와 아미드 결합을 형성하는 것을 특징으로 하는 유도체.



### 청구항 15.

제 1 항 내지 제 6 항 중의 어느 한 항에 있어서, 아실기는  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$  ( $n$ 은 4 내지 38)를 포함하는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 16.

제 1 항 내지 제 6 항 중의 어느 한 항에 있어서, 아실기는  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$  및  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}-$ 를 포함하는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 17.

제 1 항 내지 제 6 항 중의 어느 한 항에 있어서, 아실기는  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_m\text{CO}-$  ( $m$ 은 4부터 38까지)를 포함하는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 유도체

### 청구항 18.

제 1 항 내지 제 6 항 중의 어느 한 항에 있어서, 아실기는  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ ,  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ ,  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$ ,  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$  및  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}-$ 를 포함하는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 19.

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서, 유사체는 다음:

$\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}\text{-GLP-1(7-36)}$ ;  $\text{Lys}^{26}\text{-GLP-1(7-37)}$ ;  $\text{Lys}^{34}\text{-GLP-1(7-37)}$ ;  $\text{Lys}^{26,34}\text{-GLP-1(7-37)}$ ;  $\text{Lys}^{26}\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-37)}$ ;  $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}\text{-GLP-1(7-37)}$ ;  $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}\text{-GLP-1(7-37)}$ ;  $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}\text{-GLP-1(7-38)}$ ;  $\text{Glu}^{22,23,30}\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}\text{-GLP-1(7-38)}$ ;  $\text{Glu}^{23,26}\text{Arg}^{34}\text{Lys}^{38}\text{-GLP-1(7-38)}$ ; 및  $\text{Arg}^{18,23,26,30,34}\text{Lys}^{38}\text{-GLP-1(7-38)}$ 으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 20.

제 1 항에 있어서,  $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-테트라테카노일})\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1(7-37)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 21.

제 4 항에 있어서,  $\text{Lys}^{26,34}\text{비스}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-37)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 22.

제 6 항에 있어서,  $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\omega\text{-카르복시노나데카노일)})\text{-GLP-1(7-38)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 23.

제 1 항에 있어서,  $\text{Arg}^{34}\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}-(\omega\text{-카르복시노나데카노일}))\text{-GLP-1(7-37)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 24.

제 1 항에 있어서,  $\text{Arg}^{34}\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}-(\omega\text{-카르복시헵타데카노일}))\text{-GLP-1(7-37)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 25.

제 6 항에 있어서,  $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}-(\omega\text{-카르복시헵타데카노일}))\text{-GLP-1(7-38)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 26.

제 6 항에 있어서,  $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}-(\omega\text{-카르복시운데카노일}))\text{-GLP-1(7-38)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 27.

제 4 항에 있어서,  $\text{Lys}^{26,34}\text{비스}(\text{N}^{\epsilon}-(\omega\text{-카르복시운데카노일}))\text{-GLP-1(7-37)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 28.

제 1 항에 있어서,  $\text{Arg}^{34}\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}-(\omega\text{-카르복시운데카노일}))\text{-GLP-1(7-37)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 29.

제 1 항에 있어서,  $\text{Arg}^{34}\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}-(\omega\text{-카르복시헵타노일}))\text{-GLP-1(7-37)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 30.

제 6 항에 있어서,  $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}-(\omega\text{-카르복시헵타노일}))\text{-GLP-1(7-38)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 31.

제 4 항에 있어서,  $\text{Lys}^{26,34}\text{비스}(\text{N}^{\epsilon}-(\omega\text{-카르복시헵타노일}))\text{-GLP-1(7-37)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 32.

제 1 항에 있어서, Arg<sup>34</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시펜타데카노일))-GLP-1(7-37)인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 33.

제 1 항에 있어서, Arg<sup>34</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-리토콜일)-GLP-1(7-37)인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 34.

제 6 항에 있어서, Glu<sup>22,23,30</sup>Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>α</sup>-테트라데카노일)))-GLP-1(7-38)인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 35.

제 6 항에 있어서, Glu<sup>23,26</sup>Arg<sup>34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>α</sup>-테트라데카노일)))-GLP-1(7-38)인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 36.

제 4 항에 있어서, Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시트리데카노일))-GLP-1(7-37)인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 37.

제 4 항에 있어서, Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>α</sup>-테트라데카노일)))-GLP-1(7-37)인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 38.

제 6 항에 있어서, Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(ω-카르복시펜타데카노일))-GLP-1(7-38)인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 39.

제 4 항에 있어서, Lys<sup>26,34</sup>-비스(N<sup>ε</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>α</sup>-헥사데카노일)))-GLP-1(7-37)인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 40.

제 1 항에 있어서, Arg<sup>34</sup>Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>α</sup>-헥사데카노일)))-GLP-1(7-37)인 것을 특징으로 하는 유도체.

### 청구항 41.

제 6 항에 있어서, Arg<sup>26,34</sup>Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(γ-글루타밀(N<sup>α</sup>-테트라데카노일)))-GLP-1(7-38)인 것을 특징으로 하는 유도체.

#### 청구항 42.

제 6 항에 있어서,  $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}-(\omega\text{-카르복시펜타데카노일}))\text{-GLP-1(7-38)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

#### 청구항 43.

제 6 항에 있어서,  $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}-(\gamma\text{-글루타밀}(\text{N}^{\alpha}\text{-헥사데카노일}))\text{-GLP-1(7-38)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

#### 청구항 44.

제 6 항에 있어서,  $\text{Arg}^{18,23,26,30,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-헥사데카노일})\text{-GLP-1(7-38)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

#### 청구항 45.

제 6 항에 있어서,  $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}-(\omega\text{-카르복시트리데카노일}))\text{-GLP-1(7-38)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

#### 청구항 46.

제 1 항에 있어서,  $\text{Arg}^{34}\text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}-(\gamma\text{-글루타밀}(\text{N}^{\alpha}\text{-테트라데카노일}))\text{-GLP-1(7-37)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

#### 청구항 47.

제 6 항에 있어서,  $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}-(\gamma\text{-글루타밀}(\text{N}^{\alpha}\text{-옥타데카노일}))\text{-GLP-1(7-38)}$ 인 것을 특징으로 하는 유도체.

#### 청구항 48.

제 1 항 내지 제 6 항 및 제 20 항 내지 제 45 항 중의 어느 한 항의 유도체 및 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는, 비인슐린 의존성 진성당뇨병, 인슐린 의존성 진성당뇨병 또는 비만을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 49.

제 1 항 내지 제 6 항 및 제 20 항 내지 제 45 항 중의 어느 한 항의 유도체를 사용하는 것을 포함하는, 비인슐린 의존성 진성당뇨병을 치료하기 위한 약제를 제조하는 방법.

#### 청구항 50.

제 1 항 내지 제 6 항 및 제 20 항 내지 제 45 항 중의 어느 한 항의 유도체를 사용하는 것을 포함하는, 인슐린 의존성 진성당뇨병을 치료하기 위한 약제를 제조하는 방법.

**청구항 51.**

제 1 항 내지 제 6 항 및 제 20 항 내지 제 45 항 중의 어느 한 항의 유도체를 사용하는 것을 포함하는, 비만을 치료하기 위한 약제를 제조하는 방법.

**청구항 52.**

삭제

**청구항 53.**

삭제

**청구항 54.**

삭제

**청구항 55.**

삭제

**청구항 56.**

삭제

**청구항 57.**

삭제

**청구항 58.**

삭제

**청구항 59.**

삭제

**청구항 60.**

삭제

**청구항 61.**

삭제

**청구항 62.**

삭제

**청구항 63.**

삭제

**청구항 64.**

삭제

**청구항 65.**

삭제

**청구항 66.**

삭제

청구항 67.

삭제

청구항 68.

삭제

청구항 69.

삭제

청구항 70.

삭제

청구항 71.

삭제

청구항 72.

삭제

청구항 73.

삭제

청구항 74.

삭제