



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 38/26 (2018.08); A61K 38/28 (2018.08); C07K 14/605 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2015146600, 22.04.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
22.04.2014

Дата регистрации:  
26.03.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

18.04.2013 EP 13164272.0;

23.04.2013 US 61/814,969;

11.12.2013 EP 13196656.6

(43) Дата публикации заявки: 24.05.2017 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 26.03.2019 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 18.11.2015

(86) Заявка РСТ:  
EP 2014/058084 (22.04.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/170496 (23.10.2014)

Адрес для переписки:  
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-  
ПАТЕНТ", М.В. Хмара

(72) Автор(ы):

СЕНСФУСС Ульрих (DK),

КРУСЕ Томас (DK),

ЛАУ Еспер Ф. (DK)

(73) Патентообладатель(и):

НОВО НОРДИСК А/С (DK)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO 2011117415 A1, 29.09.2011. WO  
2013041678 A1, 28.03.2013. MIN CHO Y. et al.,  
Targeting the glucagon receptor family for  
diabetes and obesity therapy, PHARM&THER.,  
2012, v. 135, n. 3, p. 247-278. WO 2010016940  
A2, 11.02.2010. WO 2009030738 A1, 12.03.2009.  
WO 2011119657 A1, 29.09.2011. RU 2434019  
C2, 20.11.2011.

(54) СТАБИЛЬНЫЕ СОВМЕСТНЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО  
ПЕПТИДА-1/ГЛЮКАГОНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии, конкретно к новому агонисту рецептора GLP-1/глюкагона, и может быть использовано в медицине. Агонист по настоящему изобретению представлен производным глюкагона, включающим ряд аминокислотных замен и в структуру которого дополнительно ввели липофильную группировку и по меньшей

мере 3 отрицательно заряженные группировки. В сравнении с известными аналогами производное глюкагона по настоящему изобретению обладает повышенной стабильностью и увеличенным временем полувыведения из организма. 4 н. и 12 з.п. ф-лы, 80 пр., 6 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 38/26 (2018.08); A61K 38/28 (2018.08); C07K 14/605 (2018.08)*(21)(22) Application: **2015146600, 22.04.2014**(24) Effective date for property rights:  
**22.04.2014**Registration date:  
**26.03.2019**

Priority:

(30) Convention priority:  
**18.04.2013 EP 13164272.0;**  
**23.04.2013 US 61/814,969;**  
**11.12.2013 EP 13196656.6**(43) Application published: **24.05.2017** Bull. № 15(45) Date of publication: **26.03.2019** Bull. № 9(85) Commencement of national phase: **18.11.2015**(86) PCT application:  
**EP 2014/058084 (22.04.2014)**(87) PCT publication:  
**WO 2014/170496 (23.10.2014)**

Mail address:

**197101, Sankt-Peterburg, a/ya 128, "ARS-  
PATENT", M.V. Khmara**

(72) Inventor(s):

**SENSFUSS Ulrikh (DK),  
KRUSE Tomas (DK),  
LAU Esper F. (DK)**

(73) Proprietor(s):

**NOVO NORDISK A/S (DK)**(54) **STABLE PROTRACTED GLP-1/GLUCAGON RECEPTOR CO-ANTAGONISTS FOR MEDICAL USE**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to a new GLP-1/  
glucagon receptor agonist, and can be used in medicine.  
Said agonist of the present invention is represented by  
a derivative of glucagon including a number of amino  
acid substitutions and in the structure of which an  
additional lipophilic group and at least 3 negatively

charged groups are introduced.

EFFECT: in comparison with the known analogues,  
the glucagon derivative of the present invention has an  
increased stability and an increased half-washout period  
from the body.

16 cl, 80 ex, 6 tbl

## Область изобретения

Изобретение относится к новым стабильным совместным агонистам рецептора GLP-1/глюкагона пролонгированного действия, к применению указанных пептидов в терапии, к способам лечения, включающим введение указанных пептидов пациентам, а также к

### Список последовательностей

Список последовательностей, созданный 17 апреля 2013 года, содержит 3390 байтов и включен в данный документ посредством ссылки.

### Уровень техники

Заболееваемость ожирением достигла масштабов эпидемии в западном мире, а в последнее время также и в развивающихся странах. Ожирение связано со значимыми сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа. В настоящее время единственным способом лечения, который устраняет ожирение с высокой эффективностью, является бариатрическая хирургия, но это лечение является дорогостоящим и рискованным. Фармакологические вмешательства, как правило, менее эффективны и связаны с побочными эффектами. Следовательно, существует очевидная необходимость в более эффективном фармакологическом вмешательстве с меньшим числом побочных эффектов и удобным введением.

Многочисленные желудочно-кишечные пептидные гормоны, предположительно, участвуют в регуляции потребления пищи, будучи либо анорексигенными (например, CCK, GLP-1, PYY, секретин), либо орексигенными (например, грелин) [Moran TH: Gut peptides in the control of food intake; Int. J. Obes. (Lond). 2009 33 S7-10]. Недавно было показано, что оксинтомодулин, продукт гена проглюкагона в кишечных L-клетках, вызывает чувство насыщения и снижает массу тела как у грызунов, так и у людей [Cohen MA et al: Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans; J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003 88 4696-4701; Dakin CL et al: Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat; Endocrinology 2001 142 4244-4250]. Оксинтомодулин является двойным агонистом, активирующим рецепторы как GLP-1, так и глюкагона, хотя и с меньшей активностью, чем GLP-1 и глюкагон, соответственно. Ранее предполагали, что анорексигенный эффект оксинтомодулина опосредуется рецептором GLP-1, но многочисленные более поздние исследования показали участие глюкагона поджелудочной железы в контроле массы тела. Две недавних работы якобы указали глюкагон в качестве привлекательной мишени и продемонстрировали силу одновременного нацеливания на рецептор GLP-1/глюкагона, конструируя двойные агонисты и сравнивая эффект снижения массы тела на нокаутных моделях [Pocai et al; Glucagon-Like Peptide 1/Glucagon Receptor Dual Agonism Reverses Obesity in Mice; Diabetes, 2009, 58, 2258-2266; Day et al; A new GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents; Nat. Chem. Biol., 2009, 5, 749-757].

Один физиологический эффект глюкагона заключается в повышении уровня глюкозы в крови в условиях гипогликемии путем стимуляции гликогенолиза и глюконеогенеза. Тем не менее, острое влияние глюкагона на уровень глюкозы в крови, по-видимому, является очень умеренным, когда глюкагон вводится почти в физиологических уровнях [Sherwin RS et al: Hyperglucagonemia and blood glucose regulation in normal, obese and diabetic subjects; N. Engl. J. Med. 1976, 294, 455-461]. Также было показано, что активация рецептора глюкагона повышает расход энергии и уменьшает потребление пищи как у грызунов, так и у людей [Habegger KM et al: The metabolic actions of glucagon revisited; Nat. Rev. Endocrinol. 2010 6 689-697], и эти эффекты у грызунов являются надежными и постоянными. Риск повышенных уровней глюкозы в крови из-за глюкагонового

агонизма могут противодействовать соответствующие уровни GLP-1-агонизма. Совместный GLP-1/glucR-агонист со сбалансированным действием на два рецептора может привести к улучшенной потере массы тела по сравнению с чистым GLP-1-агонистом без нарушения толерантности к глюкозе. Тем не менее, в разработке такого совместного агониста для фармацевтического продукта существует несколько препятствий, которые относятся к периоду полужизни, стабильности, растворимости и рецепторной активности. Например, если глюкагон используется в качестве отправной точки для такого совместного агониста, то активность GLP-1-рецептора должна быть установлена без нарушения активности рецептора глюкагона. Кроме того, поскольку глюкагон по своей природе нерастворим при нейтральном pH, он химически и физически нестабилен, и его период полужизни *in vivo* составляет всего лишь несколько минут.

В данной области известно несколько патентных заявок, раскрывающих различные совместные агонисты рецептора GLP-1/глюкагона, например, WO 2008/101017, WO 2010/070255, WO 2012/150503 и WO 2012/169798.

В целом, есть несколько препятствий в разработке такого совместного агониста в фармацевтических продуктах, в частности:

i) Рецепторная активность - Соотношение активности и/или аффинности связывания совместного агониста с рецептором глюкагона и GLP-1 должно быть сбалансировано, чтобы способствовать надежному снижению массы тела, не ставя под угрозу глюкозный баланс;

ii) Пролонгированный профиль действия, т.е. период полужизни *in vivo*, который позволяет вводить дозу, например, один раз в день или один раз в неделю; и

iii) Приемлемая растворимость, химическая и физическая стабильность.

При использовании глюкагона в качестве отправной точки для такого совместного агониста активность и/или аффинность к рецептору GLP-1 должна быть установлена без нарушения глюкагоновой активности. Нативный глюкагон по природе нерастворим при нейтральном pH, химически и физически неустойчив, и его период полужизни *in vivo* составляет только несколько минут.

Сущность изобретения

Изобретение относится к новым стабильным совместным агонистам рецепторов GLP-1/глюкагона пролонгированного действия (также называемым в данном документе "пептидами" или "производными", в частности, называемым в данном документе "производными глюкагона"), к применению указанных пептидов в терапии, к способам лечения, включающим введение указанных пептидов пациентам, а также к применению указанных пептидов в производстве лекарственных средств для применения в медицине, в том числе в лечении сахарного диабета, ожирения и связанных с ними заболеваний и состояний.

В первом воплощении данное изобретение относится к производному глюкагона, содержащему аминокислотную последовательность формулы I (соответствующую SEQ ID NO 4 и SEQ ID NO 5):

His-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X<sub>10</sub>-Ser-X<sub>12</sub>-Tyr-Leu-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub>-X<sub>18</sub>-Ala-X<sub>20</sub>-

X<sub>21</sub>-Phe-Val-X<sub>24</sub>-Trp-Leu-X<sub>27</sub>-X<sub>28</sub>-X<sub>29</sub>-X<sub>30</sub> [I],

где

X<sub>2</sub> представляет собой Aib, Acb или Aspr;

X<sub>3</sub> представляет собой Gln или His;

X<sub>10</sub> представляет собой Leu, Ile или Val;

X<sub>12</sub> представляет собой Lys или Arg;



X<sub>15</sub> представляет собой Asp или Glu;

X<sub>16</sub> представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib, Ile, Val или Lys;

X<sub>17</sub> представляет собой Arg или Lys;

5 X<sub>18</sub> представляет собой Arg, Ala или Lys;

X<sub>20</sub> представляет собой Gln, Arg, Glu, Aib или Lys;

X<sub>21</sub> представляет собой Asp, Glu, Ser или Lys;

X<sub>24</sub> представляет собой Gln, Ala, Arg, Glu, Aib или Lys;

10 X<sub>27</sub> представляет собой Met, Leu или Val;

X<sub>28</sub> представляет собой Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys;

X<sub>29</sub> представляет собой Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys;

X<sub>30</sub> представляет собой Lys или X<sub>30</sub> отсутствует;

15 где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в одной или более чем одной из позиций 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30; и

где указанное производное глюкагона содержит заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, где одна из указанных отрицательно заряженных группировок находится на дистальном конце указанной липофильной группировки, и где указанный заместитель  
20 присоединен в эpsilon-позиции остатка лизина в одной из аминокислотных позиций 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 или 30; и где указанное производное глюкагона является C-концевым амидом; или к его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству.

В одном воплощении данное изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей производное глюкагона в соответствии с изобретением и, возможно, один  
25 или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В одном воплощении данное изобретение относится к промежуточному продукту в форме пептида глюкагона, содержащего C-концевой амид и любую из модификаций от а) до ррр), описанных в данном документе, по сравнению с глюкагоном (SEQ ID NO  
30 1), или к его фармацевтически приемлемой соли, амиду или сложному эфиру.

В одном воплощении данное изобретение относится к производному глюкагона данного изобретения, возможно, в сочетании с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в медицине.

Изобретение может решать другие проблемы, которые будут очевидны из описания иллюстративных воплощений.

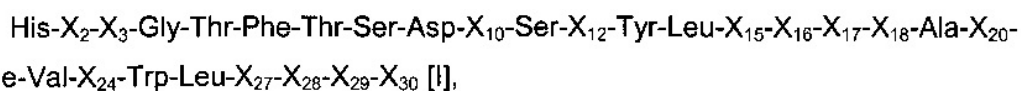
35 Подробное описание изобретения

Изобретение предусматривает новые производные глюкагона, которые являются совместными агонистами рецептора GLP-1/глюкагона, с новой аминокислотной мутацией, которая в комбинации с другими мутациями и заместителем с отрицательно  
40 заряженными группировками дает производные глюкагона, которые активируют рецепторы как GLP-1, так и глюкагона. Авторы данного изобретения обнаружили, что, например, введение лейцина в позиции 10 в аналогах с заместителем по меньшей мере с тремя отрицательными зарядами, в дополнение к другим заменам приводит к получению совместных агонистов рецептора GLP-1/глюкагона с улучшенной физической  
45 стабильностью, т.е. аналоги демонстрируют отсутствие или задержку образования фибрилл в анализе, используемом для оценки физической стабильности, и восстановление пептидов в целом улучшается. Кроме того, авторы данного изобретения неожиданно обнаружили, что производные глюкагона данного изобретения склонны к уменьшению связывания рецептора глюкагона, и в то же время часто имеют повышенное связывание

с рецептором GLP-1. Таким образом, новая мутация(и) может быть использована в качестве инструмента для регуляции соотношения между аффинностью к глюкагону и GLP-1, которое имеет решающее значение для получения нужного влияния на массу тела и для поддержания уровня глюкозы в крови.

5 Авторы данного изобретения обнаружили, что соединения согласно изобретению обладают достаточной растворимостью в воде при нейтральном рН или слабощелочном рН и улучшенной химической стабильностью, т.е. химическая деградация данных аналогов снижается. Авторы данного изобретения обнаружили, что соединения согласно изобретению обладают улучшенными фармакокинетическими свойствами, т.е. они  
10 имеют пролонгированный период полужизни *in vivo*. Кроме того, соединения согласно данному изобретению вызывают значительное снижение массы тела после подкожного введения.

Производные глюкагона согласно изобретению, в частности, можно охарактеризовать как производные глюкагона, содержащие аминокислотную  
15 последовательность формулы I (соответствующую SEQ ID NO 4 и SEQ ID NO 5):



где

20 X<sub>2</sub> представляет собой Aib, Acb или Aspr;  
X<sub>3</sub> представляет собой Gln или His;  
X<sub>10</sub> представляет собой Leu, Ile или Val;  
X<sub>12</sub> представляет собой Lys или Arg;  
X<sub>15</sub> представляет собой Asp или Glu;  
25 X<sub>16</sub> представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib, Ile, Val или Lys;  
X<sub>17</sub> представляет собой Arg или Lys;  
X<sub>18</sub> представляет собой Arg, Ala или Lys;  
X<sub>20</sub> представляет собой Gln, Arg, Glu, Aib или Lys;  
30 X<sub>21</sub> представляет собой Asp, Glu, Ser или Lys;  
X<sub>24</sub> представляет собой Gln, Ala, Arg, Glu, Aib или Lys;  
X<sub>27</sub> представляет собой Met, Leu или Val;  
X<sub>28</sub> представляет собой Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys;  
35 X<sub>29</sub> представляет собой Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys;  
X<sub>30</sub> представляет собой Lys или X<sub>30</sub> отсутствует;

где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в одной или более чем одной из позиций 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30; и где указанное производное  
40 глюкагона содержит заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, где одна из указанных отрицательно заряженных группировок находится на дистальном конце указанной липофильной группировки, и где указанный заместитель присоединен в эпсилон-позиции остатка лизина в одной из аминокислотных позиций 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 или 30; и где  
45 указанное производное глюкагона является С-концевым амидом или его фармацевтически приемлемой солью или пролекарством.

В одном воплощении производное глюкагона содержит аминокислотную последовательность формулы I (соответствующую SEQ ID NO 2 и SEQ ID NO 3):

His-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X<sub>10</sub>-Ser-X<sub>12</sub>-Tyr-Leu-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub>-X<sub>18</sub>-Ala-X<sub>20</sub>-  
X<sub>21</sub>-Phe-Val-X<sub>24</sub>-Trp-Leu-X<sub>27</sub>-X<sub>28</sub>-X<sub>29</sub>-X<sub>30</sub> [I],

где

X<sub>2</sub> представляет собой Aib, Acb или Aspr;

X<sub>3</sub> представляет собой Gln или His;

X<sub>10</sub> представляет собой Leu, Ile или Val;

X<sub>12</sub> представляет собой Lys или Arg;

X<sub>15</sub> представляет собой Asp или Glu;

X<sub>16</sub> представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib, Ile, Val или Lys;

X<sub>17</sub> представляет собой Arg или Lys;

X<sub>18</sub> представляет собой Arg, Ala или Lys;

X<sub>20</sub> представляет собой Gln, Arg, Glu, Aib или Lys;

X<sub>21</sub> представляет собой Asp, Glu или Lys;

X<sub>24</sub> представляет собой Gln, Ala, Arg, Glu, Aib или Lys;

X<sub>27</sub> представляет собой Met, Leu или Val;

X<sub>28</sub> представляет собой Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys;

X<sub>29</sub> представляет собой Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys;

X<sub>30</sub> представляет собой Lys или X<sub>30</sub> отсутствует;

где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в одной или более чем одной из позиций 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30; и где указанное производное глюкагона содержит заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, где одна из указанных отрицательно заряженных группировок находится на дистальном конце указанной липофильной группировки, и где указанный заместитель присоединен в эпсилон-позиции остатка лизина в одной из аминокислотных позиций 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 или 30; и где указанное производное глюкагона является С-концевым амидом или его фармацевтически приемлемой солью или пролекарством.

В одном воплощении данное изобретение относится к пептидам-производным глюкагона, где указанные пептиды-производные глюкагона являются совместными агонистами рецептора GLP-1/глюкагона.

Глюкагоновый пептид

Пептиды производных глюкагона согласно изобретению могут быть описаны со ссылкой на i) номер аминокислотных остатков в человеческом глюкагоне (SEQ ID NO 1), который соответствует аминокислотному остатку, который модифицирован (т.е. соответствует позиции в глюкагоне (SEQ ID NO 1)), и на ii) фактическую модификацию. Что касается нумерации позиций в глюкагоновых соединениях: в данном изобретении любая аминокислотная замена, делеция и/или добавление указаны относительно последовательностей нативного человеческого глюкагона (1-29) (SEQ ID NO 1). Аминокислотные позиции человеческого глюкагона 1-29, приведенные в данном документе, будут такими же, как аминокислотные позиции с X<sub>1</sub> по X<sub>29</sub>.

Последовательность человеческого глюкагона (1-29) представляет собой His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (SEQ ID NO 1). Глюкагон(1-30) означает человеческий глюкагон с удлинением на одну аминокислоту на С-конце, глюкагон(1-31) означает человеческий

глюкагон с удлинением на две аминокислоты на С-конце, а глюкагон(1-32) означает человеческий глюкагон с удлинением на три аминокислоты на С-конце.

Другими словами, пептид производного глюкагона представляет собой пептид глюкагона, который имеет ряд модификаций аминокислотных остатков по сравнению с человеческим глюкагоном (SEQ ID NO 1). Эти модификации могут представлять собой, независимо, одну или более чем одну аминокислотную замену, добавление и/или делецию. Например, "[Aib2, Leu10, Lys16, Arg20, Leu27, Ser28]-глюкагон-амид" обозначает глюкагон (SEQ ID NO 1), в котором аминокислота в позиции 2 была замещена на Aib, аминокислота в позиции 10 была замещена на Leu, аминокислота в позиции 16 была замещена на Lys, аминокислота в позиции 20 была замещена на Arg, аминокислота в позиции 27 была замещена на Leu, аминокислота в позиции 28 была замещена на Ser, а С-концевая карбоновая кислота была замещена на С-концевой амид.

Аналоги, "содержащие" определенные указанные изменения, могут содержать дополнительные изменения по сравнению с SEQ ID NO 1. В конкретном воплощении аналог "имеет" указанные изменения.

В одном воплощении термины "пептид" и "аналог" (в том числе, например, "пептид глюкагона", "пептидный аналог" и "аналог глюкагона") используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к аминокислотной последовательности производного глюкагона согласно изобретению.

Выражения "позиция" или "соответствующая позиция" могут быть использованы для характеристики места изменения в аминокислотной последовательности со ссылкой на глюкагон (SEQ ID NO 1). Позиция, а также число изменений легко выводятся, например, простой ручной записью и визуальным контролем.

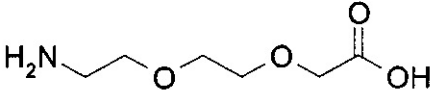
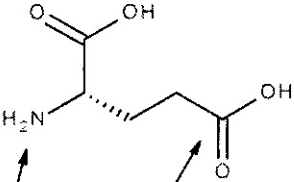
Термин "аналог глюкагона" используется в данном документе со ссылкой на последовательность глюкагона, в которой один или более чем один аминокислотный остаток нативного пептида был заменен другими аминокислотными остатками, и/или в которой один или более чем один аминокислотный остаток был удален из последовательности глюкагона, и/или в которой один или более чем один аминокислотный остаток был добавлен к пептиду. Такое добавление или удаление аминокислотных остатков может иметь место на N-конце пептида и/или на С-конце пептида. Для описания аналогов используется простая система. Формулы пептидных аналогов и их производных изображаются с использованием стандартных однобуквенных или трехбуквенных аббревиатур для аминокислот, используемых в соответствии с номенклатурой IUPAC-IUB. Термин "аналог", используемый в данном документе со ссылкой на полипептид, означает модифицированный пептид в котором один или более чем один аминокислотный остаток пептида был заменен другими аминокислотными остатками, и/или в котором один или более чем один аминокислотный остаток был удален из пептида, и/или в котором один или более чем один аминокислотный остаток был добавлен к пептиду. Такое добавление или удаление аминокислотных остатков может иметь место на N-конце пептида и/или на С-конце пептида.

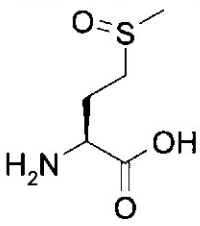
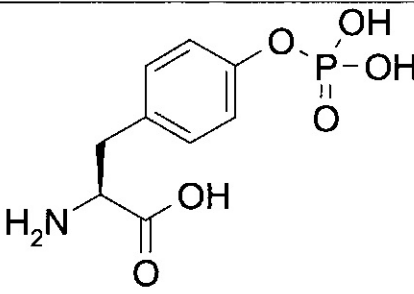
Термины "полипептид" и "пептид", используемые в данном документе, обозначают соединение, содержащее по меньшей мере пять конститутивных аминокислот, связанных пептидными связями. Конститутивные аминокислоты могут быть из группы аминокислот, закодированных генетическим кодом, и они могут быть природными аминокислотами, не закодированными генетическим кодом, а также они могут быть синтетическими аминокислотами. Природными аминокислотами, не закодированными генетическим кодом, являются, например, гидроксипролин,  $\gamma$ -карбоксиглутамат,

орнитин, фосфосерин, D-аланин и D-глутамин. Синтетические аминокислоты включают аминокислоты, произведенные посредством химического синтеза, т.е. D-изомеры аминокислот, закодированных генетическим кодом, такие как D-аланин и D-лейцин, Aib ( $\alpha$ -аминоизобутириновая кислота), Asb (1-аминоциклобутанкарбоновая кислота), Asp (1-аминоциклопропанкарбоновая кислота), Abu ( $\alpha$ -аминомасляная кислота), Glu (трет-бутилглицин),  $\beta$ -аланин, 3-аминометилбензойная кислота, антраниловая кислота.

Как видно из приведенных выше примеров, аминокислотные остатки могут быть идентифицированы по их полному имени, их однобуквенному коду и/или их трехбуквенному коду. Эти три способа полностью эквивалентны. В одном воплощении аналог пептида и их производные изображены с использованием стандартных однобуквенных или трехбуквенных кодов в соответствии с номенклатурой IUPAC-IUB. В контексте данного изобретения применяются общие правила номенклатуры пептидов на основании трехбуквенного или однобуквенного аминокислотного кода. Вкратце, центральная часть аминокислотной структуры представлена трехбуквенным кодом (например, Ala, Lys) или однобуквенным кодом (например, A, K), и предполагается L-конфигурация, если D-конфигурация не указана специально с помощью указателя "D-" с последующим трехбуквенным кодом (например, D-Ala, D-Lys). Заместитель на аминогруппе замещает один атом водорода, и его название ставится перед трехбуквенным кодом, тогда как C-концевой заместитель заменяет карбоновую гидроксигруппу, и его название идет после трехбуквенного кода. Например, "ацетил-Gly-Gly-NH<sub>2</sub>" представляет собой CH<sub>3</sub>-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH<sub>2</sub>. Если не указано иное, то аминокислоты связаны с соседними группами с помощью амидных связей, образованных на атоме азота N-2 ( $\alpha$ -азот) и атоме углерода C-1 (C=O).

Аббревиатуры аминокислот, используемые в данном контексте, имеют следующие значения:

| Аминокислота | Описание                                                                                                                                                                                 |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acb          | 1-аминоциклобутанкарбоновая кислота                                                                                                                                                      |
| Aspr         | 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота                                                                                                                                                     |
| Ado          |                                                                                                         |
| Aib          | 2-аминоизомасляная кислота                                                                                                                                                               |
| Ala          | Аланин                                                                                                                                                                                   |
| Asn          | Аспарагин                                                                                                                                                                                |
| Asp          | Аспарагиновая кислота                                                                                                                                                                    |
| Arg          | Аргинин                                                                                                                                                                                  |
| Cit          | Цитруллин                                                                                                                                                                                |
| Cys          | Цистеин                                                                                                                                                                                  |
| Gln          | Глутамин                                                                                                                                                                                 |
| Glu          | Глутаминовая кислота                                                                                                                                                                     |
| γ-Glu        | <p>II энантиомер</p>  <p>α-азот и γ-карбокси-группа из амидных связей с двумя соседними остатками</p> |
| Gly          | Глицин                                                                                                                                                                                   |
| His          | Гистидин                                                                                                                                                                                 |
| Hyp          | 4-гидроксипролин                                                                                                                                                                         |

|        |                                                                                    |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Ile    | Изолейцин                                                                          |
| Leu    | Лейцин                                                                             |
| Lys    | Лизин                                                                              |
| Met    | Метионин                                                                           |
| Met(O) |   |
| Orn    | Орнитин                                                                            |
| Phe    | Фенилаланин                                                                        |
| Pro    | Пролин                                                                             |
| Ser    | Серин                                                                              |
| Thr    | Треонин                                                                            |
| Tyr    | Тирозин                                                                            |
| p(Tyr) |  |
| Trp    | Триптофан                                                                          |
| Val    | Валин                                                                              |

Аббревиатуры аминокислот, начинающиеся с "D-" с последующим трехбуквенным кодом, например, D-Ser, D-His т.д., относятся к D-энантиомеру соответствующей аминокислоты, например, к D-серину, D-гистидину и т.д.

Термин "амид глюкагона" означает глюкагон, в котором С-концевая карбоновая кислота заменена С-концевым амидом.

Производное глюкагона может содержать аминокислотную последовательность формулы I, имеющую в целом до 15 аминокислотных отличий (также называемых в данном документе модификациями) от глюкагона (SEQ ID NO 1), например, одно или более чем одно добавление, одну или более чем одну делецию и/или одну или более чем одну замену. В одном воплощении аминокислотная последовательность формулы I включает от 3 до 15 модификаций аминокислотных остатков, например, замен или добавлений, по сравнению с глюкагоном (SEQ ID NO 1). В одном воплощении аминокислотная последовательность формулы I включает от 4 до 15 или от 5 до 15 модификаций аминокислотных остатков, например, замен или добавлений, по сравнению с глюкагоном (SEQ ID NO 1). В одном воплощении аминокислотная последовательность формулы I включает до 14, например, до 13 или до 12 модификаций аминокислотных

остатков, например, замен или добавлений, по сравнению с глюкагоном (SEQ ID NO 1). В одном воплощении аминокислотная последовательность формулы I включает до 11, например, до 10 или до 9 модификаций аминокислотных остатков, например, замен или добавлений, по сравнению с глюкагоном (SEQ ID NO 1). В одном воплощении аминокислотная последовательность формулы I включает до 8, например до 7 или до 6 модификаций аминокислотных остатков, например, замен или добавлений, по сравнению с глюкагоном (SEQ ID NO 1).

В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где

- 10 X<sub>2</sub> представляет собой Aib, Acb или Asp<sup>+</sup>;
- X<sub>3</sub> представляет собой Gln или His;
- X<sub>10</sub> представляет собой Leu;
- X<sub>12</sub> представляет собой Lys или Arg;
- 15 X<sub>15</sub> представляет собой Asp или Glu;
- X<sub>16</sub> представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib или Lys;
- X<sub>17</sub> представляет собой Arg или Lys;
- X<sub>18</sub> представляет собой Arg или Ala;
- 20 X<sub>20</sub> представляет собой Gln, Arg, Glu или Lys;
- X<sub>21</sub> представляет собой Asp, Glu или Lys;
- X<sub>24</sub> представляет собой Gln, Ala, Arg или Lys;
- X<sub>27</sub> представляет собой Met, Leu или Val;
- 25 X<sub>28</sub> представляет собой Asn, Ser или Lys;
- X<sub>29</sub> представляет собой Thr, Gly или Lys; и
- X<sub>30</sub> представляет собой Lys или X<sub>30</sub> отсутствует.

В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где

- 30 X<sub>2</sub> представляет собой Aib, Acb или Asp<sup>+</sup>;
- X<sub>3</sub> представляет собой Gln или His;
- X<sub>10</sub> представляет собой Leu;
- X<sub>12</sub> представляет собой Lys или Arg;
- 35 X<sub>15</sub> представляет собой Asp или Glu;
- X<sub>16</sub> представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu или Lys;
- X<sub>17</sub> представляет собой Arg или Lys;
- X<sub>18</sub> представляет собой Arg или Ala;
- 40 X<sub>20</sub> представляет собой Gln, Arg, Glu или Lys;
- X<sub>21</sub> представляет собой Asp, Glu или Lys;
- X<sub>24</sub> представляет собой Gln, Ala, Arg или Lys;
- X<sub>27</sub> представляет собой Met, Leu или Val;
- 45 X<sub>28</sub> представляет собой Asn, Ser или Lys;
- X<sub>29</sub> представляет собой Thr, Gly или Lys; и
- X<sub>30</sub> представляет собой Lys или X<sub>30</sub> отсутствует.

В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном



[illegible]

[illegible]

воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{27}$  представляет собой Val. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{28}$  представляет собой Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{28}$  представляет собой Asn, Ser или Lys. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{28}$  представляет собой Asn. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{28}$  представляет собой Ser. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{28}$  представляет собой Lys. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{29}$  представляет собой Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{29}$  представляет собой Thr, Gly или Lys. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{29}$  представляет собой Gly или Lys. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{29}$  представляет собой Thr. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{29}$  представляет собой Gly. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{29}$  представляет собой Lys. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{30}$  представляет собой Lys или где  $X_{30}$  отсутствует. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{30}$  представляет собой Lys. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_{30}$  отсутствует. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $X_2$  представляет собой Aib;  $X_{20}$  представляет собой Arg; а  $X_{21}$  представляет собой Glu.

В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

[Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Leu27,Ser28];  
 [Aib2,Leu10,Arg20,Lys21,Leu27,Ser28];  
 [Aib2,Leu10,Arg20,Lys24,Leu27,Ser28];  
 [Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29];  
 [Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Ser28];  
 [Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Glu21,Leu27];  
 [Aib2,Leu10,Lys17,Ala18,Glu21,Leu27,Lys29];  
 [Aib2,Leu10,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];  
 [Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Leu27];  
 [Aib2,Leu10,Thr16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29];  
 [Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];  
 [Aib2,Leu10,Glu16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29];  
 [Aib2,Leu10,Lys16,Glu20,Leu27,Ser28,Lys29];  
 [Aib2,Leu10,Thr16,Arg24,Leu27,Ser28,Lys29];

[Acb2,Leu10,Glu15,Glu16,Arg20,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27];  
 [Aib2,Leu10,Lys16,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27];  
 [Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27];  
 5 [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];  
 [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 10 [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Val27,Lys28,Gly29];  
 [Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Leu27];  
 [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Lys28];  
 15 [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Ser28];  
 [Acb2,His3,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28];  
 [Acb2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];  
 20 [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];  
 [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Acb2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Acb2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28];  
 [Acb2,Leu10,Arg12,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28];  
 25 [Acb2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Acb2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Acpr2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Aib16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Leu16,Leu27,Lys28];  
 30 [Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28];  
 [Acb2,Leu10,Arg12,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 35 [Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28];  
 [Acb2,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Leu27,Lys28];  
 [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys29];  
 [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29]; и  
 40 [Aib2,Leu10,Arg12,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28].

В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен: [Aib2, Leu10, Lys16, Arg20, Leu27, Ser28]; [Aib2, Leu10, Arg20, Lys21, Leu27, Ser28]; и [Aib2, Leu10, Arg20, Lys24, Leu27, Ser28]. В одном воплощении

45 производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен: [Aib2, Leu10, Arg20, Leu27, Lys28]; [Aib2, Leu10, Arg20, Leu27, Ser28, Lys29]; и [Aib2, Leu10, Arg20, Leu27, Ser28]. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную

в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен: [Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Glu21,Leu27]; [Aib2,Leu10,Lys17,Ala18,Glu21,Leu27,Lys29]; и [Aib2,Leu10,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29].

В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из

5 следующих замен: [Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Leu27]; [Aib2,Leu10,Thr16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29]; и [Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из

10 следующих замен: [Aib2,Leu10,Glu16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29]; [Aib2,Leu10,Lys16,Glu20,Leu27,Ser28,Lys29]; и [Aib2,Leu10,Thr16,Arg24,Leu27,Ser28,Lys29]. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из

15 следующих замен: [Acb2,Leu10,Glu15,Glu16,Arg20,Leu27,Lys28]; [Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27]; и [Aib2,Leu10,Lys16,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27]. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

20 [Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27]; [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; и [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; и

25 [Aib2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; [Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Val27,Lys28,Gly29]; и [Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Leu27]. В одном

30 воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Lys28]; и [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Ser28]. В одном воплощении

35 производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

[Acb2,His3,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28]; [Acb2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; и [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28]. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую

40 аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

[Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]; [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]; и [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

45 [Acb2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; [Acb2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28]; и [Acb2,Leu10,Arg12,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28]. В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

[Acb2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 [Acb2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; и  
 [Acpr2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]. В одном воплощении производное

глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую  
 аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

[Aib2,Leu10,Aib16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; [Aib2,Leu10,Leu16,Leu27,Lys28]; и  
 [Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28]. В одном воплощении производное глюкагона

имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную  
 последовательность с любой одной из следующих замен:

[Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28]; и  
 [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28]. В одном воплощении производное глюкагона

имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую аминокислотную  
 последовательность с любой одной из следующих замен:

[Acb2,Leu10,Arg12,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28]; и [Acb2,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28]. В одном  
 воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе,  
 содержащую аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

[Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Leu27,Lys28]; [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys29];

[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29]; и

[Aib2,Leu10,Arg12,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]. В одном воплощении производное  
 глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую  
 аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28]; [Acb2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; и

[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]. В одном воплощении производное

глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, содержащую  
 аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Acb2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; и [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28]. В  
 одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном

документе, содержащую аминокислотную последовательность со следующими

аминокислотными заменами: [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Ser21,Leu27,Lys28]. В одном

воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе,  
 содержащую аминокислотную последовательность со следующими аминокислотными  
 заменами: [Aib2,Val10,Ala16,Leu27,Lys28].

В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном  
 документе, где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в одной  
 или более чем одной из позиций 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30. В одном

воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе,  
 где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в одной, двух или

трех позициях 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30. В одном воплощении производное  
 глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где аминокислотная  
 последовательность содержит остаток лизина в одной или двух из позиций 12, 16, 17,

18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30. В одном воплощении производное глюкагона имеет  
 формулу I, описанную в данном документе, где аминокислотная последовательность

содержит остаток лизина в двух позициях из 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30; в  
 частности, в позициях 12 и 28. В одном воплощении производное глюкагона имеет

формулу I, описанную в данном документе, где аминокислотная последовательность  
 содержит остаток лизина в позициях 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 или 30.

В одном воплощении аминокислотная последовательность формулы I состоит из формулы I. В одном воплощении  $X_2$  представляет собой Aib, Asb или Aspr. В одном воплощении  $X_3$  представляет собой His. В одном воплощении  $X_{10}$  представляет собой Leu или Val. В одном воплощении  $X_{12}$  представляет собой Arg. В одном воплощении  $X_{15}$  представляет собой Glu. В одном воплощении  $X_{16}$  представляет собой Ala, Glu, Leu, Lys, Thr или Aib, например, Ala, Glu или Leu, или, например, Lys, Thr или Aib. В одном воплощении  $X_{17}$  представляет собой Lys. В одном воплощении  $X_{18}$  представляет собой Ala. В одном воплощении  $X_{20}$  представляет собой Arg, Lys или Glu. В одном воплощении  $X_{21}$  представляет собой Lys, Glu или Ser. В одном воплощении  $X_{24}$  представляет собой Ala, Arg или Lys. В одном воплощении  $X_{27}$  представляет собой Leu или Val. В одном воплощении  $X_{28}$  представляет собой Lys или Ser. В одном воплощении  $X_{29}$  представляет собой Lys или Gly. В одном воплощении  $X_{30}$  представляет собой Lys или  $X_{30}$  отсутствует.

#### Производное глюкагона

Изобретение относится к производным глюкагона. Термин "производное глюкагона", используемый в данном документе, означает химически модифицированный глюкагон или его аналог, в котором по меньшей мере один заместитель является таким, который не присутствует в немодифицированном пептиде или его аналоге, т.е. где глюкагон был ковалентно модифицирован. Типичными модификациями являются амиды, углеводы, алкильные группы, ацильные группы, сложные эфиры и т.п. Термин "производное", используемый в данном документе в отношении пептида, означает химически модифицированный пептид или его аналог, где по меньшей мере один заместитель не присутствует в немодифицированном пептиде или его аналоге, т.е. пептид был ковалентно модифицирован. Типичными модификациями являются амиды, углеводы, алкильные группы, ацильные группы, сложные эфиры и т.п. В одном воплощении термин "производное глюкагона", используемый в данном документе, означает производное глюкагона, соединение глюкагона, соединение согласно данному изобретению, соединение данного изобретения, соединение формулы I, аналог глюкагона, производное глюкагона или производное глюкагонового аналога человеческого глюкагона, человеческий глюкагон(1-29), глюкагон(1-30), глюкагон(1-31), глюкагон(1-32), а также их аналоги и гибридные пептиды, которые сохраняют глюкагоновую активность.

В одном воплощении производное глюкагона содержит заместитель, ковалентно присоединенный к аналогу глюкагона через боковую цепь лизина. Термин "заместитель", используемый в данном документе, означает химическую группировку или группу, замещающую водород.

Термин "дистальный", используемый в данном документе, означает самый удаленный (концевой) от точки прикрепления.

В одном воплощении термин "отрицательно заряженная группировка", используемый в данном документе, означает отрицательно заряженную химическую группировку, такую как, но не ограничиваясь ими, карбоновая кислота (например, Glu, гамма-Glu, Asp или бета-Asp), сульфоновая кислота или тетразольная группировка. В одном воплощении термин "отрицательно заряженная группировка", используемый в данном документе, означает отрицательно заряженную химическую группировку, такую как, но не ограничиваясь ими, карбоновая кислота, сульфоновая кислота или тетразольная группировка. В одном воплощении заместитель имеет от трех до десяти отрицательно заряженных группировок. В одном воплощении заместитель имеет 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или

10 отрицательно заряженных группировок. В одном воплощении заместитель отрицательно заряжен при физиологическом значении pH. В одном воплощении количество "отрицательно заряженных группировок" определяют при физиологическом значении pH (pH 7,4). В одном воплощении "отрицательно заряженная группировка" представляет собой карбоксильную группу.

Термин "липофильная группировка", используемый в данном документе, означает алифатическую или циклическую углеводородную группировку с более чем 6 и менее чем 30 атомами углерода, где указанная углеводородная группировка может содержать дополнительные заместители.

Термин "остаток, связывающий альбумин", используемый в данном документе, означает остаток, который нековалентно связывается с человеческим сывороточным альбумином. Остаток, связывающий альбумин, присоединенный к терапевтическому полипептиду, как правило, имеет аффинность к человеческому сывороточному альбумину ниже 10 мкМ, а предпочтительно ниже 1 мкМ. Диапазон остатков, связывающих альбумин, известен среди линейных и разветвленных липофильных группировок, содержащих от 4 до 40 атомов углерода.

Термин "продолгованный эффект" соединений согласно изобретению означает, что период времени, в течение которого они оказывают биологическую активность, является удлиненным.

В контексте данного изобретения термин "агонист" используется для обозначения вещества (лиганда), который активирует тип рецептора, о котором идет речь.

В одном воплощении символ "\*", используемый в данном документе в схемах химической структуры, представляет собой точку присоединения к соседней позиции в производном.

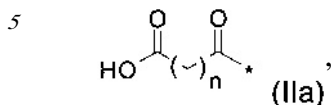
В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I такую, как описано в данном документе, где заместитель содержит липофильную группировку и три или более трех отрицательно заряженных группировок, где одна из указанных отрицательно заряженных группировок расположена дистально относительно липофильной группировки, и где указанный заместитель присоединен к эpsilon-позиции Lys в одной из следующих аминокислотных позиций указанного производного глюкагона: 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30. В одном воплощении заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, присоединен к эpsilon-позиции остатка лизина в позиции 16, 21, 24, 28, 29 или 30. В одном воплощении заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, присоединен к эpsilon-позиции остатка лизина в позиции 16, 21, 24, 28, 29 или 30. В одном воплощении заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, присоединен к эpsilon-позиции остатка лизина в позиции 16, 24, 28, 29 или 30. В одном воплощении заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, присоединен к эpsilon-позиции остатка лизина в позиции 24, 28, 29 или 30. В одном воплощении заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, присоединен к эpsilon-позиции остатка лизина в позиции 28, 29 и 30. В одном воплощении заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, присоединен к эpsilon-позиции остатка лизина в позиции 28.

В одном воплощении заместитель, содержащий липофильную группировку и три



или более трех отрицательно заряженных группировок, представляет собой заместитель формулы II:  $Z^1-Z^2-Z^3-Z^4-Z^5-Z^6-Z^7-Z^8-Z^9-Z^{10}$  (II), где

$Z^1$ -представляет собой структуру формулы IIa;

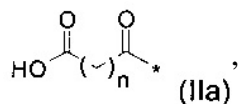


где n составляет от 6 до 20; а символ \* представляет собой точку присоединения к азоту соседней связывающей группы; и

10  $Z^2-Z^3-Z^4-Z^5-Z^6-Z^7-Z^8-Z^9-Z^{10}$  - представляет собой связывающую группу, где каждый из  $Z_2-Z_{10}$  отдельно представлен любым из следующих аминокислотных остатков: Glu,  $\gamma$ Glu, Gly, Ser, Ala, Thr или Ado; или один или более чем один из остатков  $Z^2-Z^{10}$  отсутствует; тем не менее, подразумевается, что по меньшей мере два из остатков  $Z^2-Z^{10}$  присутствуют; и

15 где  $Z^1-Z^2-Z^3-Z^4-Z^5-Z^6-Z^7-Z^8-Z^9-Z^{10}$  - вместе содержат по меньшей мере три отрицательных заряда; и где указанный заместитель присоединен к эpsilon-позиции остатка Lys согласно формуле I.

20 В одном воплощении производное глюкагона имеет формулу I, описанную в данном документе, где  $Z^1$  формулы II представляет собой структуру согласно формуле IIa:

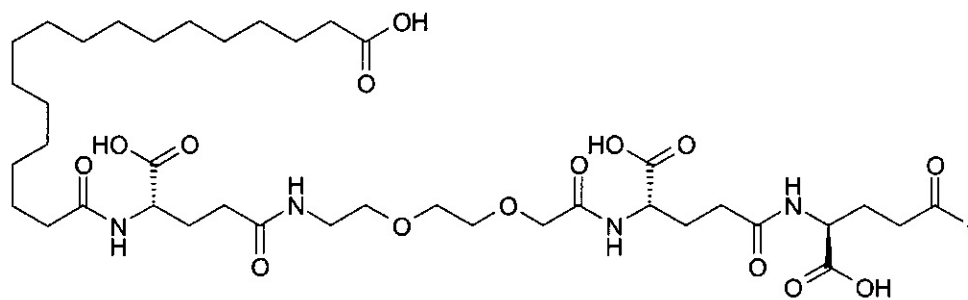


25 где n представляет собой целое число в диапазоне от 6 до 20; символ \* представляет собой точку присоединения к азоту соседней группы; и где  $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9, Z_{10}$  отдельно представлены следующими аминокислотами: Glu,  $\gamma$ Glu, Gly, Ser, Ala, Thr и Ado; или один или более чем один из  $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9, Z_{10}$  может отсутствовать; тем не менее, подразумевается, что по меньшей мере два из остатков  $Z_2-Z_{10}$  присутствуют; где  $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4-Z_5-Z_6-Z_7-Z_8-Z_9-Z_{10}$  вместе содержат по меньшей мере три отрицательных заряда; и где указанный заместитель присоединен к эpsilon-позиции остатка Lys согласно формуле I в данном документе.

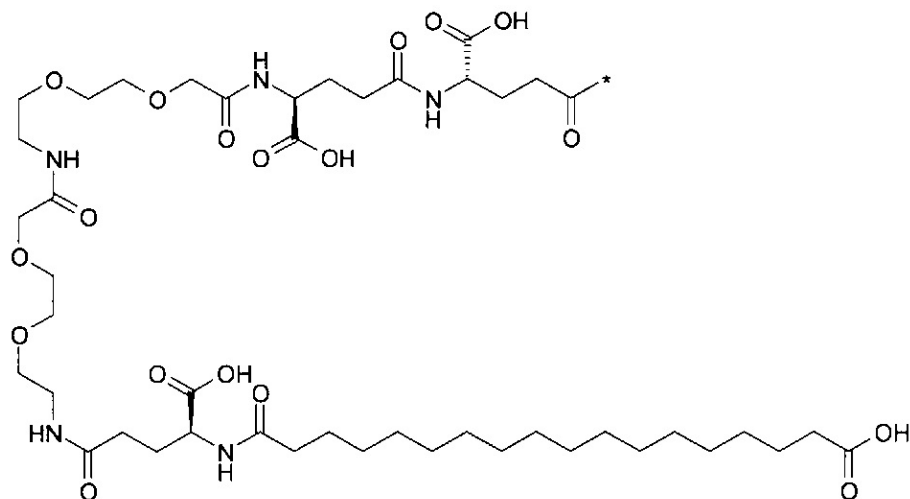
35 В одном воплощении n в  $Z^1$  формулы IIa составляет (т.е. представляет собой) 14, 16 или 18. В одном воплощении n в  $Z^1$  формулы IIa составляет 14. В одном воплощении n в  $Z^1$  формулы IIa составляет 16. В одном воплощении n в  $Z^1$  формулы IIa составляет 18.

40 В одном воплощении  $Z^2-Z^3-Z^4-Z^5-Z^6-Z^7-Z^8-Z^9-Z^{10}$  - представляет собой связывающую группу, где каждый из  $Z_2-Z_{10}$  отдельно представлен любым из следующих аминокислотных остатков: Glu,  $\gamma$ Glu, Gly, Ser или Ado (таким как Glu,  $\gamma$ Glu или Gly, или таким как Ser или Ado); или один или более чем один из остатков  $Z^2-Z^{10}$  отсутствует; тем не менее, подразумевается, что по меньшей мере два из остатков  $Z^2-Z^{10}$  присутствуют.

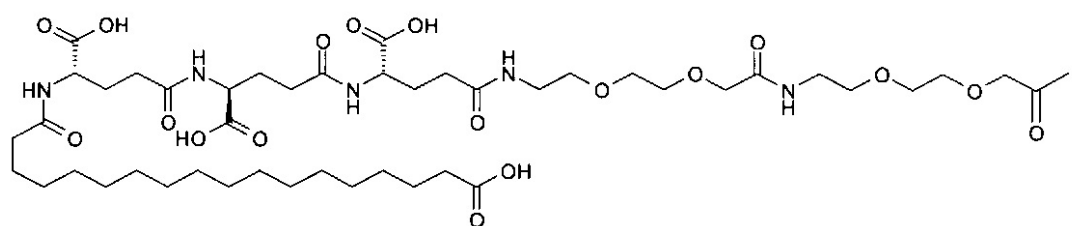
45 В одном воплощении заместитель представляет собой структуру согласно любой одной из следующих девяти формул (Соед. А - Соед. I), где символ \* показывает точку присоединения к атому азота в эpsilon-позиции остатка Lys формулы I:



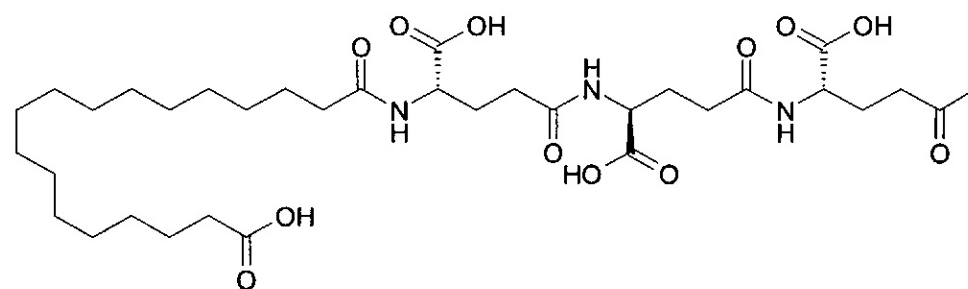
(Соед. А);



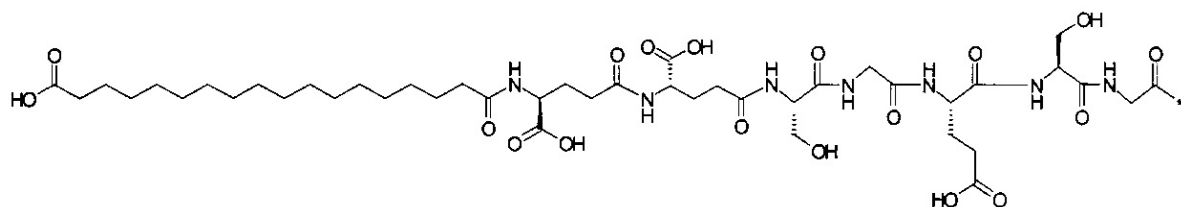
(Соед. В);



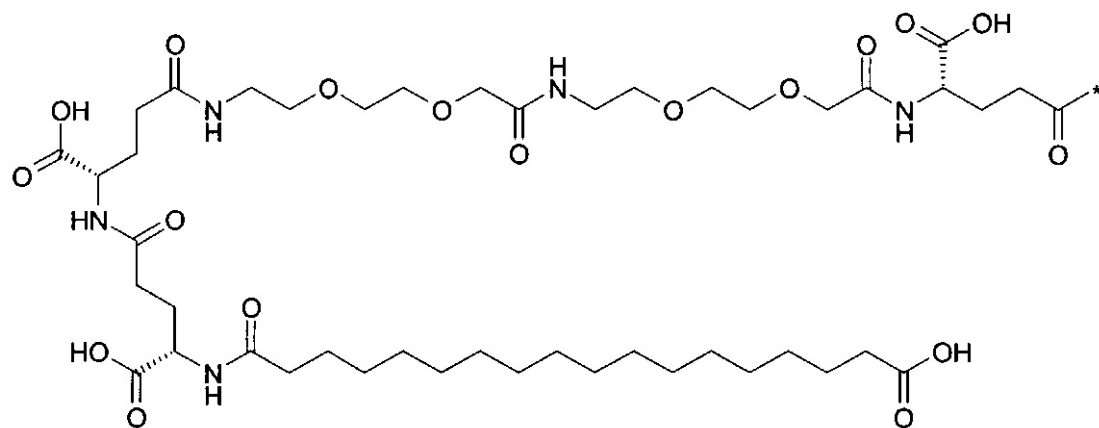
(Соед. С);



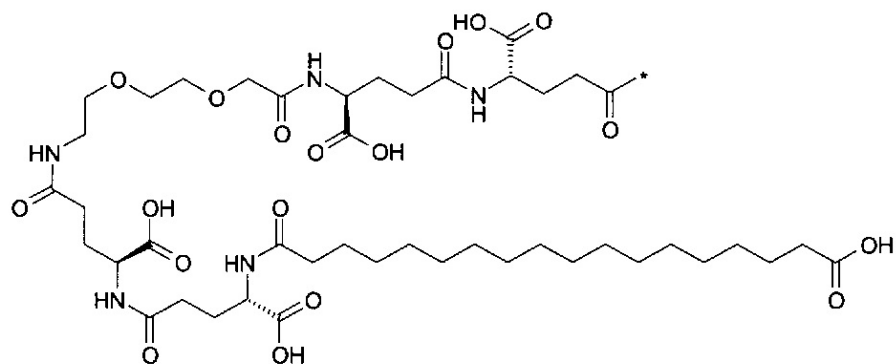
(Соед. D);



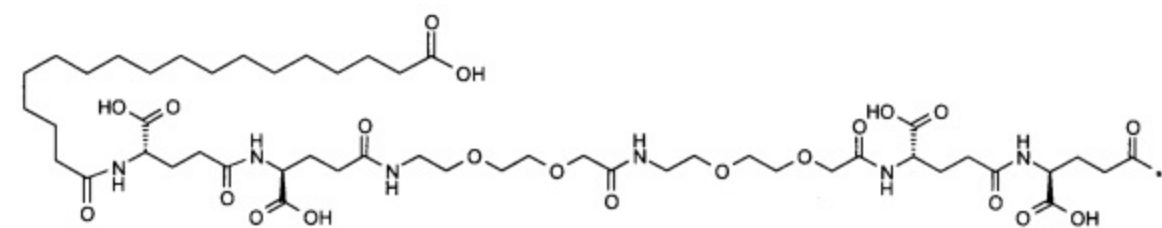
(Соед. E);



(Соед. F);

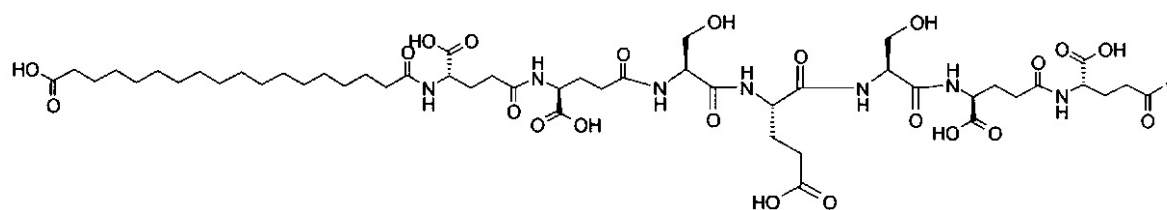


(Соед. G);



(Соед. H);

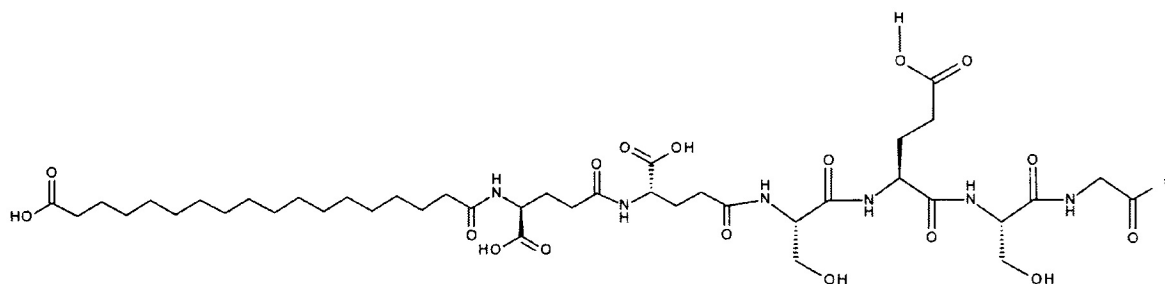
и



(Соед. I).

В одном воплощении заместитель представляет собой структуру согласно формуле

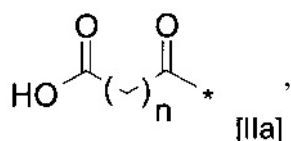
Соед. J, где символ \* показывает точку присоединения к атому азота в эпсилон-позиции остатка Lys формулы I:



(Соед. J).

В одном воплощении заместитель представляет собой структуру согласно любой из формул Соед. А - Соед. I, описанных в данном документе, где символ \* показывает точку присоединения к атому азота в эпсилон-позиции остатка Lys согласно формуле I. В одном воплощении заместитель представляет собой структуру согласно формуле Соед. J, описанной в данном документе, где символ \* показывает точку присоединения к атому азота в эпсилон-позиции остатка Lys согласно формуле I. В одном воплощении заместитель представляет собой структуру согласно формуле Соед. В, Соед. С или Соед. Н, описанной в данном документе, где символ \* показывает точку присоединения к атому азота в эпсилон-позиции остатка Lys согласно формуле I.

В одном воплощении представляет собой структуру согласно формуле IIa;



где n в формуле IIa составляет от 6 до 20, а символ \* представляет собой точку присоединения к азоту соседней группы, и где Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub>, Z<sub>7</sub>, Z<sub>8</sub>, Z<sub>9</sub>, Z<sub>10</sub> отдельно представлены следующими аминокислотами: Glu, γGlu, Gly, Ser, Ala, Thr, Ado или отсутствуют. В одном воплощении Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub>, Z<sub>7</sub>, Z<sub>8</sub>, Z<sub>9</sub>, Z<sub>10</sub> отдельно представлены следующими аминокислотами: Glu, γGlu, Gly, Ser, Ado или отсутствуют.

В одном воплощении одна из указанных отрицательно заряженных группировок расположена дистально относительно указанной липофильной группировки. В одном воплощении заместитель нековалентно связывается с альбумином.

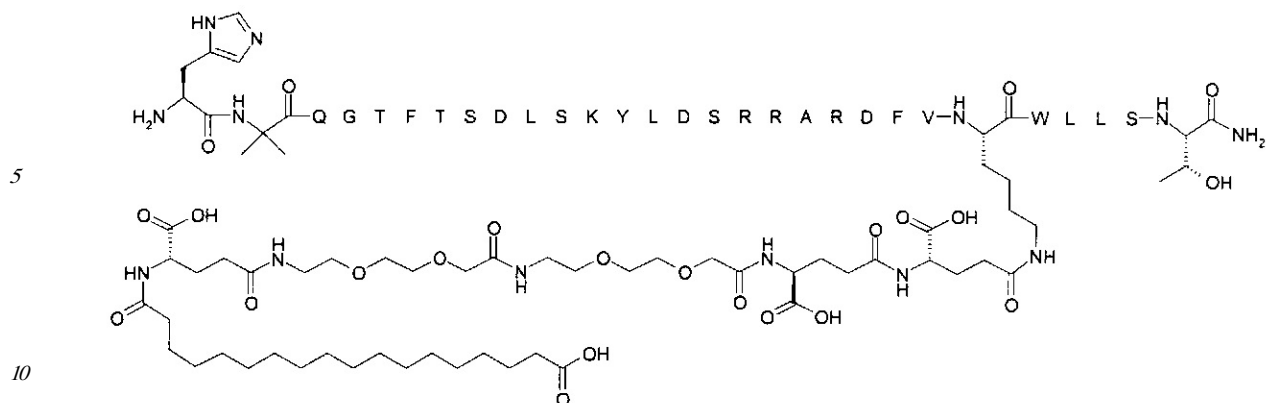
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε16</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Leu27,Ser28]-глюкагона амид



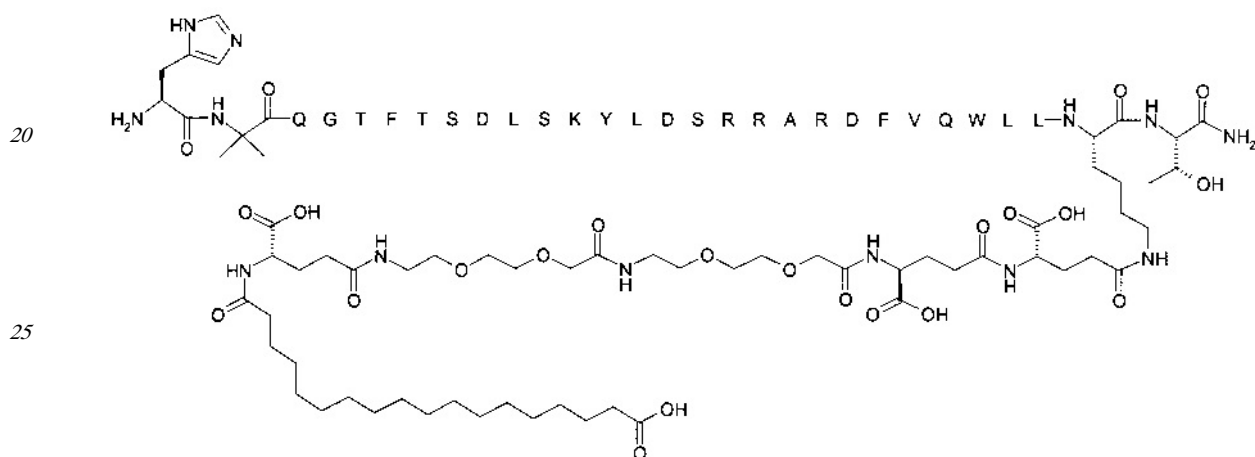
15



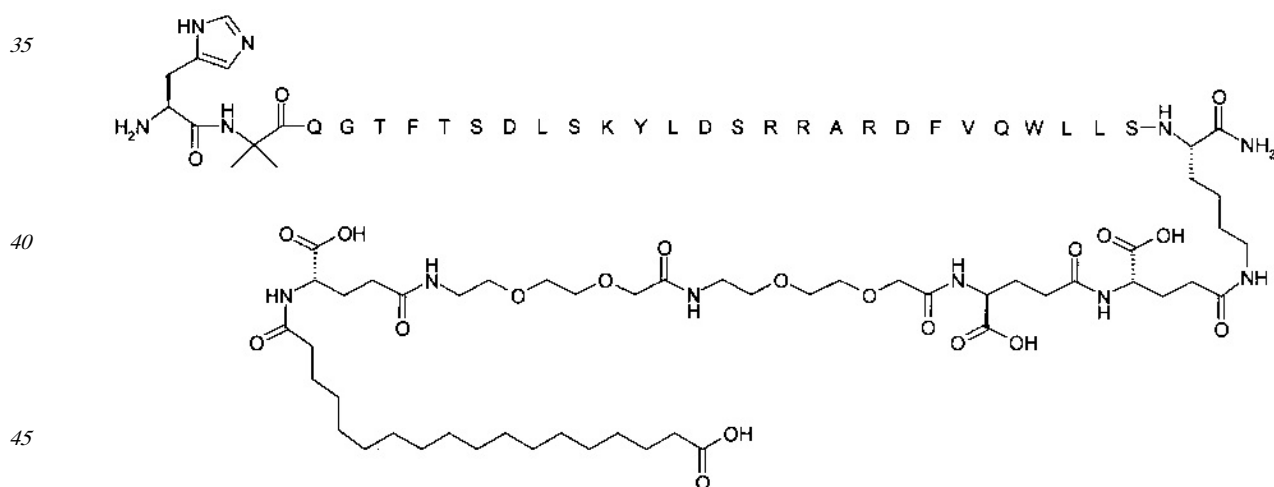
35



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

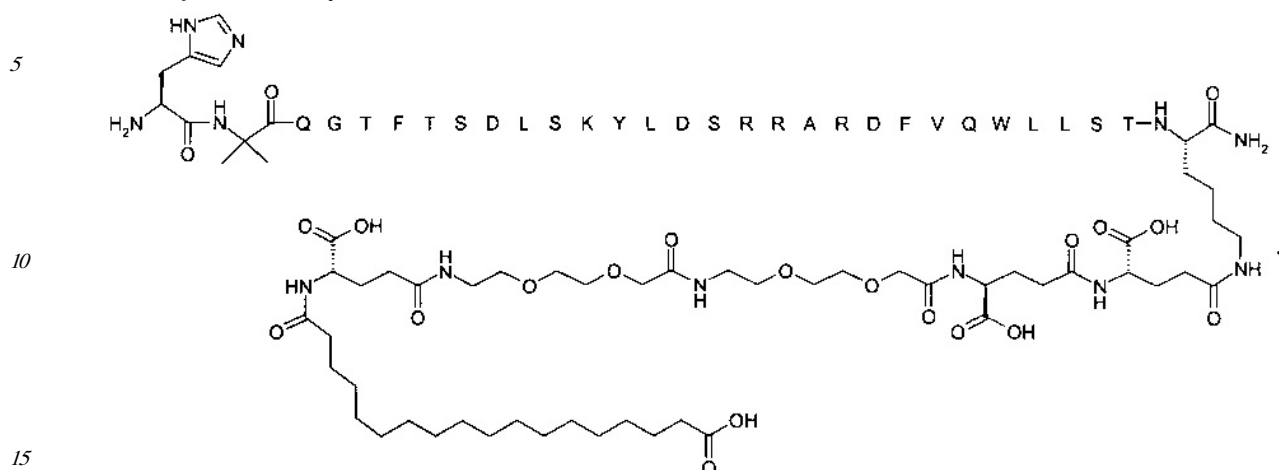


В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29]-глюкагона амид

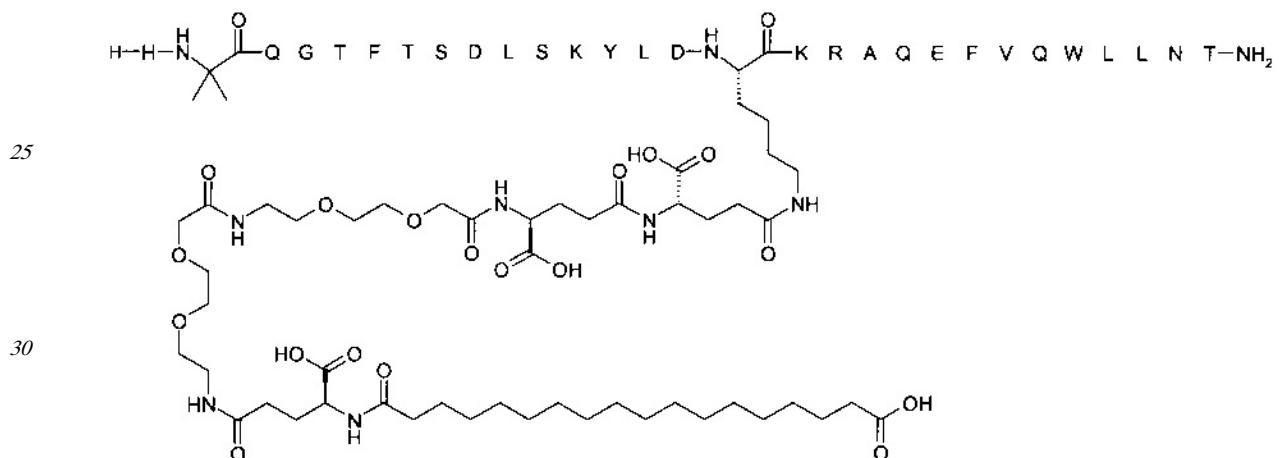


В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>α</sup>-([Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Ser28]-глюкагонил)-N{эпсилон}[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-

карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]Lys амид



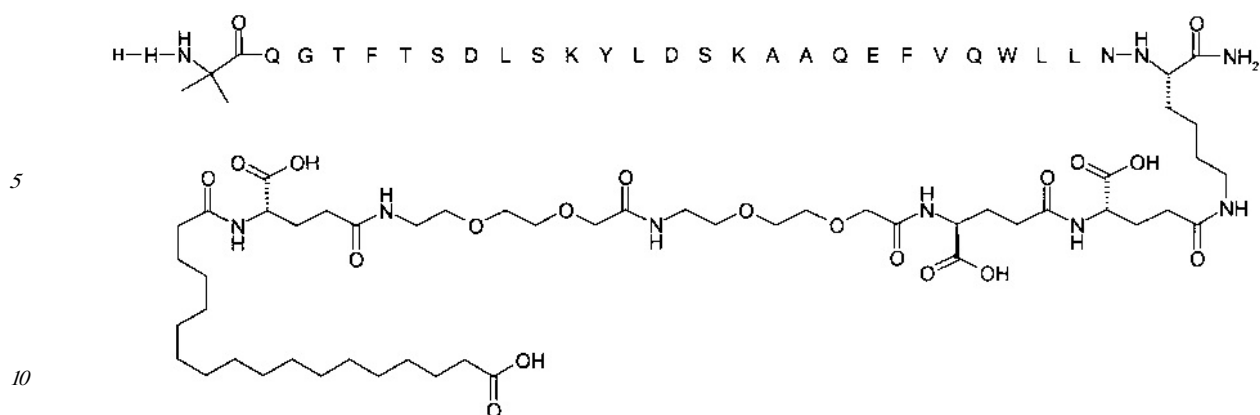
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε16</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Glu21,Leu27]-глюкагона амид



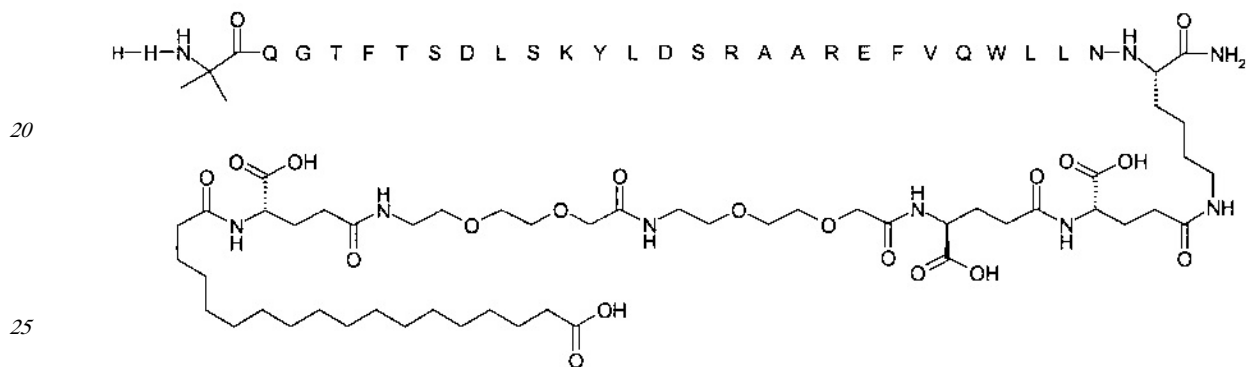
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys17,Ala18,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид

40

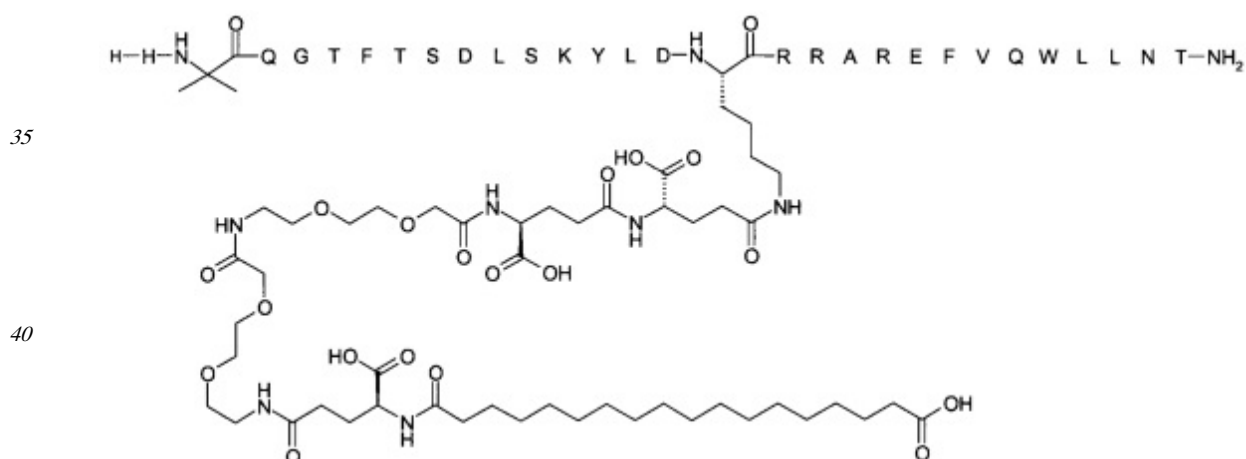
45



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид

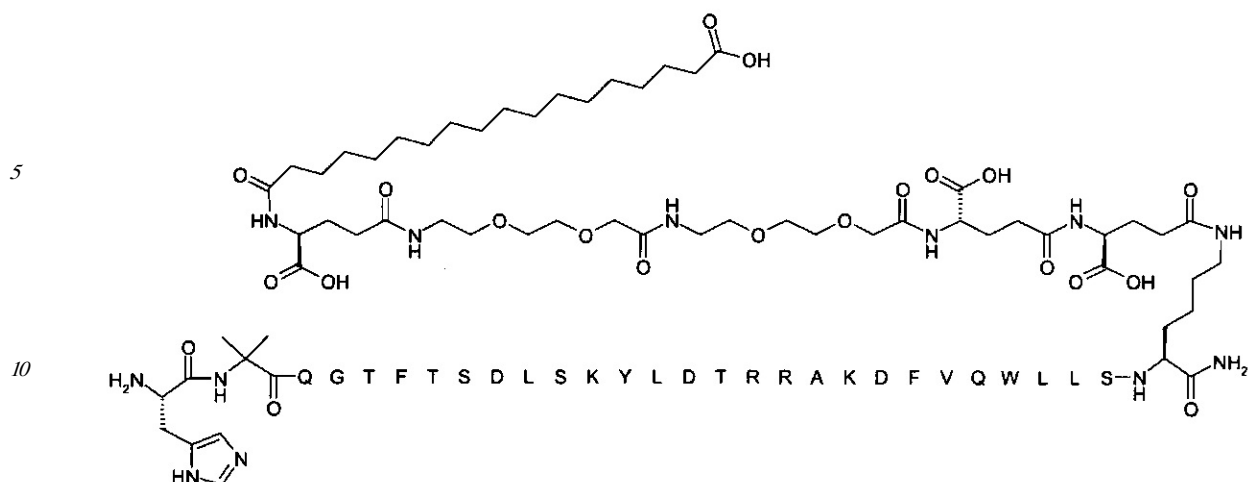


В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε16</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Leu27]-глюкагона амид

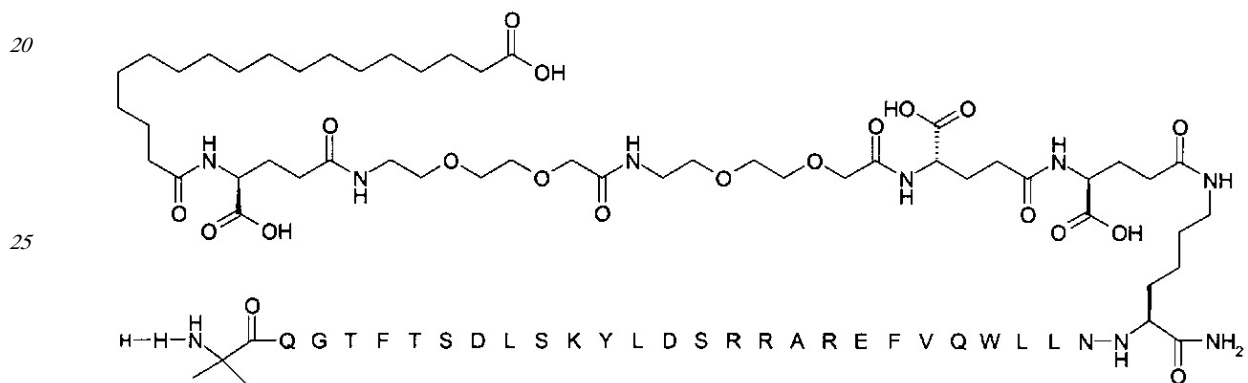


В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Thr16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29]-глюкагона амид

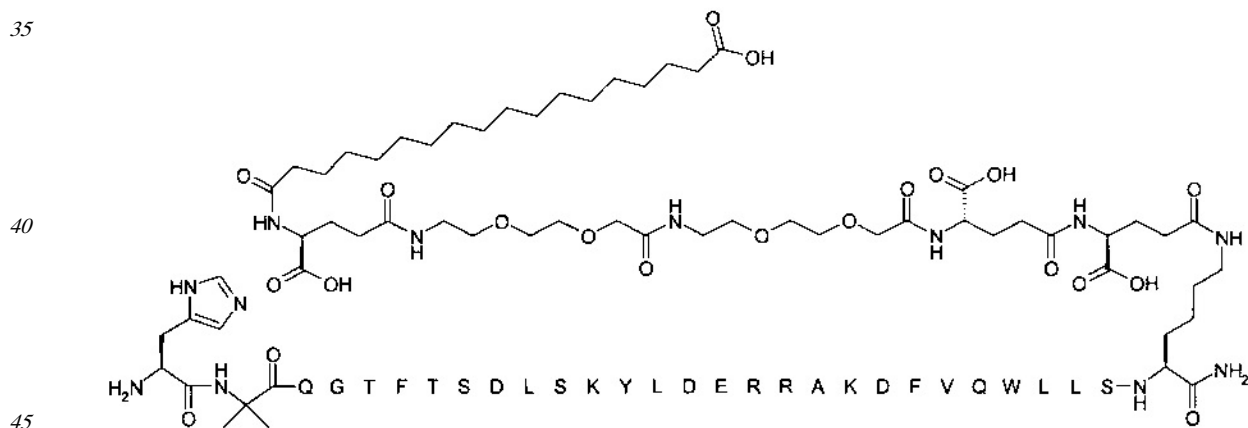




15 В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид



30 В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29]-глюкагона амид

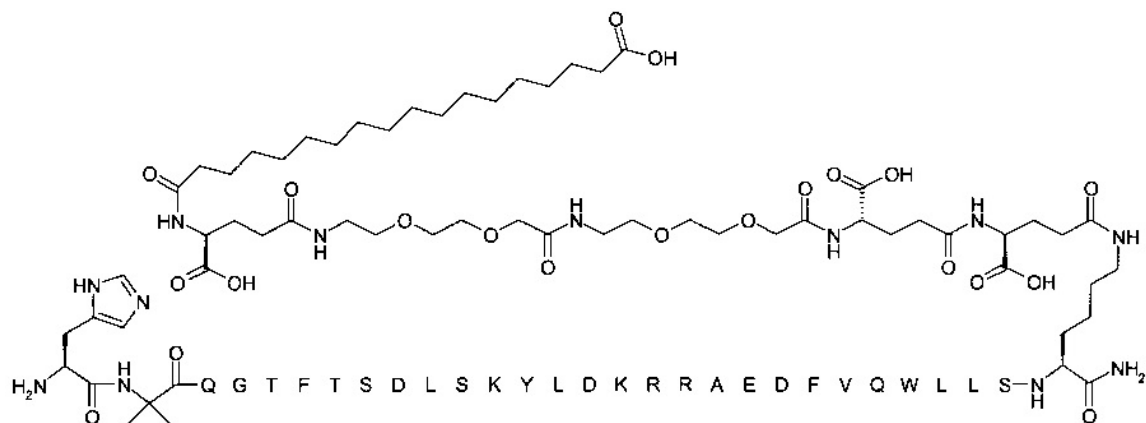


В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]

этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-  
[Aib2,Leu10,Lys16,Glu20,Leu27,Ser28,Lys29]-глюкагона амид

5

10



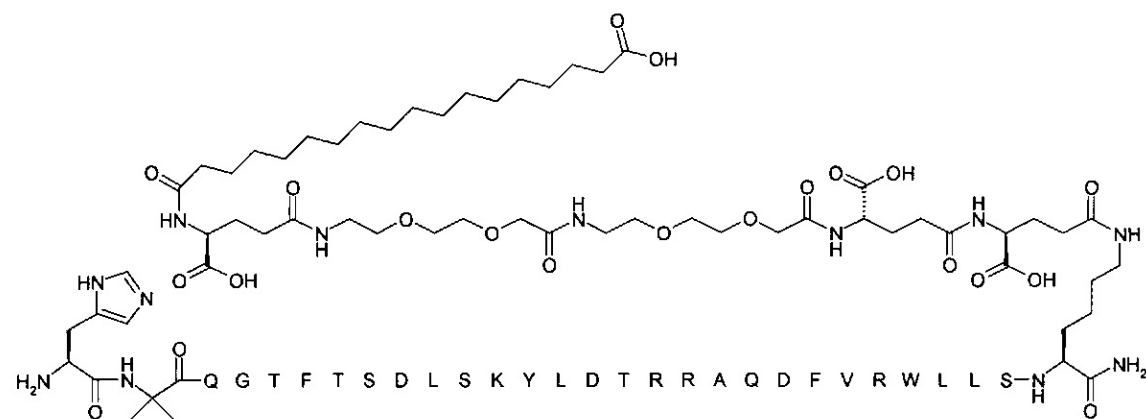
15

В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-  
карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-  
[Aib2,Leu10,Thr16,Arg24,Leu27,Ser28,Lys29]-глюкагона амид

20

25

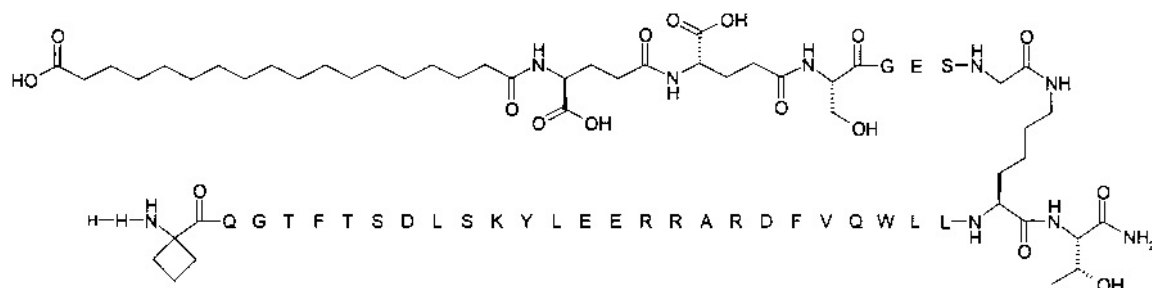
30



35

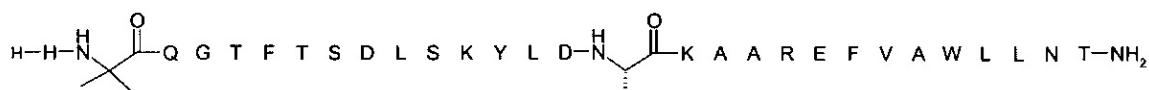
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[[[(2S)-2-  
[(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]  
амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-  
[Acb2,Leu10,Glu15,Glu16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

40



45

В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-  
карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-  
[Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27]-глюкагона амид



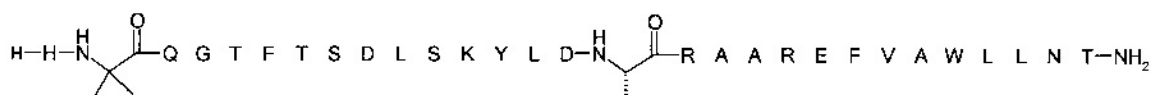
5

10

15

В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27]-глюкагона амид

20



25

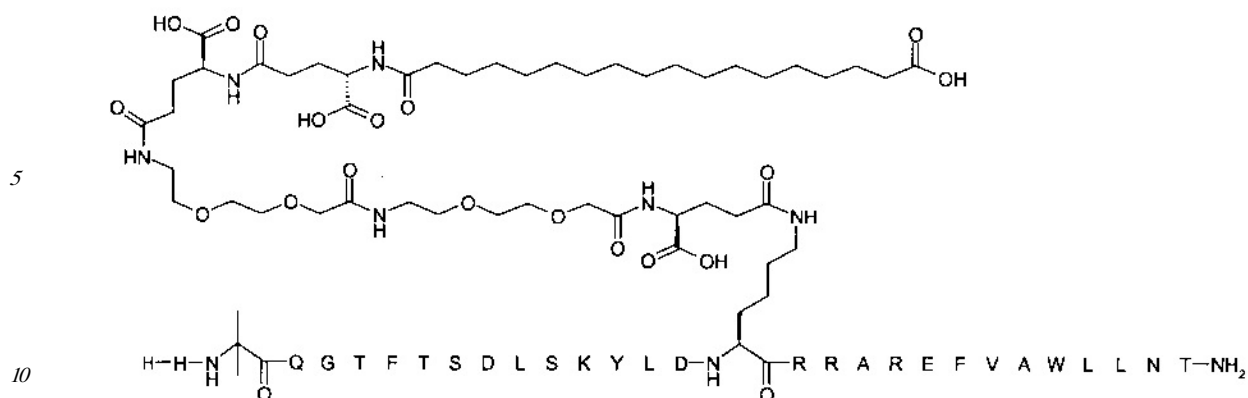
30

35

В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27]-глюкагона амид

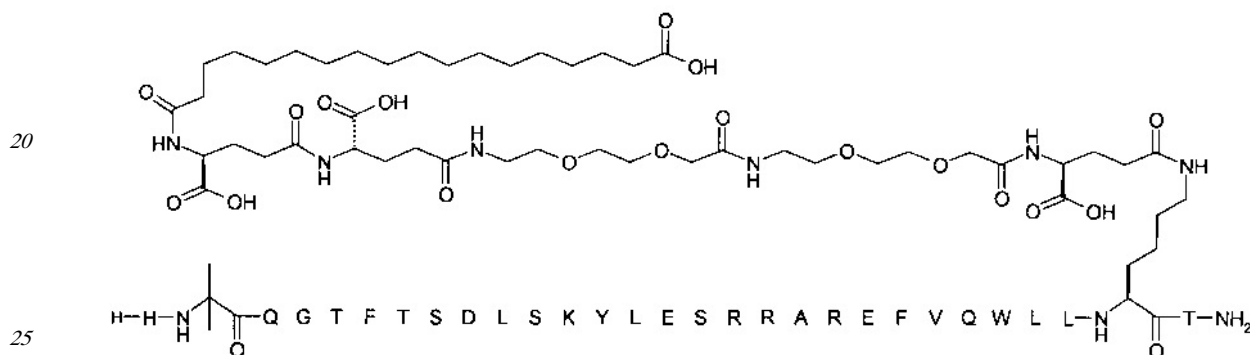
40

45



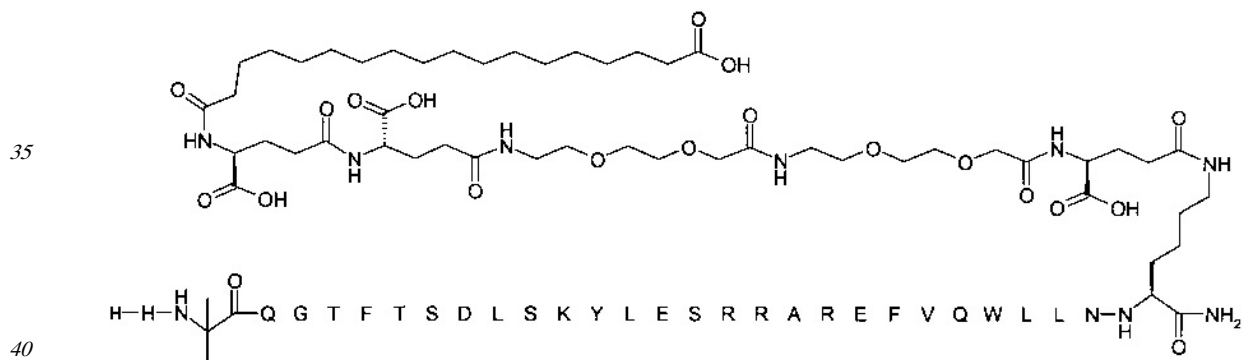
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

15



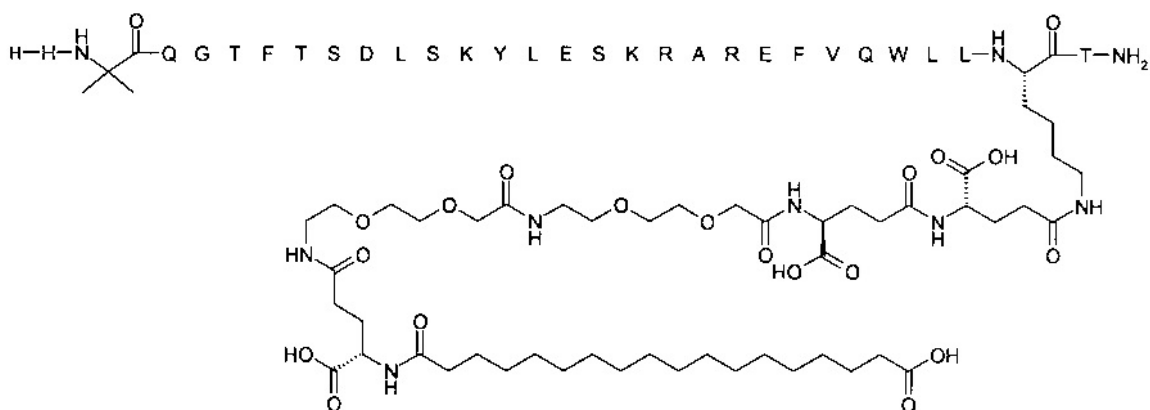
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид

30

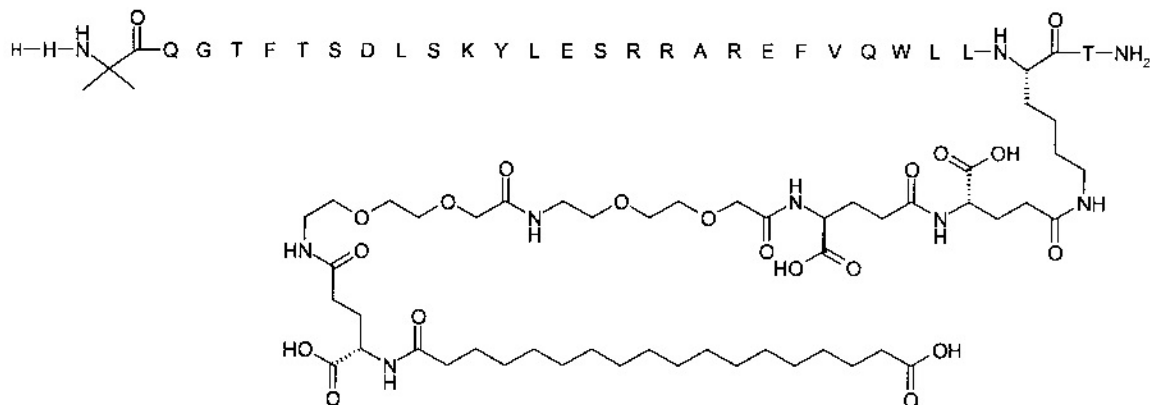


В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

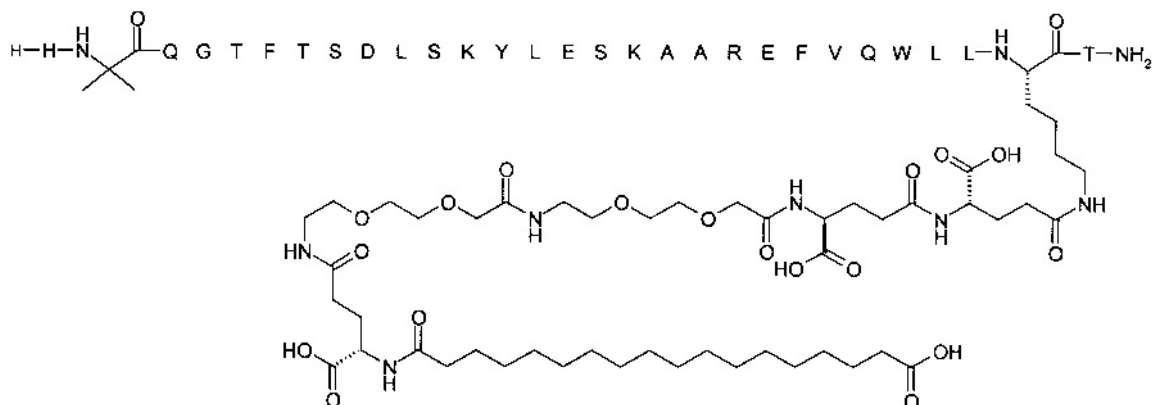
45



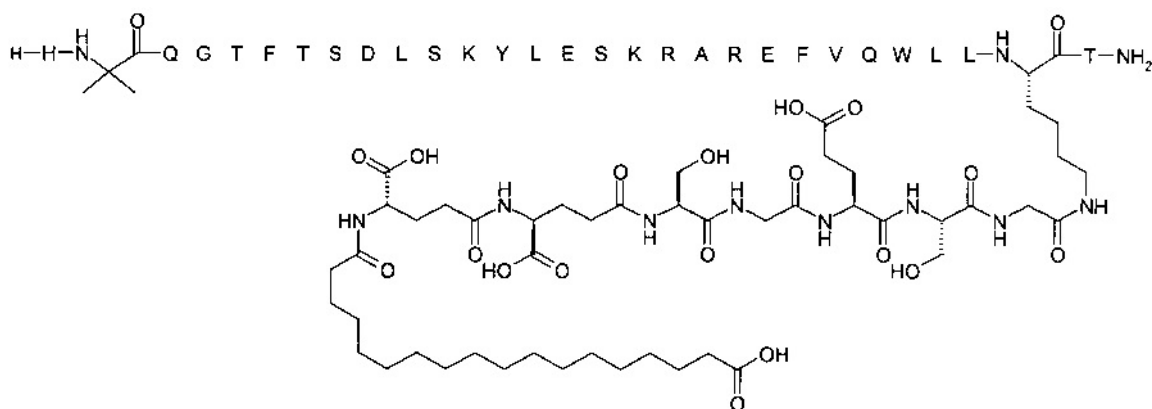
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



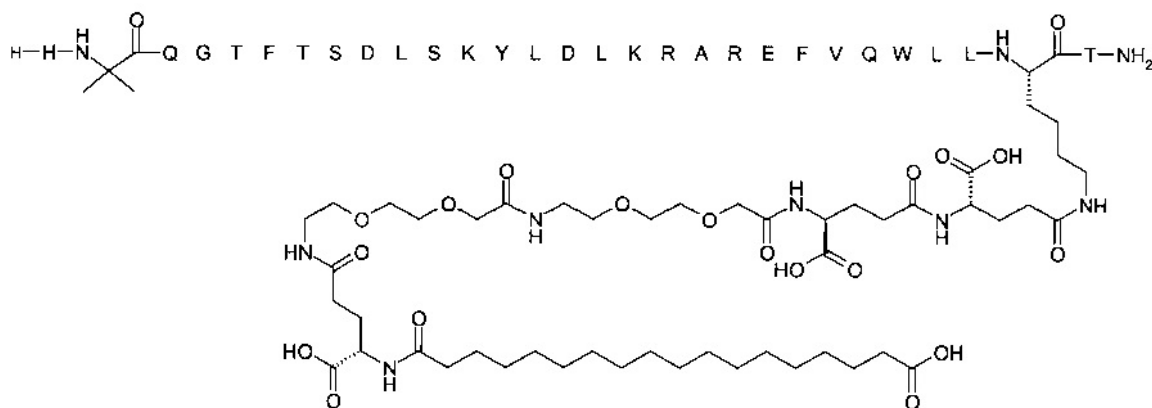
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



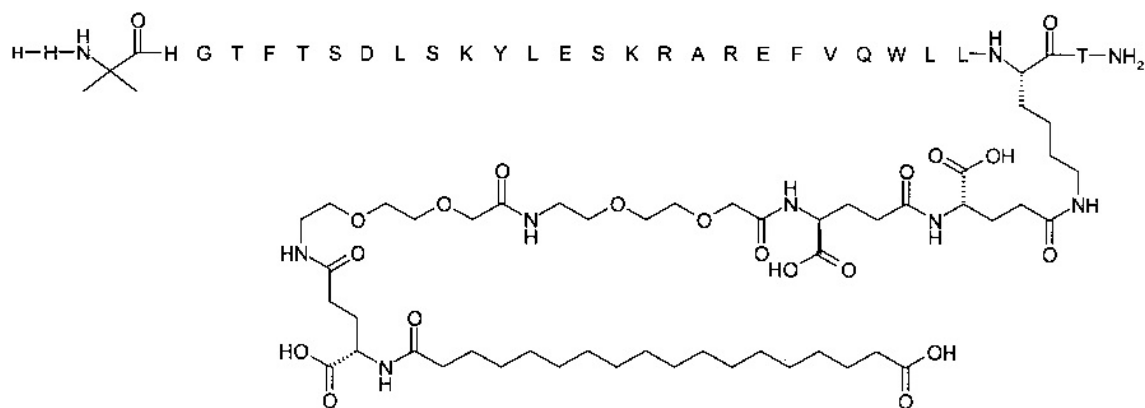
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[[[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε16</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Val27,Lys28,Gly29]-глюкагона амид



15

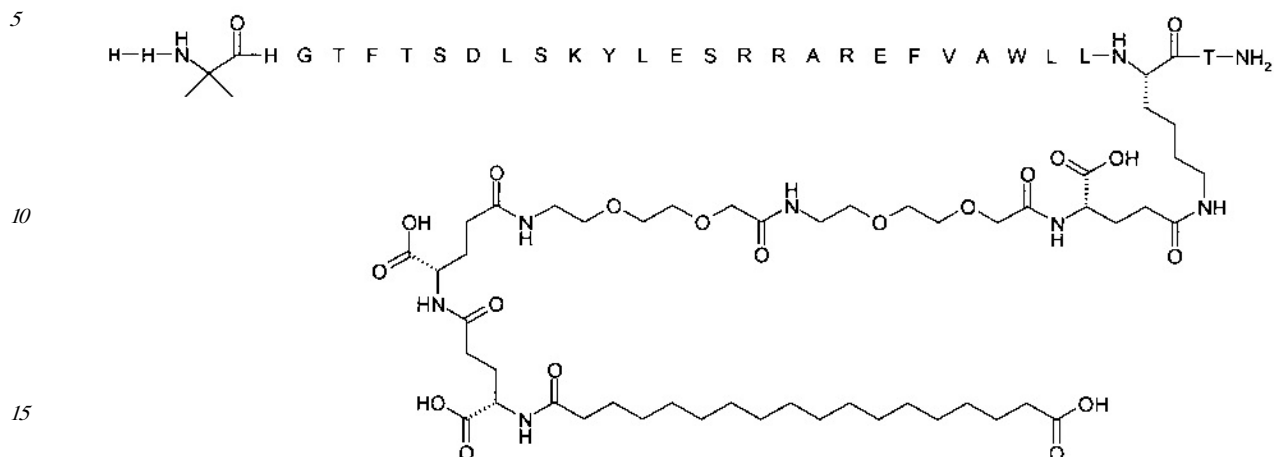


35

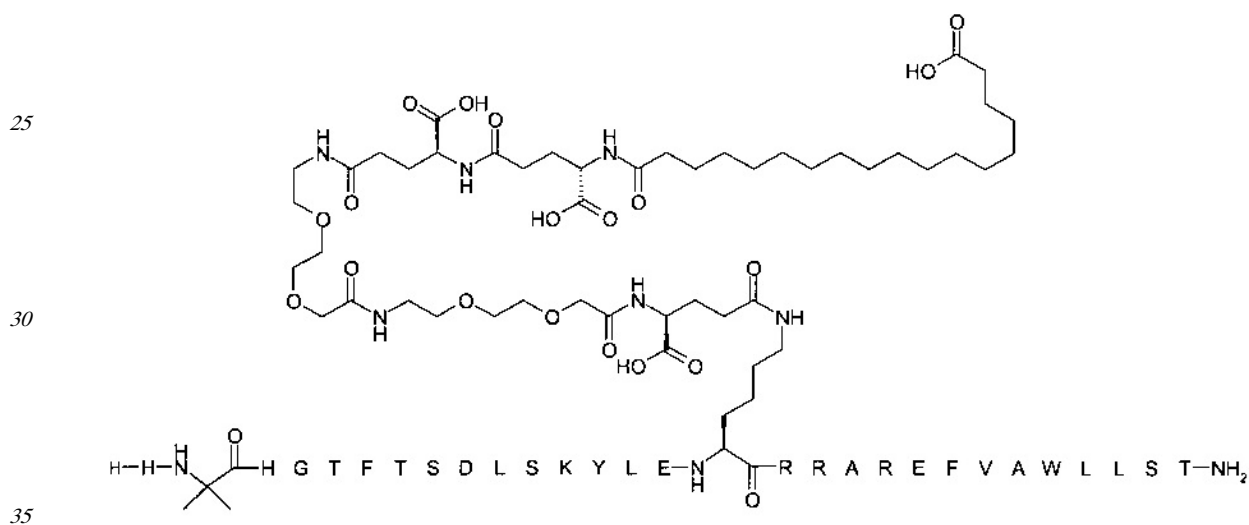


45

карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]-[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

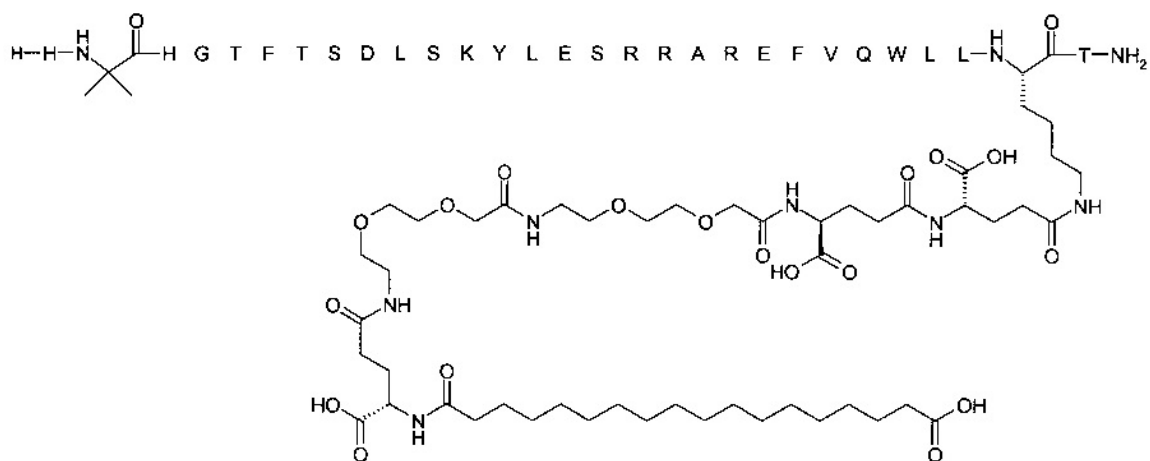


В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε16</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]-[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Ser28]-глюкагона амид

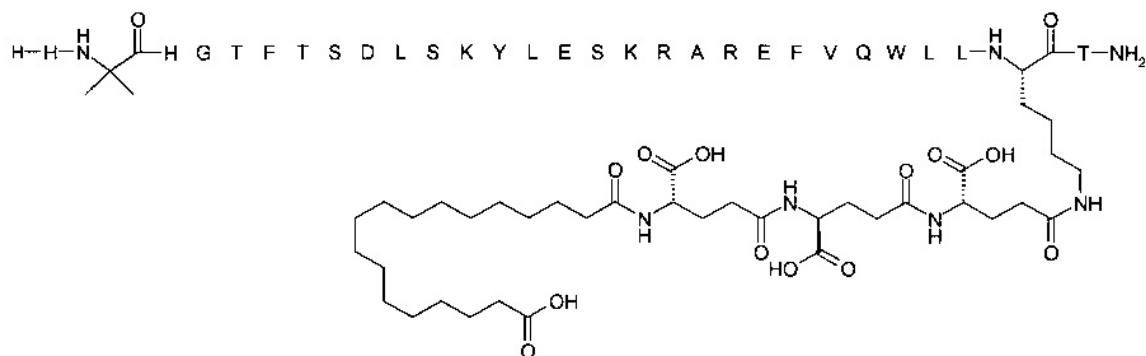


В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

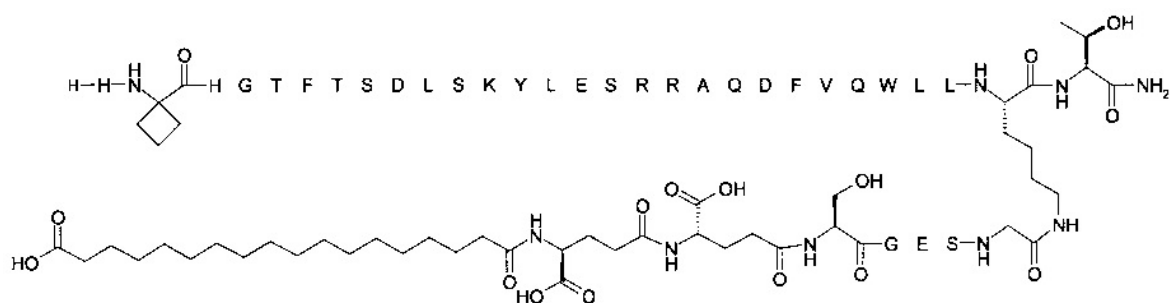




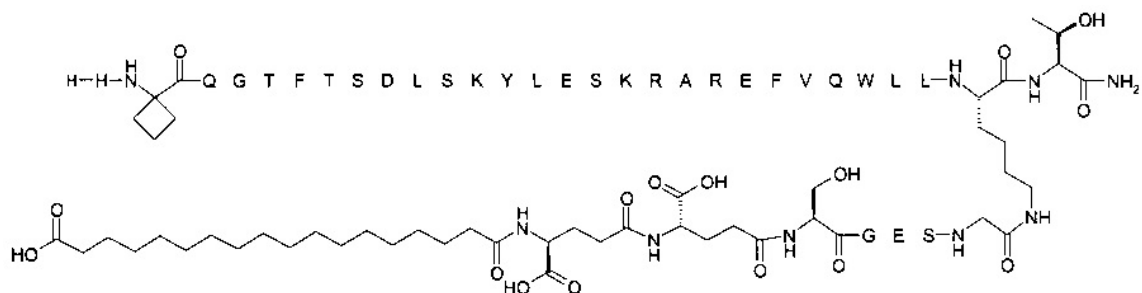
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[[[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Ac2,His3,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[[[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Ac2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



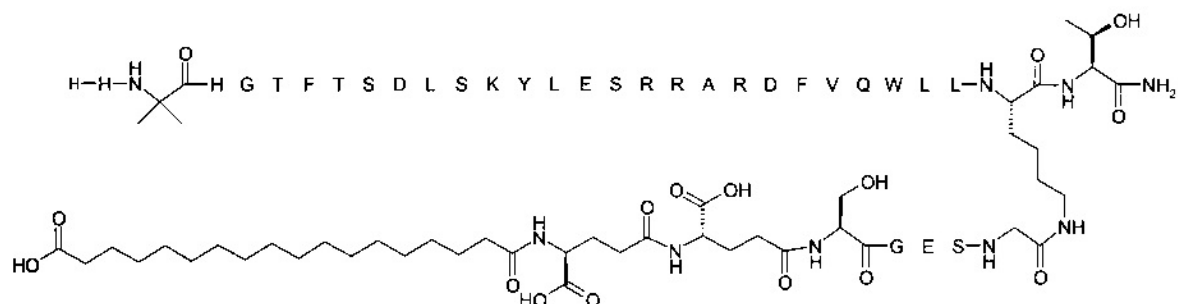
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[[[(2S)-2-[[

10 [(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]

амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидрокси-пропаноил]амино]ацетил]-

[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

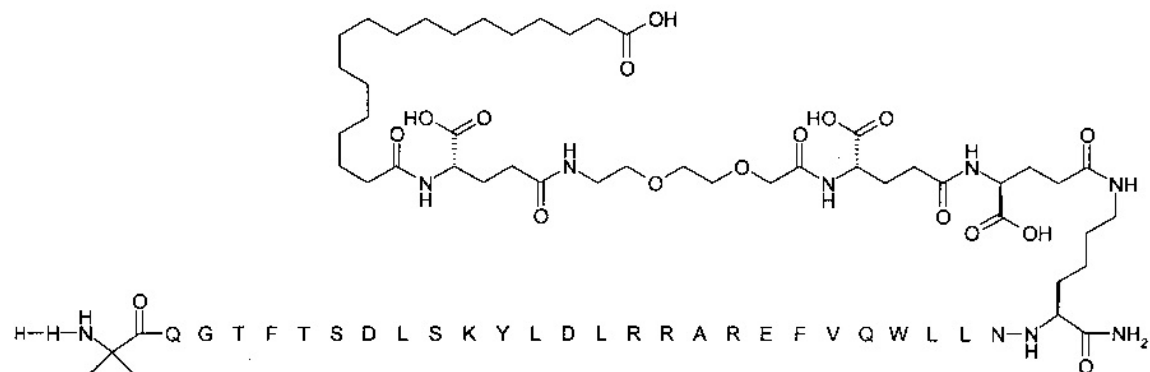


В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-

карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-

25 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]

амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-

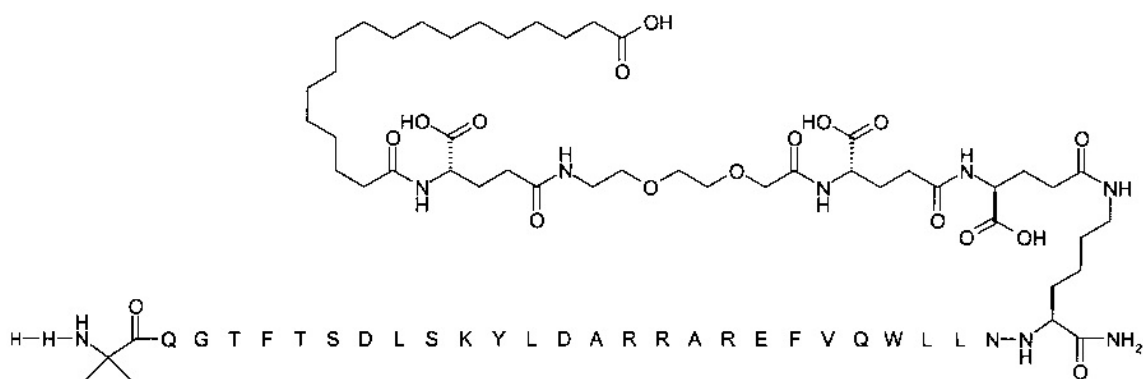
карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]

40 аминоксид]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид

5

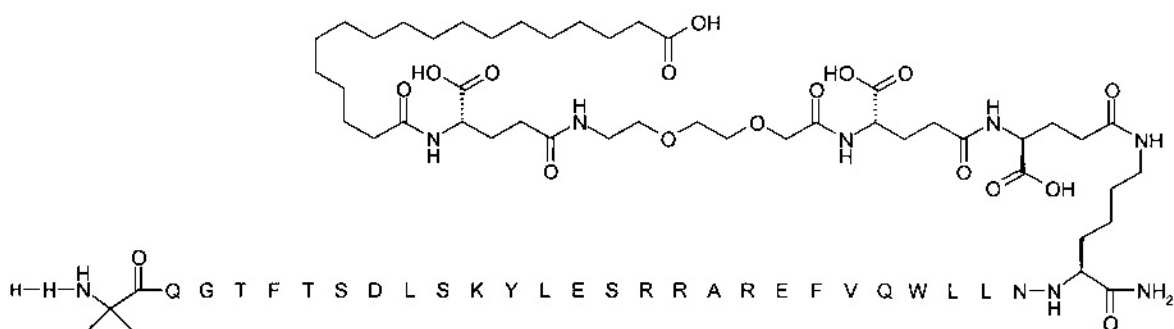
10



15

В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид

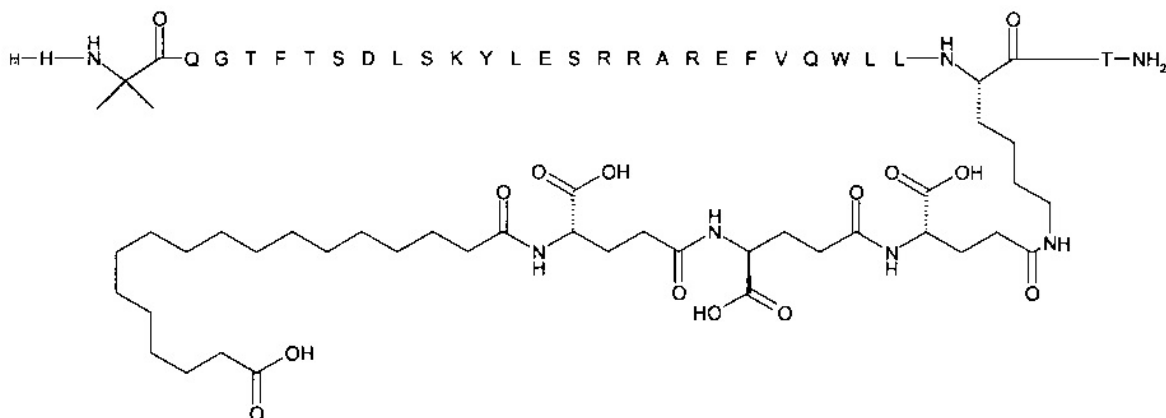
20



25

В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

30

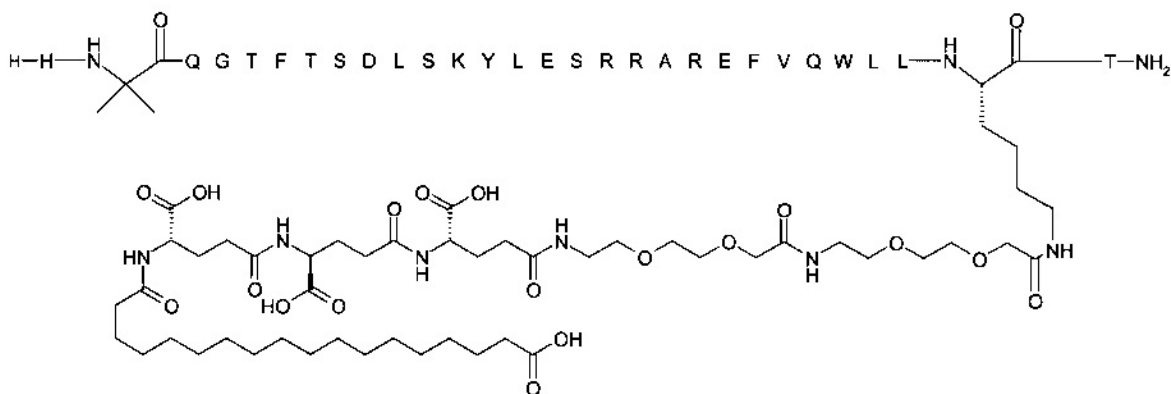


35

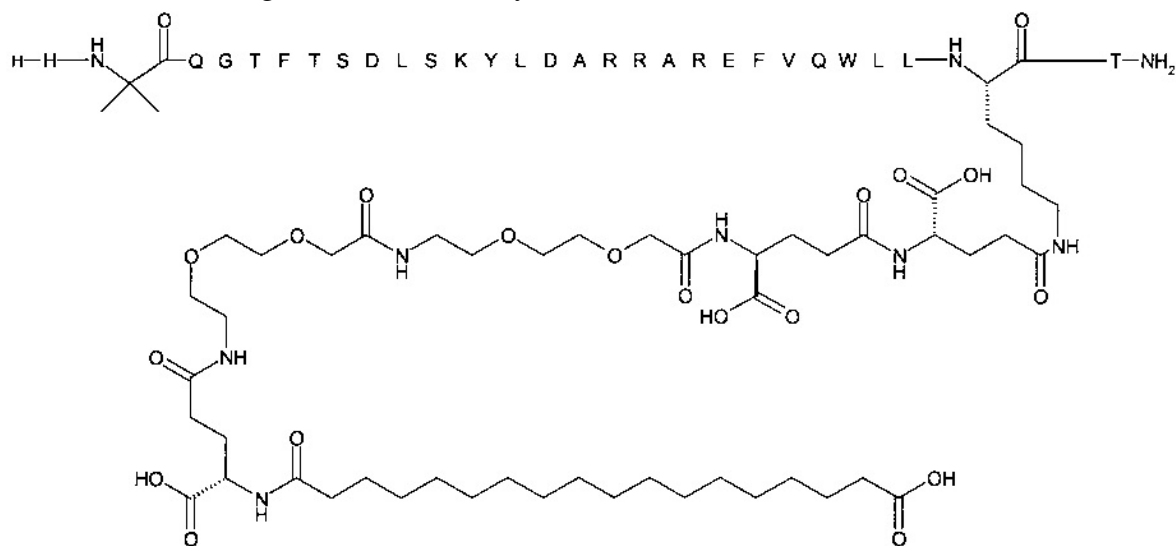
40

В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

45



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



5

10

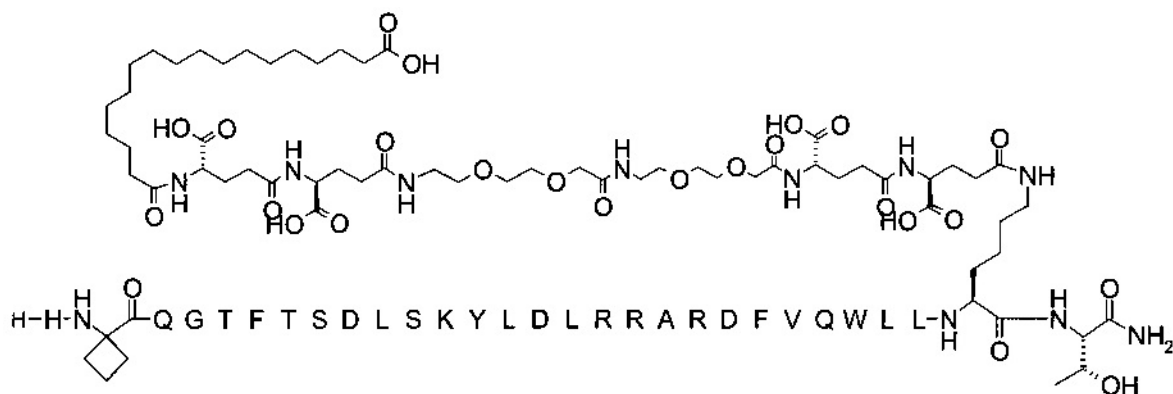
15

В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

20

25

30

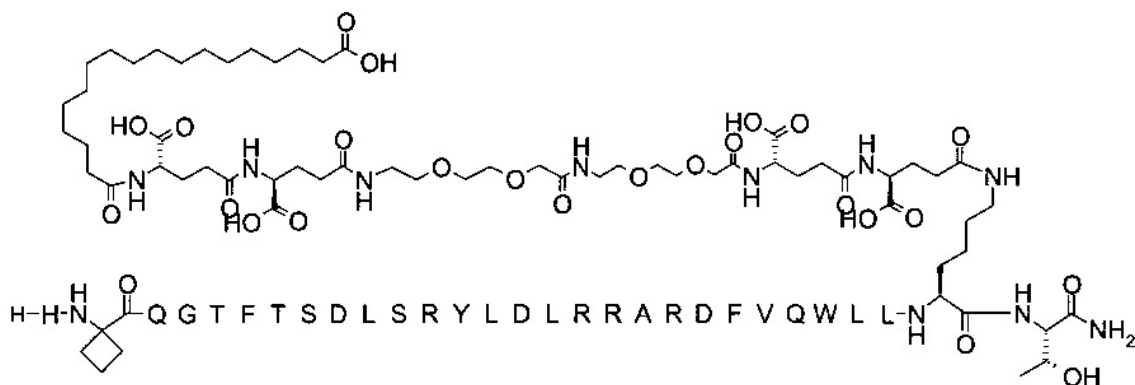


35

В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2,Leu10,Arg12,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

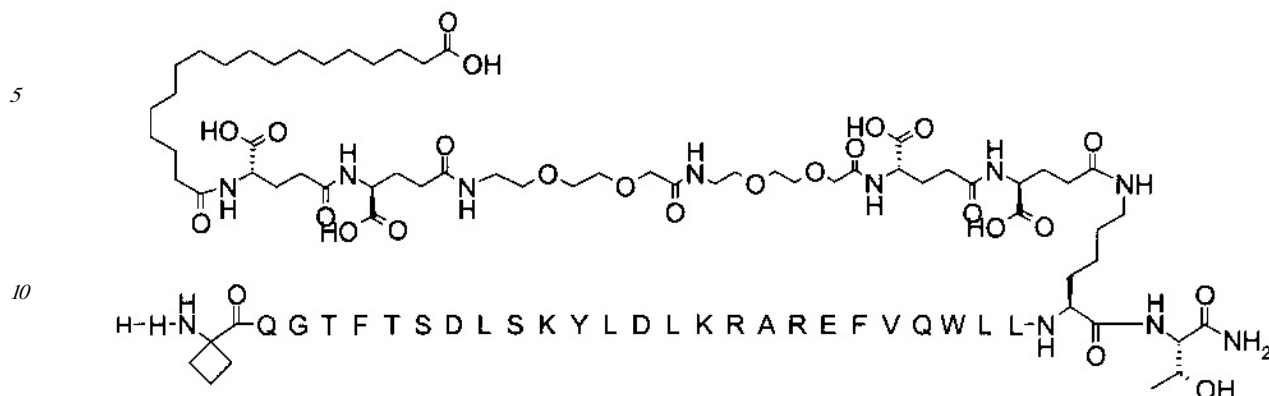
40

45

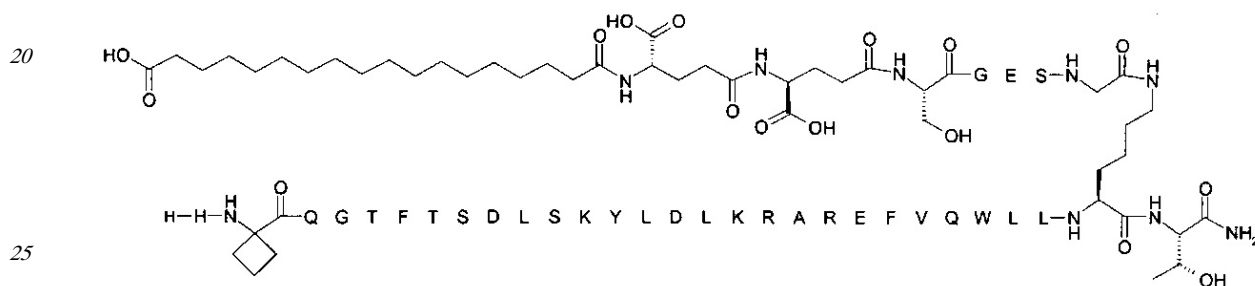


В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2,Leu10,Arg12,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

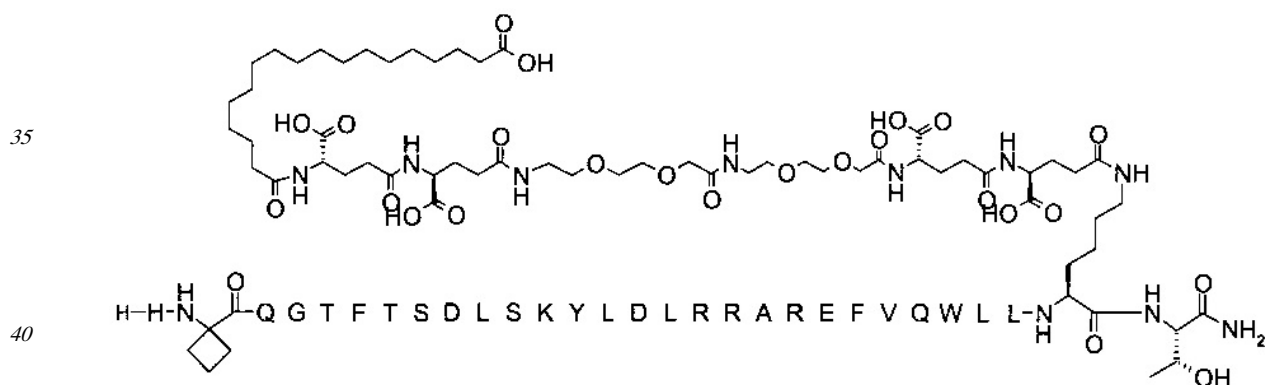
ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-  
[Ac2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[[[(2S)-2-[[  
15 [(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]  
амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-  
[Ac2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-  
карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[[2-[[2-[[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-  
4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]  
30 ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-  
[Ac2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-  
карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[[2-[[2-[[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
45 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-  
[Acpr2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



5

10

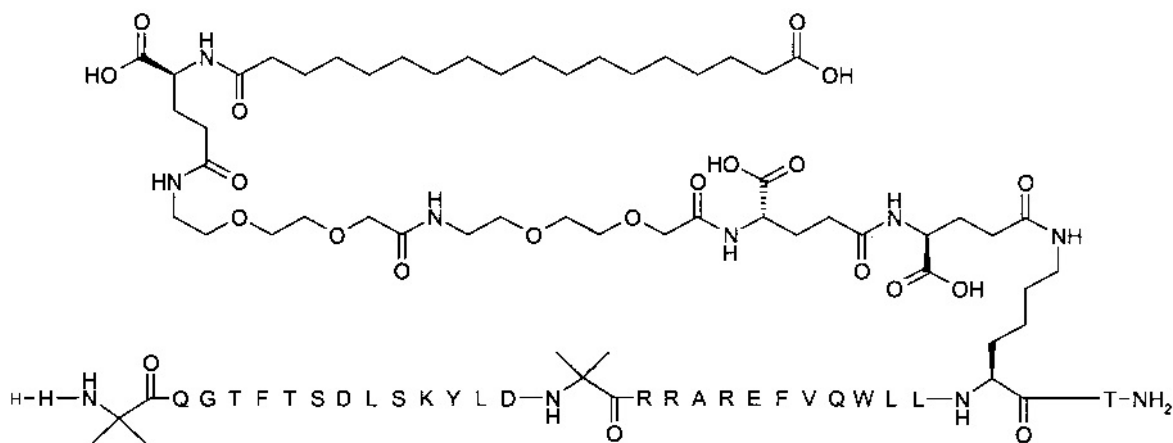
15

В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Aib16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

20

25

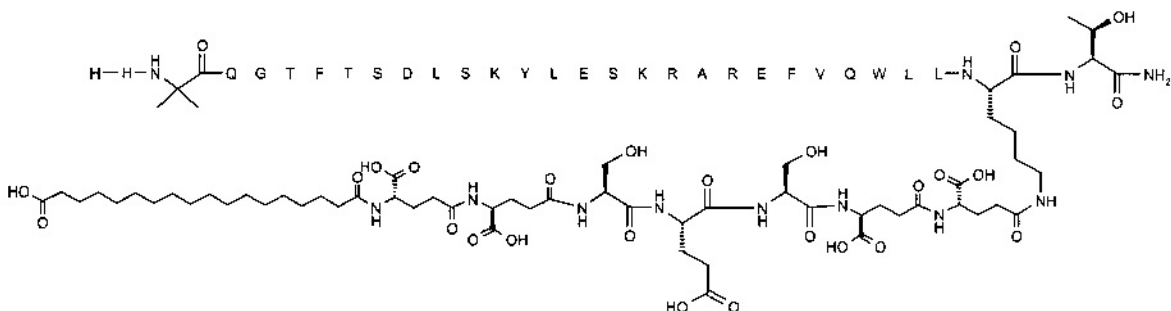
30



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

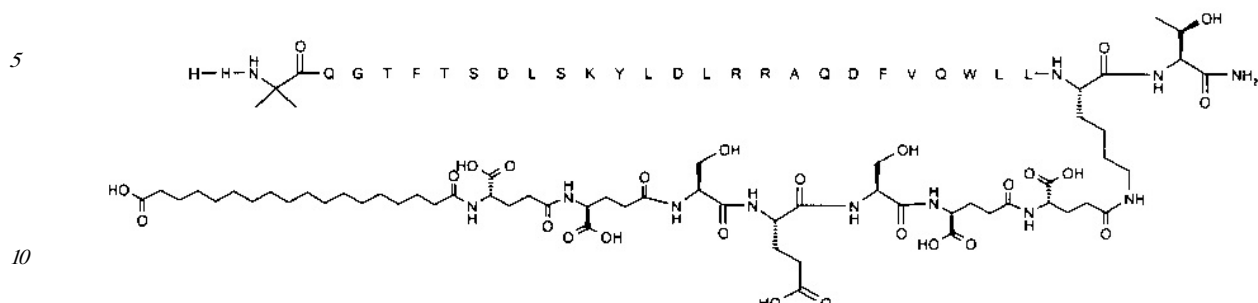
40

45

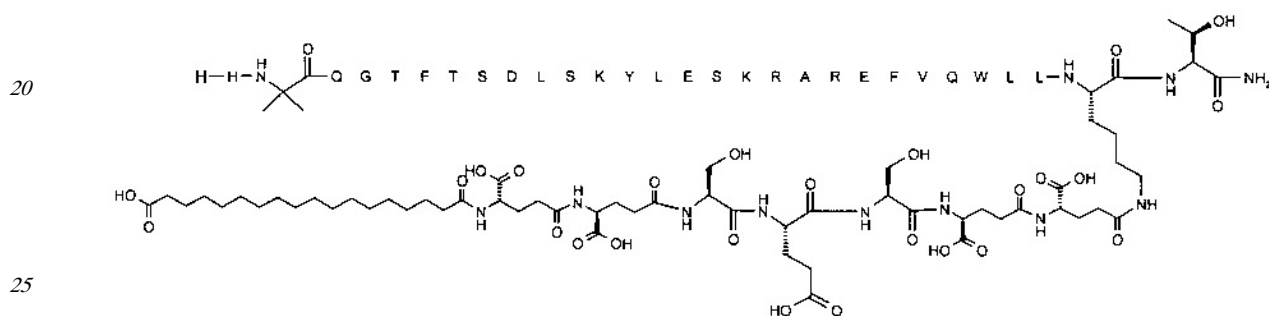


В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-

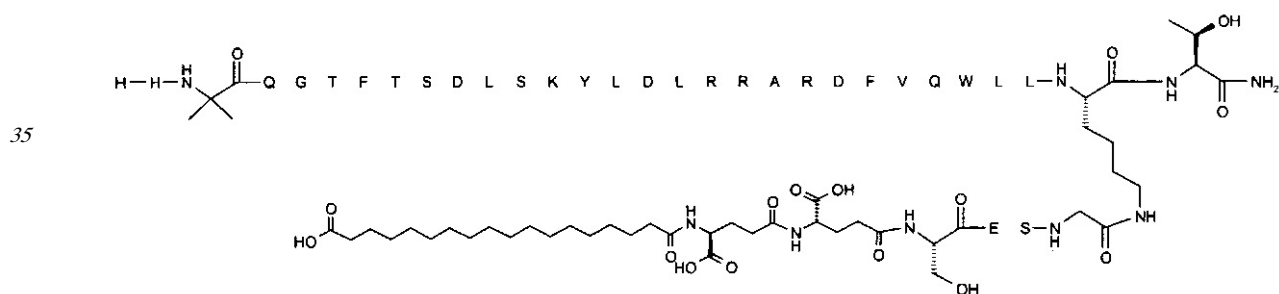
4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Leu16,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



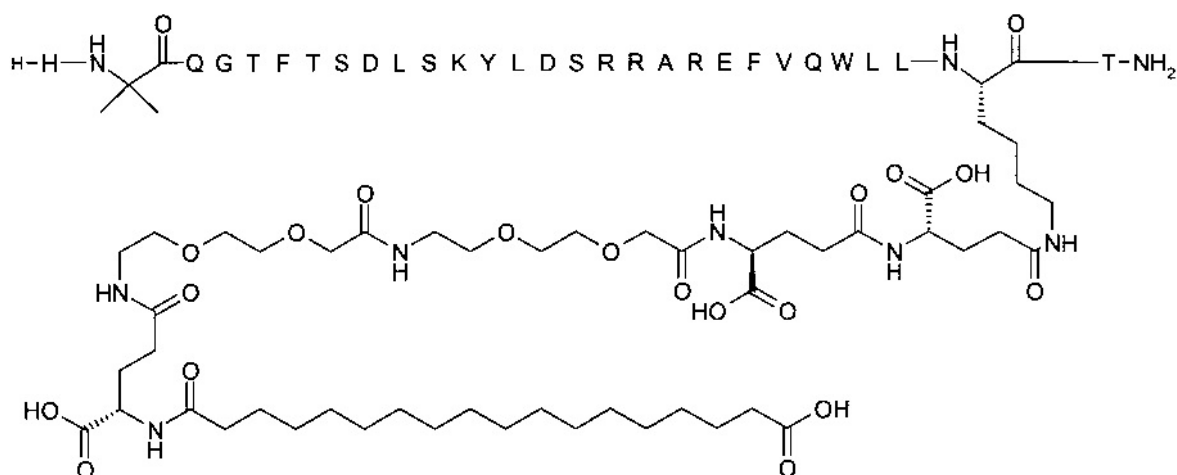
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



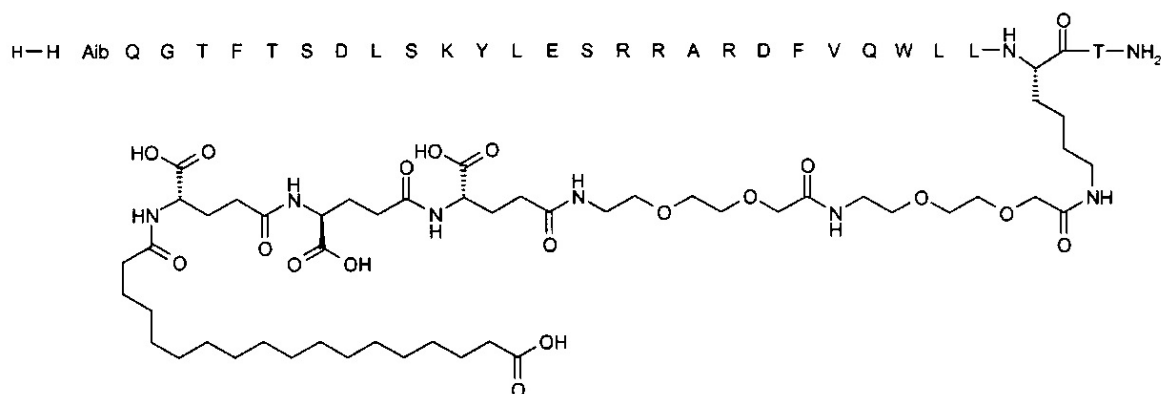
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[2-[2-[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

45

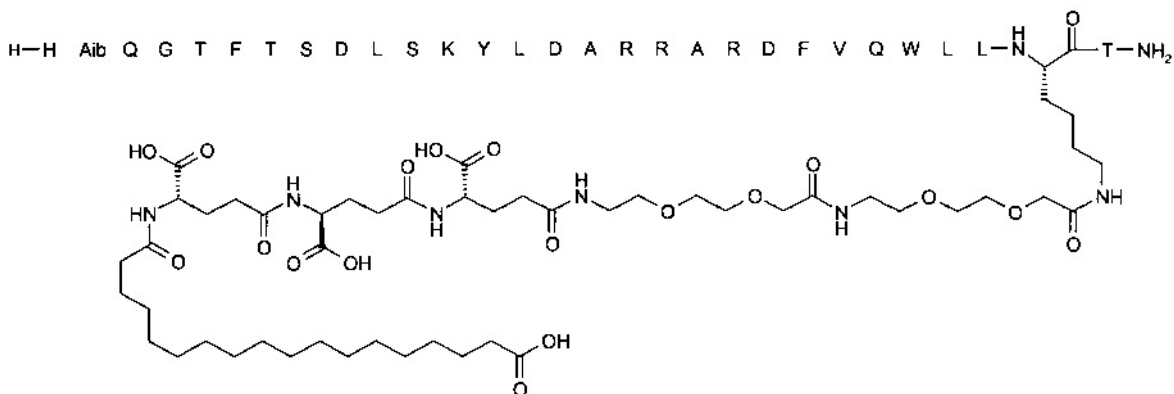




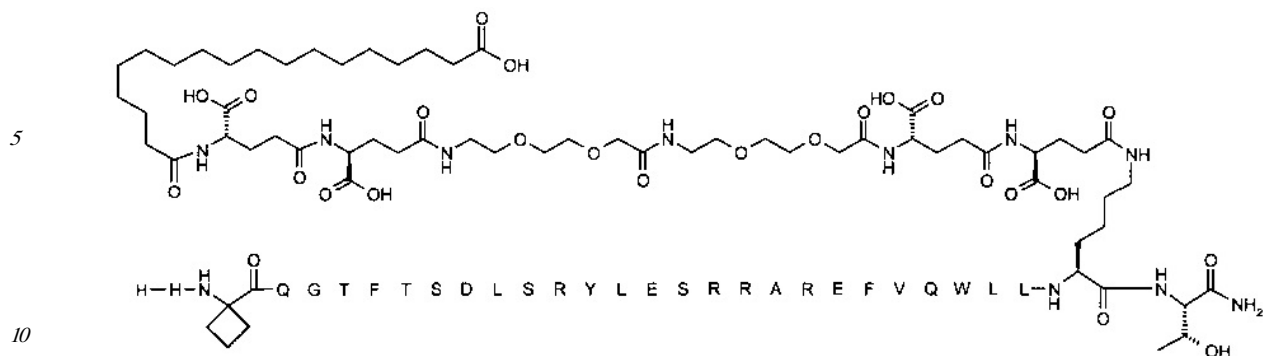
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



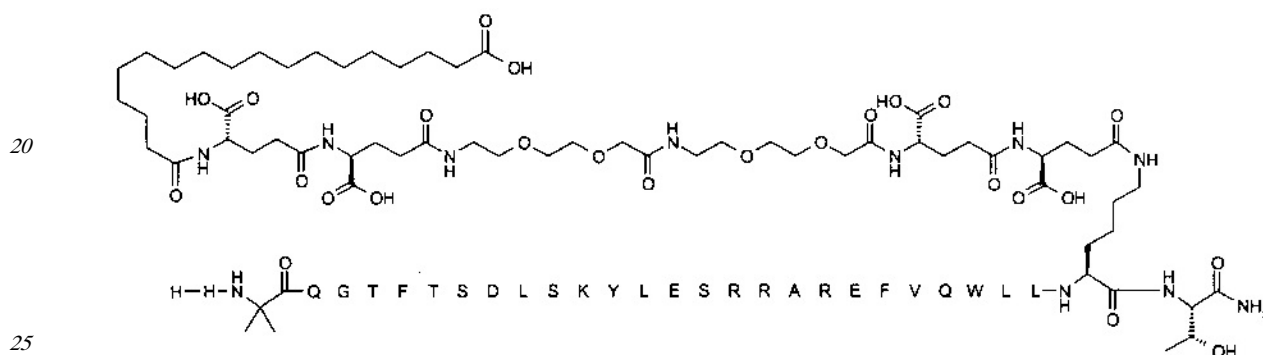
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



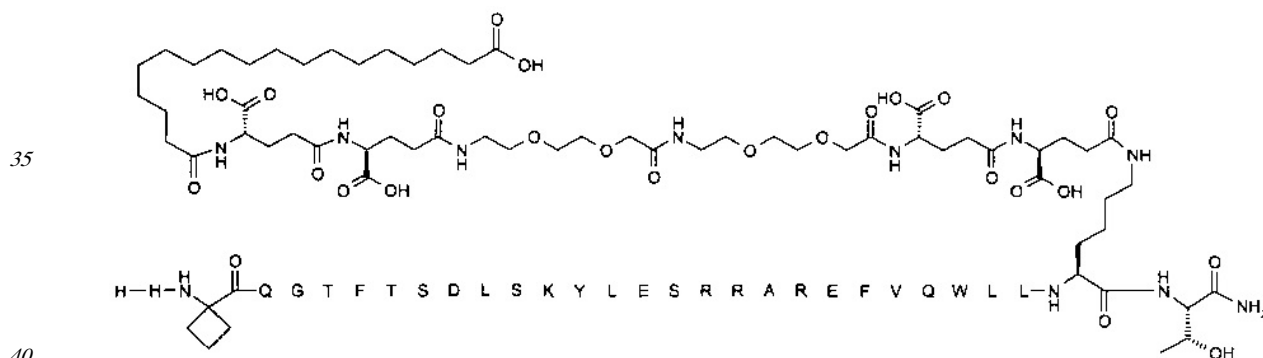
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-

[Ac<sup>b</sup>2,Leu<sup>10</sup>,Arg<sup>12</sup>,Glu<sup>15</sup>,Arg<sup>20</sup>,Glu<sup>21</sup>,Leu<sup>27</sup>,Lys<sup>28</sup>]-глюкагона амид

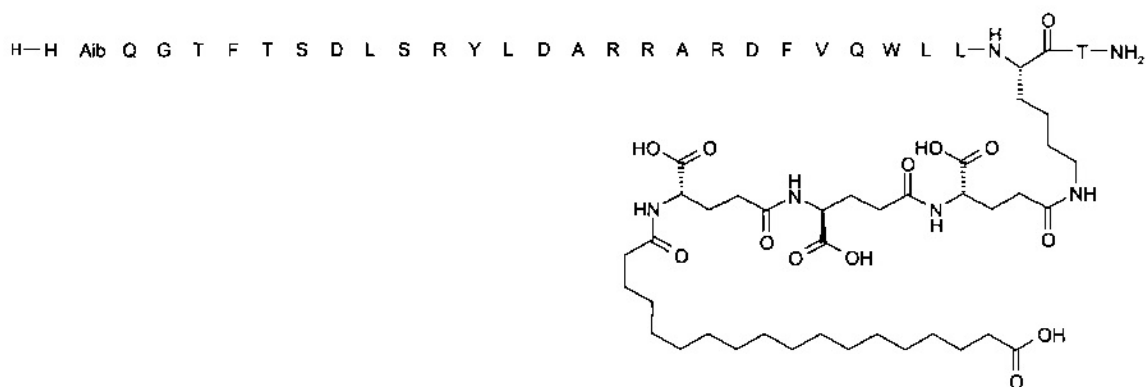
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой №28-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



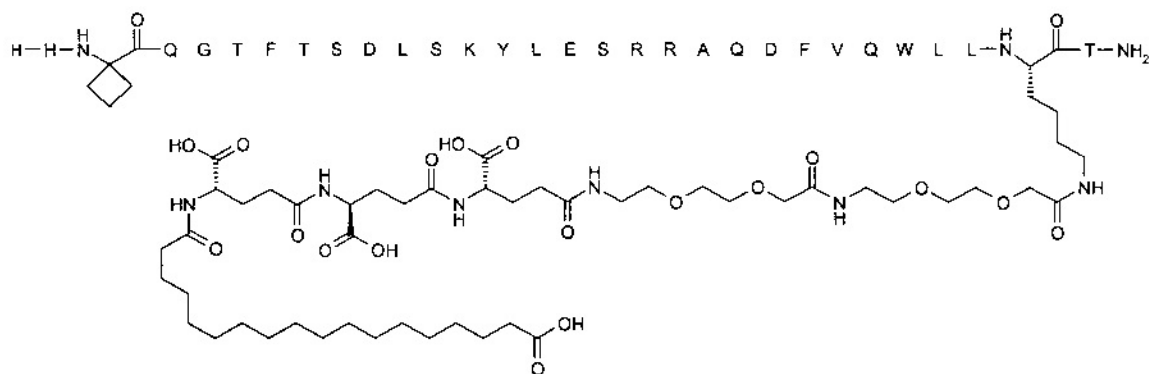
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой №<sup>28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac<sub>2</sub>,Leu<sub>10</sub>,Glu<sub>15</sub>,Arg<sub>20</sub>,Glu<sub>21</sub>,Leu<sub>27</sub>,Lys<sub>28</sub>]-глюкагона амид



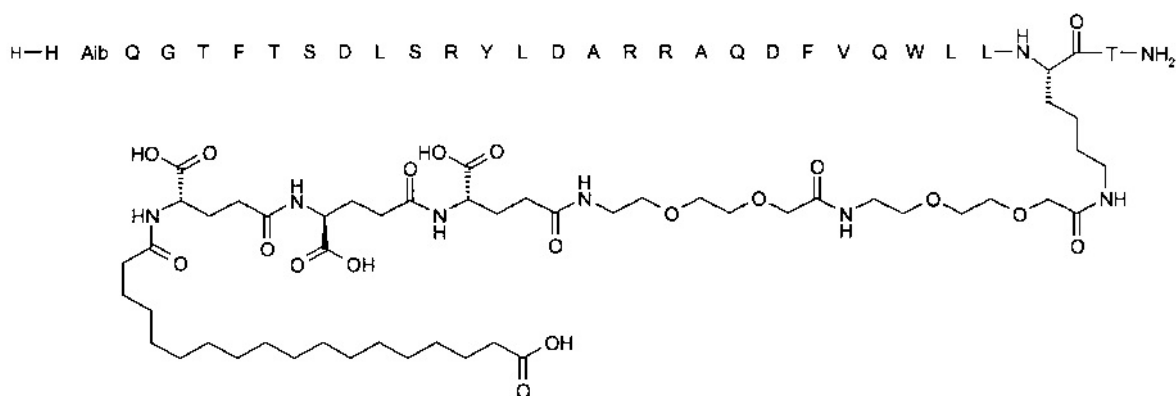
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε</sup>28-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



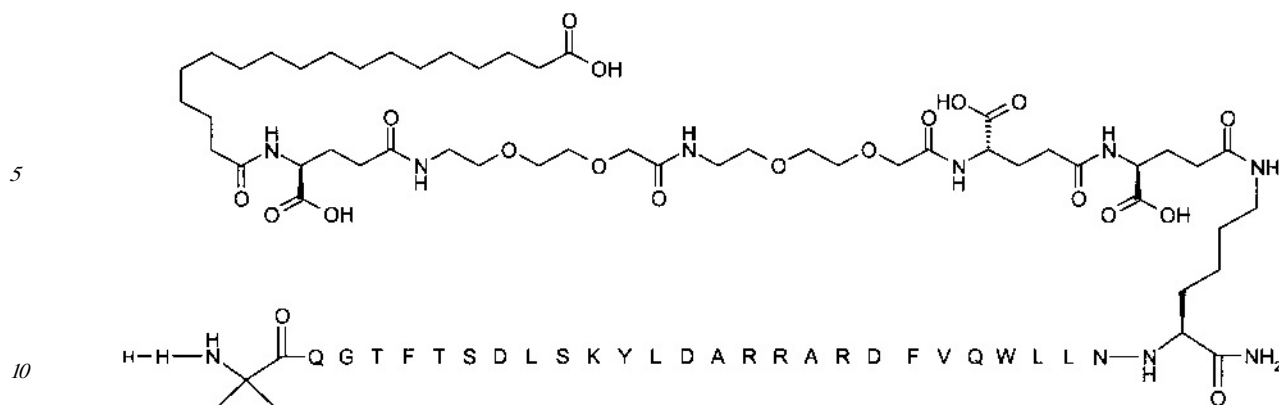
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



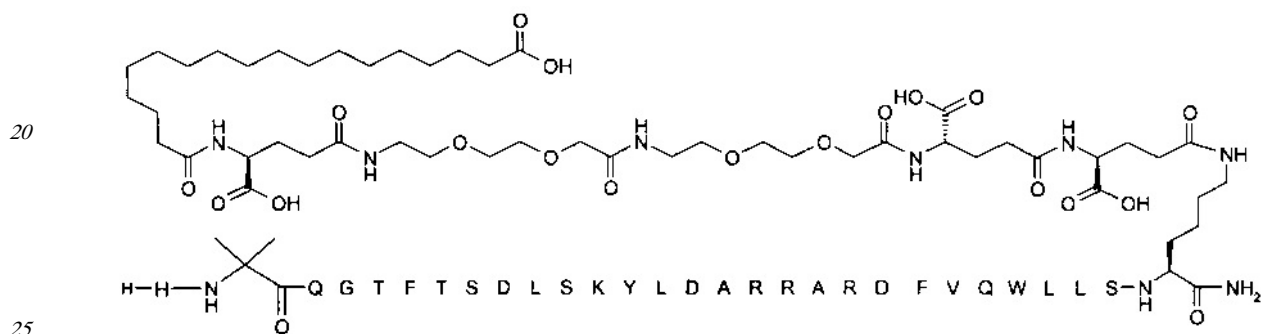
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-[Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



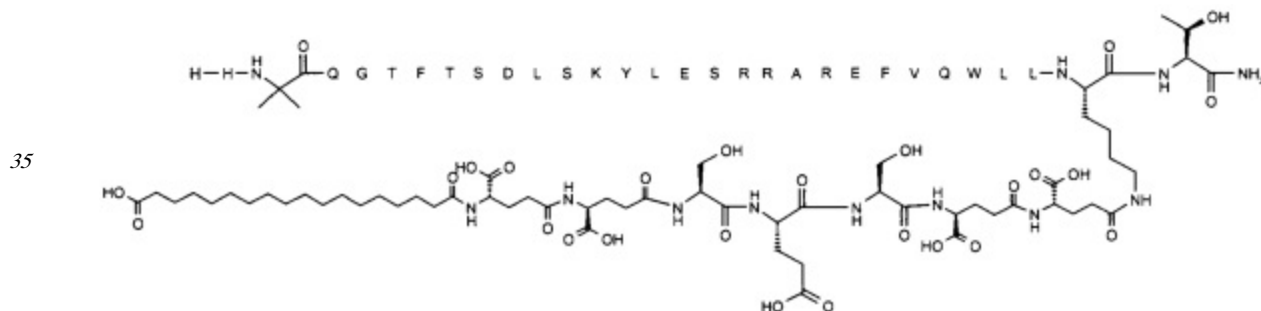
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys29]-глюкагона амид



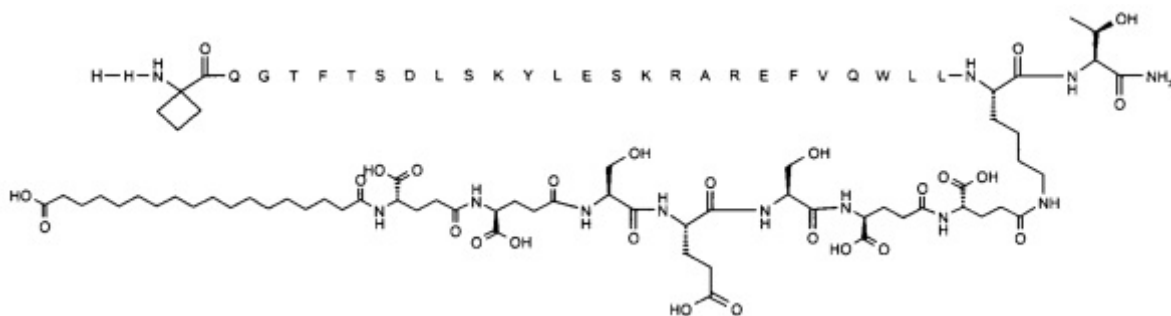
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29]-глюкагона амид



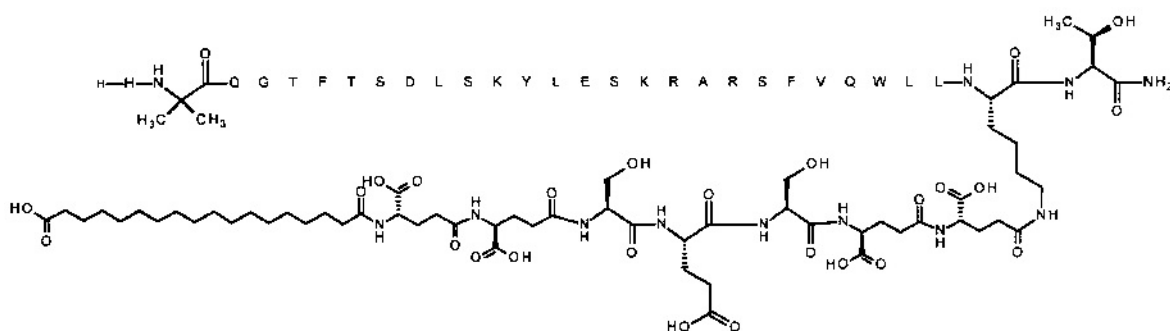
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



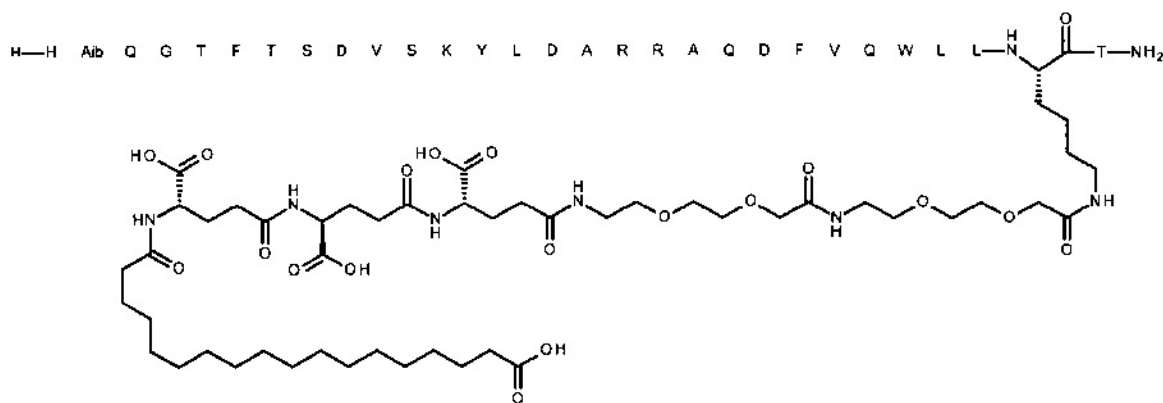
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



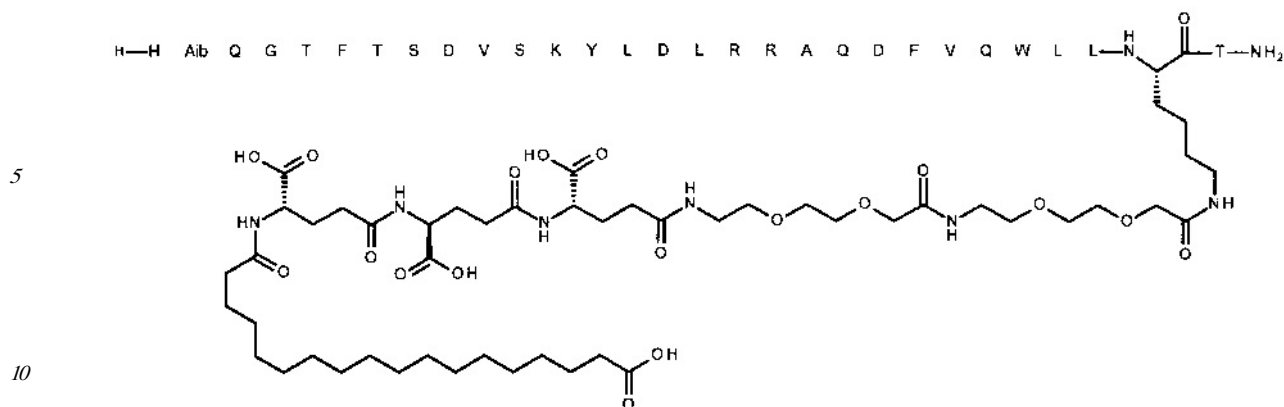
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Ser21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксизэтоксизацетил]амино]этоксизэтоксизацетил]-[Aib2,Val10,Ala16,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

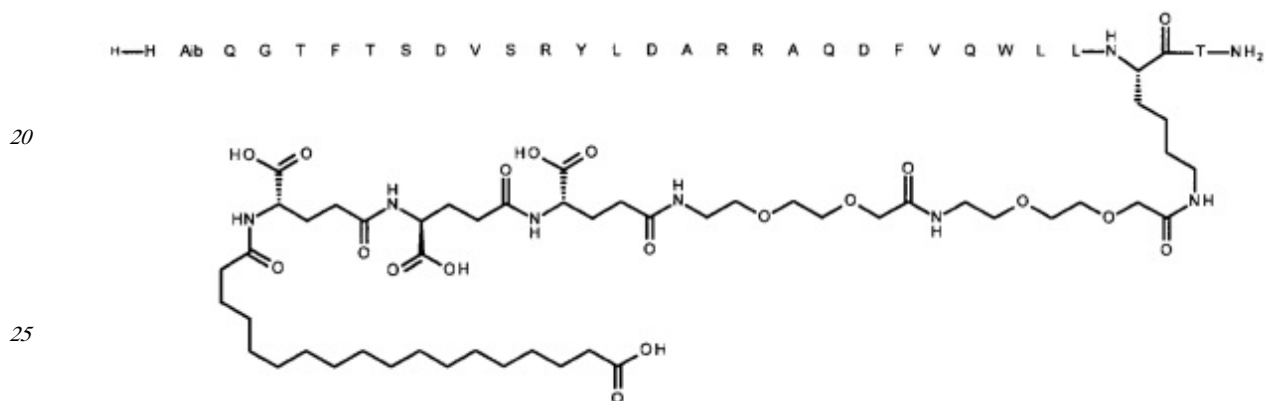


В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксизэтоксизацетил]амино]этоксизэтоксизацетил]-[Aib2,Val10,Leu16,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



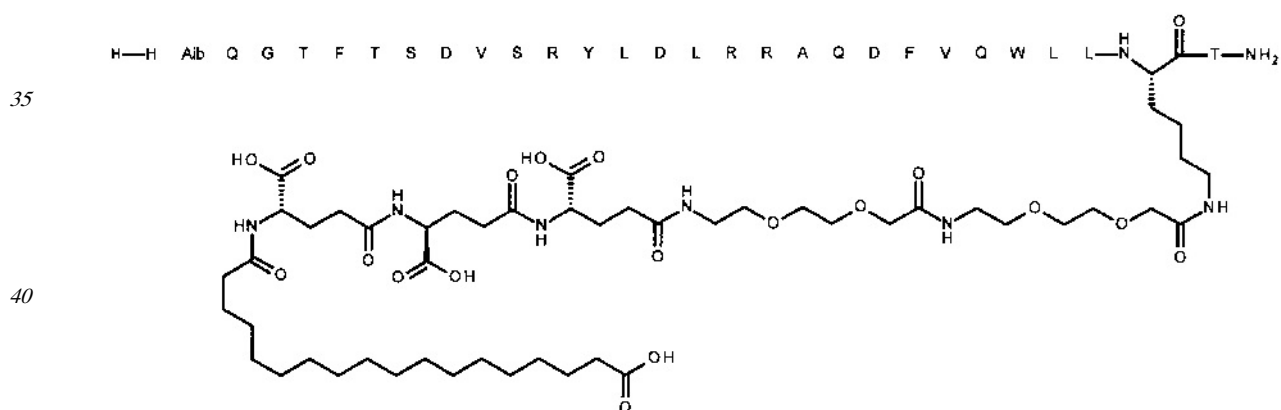
В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-[Aib2, Val10, Arg12, Ala16, Leu27, Lys28]-глюкагона амид

15



В одном воплощении производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-[Aib2, Val10, Arg12, Leu16, Leu27, Lys28]-глюкагона амид

30



Фармацевтически приемлемая соль, амид или сложный эфир

45 Производные, аналоги и промежуточные продукты изобретения могут находиться в форме фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира.

Соли, например, образуются в результате химической реакции между основанием и кислотой, например:  $2\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ .

Соль может быть основной солью, кислой солью, либо она может быть ни той, ни другой (т.е. нейтральной солью). Основные соли дают гидроксид-ионы в воде, а кислые соли дают ионы гидроксония.

Соли производных или аналогов изобретения могут быть образованы с добавленными катионами или анионами, которые реагируют с анионными или катионными группами, соответственно. Эти группы могут быть расположены в пептидной группировке и/или в боковой цепи аналогов изобретения.

Неограничивающие примеры анионных групп производных или аналогов изобретения включают свободные карбоксильные группы в боковой цепи, если таковые имеются, а также в пептидной группировке. Пептидная группировка часто включает свободные карбоксильные группы на внутренних аминокислотных остатках, таких как Asp и Glu.

Неограничивающие примеры катионных групп в пептидной группировке включают свободную аминогруппу на N-конце, если она присутствует, а также любую свободную аминогруппу внутренних основных аминокислотных остатков, таких как His, Arg и Lys.

Сложный эфир производных или аналогов изобретения может быть сформирован, например, в результате реакции свободной карбоксильной группы со спиртом или фенолом, что приводит к замене по меньшей мере одной гидроксильной группы на алкокси- или арилокси-группу.

В образование сложного эфира может быть вовлечена свободная карбоксильная группа на C-конце пептида и/или любая свободная карбоксильная группа в боковой цепи.

Амид производных или аналогов изобретения может быть сформирован, например, в результате реакции свободной карбоксильной группы с амином или замещенным амином, или в результате реакции свободной или замещенной аминогруппы с карбоновой кислотой.

В образование амида может быть вовлечена свободная карбоксильная группа на C-конце пептида, любая свободная карбоксильная группа в боковой цепи, свободная аминогруппа на N-конце пептида и/или любая свободная или замещенная аминогруппа пептида в пептиде и/или боковой цепи.

В одном воплощении производное или пептид находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении производное или пептид находится в форме фармацевтически приемлемого амида, предпочтительно с амидной группой на C-конце пептида. В еще одном воплощении производное или пептид находится в форме фармацевтически приемлемого сложного эфира.

Термин "фармацевтическая композиция", используемый в данном документе, означает продукт, содержащий активное соединение, например, производное глюкагона согласно изобретению, или его соль вместе с фармацевтическими эксципиентами, такими как буфер, консервант и, возможно, агент, модифицирующий тоничность, и/или стабилизатор. Таким образом, фармацевтическая композиция также известна в данной области в виде фармацевтического состава.

В данном контексте термин "фармацевтически приемлемая соль" используется для обозначения соли, которая не является вредной для пациента. Такие соли включают фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, фармацевтически приемлемые соли металлов, соли аммония и алкилированного аммония. Соли присоединения кислоты включают соли неорганических кислот, а также соли органических кислот.

Термин "эксципиент", используемый в данном документе, означает химические

соединения, которые обычно добавляют к фармацевтическим композициям, например, буферы, агенты, модифицирующие тоничность, консерванты и т.п.

Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" соединения, например, производного глюкагона согласно изобретению, означает количество, достаточное для лечения, облегчения или частичной остановки клинических проявлений данного заболевания и/или его осложнений. Количество, адекватное для достижения этой цели, определяется как "терапевтически эффективное количество". Эффективные количества для каждой цели будут зависеть от тяжести заболевания или повреждения, а также от веса и общего состояния субъекта. Следует понимать, что определение соответствующей дозировки может быть достигнуто с помощью обычных экспериментов, путем построения матрицы значений и тестирования различных точек в матрице, при этом каждый из способов находится в пределах квалификации обученного врача или ветеринара.

Термины "лечение", "лечить" и другие его варианты, используемые в данном документе, относятся к ведению пациента и уходу за ним с целью борьбы с состоянием, таким как заболевание или нарушение. Эти термины включают полный спектр подходов к лечению данного состояния, от которого страдает пациент, таких как введение рассматриваемого активного соединения(й) для облегчения симптомов или осложнений, для отсрочки прогрессирования заболевания, нарушения или состояния, для лечения или устранения заболевания, нарушения или состояния и/или для профилактики развития состояния, при этом профилактика представляет собой ведение пациента и уход за ним с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением, и включает введение рассматриваемого активного соединения(й) для профилактики появления симптомов или осложнений. Пациент, подлежащий лечению, предпочтительно представляет собой млекопитающее, в частности человека, но и лечение животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, овцы, козы или свиньи, находится в пределах объема данного изобретения.

Термин "диабет" или "сахарный диабет" включает в себя диабет 1 типа, диабет 2 типа, гестационный диабет (во время беременности) и другие состояния, которые вызывают гипергликемию. Этот термин используется для обозначения метаболического нарушения, при котором поджелудочная железа вырабатывает недостаточное количество инсулина, или при котором клетки организма не могут правильно реагировать на инсулин, таким образом, клетки не поглощают глюкозу. В результате глюкоза накапливается в крови.

Диабет типа 1, называемый также инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД, insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM) и ювенильным диабетом, обусловлен разрушением бета-клеток, что, как правило, приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности.

Сахарный диабет 2 типа, также известный как инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД, non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM) и диабет взрослых, связан с преобладающей резистентностью к инсулину и, таким образом, с относительной недостаточностью инсулина и/или с преобладающим секреторным дефектом инсулина с резистентностью к инсулину.

Термин "эугликемия", используемый в данном документе, обозначает нормальную концентрацию глюкозы в крови. Он также упоминается как нормогликемия.

Термин "ожирение" означает избыток жировой ткани. Когда потребление калорий превышает энергетические затраты, лишние калории сохраняются в жировой ткани, и если этот положительный баланс является длительным, то он приводит к ожирению,



т.е. существует два компонента баланса массы тела, и отклонение от нормы с обеих сторон (потребление или расход) может привести к ожирению. В этом контексте ожирение лучше всего рассматривать как некоторую степень избытка жировой ткани, который несет риск здоровью. Различие между нормальными и тучными людьми может  
 5 быть только приблизительным, но риск здоровью, вызываемый ожирением, вероятно, является непрерывным с увеличением жировой ткани. Тем не менее, в контексте данного изобретения индивидуумы с индексом массы тела (ИМТ - масса тела в килограммах, разделенная на квадрат роста в метрах) выше 25 должны рассматриваться как страдающие ожирением.

В случае введения производного глюкагона согласно изобретению, возможно, в сочетании с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением или веществом, описанным выше, для целей, связанных с лечением или профилактикой ожирения или избыточного веса, т.е. связанных с уменьшением или профилактикой избыточного ожирения, может идти речь о применении такого введения  
 10 в сочетании с хирургическим вмешательством с целью достижения потери веса или предупреждения набора массы тела, например, в сочетании с бариатрическим хирургическим вмешательством. Примеры часто используемых бариатрических хирургических методик включают, но не ограничиваясь ими, следующие: вертикальную бандажированную гастропластику (также известную как "уменьшение объема желудка с помощью хирургических скобок"), при которой часть желудка прошивают  
 15 хирургическими скобками, создавая мешочек в преддверие желудка меньшего объема, который служит новым желудком; бандажирование желудка, например, с помощью системы регулируемого желудочного бандажа (такой как Swedish Adjustable Gastric Band (SAGB), LAP-BAND™ или MIDband™), при котором мешочек в преддверие желудка  
 20 меньшего объема, который служит новым желудком, создается с помощью эластомерного (например, силиконового) бандажа, который может быть скорректирован по размеру пациентом; и желудочное шунтирование, например, шунт в модификации «Roux-en-Y», при котором мешочек в преддверие желудка создается с использованием степлерного устройства и соединяется с дистальной частью тонкой кишки, верхней  
 25 частью тонкой кишки, будучи снова соединенным в Y-образной конфигурации.

Введение производного глюкагона согласно изобретению (возможно, в сочетании с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением или веществом, описанным выше) может иметь место в течение периода до проведения рассматриваемого бариатрического хирургического вмешательства и/или в течение  
 30 некоторого периода после него. Во многих случаях может быть предпочтительным начинать введение соединения в соответствии с изобретением после проведения бариатрического хирургического вмешательства.

Соединения согласно изобретению и агенты против ожирения или противодиабетические агенты, описанные в данном документе, могут быть введены  
 40 одновременно или последовательно. Действующие вещества могут быть поставлены в одной лекарственной форме, когда одна лекарственная форма содержит оба соединения, или в форме набора, включающего препарат соединения согласно изобретению в качестве первой лекарственной формы и препарат агента против ожирения или противодиабетический агент в виде второй лекарственной формы. Каждый  
 45 раз, когда в данном описании упоминается первая или вторая или третья и т.д. единичная доза, это не указывает на предпочтительный порядок введения, а делается только для удобства.

Под "одновременным" введением дозы препарата соединения данного изобретения

и агента против ожирения или противодиабетического агента понимается введение соединений в одной лекарственной форме или введение первого агента с последующим введением второго агента с разделением во времени не более 15 минут, предпочтительно 10, более предпочтительно 5, более предпочтительно 2 минут. Любой из факторов

5 может быть введен первым.

Под "последовательным" введением доз понимается введение первого агента с последующим введением второго агента с разделением во времени более 15 минут. Любая из двух единичных лекарственных форм может быть введена первой. Предпочтительно, чтобы оба продукта вводились инъекционно через один и тот же

10 внутривенный доступ.

Как уже отмечалось, во всех терапевтических способах или указаниях, описанных выше, соединение данного изобретения можно вводить сам по себе. Тем не менее, его также можно вводить в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным агентом, веществом или соединением, последовательно или

15 одновременно.

Обычная доза соединения согласно изобретению при использовании в способе в соответствии с данным изобретением находится в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 100 мг/кг массы тела в день, предпочтительно от примерно 0,001 до примерно 10 мг/кг массы тела в день, более предпочтительно от примерно 0,001 до примерно 5

20 мг/кг массы тела в день, например, от примерно 0,001 до примерно 10 мг/кг веса тела в день или от примерно 0,001 до примерно 5 мг/кг массы тела в день в виде одной или более чем одной дозы, например от 1 до 3 доз. Точная доза будет зависеть от частоты и способа введения, пола, возраста, массы и общего состояния субъекта,

подвергающегося лечению, характера и тяжести состояния, подлежащего лечению, любых сопутствующих заболеваний, подлежащих лечению, и других факторов, очевидных специалистам в данной области.

Соединения по изобретению включают соединения, которые, как предполагается, хорошо подходят для введения с более длительными интервалами, чем, например, один раз в день, при этом соединения согласно изобретению, собранные соответствующим

30 образом в состав, могут быть пригодными, например, для введения два раза в неделю или один раз в неделю подходящим путем, таким как один из путей, описанных в данном документе.

Как описано выше, соединения по изобретению можно вводить или применять в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением или веществом, и подходящие дополнительные соединения или вещества

35 могут быть выбраны, например, среди противодиабетических агентов, антигиперлипидемических агентов, агентов против ожирения, антигипертензивных агентов и агентов для лечения осложнений, развившихся в результате сахарного диабета или связанных с ним.

40 Получение производных пептидов глюкагона

В одном воплощении данное изобретение относится к способу получения производного глюкагона в соответствии с изобретением. Производное согласно изобретению может быть получено способом, описанным ниже.

Общие способы ТФПС (твёрдофазный пептидный синтез)

Используемыми Fmoc-защищенными производными аминокислот могут быть стандартные рекомендуемые: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(BOC)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-

45

Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(BOC)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Lys(Mtt)-OH, например, от Anaspec, Bachem, Iris Biotech или NovabioChem. Если иное не указано, то используется природная L-форма

аминокислот. N-концевая аминокислота защищена посредством Boc на альфа-аминогруппе (например, Boc-His(Boc)-OH или Boc-His(Trt)-OH для пептидов с His на N-конце). ТФПС может быть выполнен с использованием химической реакции на основе Fmoc на твердофазном пептидном синтезаторе Prelude Solid Phase Peptide Synthesizer от Protein Technologies (Tucson, AZ 85714 США). Подходящей смолой для получения C-концевых амидов пептида является смола H-Rink Amide-ChemMatrix (загрузка, например, 0,52 ммоль/г) или полистироловая смола Rink Amide AM (Novabiochem, загрузка, например, 0,62 ммоль/г) или т.п. Удаление защитной группы Fmoc достигается с помощью 20% пиперидина в N-метилпирролидоне (NMP). Связывание пептидов выполняют с помощью либо N'-диизопропилкарбодиимид (DIC)/1-гидрокси-7-аза-бензотриазол (HOAt)/коллидина, либо DIC/Охума Pure/коллидина без предварительной активации. Растворы аминокислоты/HOAt или аминокислоты/Охума Pure (0,3 М/0,3 М в NMP при молярном избытке в 3-10 раз) добавляют к смоле, затем добавляют такой же молярный эквивалент DIC (3 М в NMP) с последующим добавлением коллидина (3 М в NMP). Например, следующие количества 0,3 М раствора аминокислоты/HOAt могут быть использованы на одно связывание в реакциях со следующими масштабами: масштаб/мл, 0,05 ммоль/1,5 мл, 0,10 ммоль/3,0 мл, 0,25 ммоль/7,5 мл. Группу Mtt удаляли путем промывания смолы с помощью гексафторизопропанол (HFIP)/дихлорметан (DCM) (75:25) (2×2 мин), промывания с помощью DCM и суспендирования смолы в HFIP/DCM (75:25) (2×20 мин), а затем последовательного промывания с помощью пиперидина/NMP (20:80), DCM(1×), NMP(1×), DCM(1×), NMP(1×).

#### Присоединение заместителя

Заместитель может быть введен в поэтапной процедуре с помощью пептидного синтезатора Prelude, описанного выше, с использованием соответствующим образом защищенных блоков, таких как стандартные аминокислоты, описанные выше, Fmoc-8-амино-3,6-диоксаоктановая кислота и Fmoc-Glu-OtBu. Введение жирнокислотной группировки может быть достигнуто с помощью строительных блоков, таких как, но не ограничиваясь ими, октадекандиовой кислоты моноктрет-бутилового эфира. После каждого этапа связывания непрореагировавшее промежуточное соединение пептида может быть ограничено с помощью уксусного ангидрида и коллидина в избытке (>10 экв.).

Введение заместителя на эpsilon-азоте лизина достигается с помощью лизина, защищенного Mtt (Fmoc-Lys(Mtt)-OH). Группа Mtt может быть удалена с использованием стандартной процедуры, такой как Альтернативно, эpsilon-азот лизина может быть защищен ivDde-группой (Fmoc-Lys(ivDde)-OH). Включение гаммаа-Glu-группировок в заместитель может быть достигнуто путем соединения с аминокислотой Fmoc-Glu-OtBu.

Введение каждой группировки в заместитель может быть достигнуто с помощью продолжительного времени связывания (1×6 часов) с последующим ограничением уксусным ангидридом или, альтернативно, уксусной кислотой/DIC/HOAt/коллидином.

#### Отщепление от смолы

После синтеза смолу промывают DCM и отщепляют пептид от смолы путем 2-3-часовой обработки раствором трифторуксусная кислота (TFA)/триизопропилсилан (TIS)/воды (95/2,5/2,5) с последующим осаждением диэтиловым эфиром. Осадок промывают диэтиловым эфиром.

#### Очистка и количественная оценка

Неочищенный пептид растворяют в подходящей смеси воды и MeCN, такой как вода/MeCN (4:1), и очищают путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) (Waters Deltaprep 4000 или Gilson) на колонке, содержащей C18-силикагель. Элюирование осуществляют путем

5 повышающегося градиента MeCN в воде, содержащей 0,1% TFA. Соответствующие фракции проверяют с помощью аналитической ВЭЖХ или СВЭЖХ (сверхэффективная жидкостная хроматография). Фракции, содержащие чистый целевой пептид, смешивают и концентрируют при пониженном давлении. Полученный раствор анализируют (ВЭЖХ, LCMS (жидкостная хроматомасс-спектрометрия)), и продукт (т.е. производное)

10 количественно оценивают с помощью хемилюминесцентного азот-специфического ВЭЖХ-детектора (Antek 8060 ВЭЖХ-CLND (хемилюминесцентная детектор азота)) или путем измерения УФ-поглощения при 280 нм. Продукт разливают в стеклянные флаконы. Флаконы закрывают стекловолоконными префильтрами Millipore. Лиофилизация дает трифторацетат пептида в виде белого твердого вещества.

#### 15 Функциональные свойства

В первом функциональном воплощении пептиды изобретения способны связываться как с рецептором GLP-1, так и с рецептором глюкагона с хорошей аффинностью. Во втором функциональном воплощении пептиды изобретения предпочтительно являются агонистами рецептора GLP-1 и глюкагона, что отражается в их активности относительно

20 обоих рецепторов. Кроме того, в третьем функциональном воплощении они обладают улучшенными фармакокинетическими свойствами. Кроме того, или альтернативно, в четвертом функциональном воплощении они обладают хорошими биофизическими свойствами.

В одном воплощении данное изобретение предусматривает новые совместные

25 агонисты рецептора GLP-1/глюкагона с повышенной активностью и/или аффинностью к рецептору GLP-1 или рецептору глюкагона или к обоим рецепторам. В другом воплощении данное изобретение предусматривает новые совместные агонисты рецептора GLP-1/глюкагона с улучшенной стабильностью. В другом воплощении данное изобретение предусматривает новые совместные агонисты рецептора GLP-1/глюкагона

30 с улучшенной растворимостью. В другом воплощении данное изобретение предусматривает новые совместные агонисты рецептора GLP-1/глюкагона с увеличенным периодом полужизни.

Эффективность (т.е. активация рецептора) и аффинность (т.е. связывание рецептора) по отношению к рецепторам глюкагона и GLP-1 может быть определена в соответствии

35 с анализами, описанными в примерах 74-75 в данном документе.

Растворимость соединений согласно изобретению при различных значениях pH может быть измерена, как описано в разделе "Функциональные свойства" в данном документе.

Физическая стабильность соединений согласно изобретению может быть измерена

40 в анализе образования фибрилл с тиофлавином (ThT), описанном в примере 76 в данном документе.

Химическая стабильность производных или аналогов глюкагона изобретения может быть определена, как описано в примере 79 в данном документе.

Пептиды согласно изобретению также имеют пролонгированный период полужизни

45 in vivo. Период полужизни производных или аналогов глюкагона согласно изобретению может быть определен в фармакокинетическом исследовании на различных видах, в том числе на мышах (как описано в примере 78 в данном документе), крысах и карликовых свиньях.

Влияние производных глюкагона данного изобретения на снижение массы тела может быть определено на мышах DIO, как описано в примере 77 в данном документе.

В одном воплощении производное глюкагона данного изобретения является селективными в отношении как рецептора глюкагона, так и рецептора GLP-1.

Совместные агонисты рецепторов GLP-1/глюкагона

В одном воплощении данное изобретение предусматривает новые стабильные совместные агонисты рецептора GLP-1/глюкагона пролонгированного действия. Совместный агонист рецепторов GLP-1/глюкагона может быть определен как пептид, который способен активировать как рецептор GLP-1, так и рецептор глюкагона.

Производные согласно изобретению демонстрируют  $EC_{50}$  ниже 1 нМ на рецепторе GLP-1 и  $EC_{50}$  ниже 10 нМ на рецепторе глюкагона, или ниже 100 пМ на рецепторе GLP-1 и ниже 100 пМ на рецепторе глюкагона, или ниже 50 пМ на рецепторе GLP-1 и ниже 100 пМ на рецепторе глюкагона, или ниже 10 пМ на рецепторе GLP-1 и ниже 50 пМ на рецепторе глюкагона. Как уже говорилось, рецепторную эффективность можно

определить с помощью анализа, описанного в примере 74 в данном документе. В одном воплощении производное глюкагона представляет собой агонист рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 100 пМ и  $EC_{50}$  менее 1 нМ на рецепторе глюкагона. В одном воплощении производное глюкагона представляет собой агонист рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 50 пМ и  $EC_{50}$  менее 1 нМ на рецепторе глюкагона. В одном воплощении производное глюкагона представляет собой агонист рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ и  $EC_{50}$  менее 1 нМ на рецепторе глюкагона. В одном воплощении производное глюкагона представляет собой агонист рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 50 пМ и  $EC_{50}$  менее 100 пМ на рецепторе глюкагона. В одном воплощении производное глюкагона представляет собой агонист рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ и  $EC_{50}$  менее 100 пМ на рецепторе глюкагона. В одном воплощении производное глюкагона представляет собой агонист рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ и  $EC_{50}$  менее 50 пМ на рецепторе глюкагона. В одном воплощении производное глюкагона представляет собой агонист рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 1 пМ и  $EC_{50}$  менее 50 пМ на рецепторе глюкагона. В одном воплощении производное глюкагона представляет собой агонист рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ и  $EC_{50}$  менее 10 пМ на рецепторе глюкагона. В одном воплощении производное глюкагона представляет собой совместный агонист GLP-1/глюкагона с  $EC_{50}$  на рецепторе GLP-1 и меньшим  $EC_{50}$  на рецепторе глюкагона. В одном воплощении производное глюкагона представляет собой совместный агонист GLP-1/глюкагона, обладающий  $EC_{50}$  на рецепторе GLP-1 (например, в пМ), более высоким, чем  $EC_{50}$  на рецепторе глюкагона (например, в пМ).

Рецепторный агонист глюкагона

Рецепторный агонист может быть определен как пептид, который связывается с рецептором и вызывает ответную реакцию, типичную для природного лиганда. Термин "агонист глюкагона", используемый в данном документе, относится к любому производному глюкагона, которое связывает и полностью или частично активирует человеческий рецептор глюкагона. В одном воплощении "агонист глюкагона" является любым производным глюкагона, которое связывает рецептор глюкагона с эффективностью ( $EC_{50}$ ) ниже 10 нМ, или ниже 1 нМ, или 100 пМ, или ниже 10 пМ, что может быть определено с помощью анализа, описанного в примере 74 в данном документе.

В одном воплощении производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона. В одном воплощении производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона с  $EC_{50}$  менее 10 нМ. В одном воплощении производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона с  $EC_{50}$  менее 1 нМ. В одном воплощении производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона с  $EC_{50}$  менее 100 пМ. В одном воплощении производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона с  $EC_{50}$  менее 10 пМ. Эффективность, т.е.  $EC_{50}$ , производного глюкагона в отношении рецептора глюкагона может быть определена с помощью анализа, описанного в примере 74 в данном документе.

#### Рецепторный агонист GLP-1

Рецепторный агонист может быть определен как пептид, который связывается с рецептором и вызывает ответную реакцию, типичную для природного лиганда. Таким образом, например, "рецепторный агонист GLP-1" или "рецепторный пептид-агонист GLP-1" может быть определен как соединение, которое способно связываться с рецептором GLP-1 и способно активировать его.

Пептиды со-агонисты согласно изобретению имеют активность GLP-1. Этот термин относится к способности связываться с рецептором GLP-1 и инициировать путь сигнальной трансдукции, который приводит к инсулинотропному действию или другим физиологическим эффектам, известным в данной области. Производные согласно изобретению демонстрируют  $EC_{50}$  ниже 1 нМ, или ниже 100 пМ, или ниже 50 пМ, или ниже 10 пМ в анализе, описанном в примере 74 в данном документе.

В одном воплощении производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1. В одном воплощении производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 100 пМ. В одном воплощении производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 50 пМ. В одном воплощении производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ. Эффективность, т.е.  $EC_{50}$ , производного глюкагона в отношении рецептора GLP-1 может быть определена с помощью анализа, описанного в примере 74 в данном документе.

#### Биологическая активность - аффинность и эффективность *in vitro*

В одном воплощении аффинность относится к аффинности связывания *in vitro*, т.е. к производительности в анализе аффинности связывания рецептора GLP-1 и в анализе аффинности связывания рецептора глюкагона, более конкретно, к способности связывать человеческий рецептор GLP-1 и человеческий рецептор глюкагона.

Аффинность связывания человеческого рецептора GLP-1 может быть измерена в анализе связывания, например в стабильно трансфицированной клеточной линии ВНК (линия клеток из почек новорожденного хомяка, от англ. Baby Hamster Kidney), которая экспрессирует человеческий рецептор GLP-1. GLP-1, меченный радиоактивной меткой, связывается с рецептором и может быть конкурентно вытеснен соединением. Связывание радиоактивного лиганда может быть определено в присутствии частиц для сцинтилляционного анализа сближения (SPA - от англ. scintillation proximity assay), которые связываются с клеточными мембранами, и когда радиоактивный лиганд расположен рядом с частицей, он образует свет, который измеряют и используют в качестве меры аффинности связывания *in vitro*. Один из неограничивающих примеров такого анализа описан в примере 75 в данном документе. Аффинность связывания человеческого рецептора глюкагона может быть измерена в анализе аффинности связывания, например, в стабильно трансфицированной клеточной линии ВНК, которая

экспрессирует человеческий рецептор глюкагона. Глюкагон, меченный радиоактивной меткой, связывается с рецептором и может быть конкурентно вытеснен соединением. Связывание радиоактивного лиганда может быть определено в присутствии частиц для сцинтилляционного анализа сближения (scintillation proximity assay, SPA), которые связываются с клеточными мембранами, и когда радиоактивный лиганд расположен рядом с частицей, он образует свет, который измеряют и используют в качестве меры аффинности связывания *in vitro*.

Термин "концентрация полумаксимального ингибирования" ( $IC_{50}$ ), как правило, относится к концентрации конкурирующего соединения, которое замещает 50% специфического связывания радиолиганда, находясь, соответственно, на полпути между базальной линией и максимумом на кривой "доза-ответ".  $IC_{50}$  используется как мера аффинности связывания соединения и представляет собой концентрацию, при которой наблюдается 50% максимального связывания.

Связывание пептидов согласно изобретению *in vitro* может быть определено, как описано выше, и в данном случае определяется  $IC_{50}$  пептида. Чем ниже значение  $IC_{50}$ , тем выше аффинность связывания.

Аффинность, т.е.  $IC_{50}$ , производного глюкагона по отношению к рецептору GLP-1 можно определить с помощью анализа, описанного в примере 75 в данном документе. В другом воплощении пептид согласно изобретению имеет аффинность связывания *in vitro* по отношению к рецептору GLP-1, определяемую с использованием способа, описанного в примере 75 в данном документе, соответствующую  $IC_{50}$  на уровне 100 нМ или ниже, более предпочтительно ниже 10 нМ, еще более предпочтительно ниже 5 нМ или, наиболее предпочтительно, ниже 1 нМ.

Аффинность, т.е.  $IC_{50}$ , производного глюкагона по отношению к рецептору глюкагона может быть определена с помощью анализа, описанного в примере 75 в данном документе. В другом воплощении пептид согласно изобретению имеет аффинность связывания *in vitro* по отношению к рецептору глюкагона, определяемую с использованием способа, описанного в примере 75 в данном документе, соответствующую  $IC_{50}$  на уровне 100 нМ или ниже, или ниже 50 нМ, или ниже 10 нМ.

В одном воплощении эффективность относится к активности *in vitro*, т.е. к производительности в функциональном анализе рецептора GLP-1 и анализе рецептора глюкагона, более конкретно, к способности активировать человеческий рецептор GLP-1 и человеческий рецептор глюкагона. Ответ человеческого рецептора GLP-1 может быть измерен в анализе с репортерным геном, например, в стабильно трансфицированной клеточной линии ВНК, которая экспрессирует человеческий рецептор GLP-1 и содержит ДНК для цАМФ-ответного элемента (cAMP response element, CRE), соединенного с промотором и геном люциферазы светлячка (CRE luciferase). Когда в результате активации рецептора GLP-1 вырабатывается цАМФ, это, в свою очередь, приводит к экспрессии люциферазы. Экспрессия люциферазы может быть определена путем добавления люциферина, который под действием фермента преобразуется в оксильюциферин и производит биолюминесценцию, которую измеряют и используют в качестве меры эффективности *in vitro*. Один из неограничивающих примеров такого анализа описан в примере 74 в данном документе. Ответ человеческого рецептора глюкагона может быть измерен в анализе с репортерным геном, например, в стабильно трансфицированной клеточной линии ВНК, которая экспрессирует человеческий рецептор глюкагона и содержит ДНК для цАМФ-ответного элемента (cAMP response element, CRE), соединенного с промотором и геном люциферазы светлячка (CRE

luciferase). Когда в результате активации рецептора глюкагона вырабатывается цАМФ, это, в свою очередь, приводит к экспрессии люциферазы. Экспрессия люциферазы может быть определена путем добавления люциферина, который под действием фермента преобразуется в оксилуциферин и производит биолюминесценцию, которую измеряют и используют в качестве меры эффективности *in vitro*. Один из неограничивающих примеров такого анализа описан в примере 74 в данном документе.

Термин "полумаксимальная эффективная концентрация" ( $EC_{50}$ ), как правило, относится к концентрации, которая вызывает ответ на уровне половины пути между базальной линией и максимумом на кривой "доза-ответ".  $EC_{50}$  используется как мера эффективности соединения и представляет собой концентрацию, при которой наблюдается 50% максимального влияния.

Эффективность пептидов согласно изобретению *in vitro* может быть определена, как описано выше, и в данном случае определяется  $EC_{50}$  пептида. Чем ниже значение  $EC_{50}$ , тем выше эффективность.

Биологическая активность - фармакология *in vivo*

В другом воплощении производные или пептиды согласно изобретению (или их аналоги) являются эффективными *in vivo*, что может быть определено на любой подходящей животной модели, известной в данной области, а также в клинических испытаниях.

Мышь с ожирением, индуцированным диетой (diet-induced obese, DIO), является одним из примеров подходящей животной модели, и влияние на массу тела, потребление пищи и толерантность к глюкозе на этой модели может быть оценено в ходе подострого дозирования. Влияние на массу тела и уровень глюкозы в крови можно определить у таких мышей *in vivo*, например, как описано в примере 77 в данном документе. Потребление пищи можно оценить на животных, содержащихся по одиночке, измеряя вес потребляемого корма за день. Эту модель также можно использовать, чтобы оценить воздействие на толерантность к глюкозе, выполняя пероральный или интраперитонеальный тест толерантности к глюкозе (OGTT или IPGTT). Эти анализы выполняют путем перорального или интраперитонеального введения глюкозной нагрузки животным на полуголодной диете с последующим измерением уровня глюкозы в крови в течение периода до трех часов.

Фармакокинетический профиль

В соответствии с третьим функциональным воплощением пептиды согласно изобретению имеют улучшенные фармакокинетические свойства, такие как повышенный конечный период полужизни.

Фармакокинетические свойства пептидов согласно изобретению могут соответствующим образом быть определены в фармакокинетических (РК) исследованиях *in vivo*. Такие исследования проводятся для оценки того, как фармацевтические соединения поглощаются, распределяются и выводятся из организма, и как эти процессы влияют на концентрацию соединения в организме с течением времени.

В исследовании и на доклинической фазе разработки фармацевтического лекарственного препарата для проведения этой характеристики могут быть использованы модели на животных, таких как мыши, крысы, обезьяны, собаки или свиньи. Любая из этих моделей может быть использована для анализа фармакокинетических свойств пептидов согласно изобретению.

В таких исследованиях животным, как правило, вводят одну дозу лекарственного препарата внутривенно (i.v.), подкожно (s.c.) или перорально (p.o.) в подходящем



составе. Образцы крови забирают в предварительно определенные моменты времени после введения дозы и анализируют в них концентрацию лекарственного препарата с помощью подходящего количественного анализа. На основании этих измерений на графике получают профили "время - концентрация в плазме" для данного соединения исследования и выполняют так называемый некомпартментный фармакокинетический анализ данных.

Для большинства соединений конечная часть профилей концентрации в плазме будет линейной при построении полулогарифмического графика, что отражает тот факт, что после первоначального поглощения и распределения лекарственный препарат выводится из организма с постоянной фракционной скоростью. Скорость ( $\lambda_z$  или  $\lambda_z$ ) равна минусу наклона конечной части графика. Из этой скорости также может быть рассчитан конечный период полужизни как  $T_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$  (см., например, Johan Gabrielsson and Daniel Weiner: Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Data Analysis. Concepts & Applications, 3rd Ed., Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, 2000).

Клиренс может быть определен после внутривенного введения, и он определяется как доза (D), разделенная на площадь под кривой (AUC) на графике профиля "концентрация в плазме в зависимости от времени" (Rowland, M and Tozer TN: Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications, 3<sup>rd</sup> edition, 1995 Williams Wilkins).

Оценка конечного периода полужизни и/или клиренса актуальна для оценки режимов дозирования и является важным параметром в разработке лекарственных препаратов, в оценке новых лекарственных соединений.

Фармакокинетический профиль - период полужизни *in vivo* у крыс

В соответствии с третьим функциональным воплощением пептиды согласно изобретению имеют улучшенные фармакокинетические свойства по сравнению с hGLP-1 или h-глюкагоном. Предпочтительно пептиды согласно изобретению имеют фармакокинетические свойства, подходящие для введения один раз в день или реже.

В одном воплощении фармакокинетические свойства могут быть определены как конечный период полужизни ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* у крыс после внутривенного и подкожного введения. В дополнительных воплощениях конечный период полужизни составляет по меньшей мере 1 час, предпочтительно по меньшей мере 3 часа, предпочтительно по меньшей мере 4 часа, еще более предпочтительно по меньшей мере 5 часов или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 6 часов.

Фармакокинетический профиль - период полужизни *in vivo* у мышей

В соответствии с третьим функциональным воплощением пептиды согласно изобретению имеют улучшенные фармакокинетические свойства по сравнению с hGLP-1 или h-глюкагоном. Предпочтительно пептиды согласно изобретению имеют фармакокинетические свойства, подходящие для введения один раз в день или реже.

В одном воплощении фармакокинетические свойства могут быть определены как конечный период полужизни ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* у мышей после внутривенного и подкожного введения. В дополнительных воплощениях конечный период полужизни составляет по меньшей мере 1 час, предпочтительно по меньшей мере 3 часа, предпочтительно по меньшей мере 4 часа, еще более предпочтительно по меньшей мере 5 часов или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 6 часов. Подходящий анализ для определения конечного периода полужизни у мышей после подкожного введения описан в примере 78 в данном документе.

Фармакокинетический профиль - период полужизни *in vivo* у карликовых свиней (мини-пиггов)

В соответствии с третьим функциональным воплощением пептиды согласно изобретению имеют улучшенные фармакокинетические свойства по сравнению с hGLP-1 (т.е. человеческим GLP-1) или h-глюкагоном (т.е. человеческим глюкагоном) и предпочтительно подходят для введения один раз в день или один раз в неделю. В одном воплощении фармакокинетические свойства могут быть определены как конечный период полужизни ( $T_{1/2}$ ) in vivo у карликовых свиней после внутривенного введения, например, как описано ниже.

В одном воплощении конечный период полужизни у карликовых свиней составляет по меньшей мере 5 часов, предпочтительно по меньшей мере 10 часов, еще более предпочтительно по меньшей мере 15 часов или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 20 часов.

Период полужизни производного глюкагона in vivo у карликовых свиней может быть определен в соответствии со следующим способом:

Цель данного исследования состоит в определении фармакокинетических свойств производных глюкагона in vivo после внутривенного введения карликовым свиньям. Это делается в фармакокинетическом (РК) исследовании, где в числе других параметров определяется конечный период полужизни и клиренс рассматриваемого производного. Увеличение конечного периода полужизни и снижение клиренса означает, что исследуемое соединение устраняется из организма медленнее. Для производных глюкагона или аналогов это влечет за собой увеличенную продолжительность фармакологического эффекта.

В данных исследованиях используют самок геттингенских карликовых свиней, полученных от Ellegaard Göttingen Minipigs (Dalmose, Дания), в возрасте примерно 7-14 месяцев и весом примерно 16-35 кг. Карликовых свиней помещают либо по отдельности (свиньи с постоянными катетерами), либо в группе, и кормят ограниченно один или два раза в день кормом для карликовых свиней SDS (Special Diets Services, Эссекс, Великобритания).

В некоторых исследованиях каждому животному в верхнюю или нижнюю полую вену имплантируют постоянные центральные венозные катетеры по меньшей мере после двух недель акклиматизации. На одну неделю животных оставляют для восстановления после операции, а затем используют для повторных фармакокинетических исследований с соответствующим периодом вымывания между введениями доз последовательных производных глюкагона. В других исследованиях животных оставляют для акклиматизации на 1 неделю, после чего их используют для повторных фармакокинетических исследований с соответствующим периодом вымывания между введениями доз последовательных производных глюкагона. При каждом введении дозы этим свиньям в одну из ушных вен инструментально вводят катетер венфлон, через который вводят производные. Забор крови осуществляют из яремной вены или верхней полой вены путем венопункции.

Животных либо не лишают пищи, либо лишают ее в течение примерно 18 часов перед введением дозы и 0-4 часов после введения дозы, но обеспечивают им свободный доступ к воде в течение всего периода.

Производные глюкагона, как правило, растворяют в 50 мМ фосфате натрия, 145 мМ хлориде натрия, 0,05% Tween-80, pH 7,4, до концентрации, как правило, 20-60 нмоль/мл. Внутривенные инъекции соединений (объем, соответствующий обычно 2-3 нмоль/кг, например 0,1 мл/кг) проводят через один катетер или через венфлон, а образцы крови забирают в заданные моменты времени вплоть до 13 дня после введения дозы (предпочтительно через другой катетер или путем венопункции). Образцы крови

(например, 0,8 мл) собирают в пробирки с буфером EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) (8 мМ) (иногда добавляют 500 KIU (калликреин-ингибирующая единица) аprotинина на 1 мл крови), а затем центрифугируют при 4°C со скоростью 1942 g в течение 10 минут. Плазму пипеткой переносят в пробирки Micronic на сухом льду и хранят при -20°C до анализа плазменной концентрации соответствующего соединения глюкоагона с помощью подходящего количественного анализа, такого как иммуно-ферментный анализ (ELISA - от англ. enzyme-linked immunosorbent assay) или жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (LC-MS).

На основании этих измерений профили "время - плазменная концентрация" для соединения исследования откладывают на графике и проводят так называемый некомпартментный фармакокинетический анализ данных в WinNonlin версии 5,0 или Phoenix версии 6,2 (Pharsight Inc., Маунтин-Вью, Калифорния, США) или в другом подходящем программном обеспечении для ПК анализа. Для большинства соединений конечная часть профилей "время - плазменная концентрация" будет линейной при построении полулогарифмического графика, что отражает тот факт, что после первоначального поглощения лекарственный препарат выводится из организма с постоянной фракционной скоростью. Скорость ( $\lambda_Z$  или  $\lambda_z$ ) равна минусу наклона конечной части графика. Из этой скорости также может быть рассчитан конечный период полужизни как  $T_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$  (см., например, Johan Gabrielsson and Daniel Weiner: Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Data Analysis. Concepts & Applications, 3rd Ed., Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, 2000). Клиренс определяется как доза (D), разделенная на площадь под кривой (AUC) на графике профиля "концентрация в плазме в зависимости от времени" (Rowland, M and Tozer TN: Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications, 3<sup>rd</sup> edition, 1995 Williams Wilkins).

#### Физико-химические свойства

В соответствии с четвертым воплощением пептиды согласно изобретению обладают полезными физико-химическими свойствами. Эти свойства включают, но не ограничиваются, физическую стабильность, химическую стабильность и/или растворимость. Эти и другие физико-химические свойства могут быть измерены с использованием стандартных способов, известных в области химии белка. В одном воплощении эти свойства улучшены по сравнению с нативным глюкоагоном (SEQ ID NO 1). Более выраженные свойства самоассоциации пептидов могут быть по меньшей мере частично ответственны за улучшение физической стабильности и/или растворимости.

Неограничивающие примеры анализов для исследования биофизических свойств описаны в примере 76 и примере 79 в данном документе.

В одном воплощении производное глюкоагона согласно изобретению имеет более чем 70% восстановление в анализе образования фибрилл с ThT (Тиофлавин Т). В одном воплощении производное глюкоагона согласно изобретению имеет более чем 90% восстановление в анализе образования фибрилл с ThT. В одном воплощении производное глюкоагона согласно изобретению имеет примерно 100% восстановление в анализе образования фибрилл с ThT. В одном воплощении производное глюкоагона согласно изобретению имеет время задержки более 7 часов в анализе образования фибрилл с ThT. В одном воплощении производное глюкоагона согласно изобретению имеет более 20 часов время задержки в анализе образования фибрилл с ThT. В одном воплощении производное глюкоагона согласно изобретению имеет время задержки 45 часов или более в анализе образования фибрилл с ThT. Производное глюкоагона, описанное в

данном документе, где указанный анализ образования фибрилл с ThT описан в примере 76 в данном документе.

В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению имеет деградацию менее 14% в анализе химической стабильности. В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению имеет деградацию менее 13% в анализе химической стабильности. В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению имеет деградацию менее 12% в анализе химической стабильности. В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению имеет деградацию менее 10% в анализе химической стабильности. В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению имеет деградацию менее 9% в анализе химической стабильности. В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению имеет деградацию менее 7% в анализе химической стабильности. В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению имеет деградацию менее 5% в анализе химической стабильности. В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению имеет деградацию менее 3% в анализе химической стабильности. В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению имеет деградацию менее 2% в анализе химической стабильности. В одном воплощении анализ химической стабильности является таким, как описано в примере 79 в данном документе.

#### Стабильность

Термин "физическая стабильность" пептидного препарата агониста рецептора GLP-1, используемый в данном документе, относится к склонности белка к формированию биологически неактивных и/или нерастворимых агрегатов белка в результате воздействия на белок термомеханической нагрузки и/или в результате взаимодействия с дестабилизирующими границами раздела или поверхностями, например гидрофобными поверхностями или границами раздела. Физическую стабильность водных белковых препаратов оценивают путем визуального осмотра и/или измерения мутности после экспонирования препарата, помещенного в соответствующие контейнеры (например, в картриджи или флаконы), в условиях механической/физической нагрузки (например, встряхивания) при различных температурах в течение различных периодов времени. Визуальный осмотр препаратов выполняют в резком сфокусированном свете на темном фоне. Мутность препарата характеризуется визуальной оценкой степени мутности, например, по шкале от 0 до 3 (препарат, демонстрирующий отсутствие мутности, соответствует визуальной оценке 0, а препарат, демонстрирующий визуальную мутность в дневном свете, соответствует визуальной оценке 3). Препарат классифицируют как физически нестабильный в связи с белковой агрегацией, если он демонстрирует визуальную мутность в дневном свете. Альтернативно, мутность препарата может быть оценена простыми способами измерения мутности, хорошо известными специалистам. Физическая стабильность водных белковых препаратов также может быть оценена с помощью спектроскопического агента или зонда конформационного состояния белка. Зондом предпочтительно является небольшая молекула, которая предпочтительно связывается с ненативным конформером белка. Одним примером низкомолекулярного спектроскопического зонда белковой структуры является тиофлавин Т. Тиофлавин Т представляет собой флуоресцентную метку, которая широко используется для обнаружения амилоидных фибрилл. В присутствии фибрилл и, возможно, также и других белковых конфигураций тиофлавин Т дает новый максимум возбуждения при примерно 450 нм и повышенную эмиссию при примерно 482 нм, если связывается с белковыми фибриллами. Несвязанный тиофлавин Т по существу не флуоресцирует при этих длинах волн.

Термин "химическая стабильность" белкового препарата, используемый в данном документе, относится к изменениям в ковалентной структуре белка, ведущим к формированию продуктов химической дегградации с потенциальной потерей биологической активности и/или потенциальным увеличением иммуногенных свойств по сравнению с нативной структурой белка. В зависимости от типа и природы нативного белка и среды, в которой он находится, могут формироваться различные продукты химической дегградации. Увеличение количества продуктов химической дегградации часто наблюдается во время хранения и использования белкового препарата. Большинство белков подвержено дезамидированию, процессу, в котором амидная группа боковой цепи в остатках глутамина или аспарагина гидролизуетс<sup>я</sup> с формированием свободной карбоновой кислоты или в остатках аспарагина формирует производное IsoAsp (изоаспартат). Другие пути дегградации включают формирование высокомолекулярных продуктов, в которых две или более двух белковых молекул ковалентно связаны друг с другом путем трансамидирования и/или дисульфидных взаимодействий, что ведет к формированию ковалентно связанных димерных, олигомерных и полимерных продуктов дегградации (Stability of Protein Pharmaceuticals, Ahem. T.J. & Manning M.C., Plenum Press, New York 1992). Окисление (например, остатков метионина) может быть упомянуто в качестве еще одного варианта химической дегградации. Химическая стабильность белкового препарата может быть оценена путем измерения количества продуктов химической дегградации в различных временных точках после воздействия различных условий окружающей среды (образование продуктов дегградации часто может быть ускорено, например, повышением температуры). Количество каждого отдельного продукта дегградации часто определяют путем разделения продуктов дегградации в зависимости от размера молекулы и/или заряда с использованием различных методик хроматографии (например, Эксклюзионная ВЭЖХ и/или Обращено-фазовая ВЭЖХ). Поскольку такие продукты, как высокомолекулярные белки являются потенциально иммуногенными и не являются биологически активными, то желательными являются низкие уровни высокомолекулярных белков.

Термин "стабилизированный препарат" относится к препарату с повышенной физической стабильностью, повышенной химической стабильностью или повышенной физической и химической стабильностью. Как правило, состав должен быть стабильным в течение времени использования и хранения (при соответствии с рекомендуемыми условиями использования и хранения) до истечения срока действия.

#### Растворимость

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, то термины "растворимый", "растворимость", "растворимый в водном растворе", "растворимость в воде", "растворимый в воде", "водорастворимый" и "водорастворимость" относятся к растворимости соединения в воде или в водном растворе соли или в водном буферном растворе, например, 10 мМ фосфатном растворе, или в водном растворе, содержащем другие соединения. Растворимость может быть оценена с помощью следующего анализа.

#### Анализ растворимости в зависимости от pH

Растворимость пептидов и белков зависит от pH раствора. Часто белок или пептид осаждают на его изоэлектрической точке (pI) или вблизи нее, когда суммарный заряд равен нулю. При низких значениях pH (т.е. ниже pI) белки и пептиды, как правило, положительно заряжены, при pH выше pI они отрицательно заряжены.

Для терапевтического пептида выгодно, если он растворим в достаточной концентрации при заданном pH, который подходит как для изготовления стабильного лекарственного продукта, так и для введения лекарственного продукта пациенту,

например, путем подкожной инъекции.

Кривые растворимости в зависимости от pH измеряют, как описано далее: раствор лекарственной формы или пептида в воде, и аликвоты доводят до значений pH в нужном диапазоне путем добавления HCl и NaOH. Эти образцы оставляют для уравнивания при комнатной температуре в течение от 2 до 4 дней. Затем образцы центрифугируют. Небольшую аликвоту каждого образца отбирают для анализа путем обращенно-фазовой ВЭЖХ для определения концентрации белков в растворе. После центрифугирования измеряют pH каждого образца и концентрацию каждого белка изображают в зависимости от измеренного pH.

Хотя некоторые детали изобретения были проиллюстрированы и описаны в данном документе, специалисты в данной области будут осуществлять многие модификации, замены, изменения и эквиваленты. Поэтому следует понимать, что прилагаемая формула изобретения предназначена для охвата всех таких модификаций и изменений, которые попадают под истинный объем данного изобретения.

Соединения данного изобретения могут быть растворимыми совместными агонистами рецепторами глюкагона/GLP-1, например, с растворимостью по меньшей мере 0,1 ммоль/л, 0,2 ммоль/л, по меньшей мере, 0,5 ммоль/л, по меньшей мере, 2 ммоль/л, по меньшей мере 4 ммоль/л, по меньшей мере 8 ммоль/л, по меньшей мере 10 ммоль/л или по меньшей мере 15 ммоль/л.

#### DPP-IV (дипептидил пептидаза-4) стабильность

В одном воплощении производное глюкагона согласно данному изобретению является DPP-IV-защищенным. Термин "DPP-IV-защищенный", используемый в данном документе по отношению к полипептиду, означает полипептид, который был химически модифицирован для того, чтобы быть устойчивым к действию плазменной пептидазы дипептидиламинопептидазы-4 (DPP-IV). Фермент DPP-IV в плазме, как известно, участвует в разрушении нескольких пептидных гормонов, например, глюкагона, GLP-1, GLP-2, оксинтомодулина и т.д. Таким образом, значительные усилия прикладываются для того, чтобы разработать аналоги и производные полипептидов, чувствительных к DPP-IV-опосредованному гидролизу, с тем чтобы уменьшить скорость деградации посредством DPP-IV. В одном воплощении производное глюкагона представляет собой DPP-IV-защищенное соединение. В одном воплощении производное глюкагона является DPP-IV-стабилизированным.

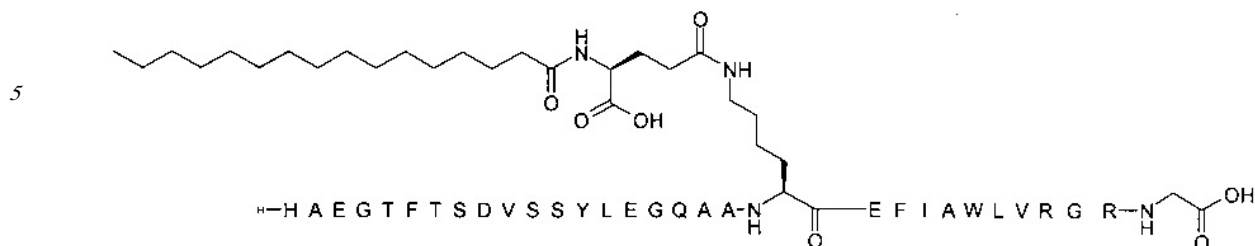
В одном воплощении соединения согласно данному изобретению могут быть стабилизированы против DPP-IV-расщепления в образце, свободном от альбумина:

10 мкМ пептида инкубируют с DPP-IV (2 мкг/мл) в двух экземплярах при 37°C в буфере HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновая кислота), к которому добавляют 0,005% Tween 20. В этом эксперименте человеческий GLP-1 используют в качестве положительного контроля. Аликвоты образца забирают через 3, 15, 30, 60, 120 и 240 мин и добавляют три объема этанола, чтобы остановить реакцию. Образцы анализируют путем LC-MS на содержание исходного пептида. Данные откладывают на графике кинетики 1-го порядка и определяют стабильность как период полужизни.

#### Комбинации

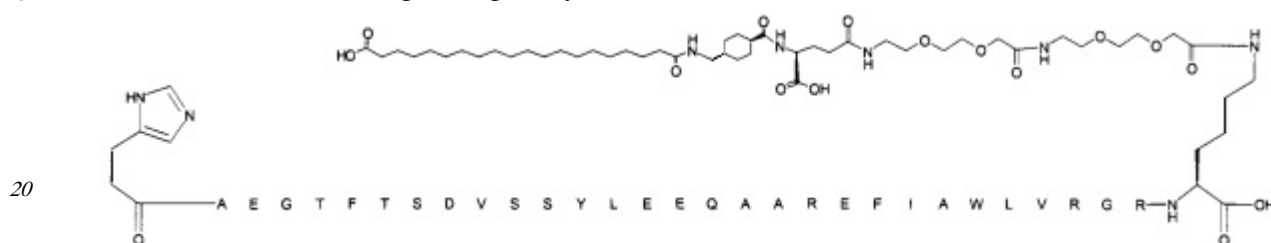
В одном воплощении данное изобретение относится к производному глюкагона, описанному в данном документе, в комбинации с соединением GLP-1 или с инсулиновым соединением. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона, описанному в данном документе, в комбинации с соединением GLP-1. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона, описанному в данном документе, в комбинации с инсулиновым соединением.

В одном воплощении соединение GLP-1 этой комбинации представляет собой N-эпсилон26-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирил)[Arg34]GLP-1-(7-37):



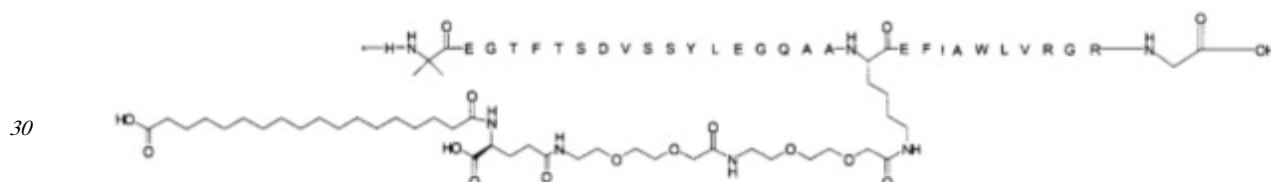
(Соединение G1); или его фармацевтически приемлемую соль, амид, алкил или сложный эфир. В одном воплощении соединение GLP-1 этой комбинации представляет собой N-эпсилон37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-({ транс-4-[(19-карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил}амино)бутириламино]этоксис}этоксис)ацетиламино]этоксис}этоксис)ацетил]

15 [дезаминоHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37):



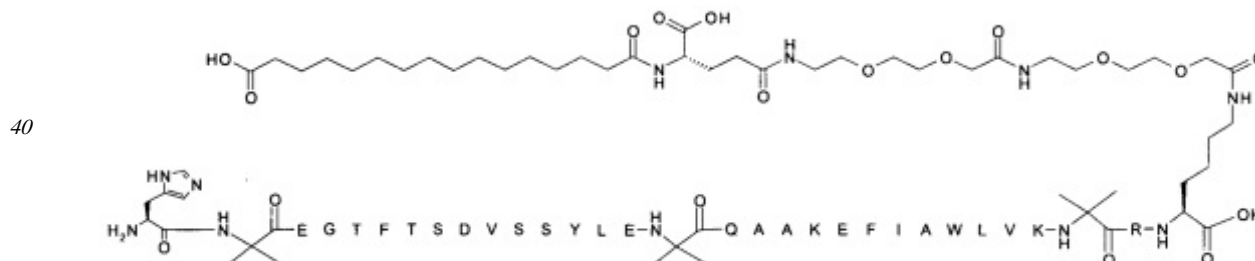
(Соединение G2); или его фармацевтически приемлемую соль, амид, алкил или сложный эфир. В одном воплощении соединение GLP-1 этой комбинации представляет собой N-эпсилон26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутириламино]этоксис}этоксис)ацетиламино]этоксис}этоксис)ацетил][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37):

25



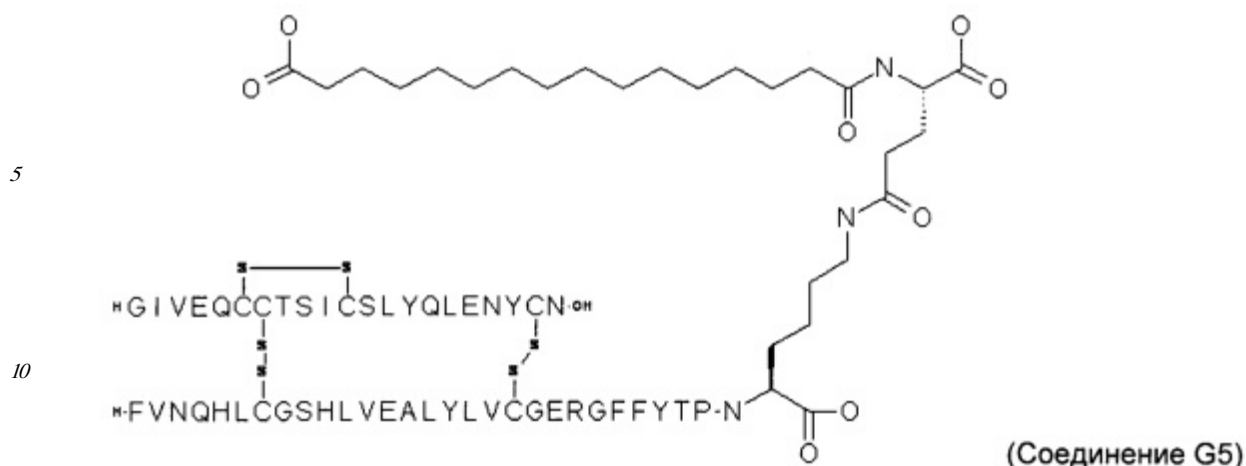
(Соединение G3); или его фармацевтически приемлемую соль, амид, алкил или сложный эфир. В одном воплощении соединение GLP-1 этой комбинации представляет собой N-эпсилон-37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(15-карбокси-пентадеканоиламино)-бутириламино]-этоксис}-этоксис)-ацетиламино]-этоксис}-этоксис)-ацетил][Aib8,22,35,Lys37]GLP-1-(7-37):

35



(Соединение G4); или его фармацевтически приемлемую соль, амид, алкил или сложный эфир.

В одном воплощении инсулиновое соединение этой комбинации представляет собой N-эпсилон-B29-[(S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканоиламино)бутирил]desB30 человеческий инсулин



#### Фармацевтические композиции

15 В одном воплощении данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей производное согласно изобретению и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент. В одном воплощении композиция подходит для парентерального введения, например, для подкожного, внутримышечного или внутривенного введения. Термины "фармацевтическая композиция" и "композиция" используются в данном документе взаимозаменяемо.

20 Фармацевтические композиции, содержащие производное согласно изобретению, могут быть получены обычными методиками, например, описанными в Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985 или Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>oe</sup> издание, 1995.

25 В одном воплощении фармацевтическая композиция в единичной дозированной форме содержит примерно от 0,01 мг до 1000 мг, например, примерно от 0,1 мг до примерно 500 мг, от примерно 0,5 мг до примерно 5 мг, например от примерно 0,5 мг до примерно 200 мг производного глюкагона, описанного в данном документе. В одном воплощении данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей производное согласно изобретению, где указанное производное присутствует в концентрации от примерно 0,01 мг/мл до примерно 25 мг/мл, например, от примерно 0,05 мг/мл до примерно 5 мг/мл и примерно от 0,1 мг/мл до примерно 2 мг/мл, и где указанная композиция имеет pH от 2,0 до 10,0. Фармацевтическая композиция может содержать производное согласно изобретению, в котором указанное производное присутствует в концентрации от примерно 0,01 мг/мл до примерно 50 мг/мл, и где указанная композиция имеет pH от 2,0 до 10,0.

35 В одном воплощении фармацевтическая композиция содержит водный раствор производного согласно изобретению и буфер, в котором указанное производное присутствует в концентрации от 0,01 мг/мл и выше, и где указанная композиция имеет pH от примерно 2,0 до примерно 10,0. В другом воплощении фармацевтическая композиция содержит водный раствор производного согласно изобретению и буфер, в котором указанное производное присутствует в концентрации от 0,01 мг/мл и выше, и где указанная композиция имеет pH от примерно 6,5 до примерно 8,5.

40 В одном воплощении композиция согласно данному изобретению имеет pH от примерно 2,0 до примерно 10,0. В другом воплощении композиция имеет pH от примерно 6,5 до примерно 8,5. В другом воплощении композиция имеет pH от примерно 7,0 до примерно 8,5, например, от примерно 7,2 до примерно 8,2.

Композиция также может содержать буферную систему, консервант(ы), агент(ы),



влияющий(ие) на тоничность, хелатирующий(ие) агент(ы), стабилизаторы и поверхностно-активные вещества. В одном воплощении фармацевтическая композиция является водной композицией, т.е. композицией, содержащей воду. Такая композиция, как правило, является раствором или суспензией. В другом воплощении изобретения фармацевтическая композиция является водным раствором. Термин "водная композиция" определяется как композиция, содержащая по меньшей мере 50 мас. % воды.

Аналогично, термин "водный раствор" определяется как раствор, содержащий по меньшей мере 50 мас. % воды. В одном воплощении указанная композиция содержит неводный органический растворитель.

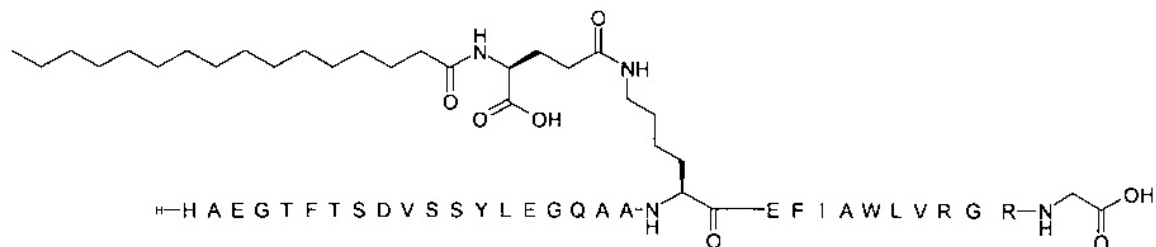
В другом воплощении фармацевтическая композиция является лиофилизированной композицией, к которой перед использованием врач или пациент добавляет растворители и/или разбавители.

В другом воплощении фармацевтическая композиция является высушенной композицией (например, лиофилизированной или полученной путем распылительной сушки), готовой для использования без какого-либо предварительного растворения.

В одном воплощении данное изобретение относится к композиции, содержащей производное согласно изобретению и один или более чем один другой активный ингредиент, такой как GLP-1, инсулин или его аналоги и/или производные. В одном воплощении данное изобретение относится к композиции, содержащей производное согласно изобретению и GLP-1 или его аналоги и/или производные. В одном воплощении данное изобретение относится к композиции, содержащей производное согласно изобретению и инсулин или его аналоги и/или производные. Композиция, содержащая производное согласно изобретению и один или более чем один другой активный ингредиент, может упоминаться как "совместная лекарственная форма". В одном воплощении такие совместные лекарственных формы являются физически стабильными и/или химически стабильными композициями.

Тот факт, что производные согласно изобретению могут быть растворимы при нейтральном pH, может позволить приготовление совместной лекарственной формы с инсулином и обеспечивает более стабильные уровни глюкозы в крови и сниженное число гипогликемических эпизодов, а также снижение риска осложнений сахарного диабета.

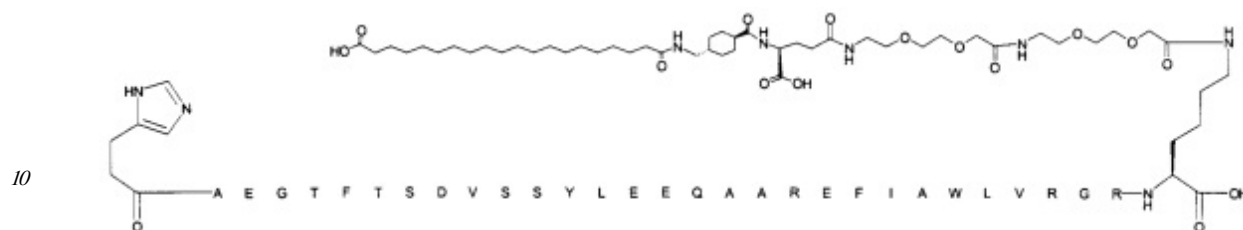
В одном воплощении фармацевтическая композиция также содержит одно или более чем одно дополнительное терапевтически активное соединение или вещество. В одном воплощении дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой соединение GLP-1 или соединение инсулина. В одном воплощении дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой соединение GLP-1. В одном воплощении дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой соединение инсулина. В одном воплощении дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой соединение GLP-1 N-эпсилон26-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирил)[Arg34]GLP-1-(7-37):



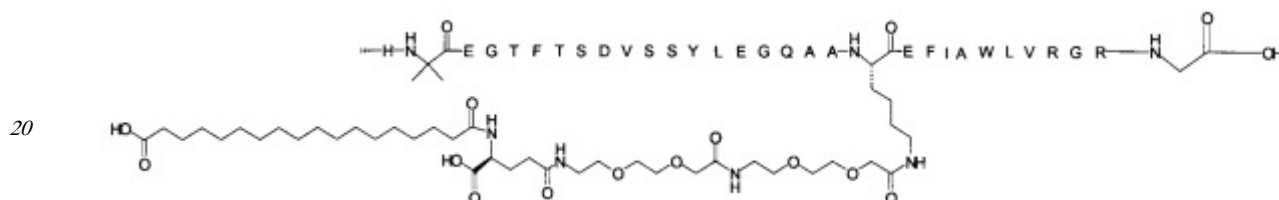
(Соединение G1); или его фармацевтически приемлемую соль, амид, алкил или

сложный эфир. В одном воплощении дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой соединение GLP-1 N-эпсилон37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-({ транс-4-[(19-карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил}амино)бутириламино]этоксис}этоксис)ацетиламино]этоксис}этоксис)ацетил]

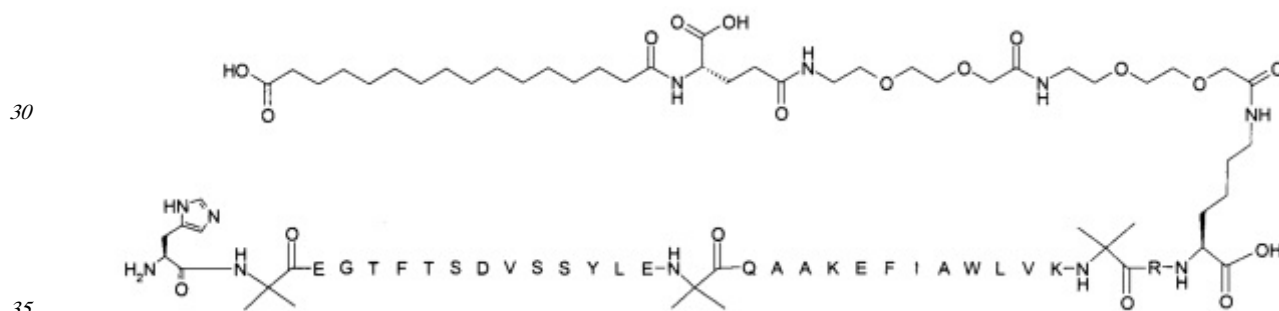
5 [дезаминоHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37):



(Соединение G2); или его фармацевтически приемлемую соль, амид, алкил или сложный эфир. В одном воплощении дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой соединение GLP-1 N-эпсилон26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутириламино]этоксис}этоксис)ацетиламино]этоксис}этоксис)ацетил][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37):

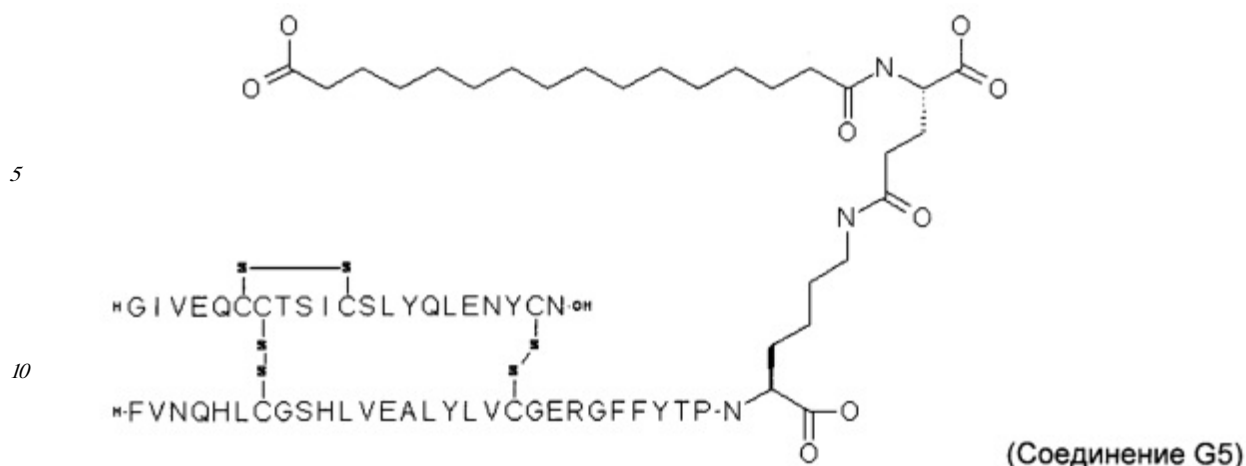


(Соединение G3); или его фармацевтически приемлемую соль, амид, алкил или сложный эфир. В одном воплощении дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой соединение GLP-1 N-эпсилон37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(15-карбокси-пентадеканоиламино)-бутириламино]-этоксис}-этоксис)-ацетиламино]-этоксис}-этоксис)-ацетил][Aib8,22,35,Lys37]GLP-1-(7-37):



(Соединение G4); или его фармацевтически приемлемую соль, амид, алкил или сложный эфир.

В одном воплощении дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой инсулиновое соединение N-эпсилон-B29-[(S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканоиламино)бутирил]desB30 человеческий инсулин



В одном воплощении дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль, амид, алкил или сложный эфир соединения G5.

#### Фармацевтическое введение

Производное согласно данному изобретению может быть введено пациенту парентерально. Способ введения производного может быть внутримышечным (IM), подкожным (SC) или внутривенным (IV). Рекомендуется, чтобы дозировка композиций, содержащих производное согласно данному изобретению, которое должно быть введено пациенту, была выбрана врачом.

Парентеральное введение может быть осуществлено путем подкожных, внутримышечных, интраперитонеальных или внутривенных инъекций с помощью шприца, возможно ручки-шприца. В одном воплощении композиции, содержащие производное согласно данному изобретению, могут быть использованы в готовых для применения устройствах типа ручки для введения глюкагона. Альтернативно, парентеральное введение может быть выполнено с помощью инфузионного насоса. В одном воплощении композиции, содержащие производное согласно данному изобретению, могут быть использованы в насосах для введения глюкагона.

Парентеральное введение может быть назальным введением. В качестве другой возможности препараты глюкагона, содержащие производное согласно данному изобретению, могут быть адаптированы для чрескожного введения, например с помощью безыгольной инъекции или пластыря, возможно, путем ионофореза, или введением через слизистую оболочку, например буккальную.

Обычная доза производного или композиции данного изобретения при использовании в способе в соответствии с данным изобретением находится в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 1 мг/кг массы тела в день, предпочтительно от примерно 0,001 до примерно 1 мг/кг массы тела в день, более предпочтительно от примерно 0,005 до примерно 0,02 мг/кг массы тела. Как описано выше, производные согласно изобретению могут быть введены или применены в сочетании с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением или веществом, и подходящие дополнительные соединения или вещества могут быть выбраны, например, среди противодиабетических агентов, антигиперлипидемических агентов, агентов против ожирения, антигипертензивных агентов и агентов для лечения осложнений, развившихся в результате сахарного диабета или связанных с ним.

Подходящие противодиабетические агенты включают инсулин, производные или аналоги инсулина, производные или аналоги GLP-1 (глюкагон-подобного пептида 1) [такие как раскрыты в WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), или другие аналоги GLP-1, такие

как экзенатид (Byetta, Eli Lilly/Amylin; AVE0010, Sanofi-Aventis), таспоглутид (Roche), альбиглутид (Syncria, GlaxoSmithKline), амилин, аналоги амилина (например, Symli/Pramlintide), а также перорально активные гипогликемические агенты.

#### Фармацевтические показания

5 Изобретение также относится к производному согласно данному изобретению для применения в медицине. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении. В одном воплощении термины "производное глюкагона" и "производное" используются в данном документе  
10 взаимозаменяемо в связи с медицинским применением и относятся к производному глюкагона данного изобретения. В одном воплощении термины "медицина" и "терапия" используются в данном документе взаимозаменяемо. В одном воплощении изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или нарушения, например, одного или более чем одного из заболеваний или нарушений, упомянутых в данном  
15 документе в связи с конкретными медицинскими применениями. В одном воплощении изобретение относится к способу получения лекарственного средства для применения в лечении, например, в связи с конкретным медицинским применением, упомянутым в данном документе.

В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона согласно  
20 данному изобретению, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в медицине.

В одном воплощении производное используется для лечения и/или профилактики гипогликемии. В одном воплощении изобретение относится к способу лечения и/или профилактики гипогликемии, включающему введение пациенту, который в этом  
25 нуждается, терапевтически эффективного количества производного согласно данному изобретению.

В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в лечении или профилактике диабета 2 типа. В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению используется в лечении нарушенной  
30 толерантности к глюкозе. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в задержке или профилактике прогрессирования заболевания в сахарный диабет 2 типа. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона данного изобретения, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в задержке  
35 прогрессирования сахарного диабета 2 типа в инсулинзависимый диабет, для применения в регуляции аппетита, для применения в профилактике повторного набора веса после успешного его снижения, для применения в вызывании чувства насыщения, для применения в лечении заболевания или состояния, связанного с избыточным весом или ожирением. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона  
40 для применения в задержке прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе (IGT) в сахарный диабет 2 типа. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в задержке прогрессирования сахарного диабета 2 типа в инсулинзависимый диабет.

В одном воплощении изобретение относится к способу лечения или профилактики  
45 гипогликемии, сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 1 типа и ожирения, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона согласно изобретению, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически

активным соединением. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в лечении или профилактике гипогликемии, сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 1 типа и ожирения.

5 В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в лечении ожирения или профилактике избыточного веса. В одном воплощении изобретение относится к способу лечения ожирения или профилактики избыточного веса, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона согласно изобретению, возможно, 10 в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

В одном воплощении изобретение относится к способу применения для уменьшения массы тела, применения для регуляции аппетита, применения для увеличения расхода энергии, применения для вызывании чувства насыщения, применения для профилактики 15 повторного набора веса после успешного его снижения, применения для лечения заболевания или состояния, связанного с избыточным весом или ожирением, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона согласно изобретению, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением. В одном 20 воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в уменьшении потребления пищи. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в увеличении расхода энергии. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в уменьшении массы тела. В одном воплощении изобретение относится к производному 25 глюкагона для применения в регуляции аппетита. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в вызывании чувства насыщения. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в профилактике повторного набора веса после успешного его снижения. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в 30 лечении заболевания или состояния, связанного с избыточным весом или ожирением. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в лечении булимии. В одном воплощении изобретение относится к производному глюкагона для применения в лечении переедания.

В одном воплощении изобретение относится к применению производного глюкагона 35 согласно изобретению для получения лекарственного средства.

В одном воплощении изобретение относится к применению производного глюкагона согласно изобретению для получения лекарственного средства для лечения или профилактики гипергликемии, сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 1 типа и ожирения. В одном воплощении производное 40 глюкагона согласно изобретению применяется для лечения или профилактики гипергликемии, сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 1 типа и ожирения.

В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению применяется для лечения или профилактики атеросклероза. В одном воплощении производное 45 глюкагона согласно изобретению используется в лечении гипертензии. В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению используется в лечении дислипидемии. В одном воплощении производное глюкагона согласно изобретению используется в лечении болезни коронарных сосудов сердца. В одном воплощении

производное глюкагона согласно изобретению используется в лечении печеночного стеатоза.

В одном воплощении изобретение относится к способу уменьшения потребления пищи, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

В одном воплощении изобретение относится к способу применения в увеличении расхода энергии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

В одном воплощении изобретение относится к способу применения в уменьшении массы тела, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

В одном воплощении изобретение относится к способу применения для задержки прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе (IGT) в сахарный диабет 2 типа, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

В одном воплощении изобретение относится к способу применения для задержки прогрессирования сахарного диабета 2 типа в инсулинзависимый диабет, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

В одном воплощении изобретение относится к способу применения для регуляции аппетита, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

В одном воплощении изобретение относится к способу применения для вызывании чувства насыщения, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

В одном воплощении изобретение относится к способу применения в профилактике повторного набора веса после успешного его снижения, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

В одном воплощении изобретение относится к способу применения в лечении заболевания или состояния, связанного с избыточным весом или ожирением, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

В одном воплощении изобретение относится к способу применения в лечении булимии,

включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

5 В одном воплощении изобретение относится к способу применения в лечении переедания, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

10 В одном воплощении изобретение относится к способу применения в лечении атеросклероза, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

15 В одном воплощении изобретение относится к способу применения в лечении гипертензии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

20 В одном воплощении изобретение относится к способу применения в лечении сахарного диабета 2 типа, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

25 В одном воплощении изобретение относится к способу применения в лечении нарушенной толерантности к глюкозе, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

30 В одном воплощении изобретение относится к способу применения в лечении дислипидемии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

35 В одном воплощении изобретение относится к способу применения в лечении болезни коронарных сосудов сердца, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

40 В одном воплощении изобретение относится к способу применения в лечении печеночного стеатоза, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона, описанного в данном документе, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

45 В одном воплощении изобретение относится к применению производного глюкагона, описанного в данном документе, для получения лекарственного препарата для задержки или профилактики прогрессирования заболевания в сахарный диабет 2 типа, для лечения ожирения или профилактики избыточной массы тела, для уменьшения потребления пищи, увеличения расхода энергии, снижения массы тела, замедления прогрессирования

нарушенной толерантности к глюкозе (IGT) в сахарный диабет 2 типа; замедления прогрессирования сахарного диабета типа 2 в инсулинозависимый диабет; регуляции аппетита; вызывания чувства насыщения; предотвращения набора веса после успешной потери веса; лечения заболевания или состояния, связанного с избыточным весом или ожирением; лечения булимии; лечения избыточного потребления пищи; лечения атеросклероза, гипертензии, сахарного диабета 2 типа, IGT, дислипидемии, ишемической болезни сердца, жировой дистрофии печени, лечения отравления бета-блокаторами, применения для ингибирования моторики желудочно-кишечного тракта, используемого в связи с исследованиями желудочно-кишечного тракта с помощью таких методик как рентген, КТ- (компьютерная томография) и ЯМР-сканирование.

В одном воплощении данное изобретение относится к новым стабильным совместным агонистам рецепторов GLP-1/глюкагона пролонгированного действия, к применению указанных пептидов в терапии, к способам лечения, включающим введение указанных пептидов пациентам, а также к применению указанных пептидов в производстве лекарственных средств для применения в лечении сахарного диабета, ожирения и связанных с ним заболеваний и состояний.

В одном воплощении производное согласно изобретению используют для лечения или профилактики гипогликемии, индуцированной инсулином гипогликемии, реактивной гипогликемии, диабетической гипогликемии, недиабетической гипогликемии, гипогликемии натошак, медикаментозной гипогликемии, гипогликемии, индуцированной желудочным шунтом, гипогликемии во время беременности, индуцированной алкоголем гипогликемии, инсулиномы и/или болезни фон Гирке.

В одном воплощении производные согласно изобретению используют для ингибирования моторики желудочно-кишечного тракта, что требуется в связи с исследованиями желудочно-кишечного тракта с помощью таких методик как рентген, КТ- и ЯМР-сканирование.

В одном воплощении указанное производное используют для лечения отравлений бета-блокатора. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики стеатоза печени. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики гипогликемии. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики индуцированной инсулином гипогликемии. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики реактивной гипогликемии. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики диабетической гипогликемии. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики недиабетической гипогликемии. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики гипогликемии натошак. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики медикаментозной гипогликемии. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики гипогликемии, индуцированной желудочным шунтом. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики гипогликемии во время беременности. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики алкогольной гипогликемии. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики инсулиномы. В одном воплощении указанное производное используют для лечения или профилактики болезни фон Гирке.

В одном воплощении указанное производное вводят в дозирующем режиме, который обеспечивает терапевтически эффективное количество указанного производного.



Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" производного согласно изобретению относится к количеству, достаточному для лечения, облегчения или частичной остановки клинических проявлений данного заболевания и/или его осложнений. Количество, адекватное для достижения этой цели, определяется как "терапевтически эффективное количество". Эффективные количества для каждой цели будут зависеть от тяжести заболевания или травмы, а также от веса и общего состояния пациента. Следует понимать, что определение соответствующей дозировки может быть достигнуто с помощью обычного эксперимента, путем построения матрицы значений и тестирования различных точек в матрице, и все это находится в пределах обычной квалификации обученного врача или ветеринара.

Термины "лечение", "лечить" и другие их варианты, используемые в данном документе, относятся к ведению пациента и уходу за ним с целью борьбы с состоянием, таким как заболевание или нарушение. Термины предназначены для включения полного спектра способов лечения данного состояния, от которого страдает пациент, таких как введение рассматриваемого активного соединения(й) для облегчения симптомов или осложнений, для отсрочки развития заболевания, нарушения или состояния, для лечения или устранения заболевания, нарушения или состояния, и/или для профилактики развития состояния, при этом профилактика представляет собой ведение и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением, и включает введение рассматриваемого активного соединения для предупреждения появления симптомов или осложнений. Пациент, подлежащий лечению, предпочтительно представляет собой млекопитающее, в частности человека, но и лечение животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, овцы, козы или свиньи, находится в пределах объема данного изобретения.

#### Промежуточные продукты

В одном воплощении данное изобретение относится к промежуточному продукту в форме пептида глюкагона, который содержит С-концевой амид и любую одну из следующих модификаций по сравнению с глюкагоном (SEQ ID NO 1):

- a) [Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Leu27,Ser28];
- b) [Aib2,Leu10,Arg20,Lys21,Leu27,Ser28];
- c) [Aib2,Leu10,Arg20,Lys24,Leu27,Ser28];
- d) [Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Lys28];
- e) [Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29];
- f) [Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Ser28];
- g) [Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Glu21,Leu27];
- h) [Aib2,Leu10,Lys17,Ala18,Glu21,Leu27,Lys29];
- i) [Aib2,Leu10,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];
- j) [Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Leu27];
- k) [Aib2,Leu10,Thr16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29];
- l) [Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];
- m) Aib2,Leu10,Glu16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29];
- n) [Aib2,Leu10,Lys16,Glu20,Leu27,Ser28,Lys29];
- o) [Aib2,Leu10,Thr16,Arg24,Leu27,Ser28,Lys29];
- p) [Acb2,Leu10,Glu15,Glu16,Arg20,Leu27,Lys28];
- q) [Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27];
- r) [Aib2,Leu10,Lys16,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27];
- s) [Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27];
- t) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

- u) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];  
v) [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
w) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
x) [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
5 y) [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
z) [Aib2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
aa) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
bb) [Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Val27,Lys28,Gly29];  
cc) [Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Leu27];  
10 dd) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
ee) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Lys28];  
ff) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Ser28];  
gg) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
hh) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
15 ii) [Acb2,His3,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28];  
jj) [Acb2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
kk) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28];  
ll) [Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];  
mm) [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];  
20 nn) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];  
oo) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
pp) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
qq) [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
rr) [Acb2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
25 ss) [Acb2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28];  
tt) [Acb2,Leu10,Arg12,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28];  
uu) [Acb2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
vv) [Acb2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
ww) [Acb2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
30 xx) [Acp2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
yy) [Aib2,Leu10,Aib16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
zz) [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
aaa) [Aib2,Leu10,Leu16,Leu27,Lys28];  
bbb) [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
35 ccc) [Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28];  
ddd) [Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
eee) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28];  
fff) [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28];  
ggg) [Acb2,Leu10,Arg12,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
40 hhh) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
iii) [Acb2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
jjj) [Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28];  
kkk) [Acb2,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28];  
lll) [Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Leu27,Lys28];  
45 mmm) [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys29];  
nnn) [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29];  
ooo) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
ppp) [Aib2,Leu10,Arg12,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

qqq) [Acb2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

rrr) [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Ser21,Leu27,Lys28];

sss) [Aib2,Val10,Ala16,Leu27,Lys28];

ttt) [Aib2,Val10,Leu16,Leu27,Lys28];

5 uuu) [Aib2,Val10,Arg12,Ala16,Leu27,Lys28]; или

vvv) [Aib2,Val10,Arg12,Leu16,Leu27,Lys28];

или к его фармацевтически приемлемой соли, амиду или сложному эфиру.

В одном воплощении данное изобретение относится к промежуточному продукту в форме пептида глюкагона, имеющего С-концевой амид и содержащего одну из  
10 модификаций с а) до rpp), описанных выше, по сравнению с глюкагоном (SEQ ID NO 1), или к его фармацевтически приемлемой соли, амиду или сложному эфиру.

Производные глюкагона данного изобретения могут быть получены следующим ступенчатым способом синтеза, включающим (i) получение промежуточного пептида глюкагона с последующим (ii) присоединением заместителя. Этап (i) данного способа  
15 может быть проведен с помощью стандартного твердофазного синтеза, описанного в экспериментальной части, с помощью защищенных аминокислот; после отщепления от смолы пептид глюкагона может быть подвергнут очистке с использованием препаративной ВЭЖХ, описанной в экспериментальном разделе данного документе, с получением промежуточного продукта. Альтернативно, этап (i) данного способа,  
20 получение промежуточного продукта, может быть проведен с использованием полурекомбинантного синтеза, описанного в WO 2009/083549. Этап (ii) данного способа, т.е. присоединение заместителя к промежуточному продукту, которое ведет к образованию конечного продукта, а также само получение заместителя может быть  
проведено с помощью способов, описанных в WO 2009/083549.

25 Воплощения изобретения

Производные глюкагона данного изобретения также могут быть охарактеризованы одним или более чем одним из следующих неограничивающих воплощений:

1. Производное глюкагона, содержащее аминокислотную последовательность формулы I (соответствующую SEQ ID NO 4 и SEQ ID NO 5):

30 His-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X<sub>10</sub>-Ser-X<sub>12</sub>-Tyr-Leu-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub>-X<sub>18</sub>-Ala-X<sub>20</sub>-  
X<sub>21</sub>-Phe-Val-X<sub>24</sub>-Trp-Leu-X<sub>27</sub>-X<sub>28</sub>-X<sub>29</sub>-X<sub>30</sub> [I],

где

X<sub>2</sub> представляет собой Aib, Acb или Aspr;

35 X<sub>3</sub> представляет собой Gln или His;

X<sub>10</sub> представляет собой Leu, Ile или Val;

X<sub>12</sub> представляет собой Lys или Arg;

X<sub>15</sub> представляет собой Asp или Glu;

40 X<sub>16</sub> представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib, Ile, Val или Lys;

X<sub>17</sub> представляет собой Arg или Lys;

X<sub>18</sub> представляет собой Arg, Ala или Lys;

X<sub>20</sub> представляет собой Gln, Arg, Glu, Aib или Lys;

45 X<sub>21</sub> представляет собой Asp, Glu, Ser или Lys;

X<sub>24</sub> представляет собой Gln, Ala, Arg, Glu, Aib или Lys;

X<sub>27</sub> представляет собой Met, Leu или Val;

X<sub>28</sub> представляет собой Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys;

X<sub>29</sub> представляет собой Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys;

X<sub>30</sub> представляет собой Lys или X<sub>30</sub> отсутствует;

где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в одной или более чем одной из позиций 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30; и где указанное производное глюкагона содержит заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, где одна из указанных отрицательно заряженных группировок расположена дистально относительно липофильной группировки, присоединенный к эpsilon-позиции остатка лизина в одной из аминокислотных позиций 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 или 30; и где указанное производное глюкагона является C-концевым амидом или его фармацевтически приемлемой солью или его пролекарством.

2. Производное глюкагона, содержащее аминокислотную последовательность формулы I (соответствующую SEQ ID NO 2 и SEQ ID NO 3):

His-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X<sub>10</sub>-Ser-X<sub>12</sub>-Tyr-Leu-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub>-X<sub>18</sub>-Ala-X<sub>20</sub>-  
X<sub>21</sub>-Phe-Val-X<sub>24</sub>-Trp-Leu-X<sub>27</sub>-X<sub>28</sub>-X<sub>29</sub>-X<sub>30</sub> [I],

где

X<sub>2</sub> представляет собой Aib, Acb или Aspr;

X<sub>3</sub> представляет собой Gln или His;

X<sub>10</sub> представляет собой Leu, Ile или Val;

X<sub>12</sub> представляет собой Lys или Arg;

X<sub>15</sub> представляет собой Asp или Glu;

X<sub>16</sub> представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib, Ile, Val или Lys;

X<sub>17</sub> представляет собой Arg или Lys;

X<sub>18</sub> представляет собой Arg, Ala или Lys;

X<sub>20</sub> представляет собой Gln, Arg, Glu, Aib или Lys;

X<sub>21</sub> представляет собой Asp, Glu или Lys;

X<sub>24</sub> представляет собой Gln, Ala, Arg, Glu, Aib или Lys;

X<sub>27</sub> представляет собой Met, Leu или Val;

X<sub>28</sub> представляет собой Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys;

X<sub>29</sub> представляет собой Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys;

X<sub>30</sub> представляет собой Lys или X<sub>30</sub> отсутствует;

где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в одной или более чем одной из позиций 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30; и где указанное производное глюкагона содержит заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, где одна из указанных отрицательно заряженных группировок расположена дистально относительно липофильной группировки, присоединенный к эpsilon-позиции остатка лизина в одной из аминокислотных позиций 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 или 30; и где указанное производное глюкагона является C-концевым амидом или его фармацевтически приемлемой солью или его пролекарством.

3. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где

X<sub>2</sub> представляет собой Aib, Acb или Aspr;

X<sub>3</sub> представляет собой Gln или His;

X<sub>10</sub> представляет собой Leu;

X<sub>12</sub> представляет собой Lys или Arg;

X<sub>15</sub> представляет собой Asp или Glu;

5 X<sub>16</sub> представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib или Lys;

X<sub>17</sub> представляет собой Arg или Lys;

X<sub>18</sub> представляет собой Arg или Ala;

X<sub>20</sub> представляет собой Gln, Arg, Glu или Lys;

10 X<sub>21</sub> представляет собой Asp, Glu или Lys;

X<sub>24</sub> представляет собой Gln, Ala, Arg или Lys;

X<sub>27</sub> представляет собой Met, Leu или Val;

X<sub>28</sub> представляет собой Asn, Ser или Lys;

15 X<sub>29</sub> представляет собой Thr, Gly или Lys; и

X<sub>30</sub> представляет собой Lys или X<sub>30</sub> отсутствует.

4. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где заместитель содержит липофильную группировку и три или более чем три отрицательно заряженные группировки, где одна из указанных отрицательно заряженных группировок  
20 расположена дистально относительно липофильной группировки, и где указанный заместитель присоединен к эпсилон-позиции Lys в одной из следующих аминокислотных позиций указанного производного глюкагона: 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30.

5. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где

X<sub>2</sub> представляет собой Aib, Acb или Aspr;

25 X<sub>3</sub> представляет собой Gln или His;

X<sub>10</sub> представляет собой Leu;

X<sub>12</sub> представляет собой Lys или Arg;

X<sub>15</sub> представляет собой Asp или Glu;

30 X<sub>16</sub> представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu или Lys;

X<sub>17</sub> представляет собой Arg или Lys;

X<sub>18</sub> представляет собой Arg или Ala;

X<sub>20</sub> представляет собой Gln, Arg, Glu или Lys;

35 X<sub>21</sub> представляет собой Asp, Glu или Lys;

X<sub>24</sub> представляет собой Gln, Ala, Arg или Lys;

X<sub>27</sub> представляет собой Met, Leu или Val;

X<sub>28</sub> представляет собой Asn, Ser или Lys;

40 X<sub>29</sub> представляет собой Thr, Gly или Lys; и

X<sub>30</sub> представляет собой Lys или X<sub>30</sub> отсутствует.

6. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где X<sub>2</sub> представляет собой Aib, Acb или Aspr.

45 7. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где X<sub>2</sub> представляет собой Aib.

8. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где X<sub>2</sub> представляет собой Acb.

9. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_2$  представляет собой Asp.

10. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_3$  представляет собой Gln или His.

11. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_3$  представляет собой Gln.

12. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_3$  представляет собой His.

13. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{10}$  представляет собой Leu, Ile или Val.

14. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{10}$  представляет собой Leu.

15. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{10}$  представляет собой Ile.

16. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{10}$  представляет собой Val.

17. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{12}$  представляет собой Lys или Arg.

18. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{12}$  представляет собой Lys.

19. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{12}$  представляет собой Arg.

20. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{15}$  представляет собой Asp или Glu.

21. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{15}$  представляет собой Asp.

22. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{15}$  представляет собой Glu.

23. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{16}$  представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib, Ile, Val или Lys.

24. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{16}$  представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib или Lys.

25. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{16}$  представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu или Lys.

26. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{16}$  представляет собой Ala, Leu, Thr, Glu или Lys.

27. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{16}$  представляет собой Ser.

28. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{16}$  представляет собой Ala.

29. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{16}$  представляет собой Leu.

30. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{16}$  представляет собой

Thr.

31. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{16}$  представляет собой Glu.

32. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{16}$  представляет собой Lys.

33. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{17}$  представляет собой Arg или Lys.

34. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{17}$  представляет собой Arg.

35. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{17}$  представляет собой Lys.

36. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{18}$  представляет собой Arg или Ala.

37. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{18}$  представляет собой Arg.

38. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{18}$  представляет собой Ala.

39. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{20}$  представляет собой Gln, Arg, Glu, Aib или Lys.

40. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{20}$  представляет собой Gln, Arg, Glu или Lys.

41. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{20}$  представляет собой Gln.

42. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{20}$  представляет собой Arg.

43. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{20}$  представляет собой Glu.

44. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{20}$  представляет собой Lys.

45. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{21}$  представляет собой Asp, Glu или Lys.

46. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{21}$  представляет собой Glu или Lys.

47. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{21}$  представляет собой Asp.

48. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{21}$  представляет собой Glu.

49. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{21}$  представляет собой Lys.

50. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{24}$  представляет собой Gln, Ala, Arg, Glu, Aib или Lys.

51. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{24}$  представляет собой Gln, Ala, Arg или Lys.

52. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{24}$  представляет собой Gln.

53. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{24}$  представляет собой Ala.

54. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{24}$  представляет собой Arg.

55. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{24}$  представляет собой Lys.

56. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{27}$  представляет собой Met, Leu или Val.

57. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{27}$  представляет собой Leu или Val.

58. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{27}$  представляет собой Met.

59. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{27}$  представляет собой Leu.

60. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{27}$  представляет собой Val.

61. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{28}$  представляет собой Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys.

62. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{28}$  представляет собой Asn, Ser или Lys.

63. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{28}$  представляет собой Asn.

64. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{28}$  представляет собой Ser.

65. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{28}$  представляет собой Lys.

66. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{29}$  представляет собой Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys.

67. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{29}$  представляет собой Thr, Gly или Lys.

68. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{29}$  представляет собой Gly или Lys.

69. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{29}$  представляет собой Thr.

70. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{29}$  представляет собой Gly.

71. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{29}$  представляет собой Lys.

72. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{30}$  представляет собой Lys или  $X_{30}$  отсутствует.

73. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $X_{30}$  представляет собой



Lys.

74. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где X<sub>30</sub> отсутствует.

75. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где:

X<sub>2</sub> представляет собой Aib;

X<sub>20</sub> представляет собой Arg; и

X<sub>21</sub> представляет собой Glu.

76. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, содержащее аминокислотную последовательность с любой одной из следующих замен:

[Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Leu27,Ser28];

[Aib2,Leu10,Arg20,Lys21,Leu27,Ser28];

[Aib2,Leu10,Arg20,Lys24,Leu27,Ser28];

[Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29];

[Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Ser28];

[Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Glu21,Leu27];

[Aib2,Leu10,Lys17,Ala18,Glu21,Leu27,Lys29];

[Aib2,Leu10,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];

[Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Leu27];

[Aib2,Leu10,Thr16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29];

[Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];

[Aib2,Leu10,Glu16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29];

[Aib2,Leu10,Lys16,Glu20,Leu27,Ser28,Lys29];

[Aib2,Leu10,Thr16,Arg24,Leu27,Ser28,Lys29];

[Acb2,Leu10,Glu15,Glu16,Arg20,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27];

[Aib2,Leu10,Lys16,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27];

[Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27];

[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];

[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Val27,Lys28,Gly29];

[Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Leu27];

[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Lys28];

[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Ser28];

[Acb2,His3,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28];

[Acb2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];

[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];

[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Acb2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Acb2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28];

[Acb2,Leu10,Arg12,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28];

[Acb2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Acb2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Acpr2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Aib16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

5 [Aib2,Leu10,Leu16,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28];

10 [Acb2,Leu10,Arg12,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28];

[Acb2,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Leu27,Lys28];

[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys29];

15 [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29]; и

[Aib2,Leu10,Arg12,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28].

77. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, содержащее аминокислотную последовательность с любой одной из следующих аминокислотных замен:

20 [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28];

[Acb2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; и

[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28].

78. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, содержащее аминокислотную последовательность с любой одной из следующих аминокислотных

25 замен:

[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];

[Acb2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; и

[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28].

79. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, содержащее

30 аминокислотную последовательность со следующими аминокислотными заменами:

[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Ser21,Leu27,Lys28].

80. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, содержащее

аминокислотную последовательность со следующими аминокислотными заменами:

[Aib2,Val10,Ala16,Leu27,Lys28].

35 81. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в одной или более чем одной из позиций 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30.

82. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в одной, двух или трех из позиций 12, 16, 40 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30.

83. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в одной или двух из позиций 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30.

45 84. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в двух из позиций 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30; в частности, в позициях 12 и 28.

85. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в позиции 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29

или 30.

86. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, присоединен к эпсилон-позиции остатка лизина в позиции 16, 21, 24, 28, 29 или 30.

87. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, присоединен к эпсилон-позиции остатка лизина в позиции 16, 21, 24, 28, 29 или 30.

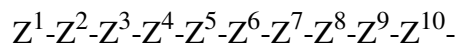
88. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, присоединен к эпсилон-позиции остатка лизина в позиции 16, 24, 28, 29 или 30.

89. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, присоединен к эпсилон-позиции остатка лизина в позиции 24, 28, 29 или 30.

90. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, присоединен к эпсилон-позиции остатка лизина в позиции 28, 29 и 30.

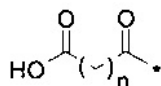
91. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, присоединен к эпсилон-позиции остатка лизина в позиции 28.

92. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где заместитель, содержащий липофильную группировку и три или более отрицательно заряженных группировки, представляет собой заместитель формулы II:



где:

$Z^1$  представляет собой структуру формулы IIa;



где n составляет от 6 до 20; а символ \* представляет собой точку присоединения к азоту соседней связывающей группы; и

$Z^2-Z^3-Z^4-Z^5-Z^6-Z^7-Z^8-Z^9-Z^{10}$  - представляет собой связывающую группу, где каждый из  $Z_2-Z_{10}$  отдельно представлен любым из следующих аминокислотных остатков: Glu,

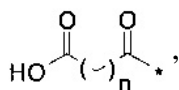
$\gamma\text{Glu}$ , Gly, Ser, Ala, Thr или Ado; или один или более чем один из остатков  $Z^2-Z^{10}$

отсутствует; тем не менее, подразумевается, что по меньшей мере два из остатков  $Z^2-Z^{10}$  присутствуют; и

где  $Z^1-Z^2-Z^3-Z^4-Z^5-Z^6-Z^7-Z^8-Z^9-Z^{10}$  - вместе содержат по меньшей мере три отрицательных заряда; и

где указанный заместитель присоединен к эпсилон-позиции остатка Lys согласно формуле I.

93. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где  $Z^1$  формулы II представляет собой структуру согласно формуле IIa:



где n представляет собой целое число в диапазоне от 6 до 20;

символ \* представляет собой точку присоединения к азоту соседней группы; и

где Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub>, Z<sub>7</sub>, Z<sub>8</sub>, Z<sub>9</sub>, Z<sub>10</sub> отдельно представлены следующими аминокислотами: Glu, γGlu, Gly, Ser, Ala, Thr и Ado; или один или более чем один из Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub>, Z<sub>7</sub>, Z<sub>8</sub>, Z<sub>9</sub>, Z<sub>10</sub> могут отсутствовать; тем не менее, подразумевается, что по меньшей мере два из остатков Z<sub>2</sub>-Z<sub>10</sub> присутствуют;

где Z<sub>1</sub>-Z<sub>2</sub>-Z<sub>3</sub>-Z<sub>4</sub>-Z<sub>5</sub>-Z<sub>6</sub>-Z<sub>7</sub>-Z<sub>8</sub>-Z<sub>9</sub>-Z<sub>10</sub> вместе содержат по меньшей мере три отрицательных заряда; и

где указанный заместитель присоединен к эпсилон-позиции остатка Lys согласно формуле I, см. выше.

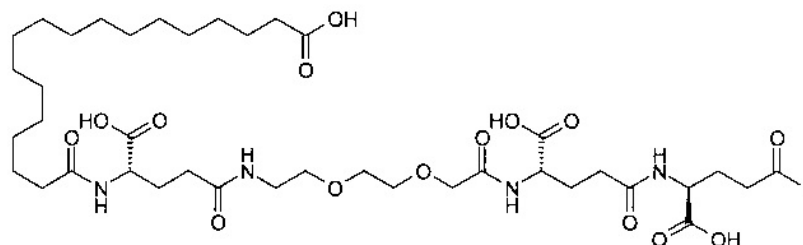
94. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где n в Z<sup>1</sup> формулы Ia составляет 14, 16 или 18.

95. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где n в Z<sup>1</sup> формулы Ia составляет 14.

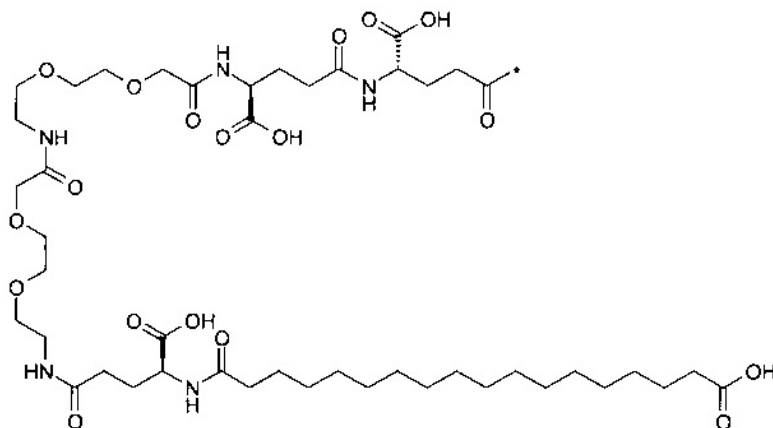
96. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где n в Z<sup>1</sup> формулы Ia составляет 16.

97. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где n в Z<sup>1</sup> формулы Ia составляет 18.

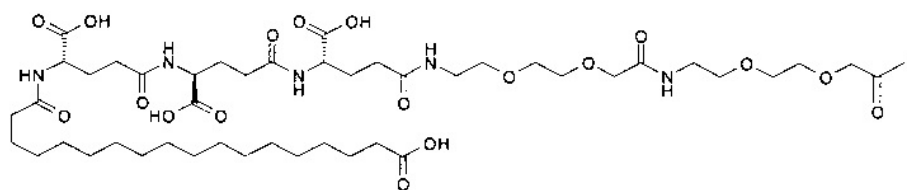
98. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где указанный заместитель представляет собой структуру в соответствии с любой из следующих девяти формул (Соед. А - Соед. I), где символ \* показывает точку присоединения к атому азота в эпсилон-позиции остатка Lys формулы I:



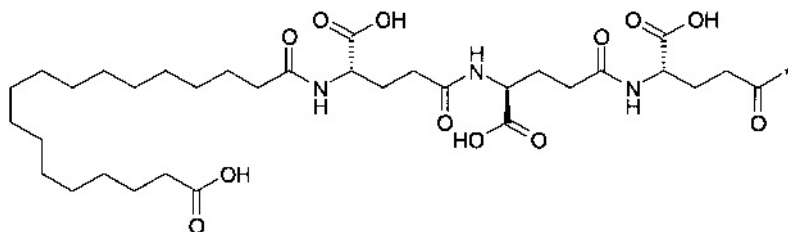
(Соед. А);



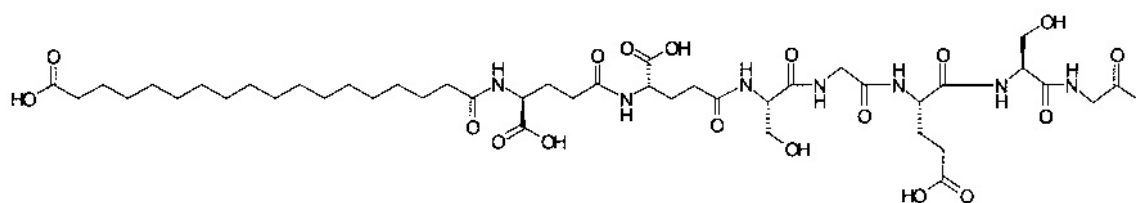
(Соед. В);



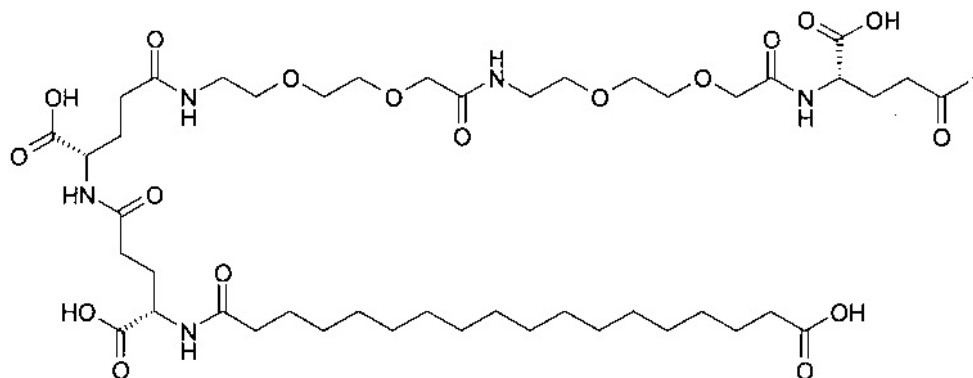
(Соед. C);



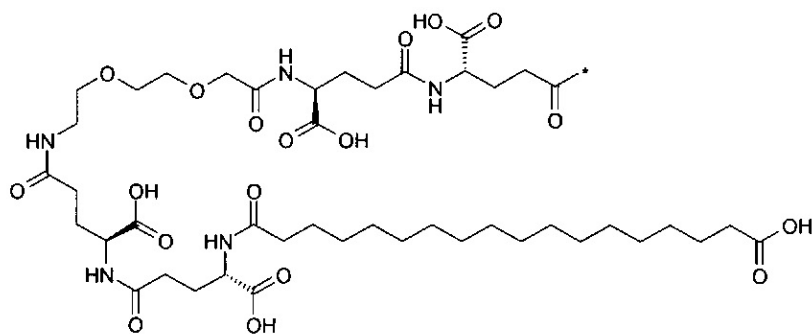
(Соед. D);



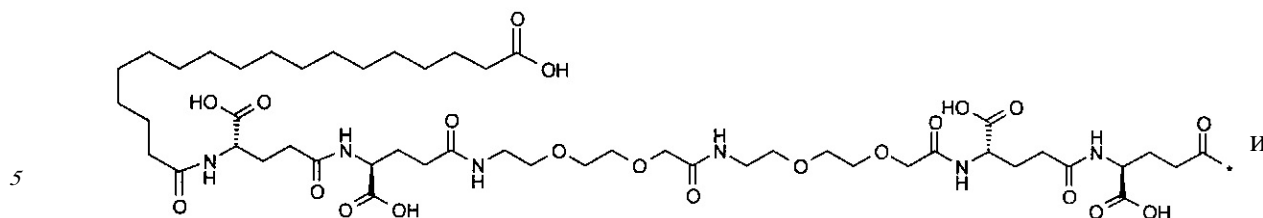
(Соед. E);



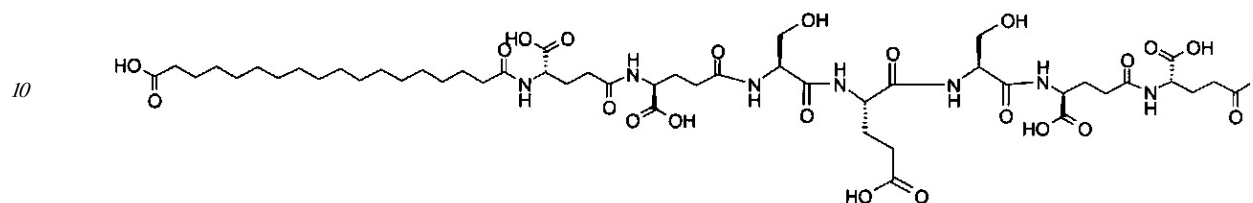
(Соед. F);



(Соед. G);

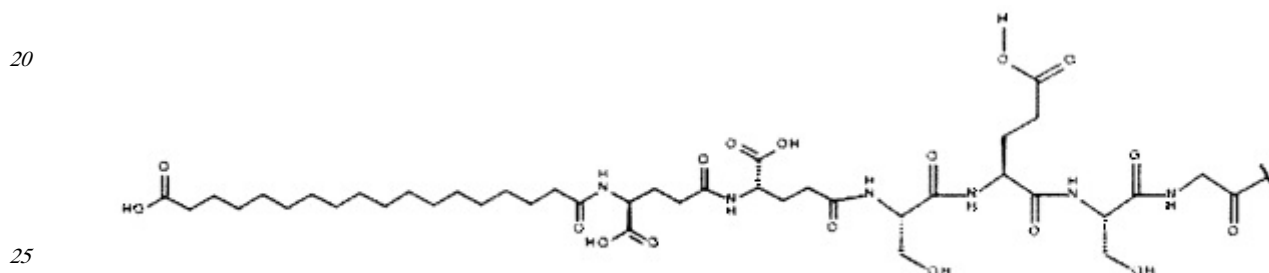


(Соед. Н);



(Соед. I).

15 99. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где указанный заместитель представляет собой структуру в соответствии со следующей формулой (Соед. J), где символ \* показывает точку присоединения к атому азота в эпсилон-позиции остатка Lys формулы I:



(Соед. J).

100. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где указанный заместитель представляет собой структуру согласно любой из формул Соед. А - Соед. I или Соед. J, описанных выше, где символ \* показывает точку присоединения к атому азота в эпсилон-позиции остатка Lys согласно формуле I.

101. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где указанный заместитель представляет собой структуру согласно формуле Соед. В, Соед. С или Соед. Н или согласно формуле Соед. J, описанной выше, где символ \* показывает точку

35 присоединения к атому азота в эпсилон-позиции остатка Lys согласно формуле I.

102. Производное глюкагона изобретения, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

40  $N^{\epsilon 16}$  -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Leu27,Ser28]-глюкагона амид;

45  $N^{\epsilon 21}$  -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg20,Lys21,Leu27,Ser28]-глюкагона амид;

$N^{\epsilon 24}$  -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]











(4S)-4-карбокситетрадеканамино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

5 N<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокситетрадеканамино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aspr2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

10 N<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокситетрадеканамино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Aib6,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

15 N<sup>ε28</sup>4S)-4-карбокситетрадеканамино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

20 N<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокситетрадеканамино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Leu16,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

25 N<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокситетрадеканамино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

30 N<sup>ε28</sup>-2-[[2S]-2-[[2S]-4-карбокситетрадеканамино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-[Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

35 N<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокситетрадеканамино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

40 N<sup>ε28</sup>-2-[[2S]-2-[[2S]-4-карбокситетрадеканамино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

N<sup>ε28</sup>-2-[[2S]-2-[[2S]-4-карбокситетрадеканамино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

45 N<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокситетрадеканамино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg12,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

N<sup>ε28</sup> -[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-(17-карбоксиигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксии]этоксии]ацетил]амино]этоксии]этоксии]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

N<sup>ε28</sup> -[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-(17-карбоксиигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксии]этоксии]ацетил]амино]этоксии]этоксии]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

N<sup>ε28</sup> -[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-(17-карбоксиигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

N<sup>ε28</sup> -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-(17-карбоксиигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксии]этоксии]ацетил]амино]этоксии]этоксии]ацетил]-[Ac2,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

N<sup>ε28</sup> -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-(17-карбоксиигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксии]этоксии]ацетил]амино]этоксии]этоксии]ацетил]-[Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Leu27,Lys28]-глюкагона амид;

N<sup>ε29</sup> -[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксии-4-(17-карбоксиигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксии]этоксии]ацетил]амино]этоксии]этоксии]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys29]-глюкагона амид;

N<sup>ε29</sup> -[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксии-4-(17-карбоксиигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксии]этоксии]ацетил]амино]этоксии]этоксии]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29]-глюкагона амид;

N<sup>ε28</sup> -[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-[(2S)-2-[(2S)-4-карбоксии-2-[(2S)-2-[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-(17-карбоксиигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид; и

N<sup>ε28</sup> -[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-[(2S)-2-[(2S)-4-карбоксии-2-[(2S)-2-[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-(17-карбоксиигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид.

103. Производное глюкагона данного изобретения, где указанное производное глюкагона выбрано из группы, состоящей из:

N<sup>ε28</sup> -[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-[(2S)-2-[(2S)-4-карбоксии-2-[(2S)-2-[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-(17-карбоксиигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Ser21,Leu27,Lys28]-глюкагона амида;

N<sup>ε28</sup> -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-[(4S)-4-карбоксии-4-(17-

карбокситептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксидетоксидацетил]амино]этоксидетоксидацетил]-[Aib2,Val10,Leu16,Leu27,Lys28]-глюкагона амида;

5 N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксит4-[[4S)-4-карбоксит4-[[4S)-4-карбоксит4-(17-карбокситептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксидетоксидацетил]амино]этоксидетоксидацетил]-[Aib2,Val10,Arg12,Ala16,Leu27,Lys28]-глюкагона амида; и

10 N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксит4-[[4S)-4-карбоксит4-[[4S)-4-карбоксит4-(17-карбокситептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксидетоксидацетил]амино]этоксидетоксидацетил]-[Aib2,Val10,Arg12,Leu16,Leu27,Lys28]-глюкагона амида.

104. Производное глюкагона данного изобретения, где указанное производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксит4-[[4S)-4-карбоксит4-[[4S)-4-карбоксит4-(17-карбокситептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксидетоксидацетил]амино]этоксидетоксидацетил]-[Aib2,Val10,Ala16,Leu27,Lys28]-глюкагона амид.

Другими воплощениями данного изобретения являются следующие:

105. Производное глюкагона формулы I, описанное выше, где указанное производное глюкагона представляет собой совместный агонист рецептора GLP-1 и глюкагона.

106. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанный заместитель нековалентно связывается с альбумином.

107. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанный заместитель отрицательно заряжен при физиологическом рН.

25 108. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является DPPIV-защищенным соединением.

109. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является DPPIV-стабилизированным.

30 110. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона.

111. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона с EC<sub>50</sub> менее 10 нМ.

35 112. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона с EC<sub>50</sub> менее 1 нМ.

40 113. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона с EC<sub>50</sub> менее 100 пМ.

114. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона с EC<sub>50</sub> менее 10 пМ.

45 115. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1.

116. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с EC<sub>50</sub> менее 100 пМ.

117. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 50 пМ.

118. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ.

119. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 100 пМ и  $EC_{50}$  менее 1 нМ на рецепторе глюкагона.

120. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 50 пМ и  $EC_{50}$  менее 1 нМ на рецепторе глюкагона.

121. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ и  $EC_{50}$  менее 1 нМ на рецепторе глюкагона.

122. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 50 пМ и  $EC_{50}$  менее 100 пМ на рецепторе глюкагона.

123. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ и  $EC_{50}$  менее 100 пМ на рецепторе глюкагона.

124. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ и  $EC_{50}$  менее 50 пМ на рецепторе глюкагона.

125. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 1 пМ и  $EC_{50}$  менее 50 пМ на рецепторе глюкагона.

126. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ и  $EC_{50}$  менее 10 пМ на рецепторе глюкагона.

127. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является совместным агонистом рецепторов GLP-1/глюкагона с  $EC_{50}$  на рецепторе GLP-1, которая меньше  $EC_{50}$  на рецепторе глюкагона.

128. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является совместным агонистом рецепторов GLP-1/глюкагона с  $EC_{50}$  на рецепторе GLP-1 (например, в пМ), которая больше, чем  $EC_{50}$  на рецепторе глюкагона (например, в пМ).

Другие воплощения данного изобретения относятся к комбинациям:

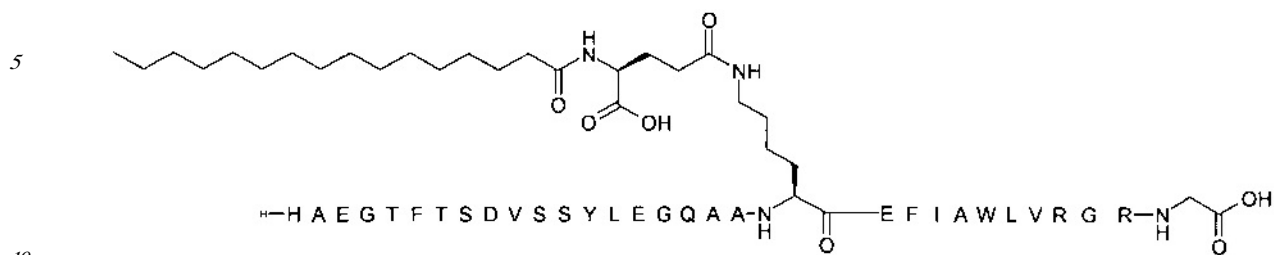
129. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений в комбинации с соединением GLP-1 или с инсулиновым соединением.

130. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений в комбинации с соединением GLP-1.

131. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений в комбинации с инсулиновым соединением.

132. Производное глюкагона по любому из воплощений с 123 по 125, где соединение GLP-1 выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

N-эпсилон26-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирил)[Arg34]GLP-1-(7-37):

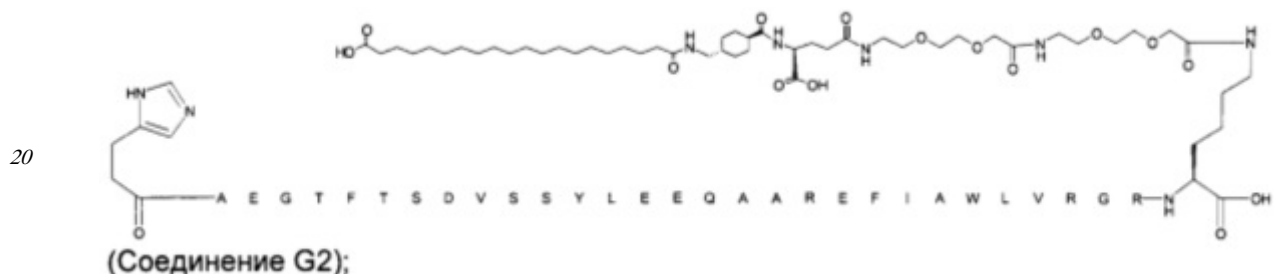


(Соединение G1);

N-эпсилон37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-({транс-4-[(19-карбоксивонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил}амино)бутириламино]этоксид}этоксид)ацетиламино]этоксид}этоксид)ацетил]

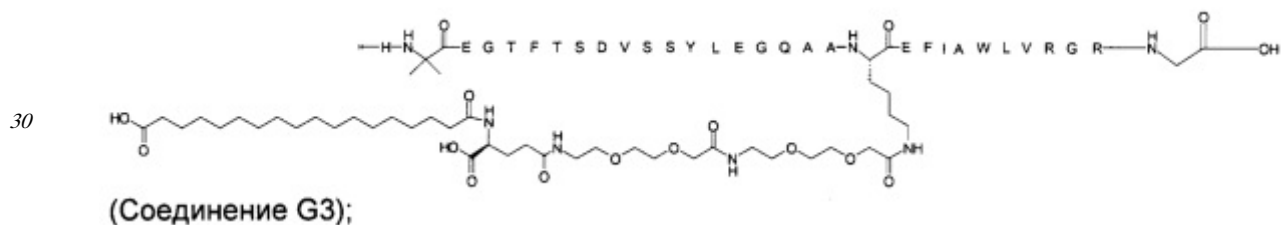
15

[дезаминоHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37):



N-эпсилон26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутириламино]этоксид}этоксид)ацетиламино]этоксид}этоксид)ацетил][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37):

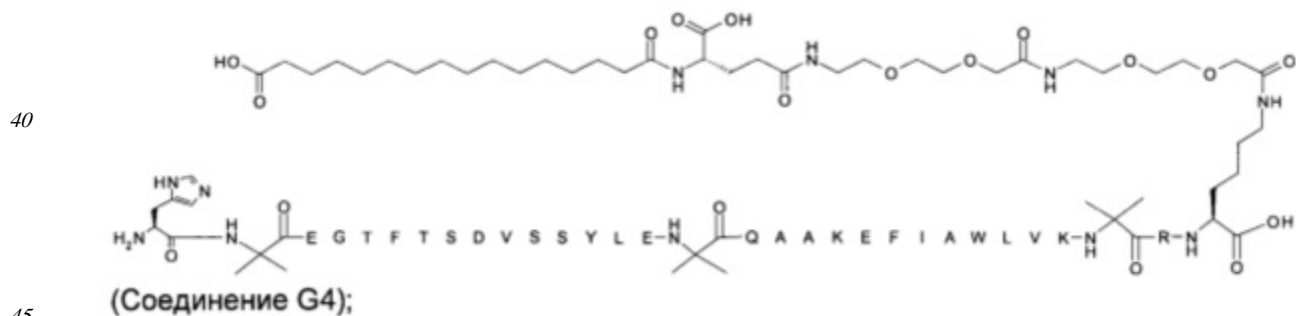
25



и

N-эпсилон37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(15-карбокси-пентадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид}-этоксид)-ацетиламино]-этоксид}-этоксид)-ацетил][Aib8,22,35,Lys37]GLP-1-(7-37):

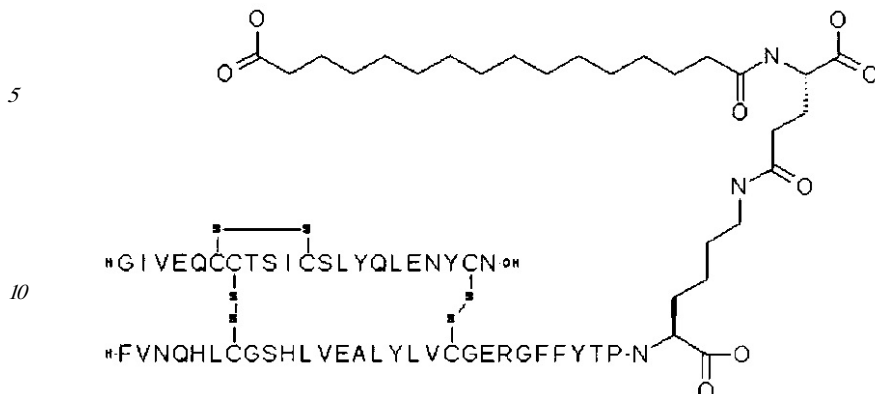
35



и их фармацевтически приемлемых солей, амидов, алкилов и сложных эфиров.

133. Производное глюкагона по любому из воплощений с 129 по 132, где инсулиновое соединение представляет собой:

N-эпсилон-B29-[(S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеcanoиламино)бутирил]desB30  
человеческий инсулин



(Соединение G5).

15 Другие воплощения данного изобретения относятся к фармацевтическим композициям:

134. Фармацевтическая композиция, содержащая производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128 и, возможно, один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

20 135. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 134, также содержащая одно или более чем одно дополнительное терапевтически активное соединение или вещество.

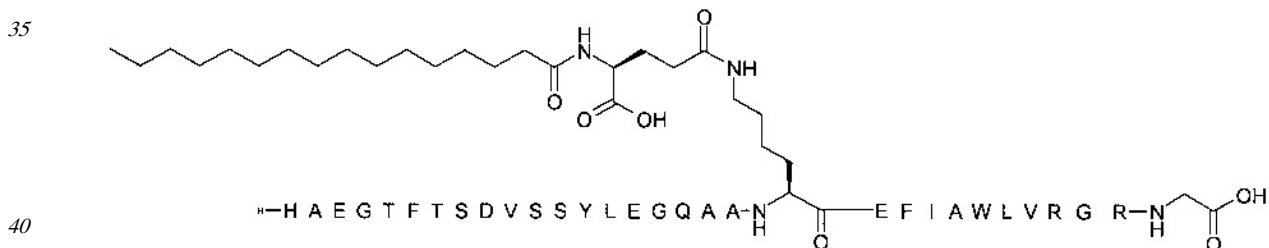
136. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 135, где указанное дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой соединение GLP-1 или инсулиновое соединение.

137. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 136, где указанное дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой соединение GLP-1.

30 138. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 136 или 137, где указанное дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой инсулиновое соединение.

139. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений с 136 по 138, где соединение GLP-1 выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

N-эпсилон26-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирил)[Arg34]GLP-1-(7-37):



(Соединение G1);

N-эпсилон37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-({транс-4-[(19-карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил}амино)бутириламино]этокси}этокси)ацетиламино]этокси}этокси)ацетил]  
45 [дезаминоHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37):





10



20



34

140. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений с 130 по 133, где инсулиновое соединение представляет собой:

3.



4.

141. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений с 128 по 134, в единичной дозированной форме содержащая от примерно 0,01 мг до примерно 1000

мг, например, от примерно 0,1 мг до примерно 500 мг, от примерно 0,5 мг до примерно 5 мг, например, от примерно 0,5 мг до примерно 200 мг производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128.

142. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений с 126 по 138, которая подходит для парентерального введения.

143. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении.

Другими воплощениями Данного изобретения являются следующие:

144. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении или профилактике гипергликемии, сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 1 типа и ожирения.

145. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в задержке или профилактике прогрессирования заболевания в сахарный диабет 2 типа.

146. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении ожирения или избыточного веса.

147. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в уменьшении потребления пищи.

148. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в увеличении расхода энергии.

149. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в уменьшении массы тела.

150. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в задержке прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе (IGT) в сахарный диабет 2 типа.

151. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в задержке прогрессирования сахарного диабета 2 типа в инсулинзависимый диабет.

152. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в регуляции аппетита.

153. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в вызывании чувства насыщения.

154. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в профилактике повторного набора веса после успешного его снижения.

155. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении заболевания или состояния, связанного с избыточным весом или ожирением.

5 156. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении булимии.

157. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении переедания.

10 158. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении атеросклероза.

159. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении гипертензии.

160. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении сахарного диабета 2 типа.

20 161. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении нарушенной толерантности к глюкозе.

162. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении дислипидемии.

163. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении болезни коронарных сосудов сердца.

30 164. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении печеночного стеатоза.

Другие воплощения данного изобретения относятся к следующим способам:

165. Способ лечения или профилактики гипогликемии, сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 1 типа и ожирения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

166. Способ задержки или профилактики прогрессирования заболевания в сахарный диабет 2 типа, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

167. Способ лечения ожирения или профилактики избыточного веса, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

168. Способ уменьшения потребления пищи, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому

из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

169. Способ применения для увеличения расхода энергии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

170. Способ применения для уменьшения массы тела, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

171. Способ применения для задержки прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе (IGT) в сахарный диабет 2 типа, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

172. Способ применения для задержки прогрессирования сахарного диабета 2 типа в инсулинзависимый диабет, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

173. Способ применения для регуляции аппетита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

174. Способ применения для вызывания чувства насыщения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

175. Способ применения для профилактики повторного набора веса после успешного его снижения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

176. Способ применения для лечения заболевания или состояния, связанного с избыточным весом или ожирением, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

177. Способ применения для лечения булимии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

178. Способ применения для лечения переедания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

179. Способ применения для лечения атеросклероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому

из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

180. Способ применения для лечения гипертензии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

181. Способ применения для лечения сахарного диабета 2 типа, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

182. Способ применения для лечения нарушенной толерантности к глюкозе, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

183. Способ применения для лечения дислипидемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

184. Способ применения для лечения болезни коронарных сосудов сердца, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

185. Способ применения для лечения печеночного стеатоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

Другие воплощения данного изобретения относятся к следующим применениям:

186. Применение производного глюкагона согласно любому из воплощений с 1 по 128 для изготовления лекарственного средства.

187. Применение производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 128 для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики гипергликемии, сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 1 типа и ожирения.

188. Применение производного глюкагона согласно любому из воплощений с 1 по 128 для изготовления лекарственного средства для задержки или профилактики прогрессирования заболевания в сахарный диабет 2 типа, для лечения ожирения или профилактики избыточного веса, для уменьшения потребления пищи, повышения расхода энергии, уменьшения массы тела, задержки прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе (IGT) в сахарный диабет 2 типа; задержки прогрессирования сахарного диабета 2 типа в инсулинзависимый диабет; для регуляции аппетита; для вызывания чувства насыщения; для профилактики повторного повышения веса после его успешного снижения; для лечения заболевания или состояния, связанного с избыточным весом или ожирением; для лечения булимии; для лечения переедания; для лечения атеросклероза, гипертензии, сахарного диабета 2 типа, IGT, дислипидемии, болезни коронарных сосудов сердца, печеночного стеатоза, для лечения отравления бета-блокаторами, применение для подавления подвижности желудочно-кишечного тракта, используемого в связи с исследованиями желудочно-кишечного тракта с помощью таких методик как рентген, КТ и ЯМР-сканирование.

Другими воплощениями данного изобретения являются следующие:

189. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет более чем 70% восстановление в анализе образования фибрилл с ThT.

5 190. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет более чем 90% восстановление в анализе образования фибрилл с ThT.

10 191. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет примерно 100% восстановление в анализе образования фибрилл с ThT.

192. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет время задержки более 7 ч в анализе образования фибрилл с ThT.

15 193. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет время задержки более 20 ч в анализе образования фибрилл с ThT.

194. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет время задержки 45 ч или более в анализе образования фибрилл с ThT.

20 195. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанный анализ образования фибрилл с ThT описан в примере 76 в данном документе.

196. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 14% деградации в анализе химической стабильности.

25 197. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 13% деградации в анализе химической стабильности.

30 198. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 12% деградации в анализе химической стабильности.

199. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 10% деградации в анализе химической стабильности.

35 200. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 9% деградации в анализе химической стабильности.

201. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 7% деградации в анализе химической стабильности.

40 202. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 5% деградации в анализе химической стабильности.

45 203. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 3% деградации в анализе химической стабильности.

204. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 2% деградации в анализе химической стабильности.

205. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанный анализ химической стабильности описан в примере 79 в данном документе.

206. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является селективным как для рецептора глюкагона, так и для рецептора GLP-1.

207. Производное глюкагона, описанное в любом из предыдущих воплощений, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в медицине.

208. Производное глюкагона согласно воплощению 207, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для i) лечения ожирения, профилактики избыточного веса и/или уменьшения массы тела, и/или для ii) лечения или профилактики гипергликемии, сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе и/или сахарного диабета 1 типа.

Другие воплощения данного изобретения

Изобретение также может быть описано следующими неограничивающими воплощениями:

1. Производное глюкагона, содержащее (формула I) (SEQ ID NO 2 и SEQ ID NO 3):

His-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X<sub>10</sub>-Ser-X<sub>12</sub>-Tyr-Leu-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub>-X<sub>18</sub>-Ala-X<sub>20</sub>-  
где:

X<sub>21</sub>-Phe-Val-X<sub>24</sub>-Trp-Leu-X<sub>27</sub>-X<sub>28</sub>-X<sub>29</sub>-X<sub>30</sub> (формула I),

X<sub>2</sub> is Aib, Acb или Aspr,

X<sub>3</sub> is Gln или His,

X<sub>10</sub> is Leu, Ile или Val,

X<sub>12</sub> is Lys или Arg,

X<sub>15</sub> is Asp или Glu

X<sub>16</sub> is Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib, Ile, Val или Lys,

X<sub>17</sub> is Arg или Lys,

X<sub>18</sub> is Arg, Ala или Lys,

X<sub>20</sub> is Gln, Arg, Glu, Aib или Lys,

X<sub>21</sub> is Asp, Glu или Lys,

X<sub>24</sub> is Gln, Ala, Arg, Glu, Aib или Lys,

X<sub>27</sub> is Met, Leu или Val,

X<sub>28</sub> is Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys,

X<sub>29</sub> is Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys,

X<sub>30</sub> отсутствует или представляет собой Lys,

и заместитель, содержащий липофильную группировку и три или более трех отрицательно заряженных группировок, где одна из указанных отрицательно заряженных группировок расположена дистально относительно липофильной группировки, и где указанный заместитель присоединен к эpsilon-позиции Lys в одной из следующих аминокислотных позиций указанного производного глюкагона: 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30, где указанное производное глюкагона является C-концевым амидом или его фармацевтически приемлемой солью или пролекарством.

2. Производное глюкагона согласно воплощению 1, где указанное производное глюкагона представляет собой совместный агонист рецептора GLP-1 и глюкагона.

3. Производное глюкагона согласно воплощению 2, где X<sub>2</sub> представляет собой Aib.

4. Производное глюкагона согласно воплощению 2, где  $X_2$  представляет собой Asb.

5. Производное глюкагона согласно воплощению 2, где  $X_2$  представляет собой Aspr.

6. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_3$  представляет собой Gln.

7. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_3$  представляет собой His.

8. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{10}$  представляет собой Leu.

9. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{10}$  представляет собой Ile.

10. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{10}$  представляет собой Val.

11. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{12}$  представляет собой Lys.

12. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{12}$  представляет собой Arg.

13. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{15}$  представляет собой Asp.

14. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{15}$  представляет собой Glu.

15. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{16}$  представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu или Lys.

16. Производное глюкагона согласно воплощению 15, где  $X_{16}$  представляет собой Ser.

17. Производное глюкагона согласно воплощению 15, где  $X_{16}$  представляет собой Ala, Leu, Thr, Glu или Lys.

18. Производное глюкагона согласно воплощению 15, где  $X_{16}$  представляет собой Ala.

19. Производное глюкагона согласно воплощению 15, где  $X_{16}$  представляет собой Leu.

20. Производное глюкагона согласно воплощению 15, где  $X_{16}$  представляет собой Thr.

21. Производное глюкагона согласно воплощению 15, где  $X_{16}$  представляет собой Glu.

22. Производное глюкагона согласно воплощению 15, где  $X_{16}$  представляет собой Lys.

23. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{17}$  представляет собой Arg.

24. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{17}$  представляет собой Lys.

25. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{18}$  представляет собой Arg или Ala.

26. Производное глюкагона согласно воплощению 25, где  $X_{18}$  представляет собой



Arg.

27. Производное глюкагона согласно воплощению 25, где  $X_{18}$  представляет собой Ala.

28. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{20}$  представляет собой Gln, Arg, Glu или Lys.

29. Производное глюкагона согласно воплощению 28, где  $X_{20}$  представляет собой Gln.

30. Производное глюкагона согласно воплощению 28, где  $X_{20}$  представляет собой Arg.

31. Производное глюкагона согласно воплощению 28, где  $X_{20}$  представляет собой Glu.

32. Производное глюкагона согласно воплощению 28, где  $X_{20}$  представляет собой Lys.

33. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{21}$  представляет собой Asp.

34. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{21}$  представляет собой Glu или Lys.

35. Производное глюкагона согласно воплощению 34, где  $X_{21}$  представляет собой Glu.

36. Производное глюкагона согласно воплощению 34, где  $X_{21}$  представляет собой Lys.

37. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{24}$  представляет собой Gln, Ala, Arg или Lys.

38. Производное глюкагона согласно воплощению 37, где  $X_{24}$  представляет собой Gln.

39. Производное глюкагона согласно воплощению 37, где  $X_{24}$  представляет собой Ala.

40. Производное глюкагона согласно воплощению 37, где  $X_{24}$  представляет собой Arg.

41. Производное глюкагона согласно воплощению 37, где  $X_{24}$  представляет собой Lys.

42. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{27}$  представляет собой Met, Leu или Val.

43. Производное глюкагона согласно воплощению 42, где  $X_{27}$  представляет собой Met.

44. Производное глюкагона согласно воплощению 42, где  $X_{27}$  представляет собой Leu.

45. Производное глюкагона согласно воплощению 42, где  $X_{27}$  представляет собой Val.

46. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{28}$  представляет собой Asn, Ser или Lys.

47. Производное глюкагона согласно воплощению 46, где  $X_{28}$  представляет собой Asn.

48. Производное глюкагона согласно воплощению 46, где  $X_{28}$  представляет собой Ser.

49. Производное глюкагона согласно воплощению 46, где  $X_{28}$  представляет собой Lys.

50. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{29}$  представляет собой Thr, Gly или Lys.

51. Производное глюкагона согласно воплощению 50, где  $X_{29}$  представляет собой Gly или Lys.

52. Производное глюкагона согласно воплощению 50, где  $X_{29}$  представляет собой Thr.

53. Производное глюкагона согласно воплощению 50, где  $X_{29}$  представляет собой Gly.

54. Производное глюкагона согласно воплощению 50, где  $X_{29}$  представляет собой Lys.

55. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_{30}$  отсутствует.

56. Производное глюкагона по любому из воплощений 1-54, где  $X_{30}$  представляет собой Lys.

57. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  $X_2$  представляет собой Aib,  $X_{20}$  представляет собой Arg, а  $X_{21}$  представляет собой Glu.

58. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где аминокислотные замены представляют собой:

- (i) 2Acб, 10L, 12R, 16L, 20R, 27L, 28K;
- (ii) 2Acб, 10L, 15E, 16E, 20R, 27L, 28K;
- (iii) 2Acб, 10L, 15E, 17K, 20R, 21E, 27L, 28K;
- (iv) 2Acб, 10L, 15E, 20R, 21E, 27L, 28K;
- (v) 2Acб, 10L, 16L, 17K, 20R, 21E, 27L, 28K;
- (vi) 2Acб, 10L, 16L, 20R, 21E, 27L, 28K;
- (vii) 2Acб, 10L, 16L, 20R, 27L, 28K;
- (viii) 2Acб, 3H, 10L, 15E, 27L, 28K;
- (ix) 2Acpr, 10L, 15E, 20R, 21E, 27L, 28K;
- (x) 2Aib, 10L, 15E, 17K, 18A, 20R, 21E, 27L, 28K;
- (xi) 2Aib, 10L, 15E, 17K, 20R, 21E, 27L, 28K;
- (xii) 2Aib, 10L, 15E, 20R, 21E, 27L, 28K;
- (xiii) 2Aib, 10L, 16A, 20R, 21E, 27L, 28K;
- (xiv) 2Aib, 10L, 16E, 20K, 27L, 28S, 29K;
- (xv) 2Aib, 10L, 16K, 17K, 18A, 20R, 21E, 24A, 27L;
- (xvi) 2Aib, 10L, 16K, 17K, 21E, 27L;
- (xvii) 2Aib, 10L, 16K, 18A, 20R, 21E, 24A, 27L;
- (xviii) 2Aib, 10L, 16K, 20E, 27L, 28S, 29K;
- (xix) 2Aib, 10L, 16K, 20R, 21E, 24A, 27L;
- (xx) 2Aib, 10L, 16K, 20R, 21E, 27L;
- (xxi) 2Aib, 10L, 16K, 20R, 27L, 28S;
- (xxii) 2Aib, 10L, 16K, 21E, 27L;
- (xxiii) 2Aib, 10L, 16K, 21E, 27V, 28K, 29G;
- (xxiv) 2Aib, 10L, 16L, 17K, 20R, 21E, 27L, 28K;

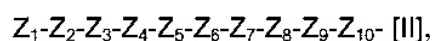
(xxv) 2Aib, 10L, 16L, 20R, 21E, 27L, 29K;  
 (xxvi) 2Aib, 10L, 16T, 20K, 27L, 28S, 29K;  
 (xxvii) 2Aib, 10L, 16T, 24R, 27L, 28S, 29K;  
 (xxviii) 2Aib, 10L, 17K, 18A, 21E, 27L, 29K;  
 5 (xxix) 2Aib, 10L, 18A, 20R, 21E, 27L, 29K;  
 (xxx) 2Aib, 10L, 20R, 21E, 23I, 27L, 29K;

(xxxi) 2Aib, 10L, 20R, 21E, 27L, 29K;  
 (xxxii) 2Aib, 10L, 20R, 21K, 27L, 28S;  
 (xxxiii) 2Aib, 10L, 20R, 24K, 27L, 28S;

10 (xxxiv) 2Aib, 10L, 20R, 27L, 28K;  
 (xxxv) 2Aib, 10L, 20R, 27L, 28S, 29K;  
 (xxxvi) 2Aib, 10L, 20R, 27L, 28S, 30K;  
 (xxxvii) 2Aib, 3H, 10L, 15E, 16K, 20R, 21E, 24A, 27L, 28S;  
 (xxxviii) 2Aib, 3H, 10L, 15E, 17K, 20R, 21E, 27L, 28K;

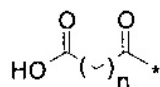
15 (xxxix) 2Aib, 3H, 10L, 15E, 20R, 21E, 24A, 27L, 28K;  
 (xl) 2Aib, 3H, 10L, 15E, 20R, 21E, 27L, 28K или  
 (xli) 2Aib, 3H, 10L, 15E, 20R, 27L, 28K.

59. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанный заместитель имеет формулу II:



где

$Z_1$  представляет собой структуру согласно формуле Ia;



где n в формуле Ia составляет от 6 до 20,

символ \* в формуле представляет собой точку присоединения к азоту соседней группы, и где  $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9, Z_{10}$  отдельно представлены следующими

30 аминокислотами:

Glu,  $\gamma$ Glu, Gly, Ser, Ala, Thr, Ado или отсутствуют,

где по меньшей мере два из остатков  $Z_2-Z_{10}$  присутствуют,

где указанный заместитель присоединен к эпсилон-позиции Lys формулы I, и где  $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4-Z_5-Z_6-Z_7-Z_8-Z_9-Z_{10}$  вместе содержат по меньшей мере три отрицательных

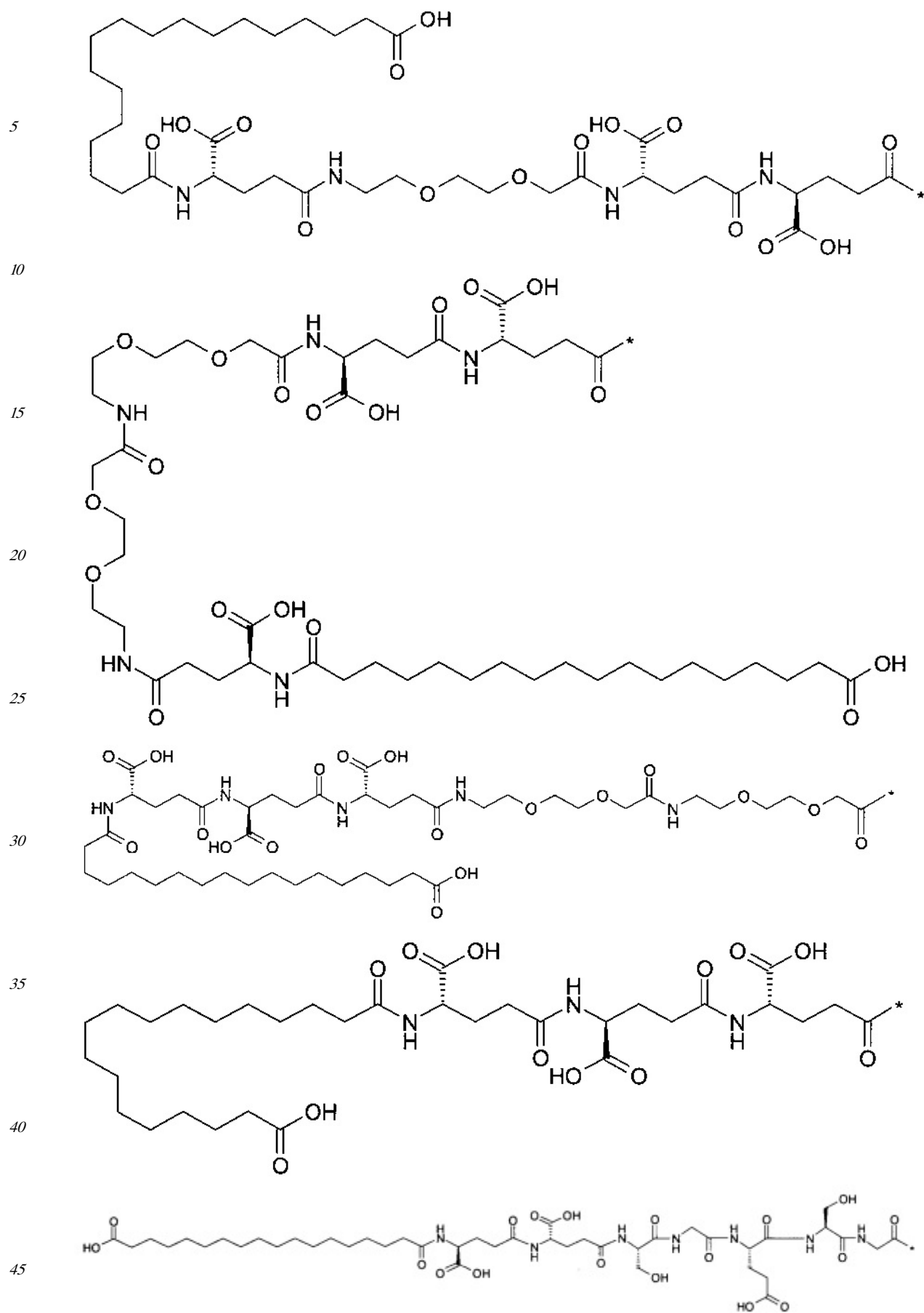
35 заряда.  
 60. Производное глюкагона согласно воплощению 59, где n в  $Z_1$  формулы II составляет 14, 16 или 18.

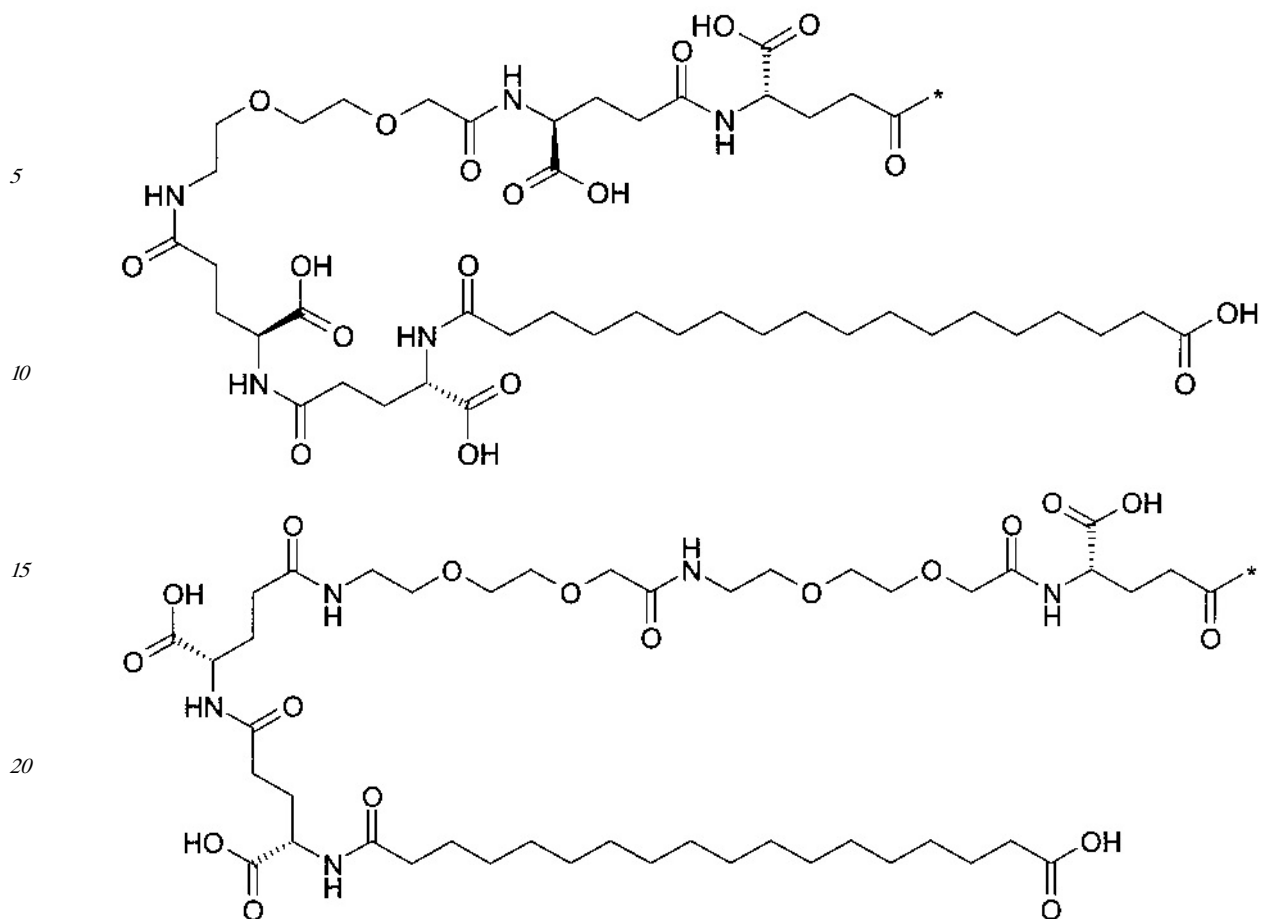
61. Производное глюкагона согласно воплощению 59, где n в  $Z_1$  формулы II составляет 14.

40 62. Производное глюкагона согласно воплощению 59, где n в  $Z_1$  формулы II составляет 16.

63. Производное глюкагона согласно воплощению 59, где n в  $Z_1$  формулы II составляет 18.

64. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где  
 45 указанный заместитель представляет собой структуру согласно одной из формул, и где символ \* показывает точку присоединения к азоту в эпсилон-позиции Lys формулы I:





65. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанный заместитель нековалентно связывается с альбумином.

66. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанный заместитель отрицательно заряжен при физиологическом pH.

67. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, выбранное из группы, состоящей из: Соед. 1; Соед. 2; Соед. 3; Соед. 4; Соед. 5; Соед. 6; Соед. 7; Соед. 8; Соед. 9; Соед. 10; Соед. 11; Соед. 12; Соед. 13; Соед. 14; Соед. 15; Соед. 16; Соед. 17; Соед. 18; Соед. 19; Соед. 20; Соед. 21; Соед. 22; Соед. 23; Соед. 24; Соед. 25; Соед. 26; Соед. 27; Соед. 28; Соед. 29; Соед. 30; Соед. 31; Соед. 32; Соед. 33; Соед. 34; Соед. 35; Соед. 36; Соед. 37; Соед. 38; Соед. 39; Соед. 40; Соед. 41; Соед. 42; Соед. 43; Соед. 44; Соед. 45; Соед. 46; Соед. 47; Соед. 48; Соед. 49 и Соед. 50.

Другими воплощениями данного изобретения являются следующие:

68. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона представляет собой DPP-IV-защищенное соединение.

69. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является DPP-IV-стабилизированным.

70. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона.

71. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона с  $EC_{50}$  менее 10 нМ.

72. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона с  $EC_{50}$  менее 1 нМ.

73. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона с  $EC_{50}$  менее 100 пМ.

74. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора глюкагона с  $EC_{50}$  менее 10 пМ.

75. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1.

76. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с EC<sub>50</sub> менее 100 пМ.

77. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с EC<sub>50</sub> менее 50 пМ.

78. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ.

79. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 100 пМ и  $EC_{50}$  менее 1 нМ на рецепторе глюкагона.

80. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 50 пМ и  $EC_{50}$  менее 1 нМ на рецепторе глюкагона.

81. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ и  $EC_{50}$  менее 1 нМ на рецепторе глюкагона.

82. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с EC<sub>50</sub> менее 50 пМ и EC<sub>50</sub> менее 100 пМ на рецепторе глюкагона.

83. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с EC<sub>50</sub> менее 10 пМ и EC<sub>50</sub> менее 100 пМ на рецепторе глюкагона.

84. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ и  $EC_{50}$  менее 50 пМ на рецепторе глюкагона.

85. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является агонистом рецептора GLP-1 с  $EC_{50}$  менее 10 пМ и  $EC_{50}$  менее 10 пМ на рецепторе глюкагона.

86. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является совместным агонистом рецепторов GLP-1/глюкагона с  $EC_{50}$  на рецепторе GLP-1, которая меньше, чем  $EC_{50}$  на рецепторе глюкагона.

Другие воплощения данного изобретения относятся к комбинациям:

87. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений в

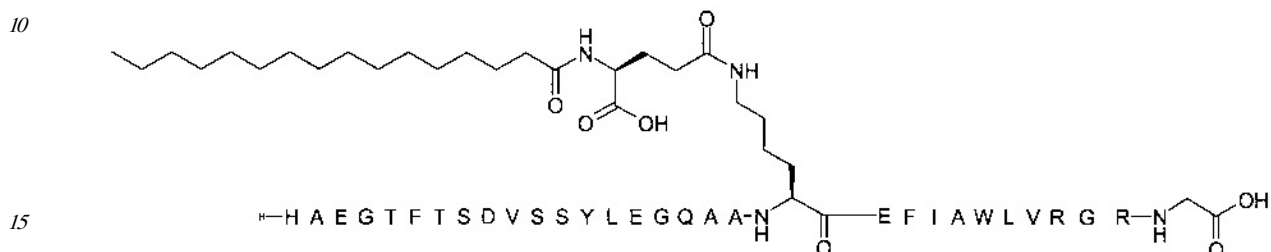
комбинации с соединением GLP-1 или с инсулиновым соединением.

88. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений в комбинации с соединением GLP-1.

89. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений в комбинации с инсулиновым соединением.

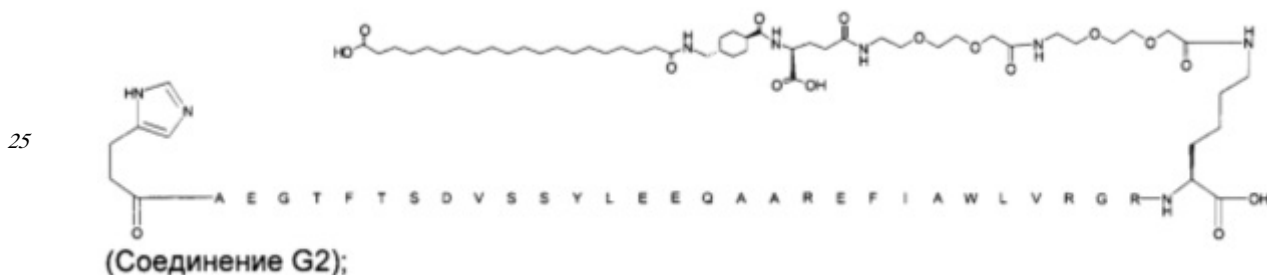
90. Производное глюкагона согласно воплощению 88, где соединение GLP-1 выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

$N^{\epsilon 26}$  -((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирил)[Arg34]GLP-1-(7-37):

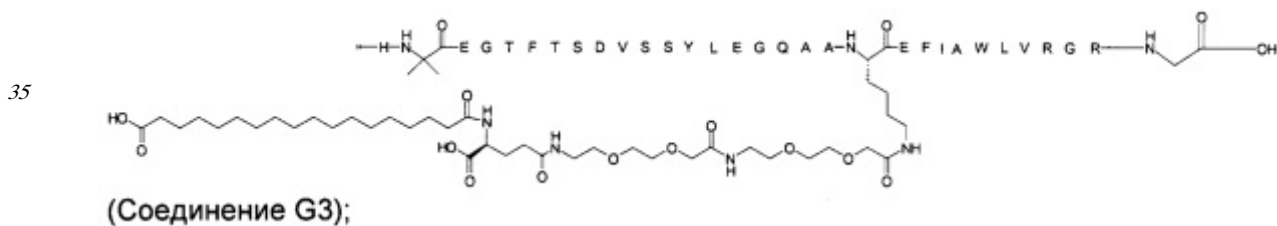


(соединение G1);

$N^{\epsilon 37}$  -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-({транс-4-[(19-карбоксинонадеканоиламино) метил]циклогексанкарбонил}амино)бутириламино]этоксид}этоксид)ацетиламино]этоксид}этоксид)ацетил][дезаминоHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37):

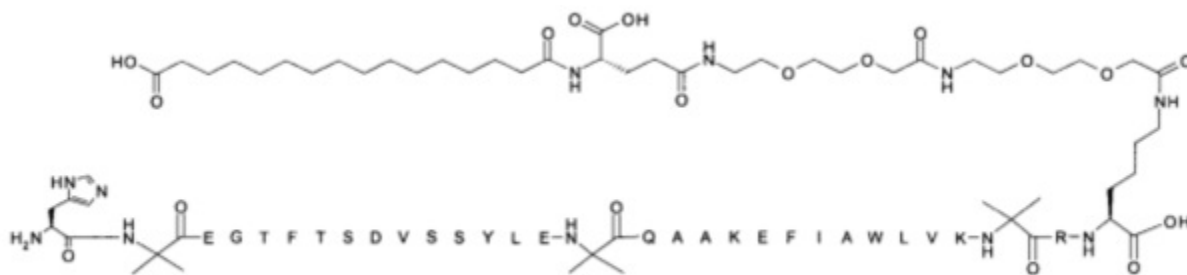


$N^{\epsilon 26}$  -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино) бутириламино]этоксид}этоксид)ацетиламино]этоксид}этоксид)ацетил][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37):



$N^{\epsilon 37}$  -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(15-карбокси-пентадеканоиламино)- бутириламино]-этоксид}-этоксид)-ацетиламино]-этоксид}-этоксид)-ацетил][Aib8,22,35,Lys37] GLP-1-(7-37):

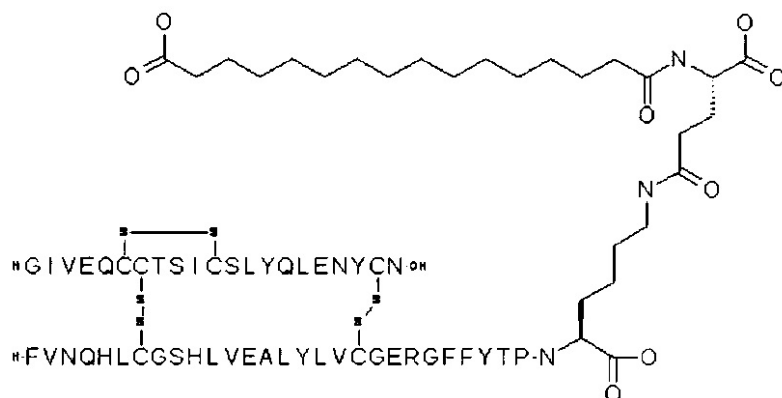
45



(Соединение G4);

и их фармацевтически приемлемых солей, амидов, алкилов или сложных эфиров.

91. Производное глюкагона согласно воплощению 89, где инсулиновое соединение представляет собой: N-эпсилон-B29-[(S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканоиламино)бутирил]desB30 человеческий инсулин



(Соединение G5).

Другие воплощения данного изобретения связаны с фармацевтическими композициями:

92. Фармацевтическая композиция, содержащая производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91.

93. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 92, также содержащая одно или более чем одно дополнительное терапевтически активное соединение или вещество.

94. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 93, где указанное дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой соединение GLP-1 или инсулиновое соединение.

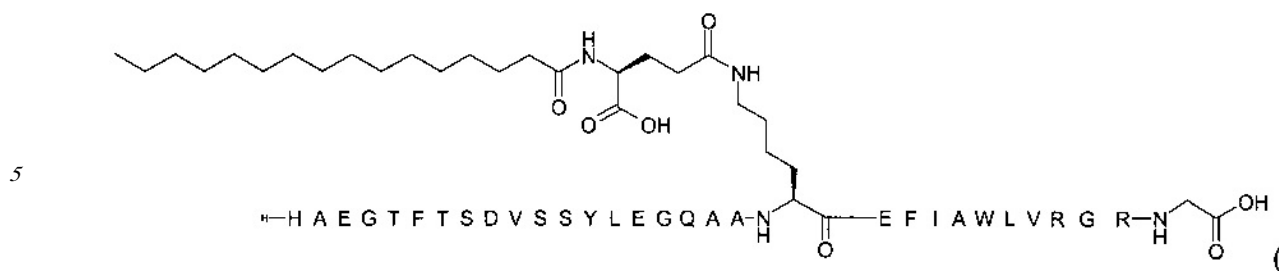
95. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 94, где указанное дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой соединение GLP-1.

96. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 94, где указанное дополнительное терапевтически активное соединение представляет собой инсулиновое соединение.

97. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 95, где соединение GLP-1 выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

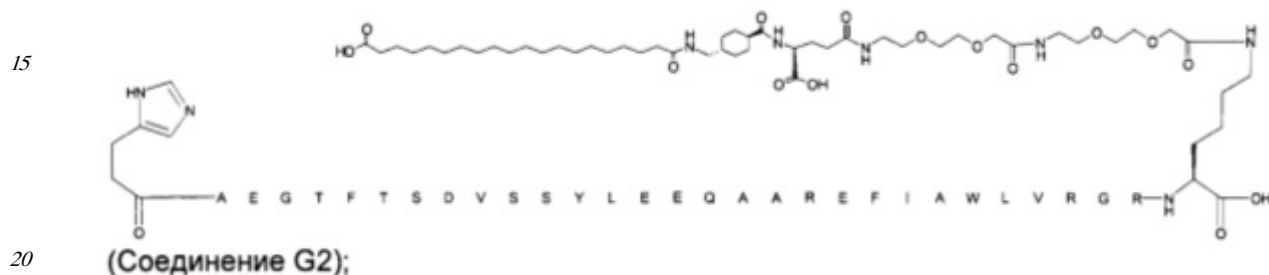
N-эпсилон26-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирил)[Arg34]GLP-1-(7-37):



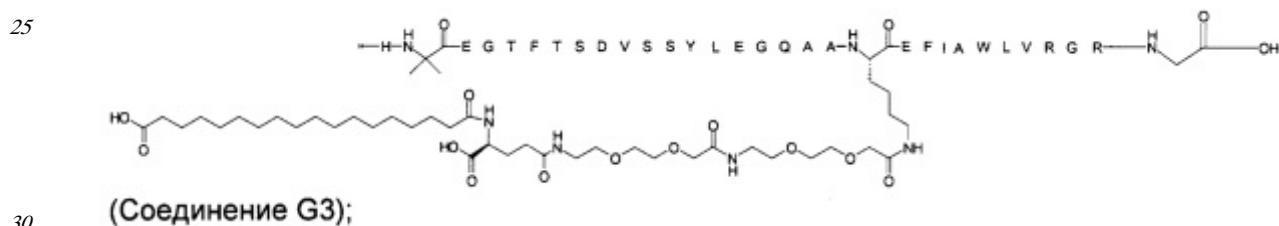


соединение G1);

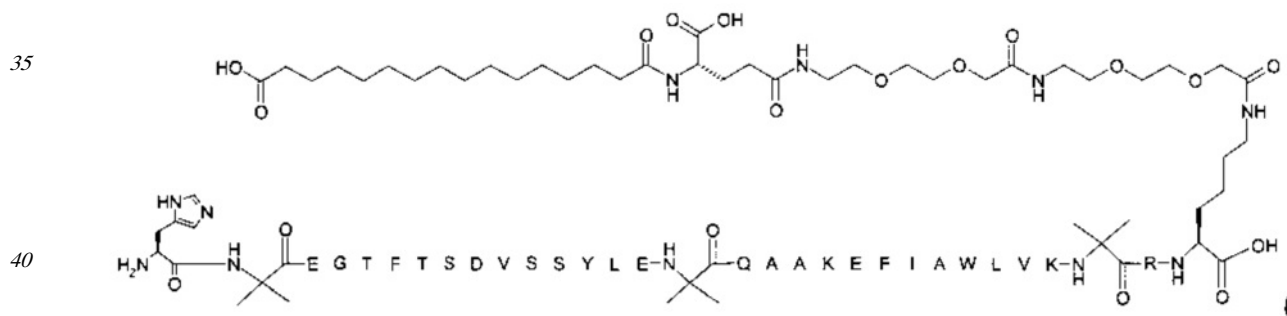
10 Н-эпсилон37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-({ транс-4-[(19-  
карбоксинадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил}амино)бутириламино]  
этоксид}этоксид)ацетиламино]этоксид}этоксид)ацетил][дезаминоHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys3]  
GLP-1-(7-37);



Н-эпсилон26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[S]-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутириламино]этоксис}этоксис)ацетиламино]этоксис}этоксис)ацетил][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37):



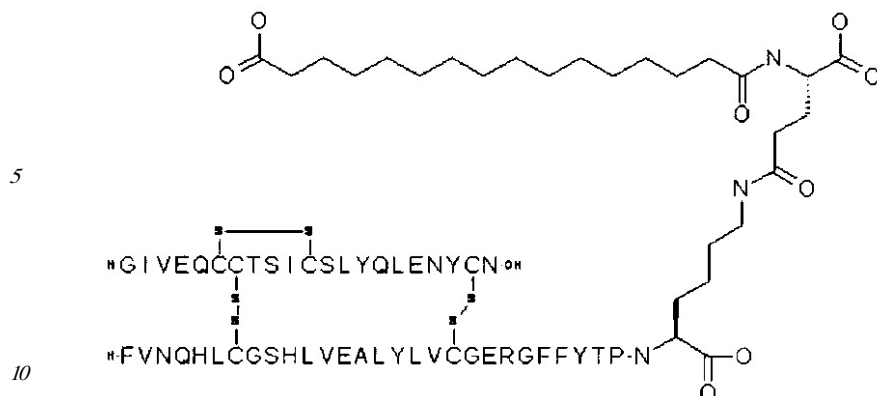
Н-эпсилон37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(15-карбокси-пентадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид}-этоксид)-ацетиламино]-этоксид}-этоксид)-ацетил][Aib8,22,35,Lys37] GLP-1-(7-37):



соединение G4);

и их фармацевтически приемлемых солей, амидов, алкилов и сложных эфиров.

98. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 96, где инсулиновое соединение представляет собой: N-эпсилон-B29-[(S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадекааноиламино)бутирил]desB30 человеческий инсулин



**(Соединение G5).**

99. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 92-98, в единичной дозированной форме содержащая от примерно 0,01 мг до примерно 1000 мг, например, от примерно 0,1 мг до примерно 500 мг, от примерно 0,5 мг до примерно 5 мг, например, от примерно 0,5 мг до примерно 200 мг производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91.

100. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений с 92 по 99, которая подходит для парентерального введения.

101. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91 для применения в лечении.

Другими воплощениями данного изобретения являются следующие:

102. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении или профилактике гипергликемии, сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 1 типа и ожирения.

103. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в задержке или профилактике прогрессирования заболевания в сахарный диабет 2 типа.

104. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении ожирения или профилактике избыточного веса.

105. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в уменьшении потребления пищи.

106. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в увеличении расхода энергии.

107. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в уменьшении массы тела.

108. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в задержке прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе (IGT) в сахарный диабет 2 типа.

109. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в

комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в задержке прогрессирования сахарного диабета 2 типа в инсулинзависимый диабет.

110. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в регуляции аппетита.

111. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в вызывании чувства насыщения.

112. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в профилактике повторного набора веса после успешного его снижения.

113. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении заболевания или состояния, связанного с избыточным весом или ожирением.

114. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении булимии.

115. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении переедания.

116. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении атеросклероза.

117. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении гипертензии.

118. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении сахарного диабета 2 типа.

119. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении нарушенной толерантности к глюкозе.

120. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении дислипидемии.

121. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении болезни коронарных сосудов сердца.

122. Производное глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением, для применения в лечении печеночного стеатоза.

Другие воплощения данного изобретения относятся к следующим способам:

123. Способ лечения или профилактики гипогликемии, сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 1 типа и ожирения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества

производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

124. Способ задержки или профилактики прогрессирования заболевания в сахарный диабет 2 типа, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

125. Способ лечения ожирения или профилактики избыточного веса, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

126. Способ уменьшения потребления пищи, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

127. Способ применения для увеличения расхода энергии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

128. Способ применения для уменьшения массы тела, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

129. Способ применения для задержки прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе (IGT) в сахарный диабет 2 типа, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

130. Способ применения для задержки прогрессирования сахарного диабета 2 типа в инсулинзависимый диабет, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

131. Способ применения для регуляции аппетита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

132. Способ применения для вызывания чувства насыщения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

133. Способ применения для профилактики повторного набора веса после успешного его снижения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

134. Способ применения для лечения заболевания или состояния, связанного с избыточным весом или ожирением, включающий введение пациенту, нуждающемуся

в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

5 135. Способ применения для лечения булимии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

10 136. Способ применения для лечения переизбытка, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

15 137. Способ применения для лечения атеросклероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

138. Способ применения для лечения гипертензии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

20 139. Способ применения для лечения сахарного диабета 2 типа, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

25 140. Способ применения для лечения нарушенной толерантности к глюкозе, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

30 141. Способ применения для лечения дислипидемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

35 142. Способ применения для лечения болезни коронарных сосудов сердца, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

143. Способ применения для лечения печеночного стеатоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного глюкагона по любому из воплощений с 1 по 91, возможно, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтически активным соединением.

40 Другие воплощения данного изобретения относятся к следующим применениям:

144. Применение производного глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений с 1 по 91 для изготовления лекарства.

45 145. Применение производного глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений с 1 по 91 для изготовления лекарства для лечения или профилактики гипергликемии, сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 1 типа и ожирения.

146. Применение производного глюкагона согласно любому из воплощений с 1 по 91 для изготовления лекарственного средства для задержки или профилактики

прогрессирования заболевания в сахарный диабет 2 типа, для лечения ожирения или профилактики избыточного веса, для уменьшения потребления пищи, повышения расхода энергии, уменьшения массы тела, задержки прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе (IGT) в сахарный диабет 2 типа; для задержки

5 прогрессирования сахарного диабета 2 типа в инсулинзависимый диабет; для регуляции аппетита; вызывания чувства насыщения; профилактики повторного повышения веса после его успешного снижения; лечения заболевания или состояния, связанного с избыточным весом или ожирением; для лечения булимии; для лечения переедания; для лечения атеросклероза, гипертензии, сахарного диабета 2 типа, IGT, дислипидемии,

10 болезни коронарных сосудов сердца, печеночного стеатоза, для лечения отравления бета-блокаторами, применение для подавления подвижности желудочно-кишечного тракта, используемого в связи с исследованиями желудочно-кишечного тракта с помощью таких методик как рентген, КТ и ЯМР-сканирование.

Другими воплощениями данного изобретения являются следующие:

15 147. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет более чем 70% восстановление в анализе образования фибрилл с ThT.

148. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет более чем 90% восстановление в анализе

20 образования фибрилл с ThT.

149. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет примерно 100% восстановление в анализе образования фибрилл с ThT.

150. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где

25 указанное производное глюкагона имеет время задержки более 7 ч в анализе образования фибрилл с ThT.

151. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет время задержки более 20 ч в анализе образования фибрилл с ThT.

30 152. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет время задержки 45 ч или более в анализе образования фибрилл с ThT.

153. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 14% деградации в анализе химической

35 стабильности.

154. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 13% деградации в анализе химической стабильности.

155. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где

40 указанное производное глюкагона имеет менее 12% деградации в анализе химической стабильности.

156. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 10% деградации в анализе химической стабильности.

45 157. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 9% деградации в анализе химической стабильности.

158. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где

указанное производное глюкагона имеет менее 7% деградации в анализе химической стабильности.

159. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 5% деградации в анализе химической стабильности.

160. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 3% деградации в анализе химической стабильности.

161. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона имеет менее 2% деградации в анализе химической стабильности.

162. Производное глюкагона согласно любому из предыдущих воплощений, где указанное производное глюкагона является селективными как в отношении рецептора глюкагона, так и в отношении рецептора GLP-1.

#### Примеры

Изобретение также проиллюстрировано следующими примерами, которые ни в каком случае не должны пониматься как ограничивающие объем данного изобретения, изложенный в формуле изобретения.

#### Список сокращений

BOC: трет-бутилоксикарбонил

DCM: дихлорметан

DIC: диизопропилкарбодиимид

Fmoc: 9-фторенилметилоксикарбонил

HOAt: 1-гидрокси-7-азабензотриазол

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

LCMS: жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

MeCN: ацетонитрил

Mtt: 4-метилтретил

NMP: N-метилпирролидон

Охума Pure: циано-[гидроксиамино]-уксусной кислоты этиловый эфир

RP: обращенная фаза

RP-ВЭЖХ: обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография

RT: комнатная температура

Rt: время удерживания

SPPS: твердофазный синтез пептидов

TFA: трифторуксусная кислота

TIPS: триизопропилсилан

СВЭЖХ: ультра высокоэффективная жидкостная хроматография

#### Общие способы

Этот раздел относится к способам твердофазного синтеза пептида (способам SPPS, включая способы снятия защиты аминокислот, способы отщепления пептида от смолы, а также его очистки), а также к способам обнаружения и характеристики полученного пептида (способы LCMS и СВЭЖХ).

Соединения в примерах 1-73 в данном документе получены, очищены и проанализированы в соответствии с процедурами, описанными ниже.

#### Общие способы SPPS

Используемыми Fmoc-защищенными производными аминокислот были стандартные рекомендованные: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)

-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(BOC)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(BOC)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Lys(Mtt)-OH, например, от Anaspec, Bachem, Iris Biotech или NovabioChem.

N-концевая аминокислота защищена посредством Boc на альфа-аминогруппе (например, Boc-His(Trt)-OH для пептидов с His на N-конце).

Введение заместителя на эpsilon-азоте лизина проводили с помощью лизина, защищенного Mtt (Fmoc-Lys(Mtt)-OH). Соответствующим образом защищенные структурные блоки, такие как Fmoc-8-амино-3,6-диоксаоктановая кислота, Fmoc-Glu-OtBu, а также защищенные стандартные аминокислоты, описанные выше, использовали для введения заместителя. Введение жирнокислотной группировки проводили с помощью монотрет-бутилового эфира октадекандиовой кислоты.

SPPS проводили на твердофазном пептидном синтезаторе Prelude Solid Phase Peptide Synthesizer от Protein Technologies (Tucson, AZ 85714 США) в масштабе 100 или 250 мкмоль с использованием шестикратного избытка Fmoc-аминокислот (300 mM в NMP с 300 mM HOAt или Oxyma Pure®) по отношению к загрузке смолы. В качестве твердого носителя использовали смолу H-Rink Amide-ChemMatrix (загрузка, например, 0,52 ммоль/г) или полистироловую смолу Rink Amide AM (Novabiochem, загрузка, например, 0,62 ммоль/г). Удаление защитной группы Fmoc проводили с помощью 20% пиперидина в NMP. Реакцию связывания выполняли с помощью смеси аминокислоты/(HOAt или Oxyma Риге®)/DIC/коллидина в соотношении 3:3:3:4 в NMP. Между этапами снятия защиты и связывания выполняли промывание NMP и DCM (7 мл, 0,5 мин, 2×2 каждым). Время связывания составляло, как правило, 60 минут. Некоторые аминокислоты, включая Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Aib-OH или Boc-His(Trt)-OH, но не ограничиваясь ими, а также структурные блоки, ведущие к заместителю, подвергали "двойному связыванию", что означает, что после первого связывания (например, в течение 60 минут), смолу осушали и добавляли больше реагентов (аминокислота, (HOAt или Oxyma Pure®), DIC и коллидин), и смесь снова подвергали реакции (например, в течение 60 минут). Группу Mtt удаляли, промывая смолу HFIP/DCM (75:25) (2×2 мин), промывая DCM и суспендируя смолу в HFIP/DCM (75:25) (2×20 мин), а затем промывая последовательно пиперидином/NMP (20:80), DCM (1×), NMP (1×), DCM (1×), NMP (1×).

#### Отщепление от смолы

После синтеза смолу промывали с помощью DCM и пептид отщепляли от смолы путем 2-3-часовой обработки TFA/TIS/водой (95/2,5/2,5) с последующим осаждением диэтиловым эфиром. Осадок промывали диэтиловым эфиром.

#### Очистка и количественная оценка

Неочищенный пептид растворяли в подходящей смеси воды и MeCN, такой как вода/MeCN (4:1), и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Waters Deltaprep 4000 или Gilson) на колонке, содержащей C18-силикагель. Элюирование осуществляли путем повышающегося градиента MeCN в воде, содержащей 0,1% TFA. Соответствующие фракции проверяли с помощью аналитической ВЭЖХ или СВЭЖХ. Фракции, содержащие чистый целевой пептид, смешивали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный раствор анализировали (ВЭЖХ, LCMS), и продукт количественно оценивали с помощью хемилюминесцентного азот-специфического ВЭЖХ-детектора (Antek 8060 ВЭЖХ-CLND) или путем измерения УФ-поглощения при 280 нм. Продукт разливали в стеклянные флаконы. Флаконы закрывали стекловолоконными префильтрами Millipore. Лиофилизация давала трифторацетат



пептида в виде белого твердого вещества.

Способы обнаружения и характеристики

Способы LCMS

Способ LCMS 4

5 LCMS\_4 проводили на установке, состоящей из системы СВЭЖХ Waters Acquity и масс-спектрометра LCT Premier XE от Micromass.

Элюенты:

А: 0,1% муравьиная кислота в воде

В: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле

10 Анализ проводили при комнатной температуре, вводя соответствующий объем образца (предпочтительно 2-10 мкл) в колонку, которую элюировали градиентом А и В. Условия СВЭЖХ, настройки детектора и настройки масс-спектрометра были следующими: Колонка: Waters Acquity СВЭЖХ ВЕН, С-18, 1,7 мкм, 2,1 мм × 50 мм. Градиент: линейный 5% - 95% ацетонитрил в течение 4,0 мин (альтернативно 8,0 мин)  
15 со скоростью 0,4 мл/мин. Выявление: 214 нм (выход производного/аналога из TUV (настраиваемый УФ-детектор). Режим ионизации MS: API-ES

Сканирование: 100-2000 а.е.м. (альтернативно 500-2000 а.е.м.) с шагом 0,1 а.е.м.

Способ: LCMS01v01

20

25

30

35

40

45

|    |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | Система                             | Система LC: Waters Acquity CBЭЖХ<br>Колонка: Waters Acquity CBЭЖХ BEH, C-18, 1,7 мкм, 2,1 мм × 50 мм<br>Детектор: Waters (Micromass) LCT Premier XE                                                                                                                                                                           |
| 10 | Настройки детектора                 | Способ ионизации: ES<br>Диапазон сканирования: 500 – 2000 а.е.м.<br>Рабочий режим: режим W<br>Положительный/отрицательный: положительный режим<br>15<br>Напряжение на конусе: 50 В<br>Время сканирования 1<br>Задержка между сканированиями: 0,0                                                                              |
| 20 | Условия                             | Линейный градиент: от 5% до 95% В<br>Время прохода градиента: 4,0 мин<br>Общее время пробега: 7,0 минут<br>25<br>Скорость потока: 0,4 мл/мин<br>Температура колонки: 40°C                                                                                                                                                     |
| 30 | Элюенты                             | Растворитель А: 99,90% MQ-вода, 0,1% муравьиная кислота<br>Растворитель В: 99,90% ацетонитрил, 0,1% муравьиная кислота<br>35<br>Растворитель С: нет данных                                                                                                                                                                    |
| 40 | Обозначение и валидация результатов | Найденная масса является найденной массой соединения<br>Найденное соотношение M/z является найденным соотношением ((M+z)/z) молекулярного иона соединения<br>45<br>Рассчитанная масса является молекулярной массой нужного соединения<br>Рассчитанное соотношение M/z является молекулярной массой (M+z)/z нужного соединения |

Способ: LCMS13v01

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Система               | Система: Waters Acquity СВЭЖХ SQD 2000<br>Колонка: Acquity СВЭЖХ ВЕН 1,7μ C18 100 Å 2,1 x 100 мм<br>УФ-детектор: PDA, SQD 2000                                                                                                                                  |
| Настройки детектора   | Способ ионизации: ES+<br>Диапазон сканирования: 500-2000<br>Напряжение на конусе: 60 В<br>Время сканирования 0,5                                                                                                                                                |
| Условия               | Линейный градиент: от 10% до 90% В<br>Время пробега градиента: 3 мин<br>Общее время пробега: 4 мин<br>Скорость потока: 0,3 мл/мин<br>Температура колонки: 40°C<br>PDA: 210-400 нм                                                                               |
| Элюенты               | Растворитель А: 99,90% H <sub>2</sub> O, 0,1% TFA<br>Растворитель В: 99,90% CH <sub>3</sub> CN, 0,1% TFA<br>Растворитель С: нет данных                                                                                                                          |
| Обозначение и         | Найденная масса является найденной массой соединения                                                                                                                                                                                                            |
| валидация результатов | Найденное соотношение M/z является найденным соотношением ((M+z)/z) молекулярного иона соединения<br>Рассчитанная масса является молекулярной массой нужного соединения<br>Рассчитанное соотношение M/z является молекулярной массой (M+z)/z нужного соединения |

#### Способы СВЭЖХ

##### Способ 04 А9 1

RP-анализ выполняли с помощью системы Waters СВЭЖХ, оснащенной детектором двойного бэнда. УФ-выявление при 214 нм и 254 нм проводили с помощью колонки ACQUITY СВЭЖХ ВЕН Shield RP18, C18, 1,7 мкм, 2,1 мм × 150 мм, 60°C.

Систему СВЭЖХ подключали к двум резервуарам с элюентом, содержащим: А: 200

мМ Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 20 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> + 20 мМ NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> в 90% H<sub>2</sub>O/10% CH<sub>3</sub>CN, pH 7,2;

В: 70% CH<sub>3</sub>CN, 30% H<sub>2</sub>O.

Использовали следующий линейный градиент: от 90% А, 10% В до 80% А, 20% В в течение 3 минут, от 80% А, 20% В до 50% А, 50% В в течение 17 минут со скоростью потока 0,40 мл/мин.

Способ 09 В2 1

RP-анализ выполняли с помощью системы Waters СВЭЖХ, оснащенной детектором двойного бэнда. УФ-выявление при 214 нм и 254 нм проводили с помощью колонки ACQUITY СВЭЖХ ВЕН130, С18, 130Å, 1,7 мкм, 2,1 мм × 150 мм, 40°C.

Систему СВЭЖХ подключали к двум резервуарам с элюентом, содержащим:

А: 99,95% H<sub>2</sub>O, 0,05% TFA;

В: 99,95% CH<sub>3</sub>CN, 0,05% TFA.

Использовали следующий линейный градиент: от 95% А, 5% В до 40% А, 60% В в течение 16 минут со скоростью потока 0,40 мл/мин.

Способ 09 В4 1

RP-анализ выполняли с помощью системы Waters СВЭЖХ, оснащенной детектором двойного бэнда. УФ-выявление при 214 нм и 254 нм получали с помощью колонки ACQUITY СВЭЖХ ВЕН130, С18, 130Å, 1,7 мкм, 2,1 мм × 150 мм, 40°C.

Систему СВЭЖХ подключали к двум резервуарам с элюентом, содержащим:

А: 99,95% H<sub>2</sub>O, 0,05% TFA;

В: 99,95% CH<sub>3</sub>CN, 0,05% TFA.

Использовали следующий линейный градиент: от 95% А, 5% В до 5% А, 95% В в течение 16 минут со скоростью потока 0,40 мл/мин.

Способ 10 В14 1

RP-анализ выполняли с помощью системы Waters СВЭЖХ, оснащенной детектором двойного бэнда. УФ-выявление при 214 нм и 254 нм получали с помощью колонки ACQUITY СВЭЖХ ВЕН Shield RP18, С18, 1,7 мкм, 2,1 мм × 150 мм, 40°C.

Систему СВЭЖХ подключали к двум резервуарам с элюентом, содержащим:

А: 99,95% H<sub>2</sub>O, 0,05% TFA;

В: 99,95% CH<sub>3</sub>CN, 0,05% TFA.

Использовали следующий линейный градиент: от 95% А, 5% В до 5% А, 95% В в течение 16 минут со скоростью потока 0,40 мл/мин.

Способ: СВЭЖХ01v01

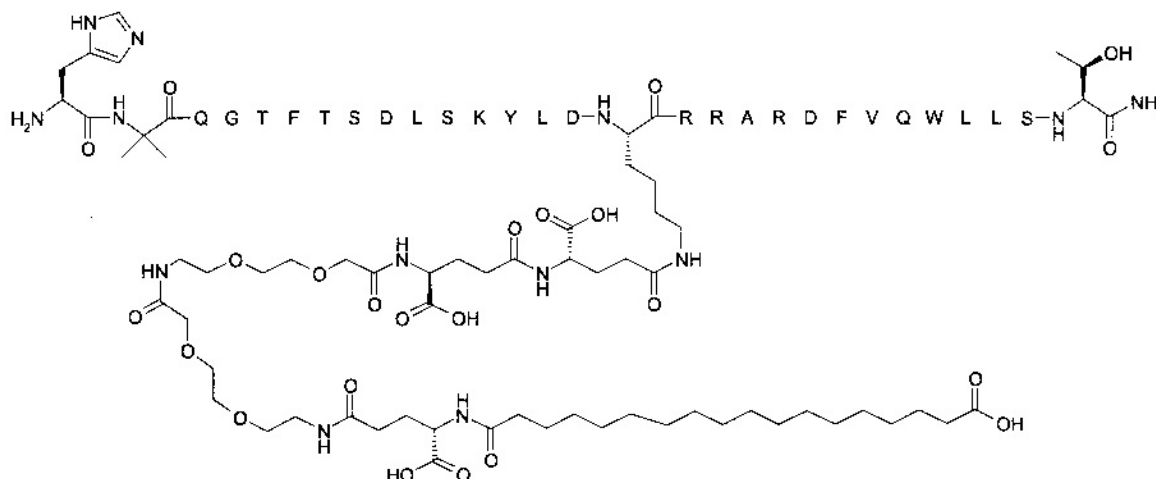
|                     |                                                                                                                                                                            |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Система             | Система: Waters Acquity СВЭЖХ<br>Колонка: ACQUITY СВЭЖХ ВЕН C18, 1,7 мкм, 2,1 мм × 150 мм колонка<br>Детекторы: Waters Acquity TUV                                         |
| Настройки детектора | 214 нм и 254 нм                                                                                                                                                            |
| Условия             | Линейный градиент: от 5% до 60% В<br>Время пробега градиента: 16 минут<br>Общее время пробега: 20 минут<br>Скорость потока: 0,40 мл/мин фикс.<br>Температура колонки: 40°C |
| Элюенты             | Растворитель А: 99,95% вода, 0,05% трифторуксусная кислота<br>Растворитель В: 99,95% ацетонитрил, 0,05% трифторуксусная кислота                                            |

Способ: СВЭЖХ02v01

|                     |                                                                                                                                                    |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Система             | Система: Waters Acquity CBЭЖХ System<br>Колонка: ACQUITY CBЭЖХ ВЕН C18, 1,7 мкм, 2,1 мм × 150 мм колонка<br>Детекторы: Waters Acquity TUV Detector |
| Настройки детектора | 214 нм и 254 нм                                                                                                                                    |
| Условия             | Линейный градиент: от 5% до 95% В<br>Время пробега градиента: 16 минут<br>Скорость потока: 0,40 мл/мин фикс.<br>Температура колонки: 40°C          |
| Элюенты             | Растворитель А: 99,95% вода, 0,05% трифторуксусная кислота<br>Растворитель В: 99,95% Ацетонитрил, 0,05% трифторуксусная кислота                    |

## Пример 1

N<sup>ε16</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Leu27,Ser28]-глюкагона амид



Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 15,8 мин

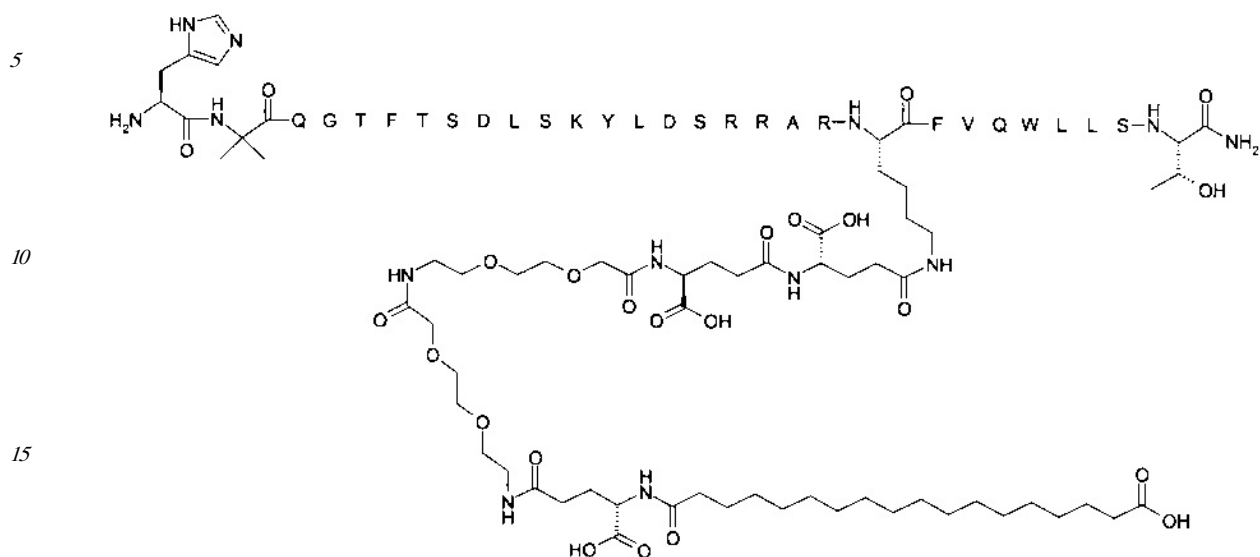
Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,3 мин; m/3: 1429; m/4: 1108; m/5: 887

Способ СВЭЖХ: 10\_B4\_1; Rt составляет 8,2 мин

## Пример 2

N<sup>ε21</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg20,Lys21,Leu27,Ser28]  
-глюкагона амид



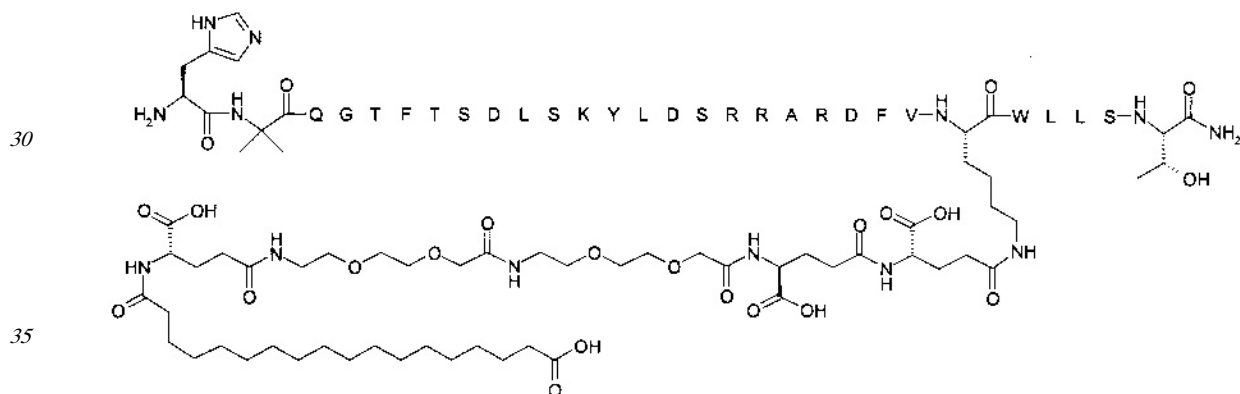
Способ СВЭЖХ: 10\_В4\_1; Rt составляет 8,18 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_А9\_1; Rt составляет 17,4 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,29; m/3:1468; m/4: 1101; m/5: 885

Пример 3

N<sup>ε24</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg20,Lys24,Leu27,Ser28]  
-глюкагона амид



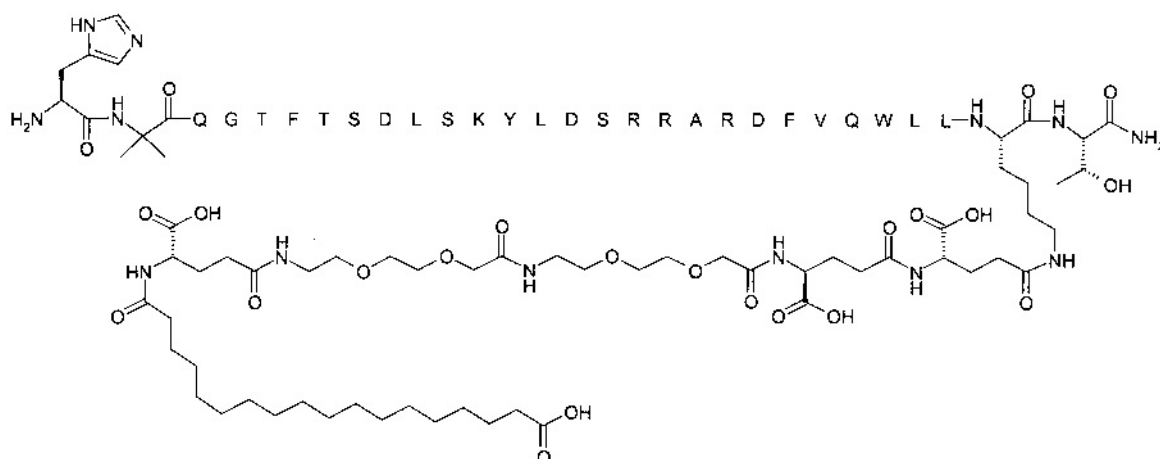
Способ СВЭЖХ: 09\_В4\_1; Rt составляет 8,4 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_А9\_1; Rt составляет 17,4 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,4 мин; m/3: 1464; m/4: 1098; m/5: 879

Пример 4

N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Lys28]-  
глюкагона амид



Способ СВЭЖХ: 10\_В4\_1; Rt составляет 8,2 мин

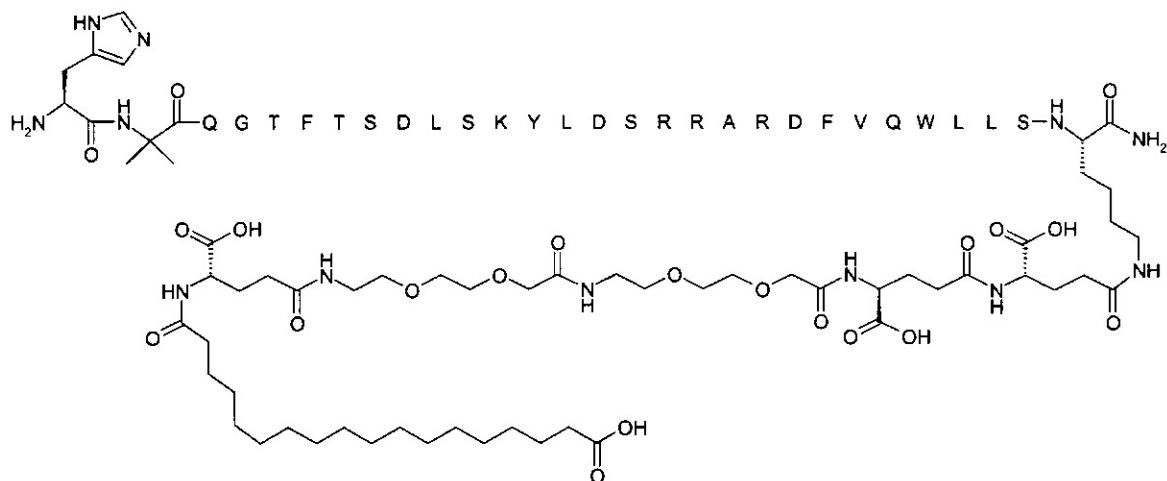
Способ СВЭЖХ: 04\_А9\_1; Rt составляет 16,2 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,3 мин; m/3: 1477; m/4: 1108; m/5: 887

Пример 5

№<sup>29</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29]-глюкагона амид

20



Способ СВЭЖХ: 10\_В4\_1; Rt составляет 8,3 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_А9\_1; Rt составляет 15,2 мин

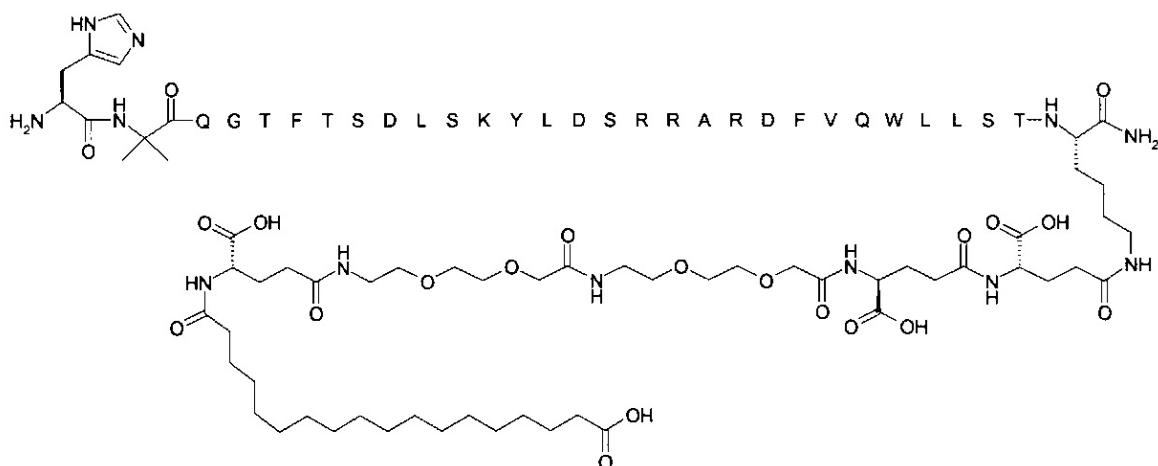
Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,3 мин; m/3: 1473; m/4: 1105; m/5: 884

Пример 6

№<sup>α</sup>-(Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Ser28)-глюкагонил)-N{ε}[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]Lys амид

40





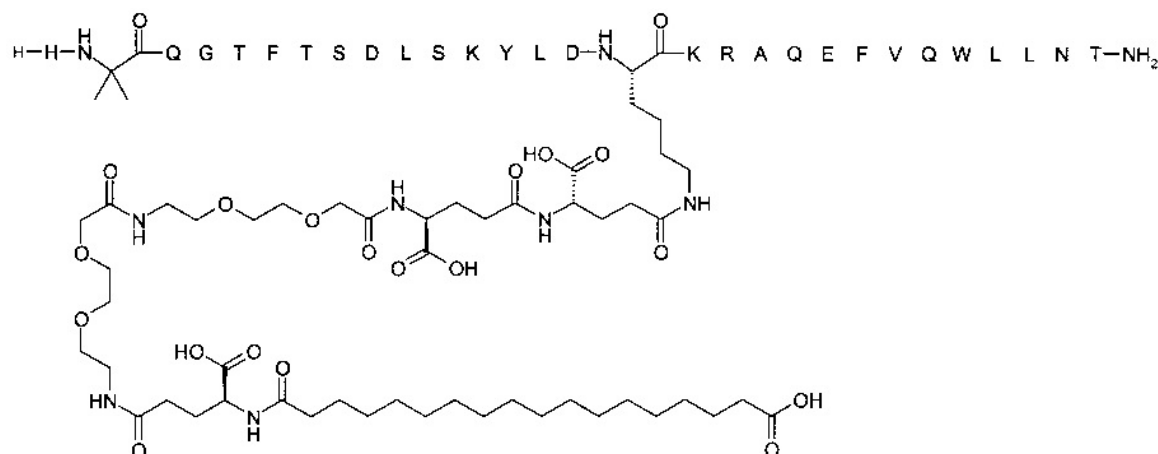
Способ СВЭЖХ: 10 В4 1; Rt составляет 8,0 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_А9\_1; Rt составляет 14,2 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,3 мин; m/4: 1130; m/5: 904; m/6: 754

### Пример 7

$\text{N}^{\epsilon 16}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Glu21,Leu27]-глюкагона амид



Способ СВЭЖХ: 10\_В4\_1; Rt составляет 8,3 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 15,3 мин

Способ LC-MS: LCMS 4; Rt составляет 2,3 мин, m/3: 1472; m/4: 1104; m/5: 883

### Пример 8

N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys17,Ala18,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид



Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 16,2 мин

### Пример 9

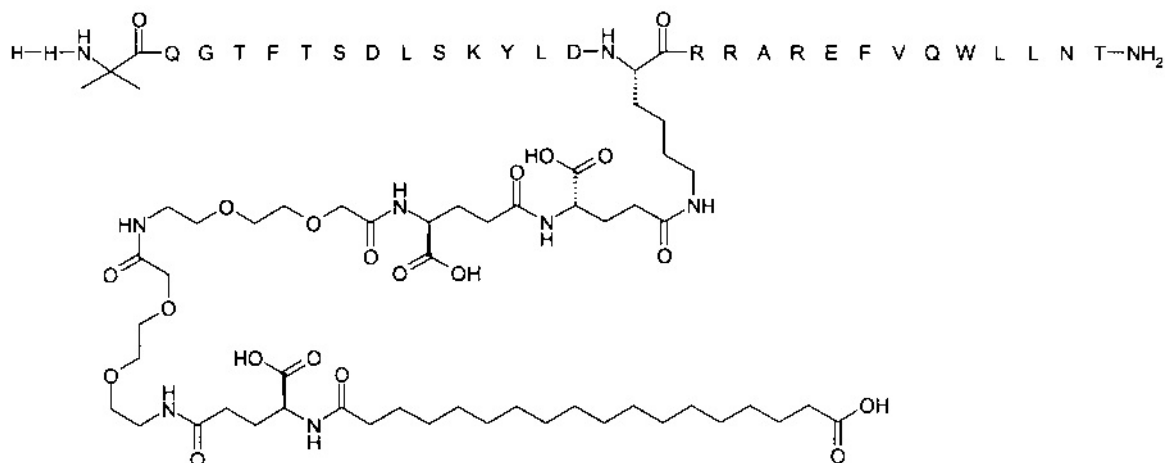
15



Способ СВЭЖХ: 04 А9 1; Rt составляет 16,7 мин

### Пример 10

35



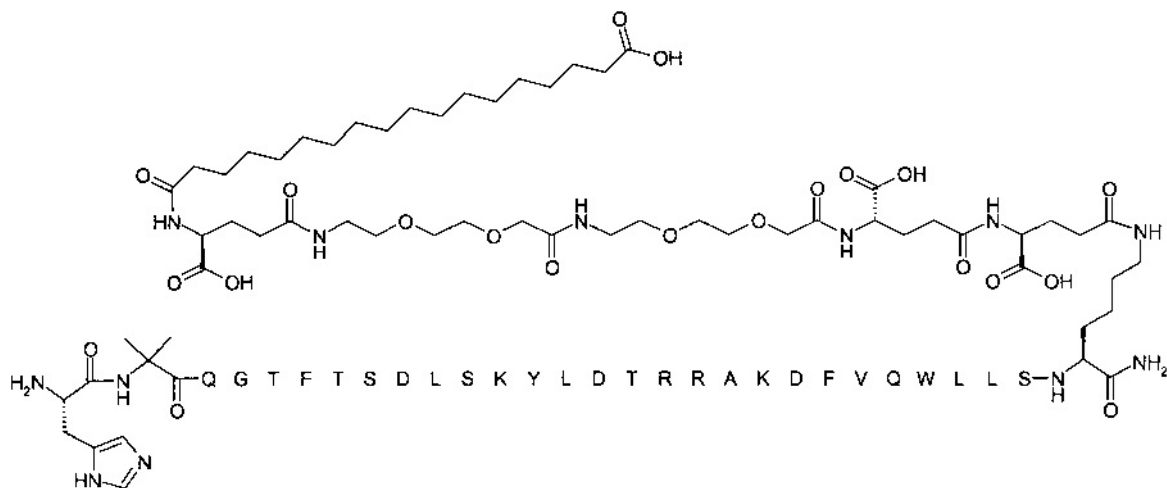
Способ СВЭЖХ: 10\_B4\_1; Rt составляет 8,0 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 16,6 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,2 мин, m/3: 1491; m/4: 1118; m/5: 895

Пример 11

N<sup>ε</sup><sup>29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Thr16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29]-глюкагона амид



Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,5 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,28 мин; m/6: 734

Пример 12

N<sup>ε</sup><sup>29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид



15

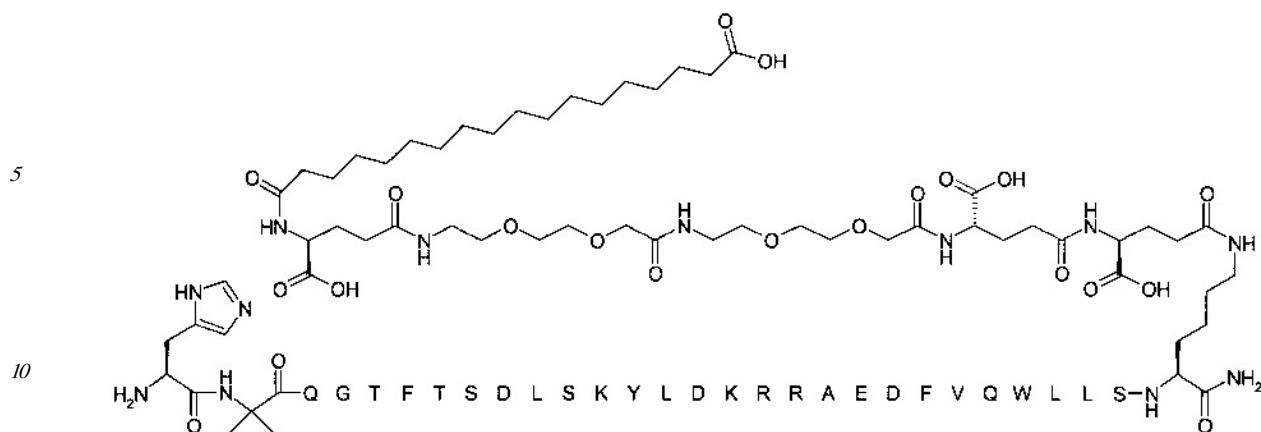
20



35

40

45



Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,5 мин

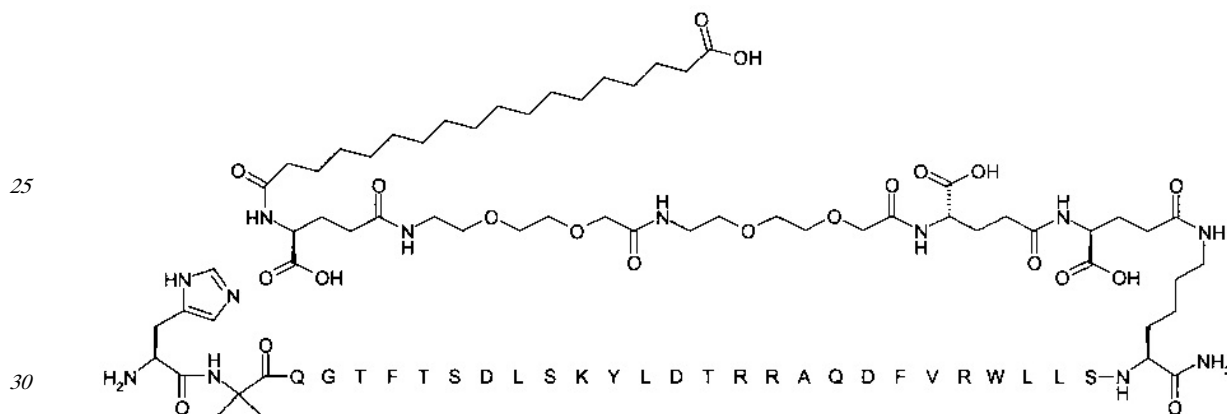
Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 13,4 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,3 мин; m/3: 1108; m/4: 1006; m/5: 886

Пример 15

N<sup>29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-

20 [Aib2,Leu10,Thr16,Arg24,Leu27,Ser28,Lys29]-глюкагона амид



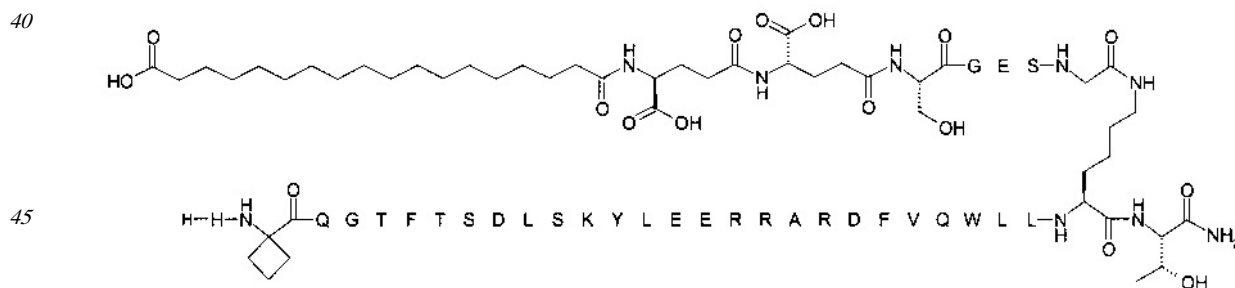
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,4 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 16,1 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,3 мин; m/3: 1477; m/4: 1108; m/5: 886

Пример 16

N<sup>28</sup>-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Acb2,Leu10,Glu15,Glu16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

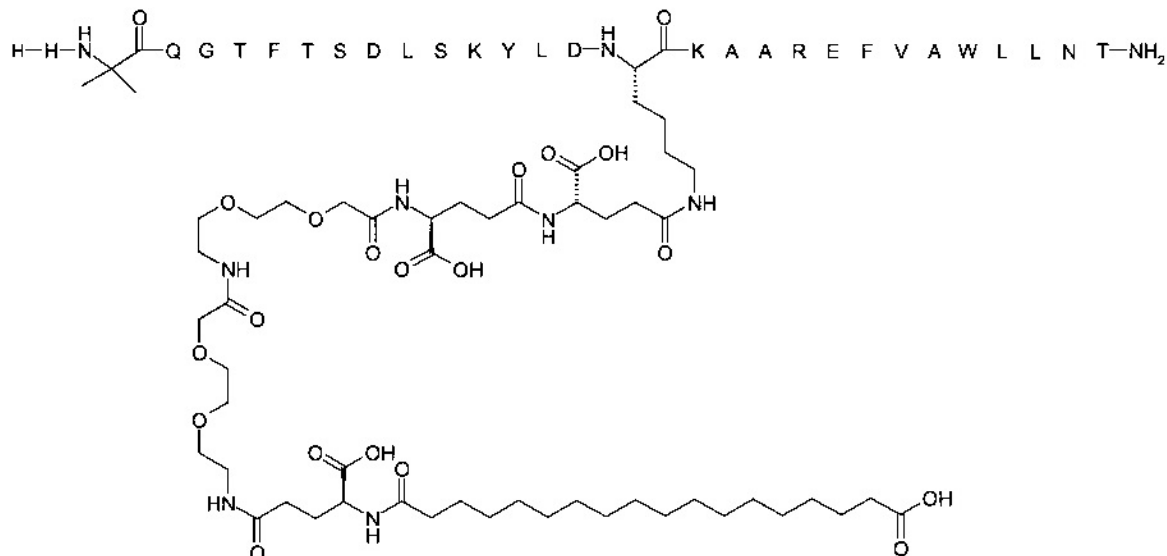


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: Rt составляет 7,9 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,1 мин; m/3: 1499; m/4: 1124; m/5: 900

### Пример 17

N<sup>ε</sup><sup>29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27]-глюкагона амид



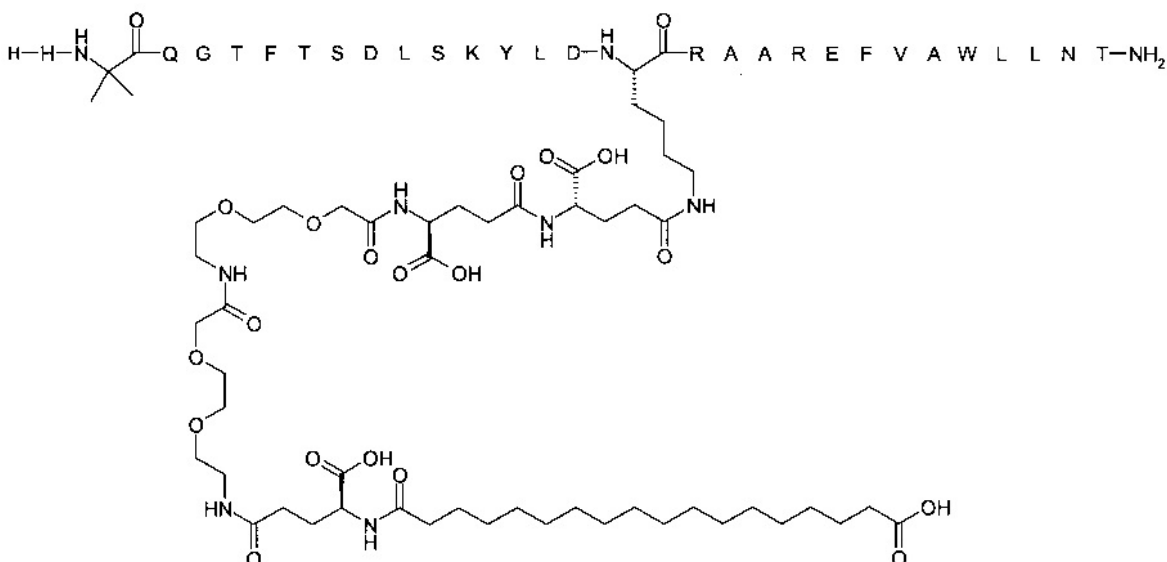
Способ СВЭЖХ: 09\_B4\_1; Rt составляет 8,5 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 15,6 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,3 мин, m/3: 1433; m/4: 1075; m/5: 860

### Пример 18

N<sup>ε</sup><sup>29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27]-глюкагона амид



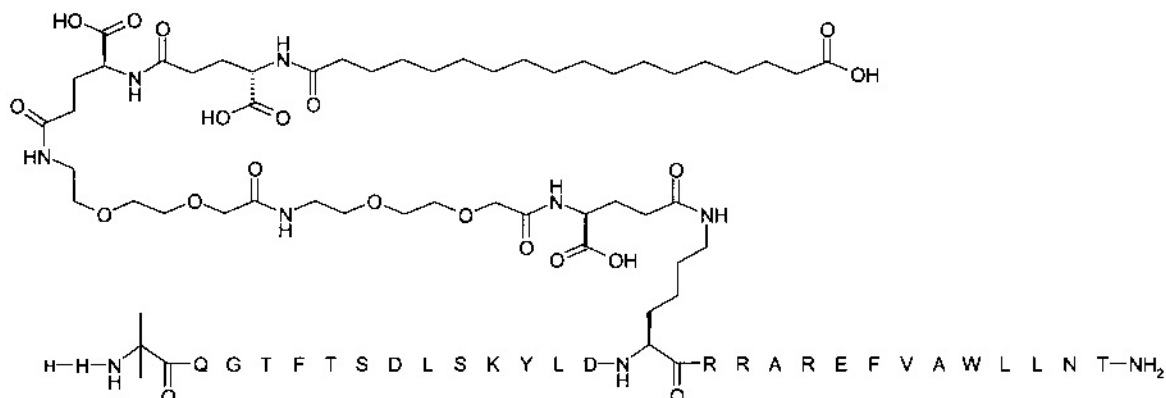
Способ СВЭЖХ: 09\_B4\_1; Rt составляет 8,4 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 16,0 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,3 мин, m/3: 1443; m/4: 1082; m/5: 866

### Пример 19

N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27]-глюкагона амид

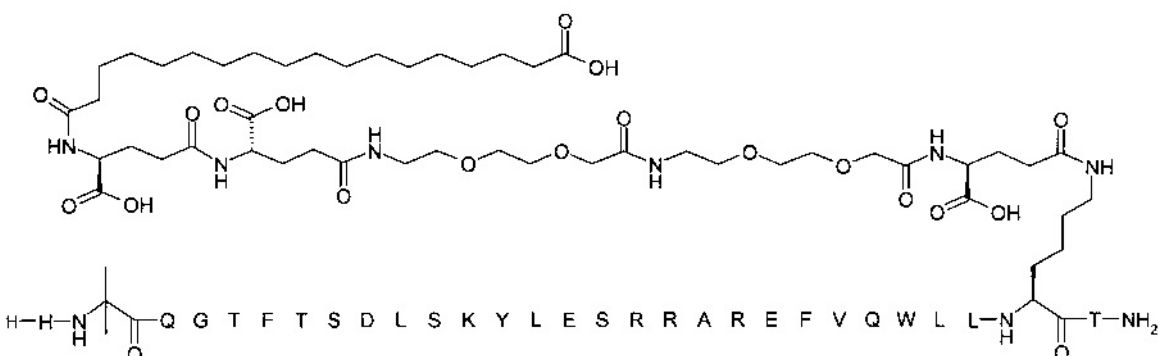


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ01v01: Rt составляет 12,2 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 1,9 мин, m/z 1471; m/z 1103; m/z 882

Пример 20

N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

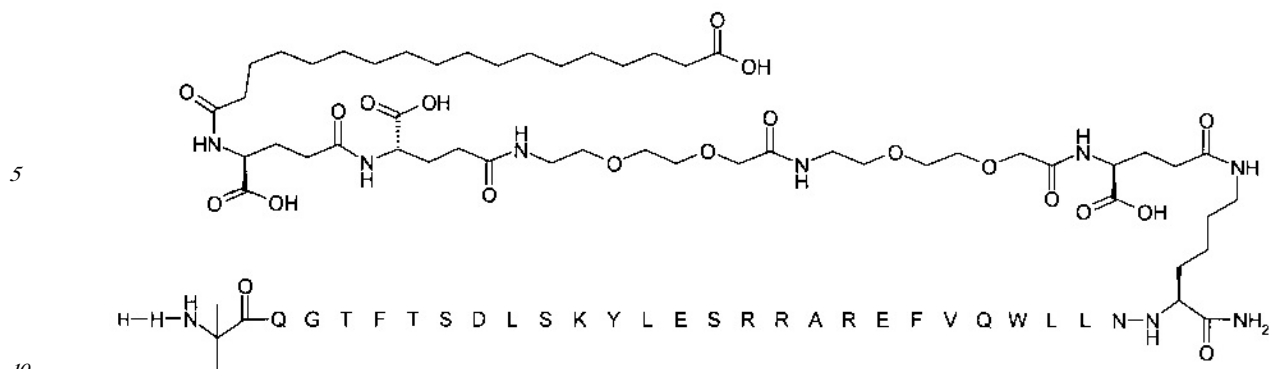


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ01v01: Rt составляет 12,3 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 1,8 мин, m/z 1485; m/z 1114; m/z 891

Пример 21

N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид

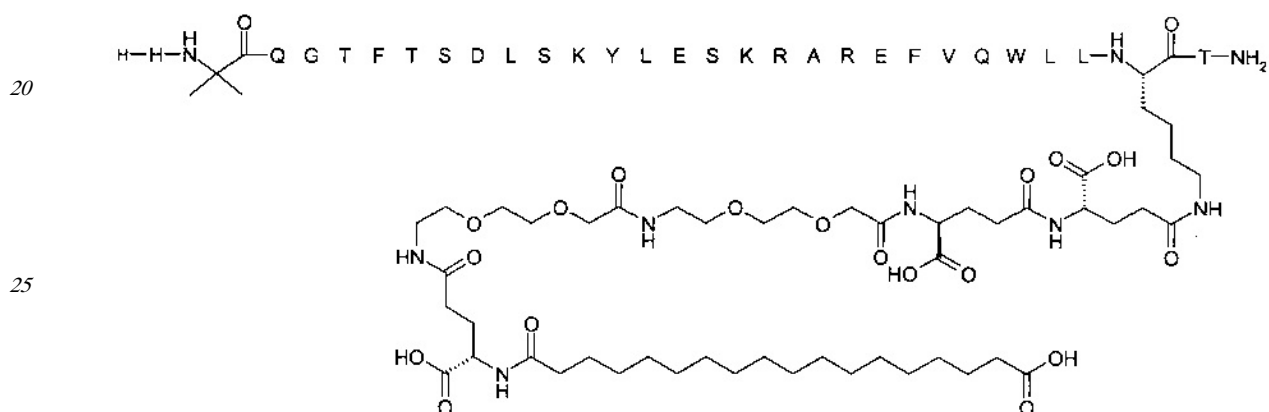


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ01v01: Rt составляет 12,1 мин

Способ LC-MS: Rt составляет 1,8 мин, m/3 1490; m/4 1117; m/5 894

Пример 22

15 N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



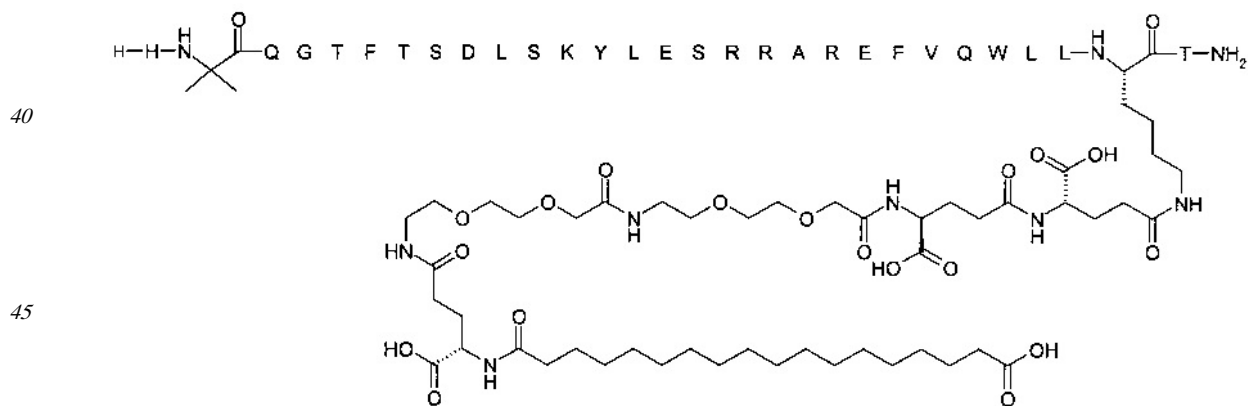
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,5 мин

30 Способ СВЭЖХ: 04\_A10\_1; Rt составляет 9,7 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,6 мин, m/3: 1476; m/4: 1107; m/5: 886

Пример 23

35 N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,5 мин

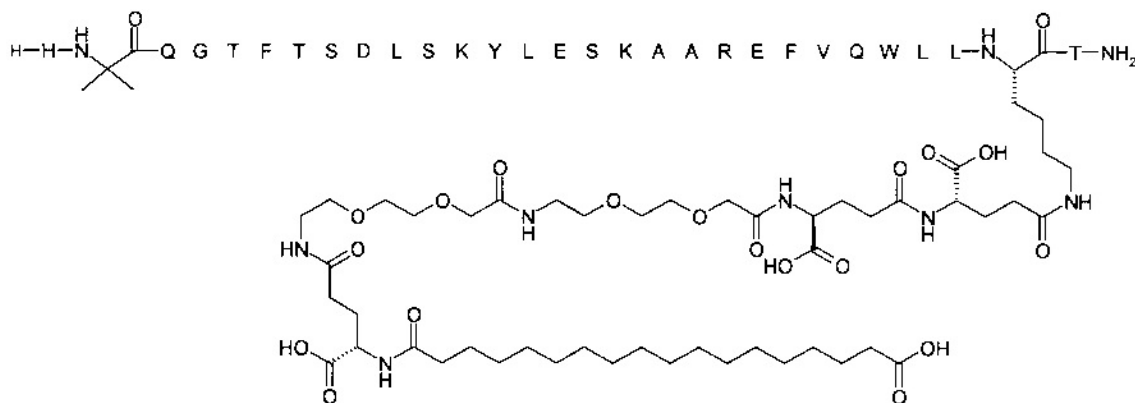


Способ СВЭЖХ: 04\_A10\_1; Rt составляет 9,7 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,6 мин, m/3: 1486; m/4: 1114; m/5: 892

Пример 24

$N^{\epsilon 28}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



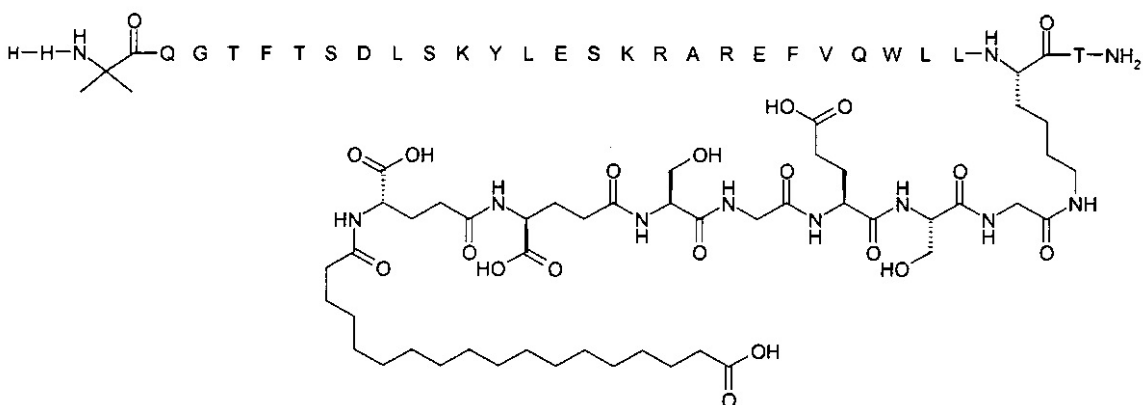
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 13,4 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A10\_1; Rt составляет 10,1 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,8 мин, m/3: 1448; m/4: 1086; m/5: 869

Пример 25

$N^{\epsilon 28}$ -[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



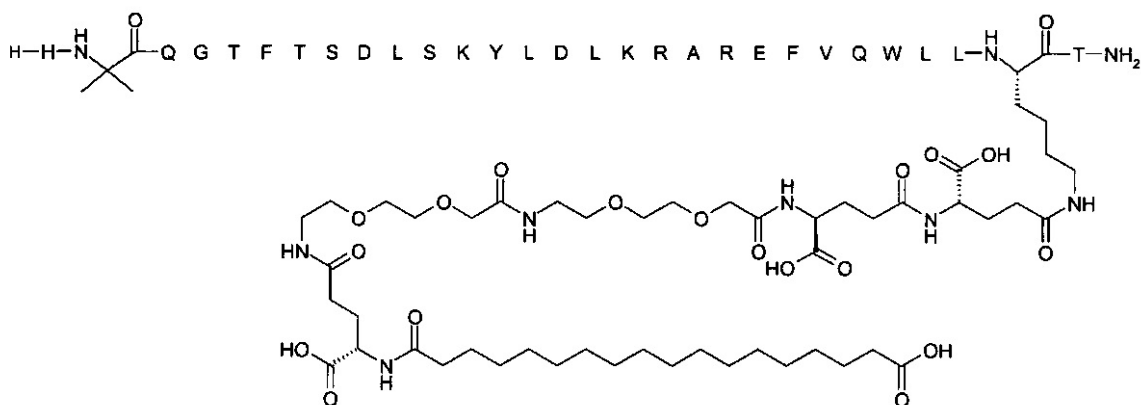
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,6 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 12,2 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 1,7 мин, m/3: 1475; m/4: 1107; m/5: 885

Пример 26

$N^{\epsilon 28}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]-ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



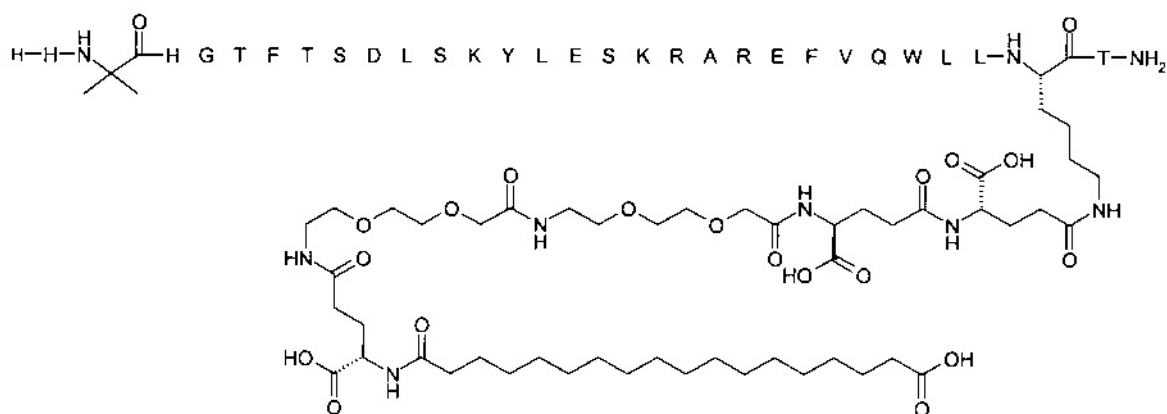
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 13,3 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 17,5 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 1,8 мин, m/3: 1481; m/4: 1111; m/5: 889

Пример 27

$N^{\epsilon 28}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



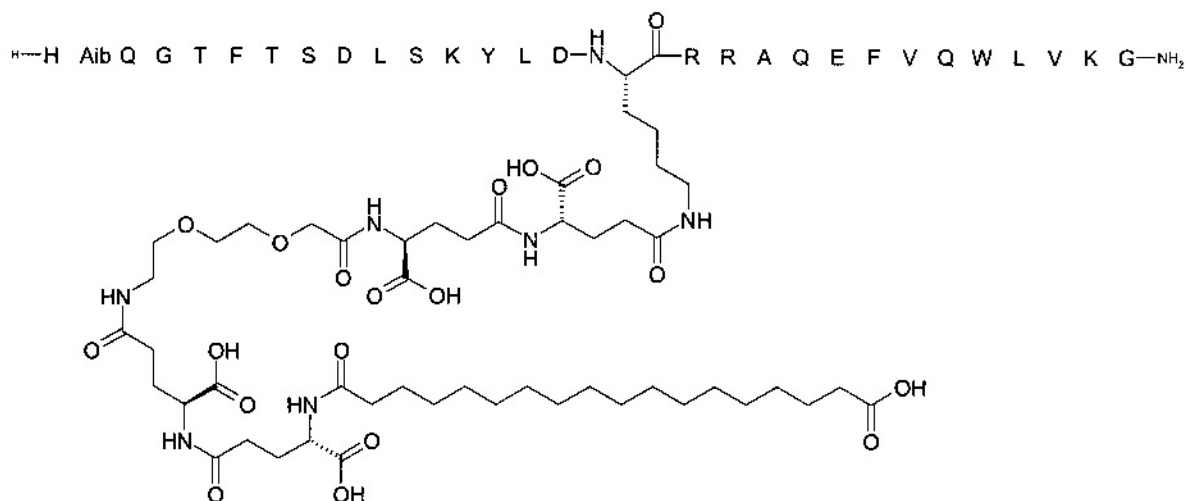
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,6 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 12,7 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 1,7 мин, m/3: 1479; m/4: 1110; m/5: 888

Пример 28

$N^{\epsilon 16}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Val27,Lys28,Gly29]-глюкагона амид

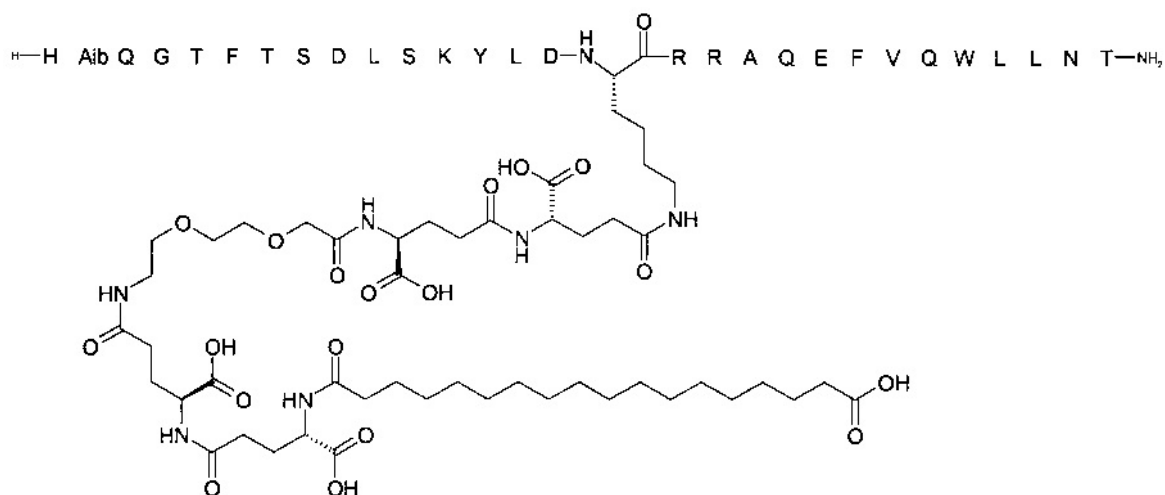


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01; Rt составляет 7,7 мин

Способ LC-MS: LCMS13v01; Rt составляет 2,1 мин, m/3: 1461; m/4: 1096

Пример 29

$\text{N}^{\text{E}16}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Leu27]-глюкагона амид

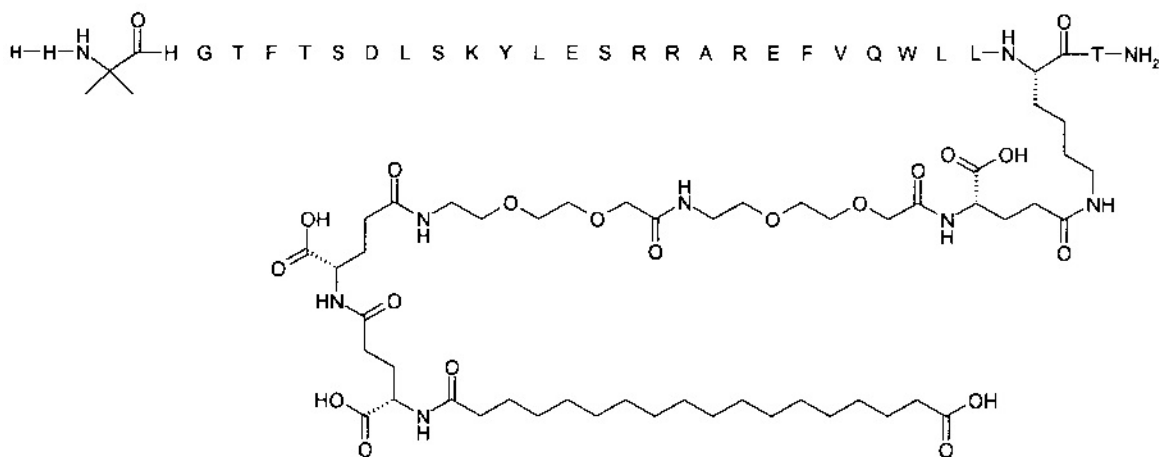


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01; Rt составляет 8,1 мин

Способ LC-MS: LCMS13v01; Rt составляет 2,2 мин, m/3: 1476; m/4: 1107

Пример 30

$\text{N}^{\text{E}28}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]-[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



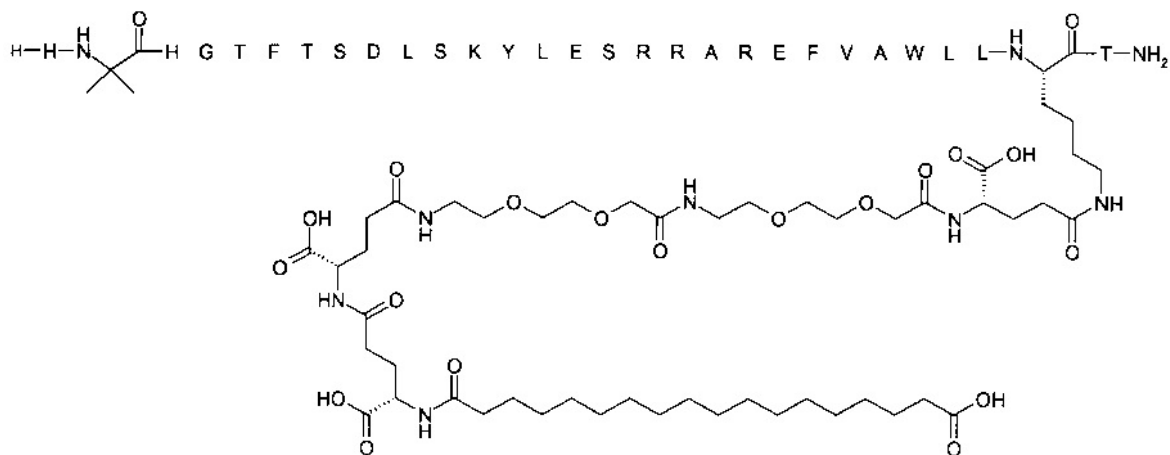
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,1 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 14,3 мин

15 Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,1 мин, m/3: 1489; m/4: 1117; m/5: 893

Пример 31

20 N<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]-[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



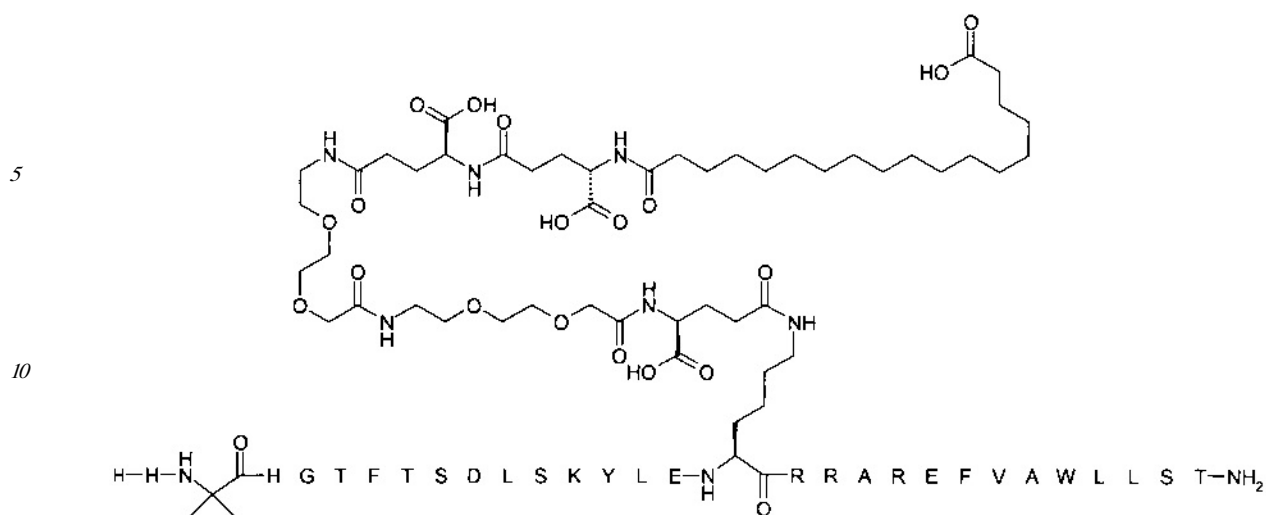
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,2 мин

35 Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 14,2 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,2 мин, m/4: 1102; m/5: 882

Пример 32

40 N<sup>ε16</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]-[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Ser28]-глюкагона амид



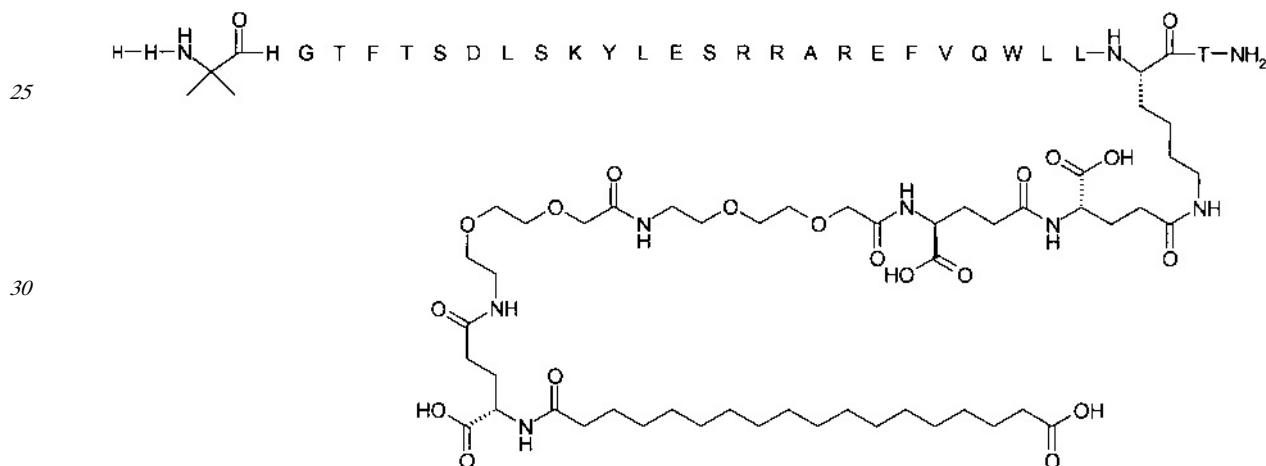
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,1 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 14,1 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,1 мин, m/4: 1102; m/5: 882

Пример 33

$N^{\epsilon 28}$  -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



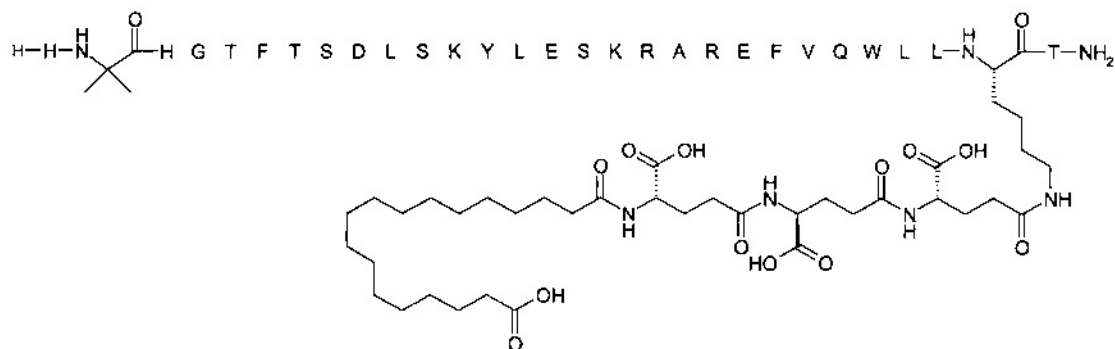
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,2 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 15,2 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,0 мин, m/3: 1489; m/4: 1117; m/5: 893

Пример 34

$N^{\epsilon 28}$  -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



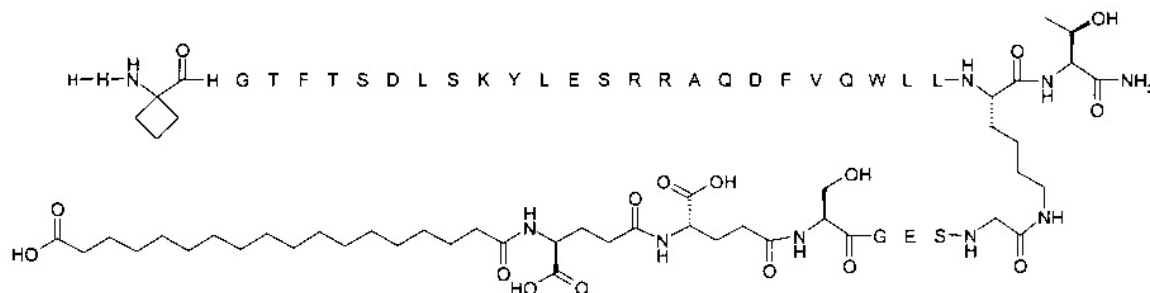
10 Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,2 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 14,9 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,0 мин, m/3: 1383; m/4: 1037; m/5: 830

Пример 35

15 N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[AcB2,His3,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

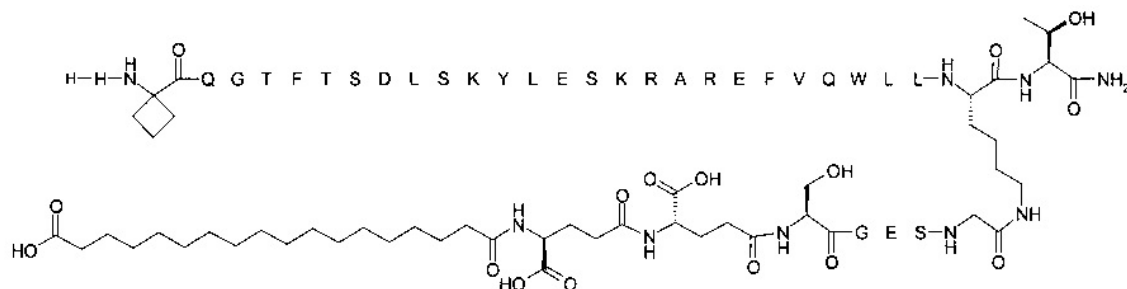


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01 Rt составляет 8,14 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01; Rt составляет 2,1; m/3: 1478; m/5: 1109; m/6: 887

Пример 36

30 N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[AcB2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

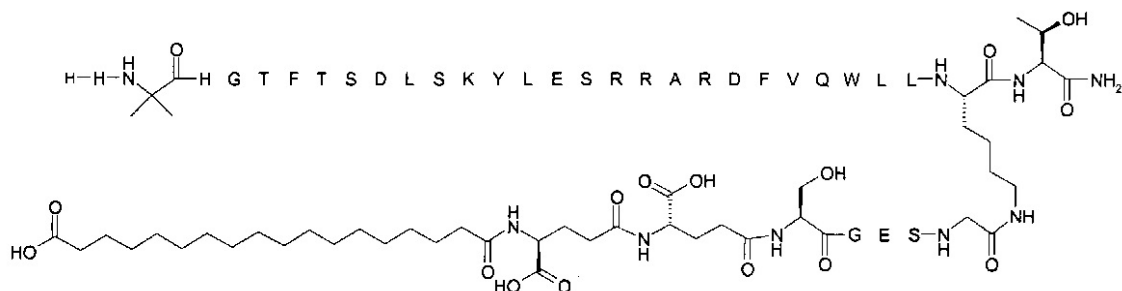


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: Rt составляет 7,9 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,1; m/3: 1480; m/4: 1110; m/5: 888

Пример 37

45 N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

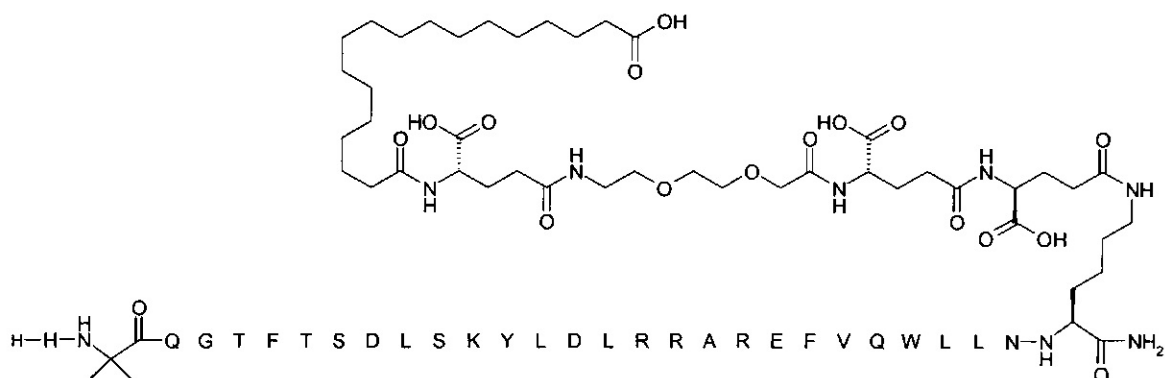


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: Rt составляет 7,8 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,1; m/3: 1484; m/4: 1113; m/5: 891

Пример 38

N<sup>ε</sup><sup>29</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид



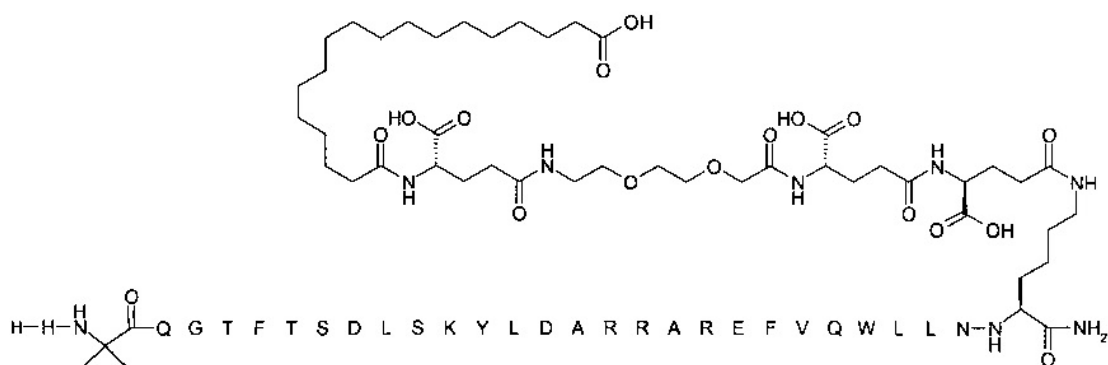
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,8 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 18,6 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,9 мин, m/3: 1446; m/4: 1084; m/5: 868

Пример 39

N<sup>ε</sup><sup>29</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид



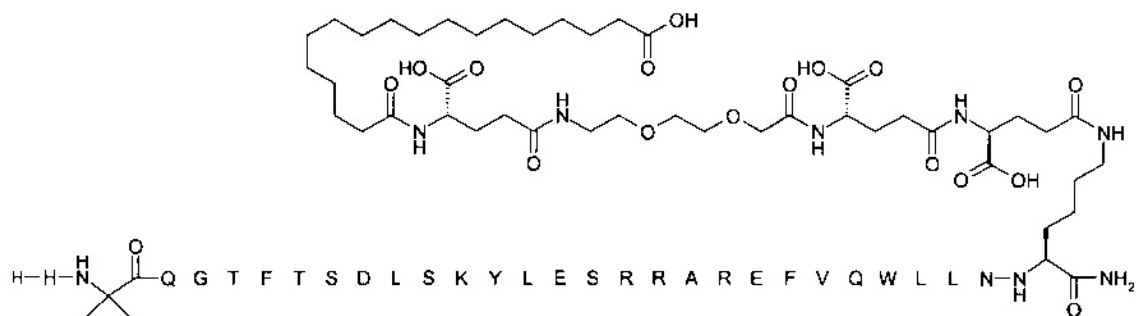
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,3 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 16,0 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,8 мин, m/3: 1432; m/4: 1074; m/5: 859

Пример 40

N<sup>ε</sup><sup>29</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29]-глюкагона амид



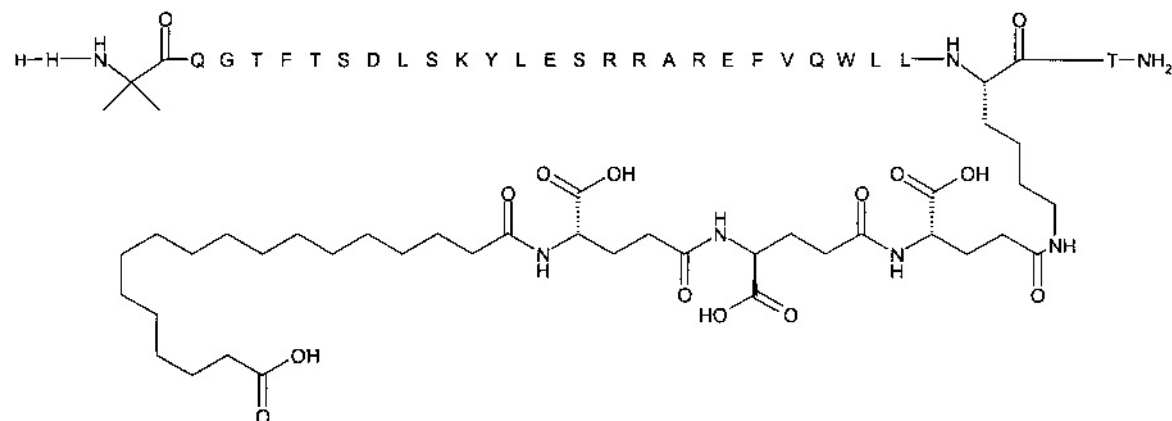
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,2 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 13,9 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,7 мин, m/3: 1442; m/4: 1081; m/5: 865

Пример 41

15 N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



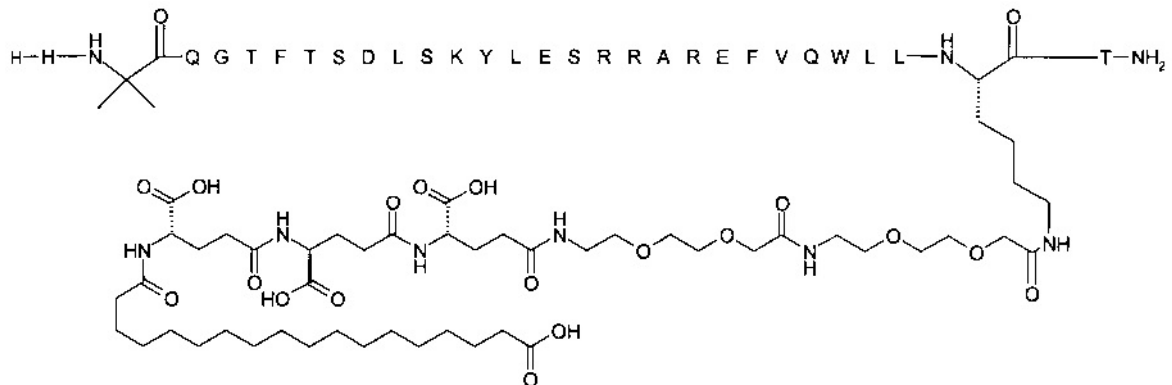
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,3 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 15,1 мин

30 Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,3 мин, m/3: 1389; m/4: 1042; m/5: 834

Пример 42

35 N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокс]этокс]ацетил]амино]этокс]этокс]ацетил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,2 мин

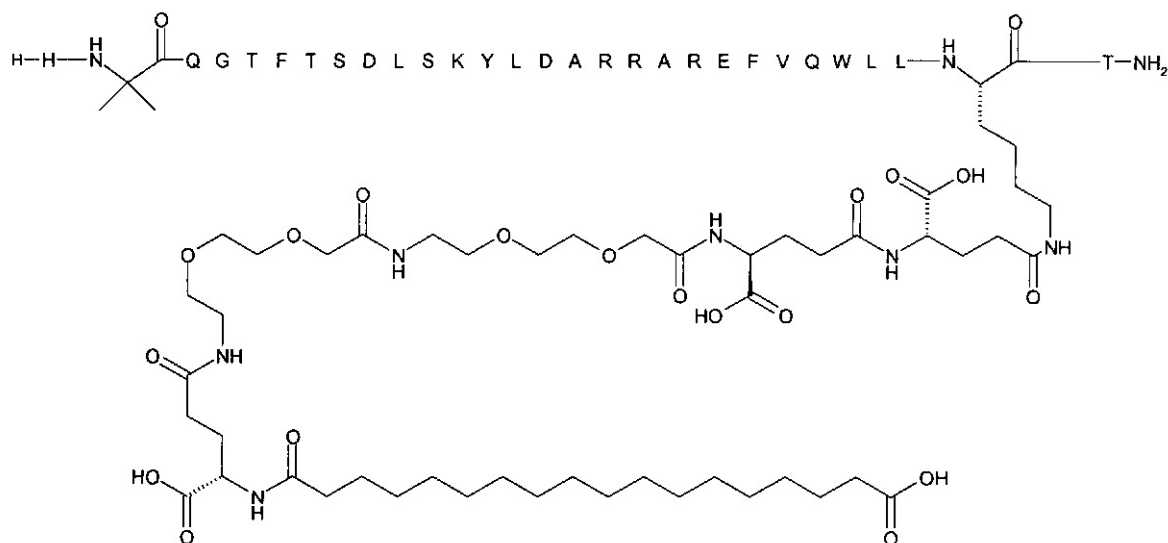
Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 14,7 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,3 мин, m/3: 1486; m/4: 1114; m/5: 892



## Пример 43

N<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Ala16,Ara20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



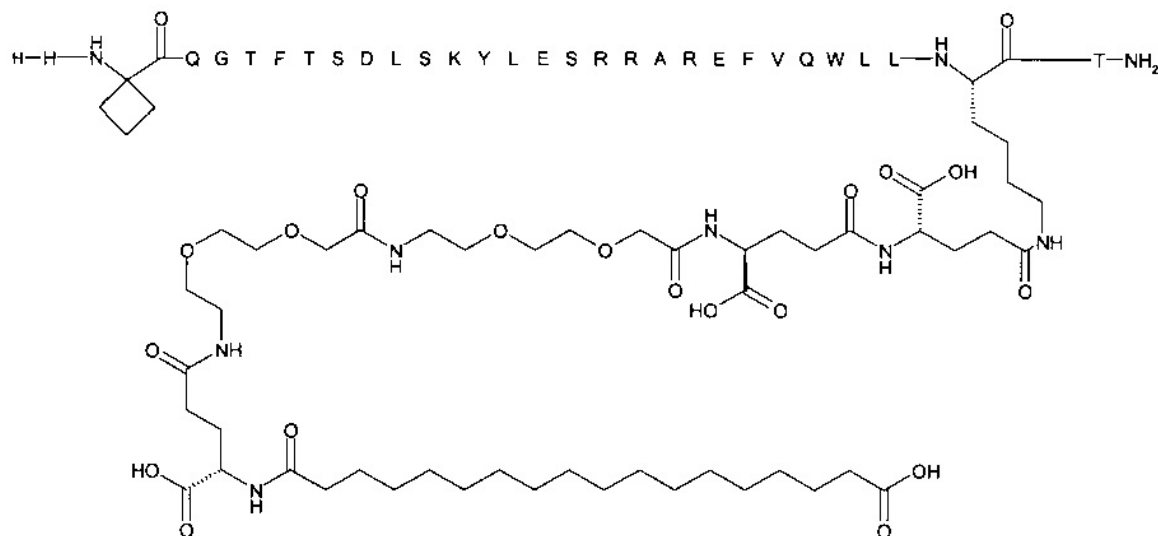
Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,4 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 17,2 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,4 мин, m/3: 1476; m/4: 1107; m/5: 886

## Пример 44

N<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,3 мин

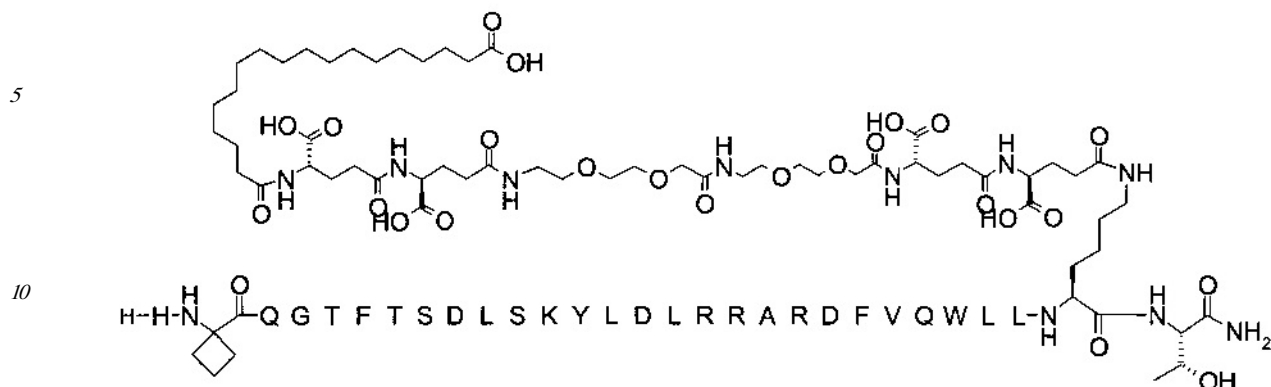
Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 15,2 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,3 мин, m/3: 1490; m/4: 1117; m/5: 894

## Пример 45

N<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]

этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-  
[Ac2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

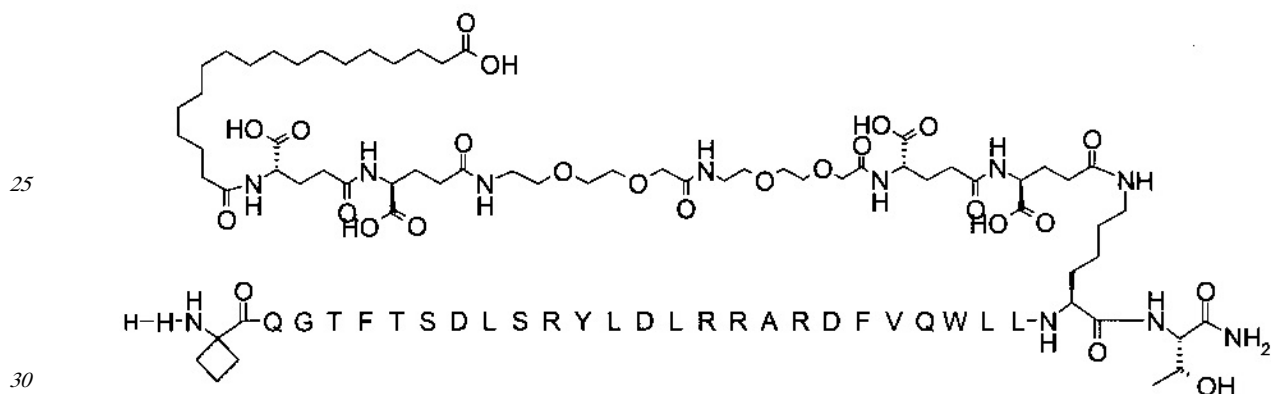


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01 Rt составляет 8,4 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01; Rt составляет 2,7 мин; m/3: 1532; m/5: 1150; m/6: 920

Пример 46

N<sup>ε</sup>28-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[  
(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-  
[Ac2,Leu10,Arg12,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

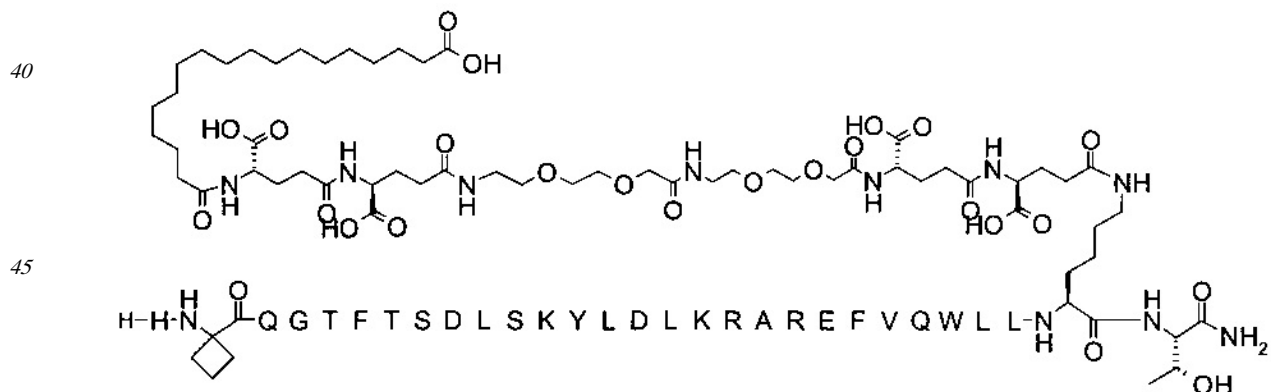


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01 Rt составляет 8,4 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01; Rt составляет 2,7 мин; m/3: 1542; m/5: 1157; m/6: 925

Пример 47

N<sup>ε</sup>28-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[  
(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-  
[Ac2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

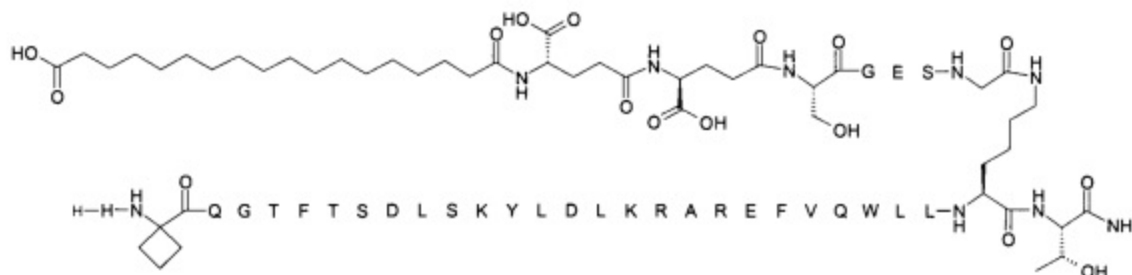


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: Rt составляет 8,4 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,7 мин; m/3: 1528; m/4: 1146; m/5: 917

Пример 48

N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Ac2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

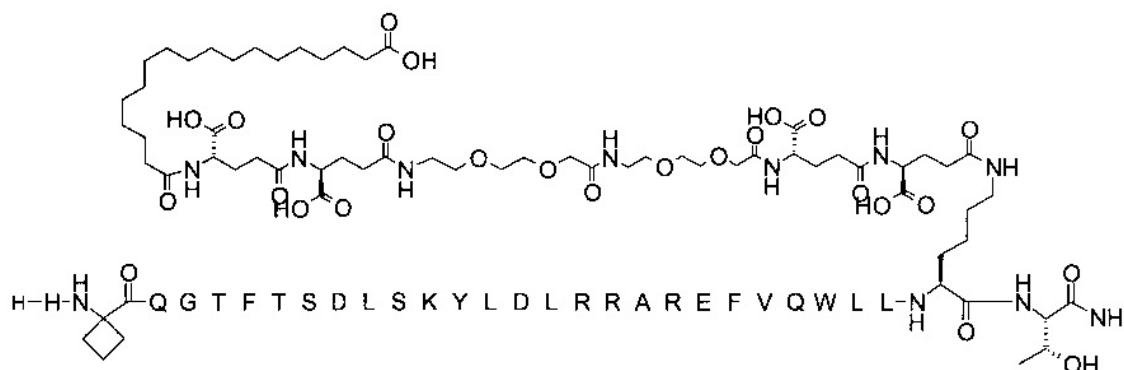


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: Rt составляет 8,3 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,1 мин; m/3: 1484; m/4: 1113; m/5: 891

Пример 49

N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[[2-[[2-[[2-[[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,4 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 14,5 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,4 мин, m/3: 1485; m/4: 1114; m/5: 891

Пример 50

N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[[2-[[2-[[2-[[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aspr2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



5

10

15

Способ СВЭЖХ: 09\_B2\_1; Rt составляет 12,4 мин

Способ СВЭЖХ: 04\_A9\_1; Rt составляет 14,5 мин

Способ LC-MS: LCMS\_4; Rt составляет 2,4 мин, m/3: 1485; m/4: 1114; m/5: 891

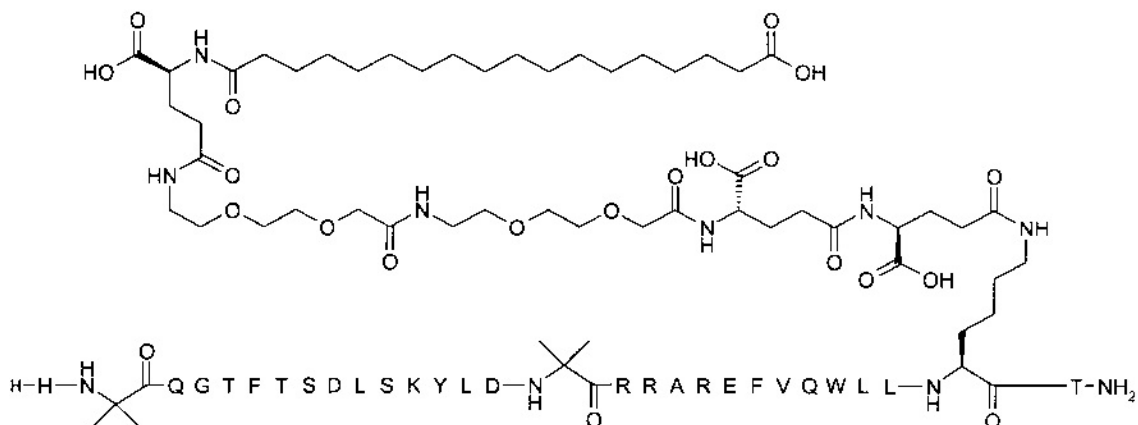
Пример 51

20

N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Aib16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

25

30



35

Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ01v01: Rt составляет 12,7 мин

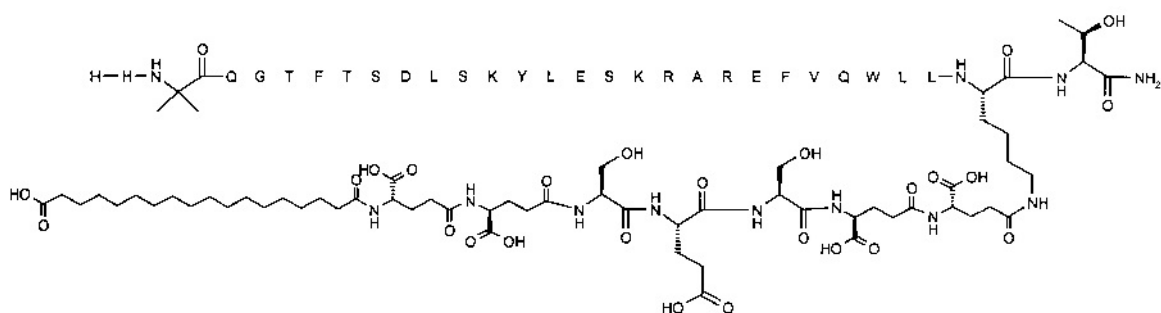
Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,7 мин; m/3 составляет 1480; m/4 составляет 1110; m/5 составляет 888

Пример 52

40

N<sup>ε</sup><sup>28</sup>(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Ara20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

45

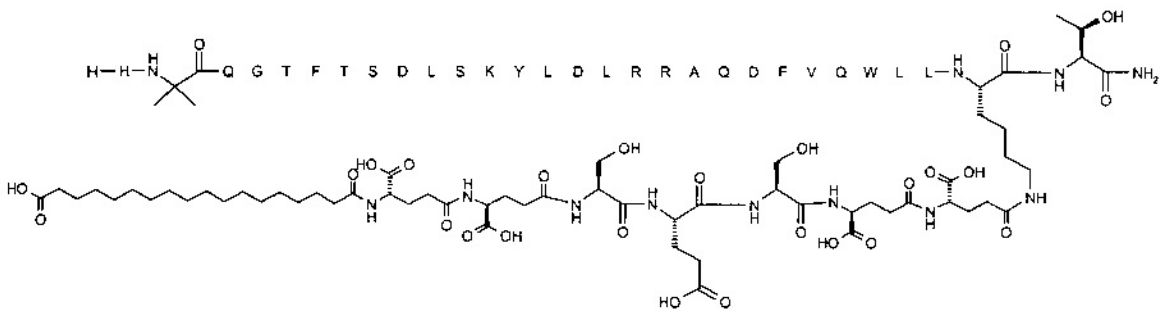


10 Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: Rt составляет 8,0 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,6 мин; m/1 составляет 4570; m/3 составляет 1524; m/4 составляет 1143; m/5 составляет 915

Пример 53

15  $N^{\epsilon 28}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[(2S)-2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Leu16,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



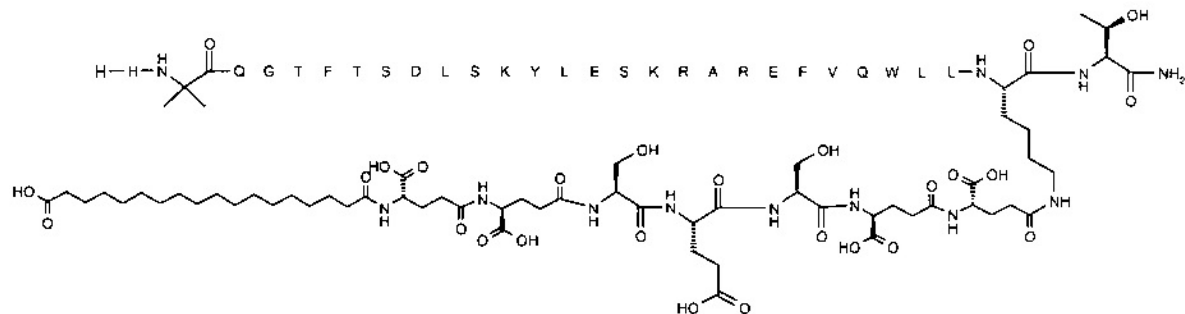
Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,5 мин

Способ LC-MS:LCMS01v01: Rt составляет 2,8 мин; m/1 составляет 4569; m/3 составляет 1523; m/4 составляет 1143; m/5 составляет 915

Пример 54

30  $N^{\epsilon 28}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[(2S)-2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

35



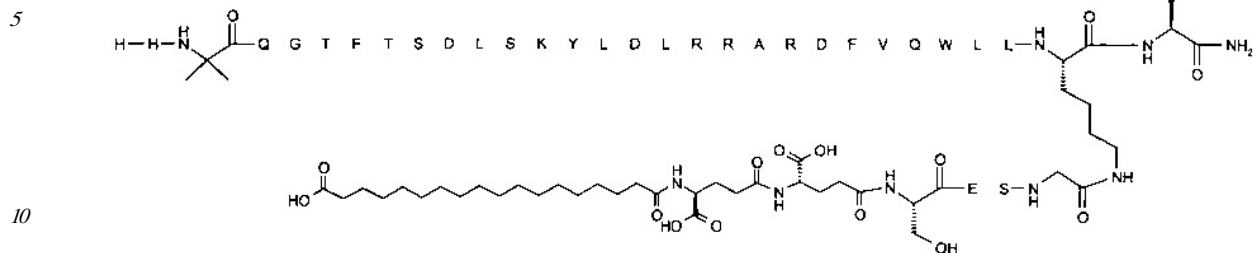
Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,0 мин

45 Способ LC-MS:LCMS01v01: Rt составляет 2,5 мин; m/3 составляет 1524; m/4 составляет 1143; m/5 составляет 915; m/z составляет 4571

Пример 55

$N^{\epsilon 28}$ -[2-[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[(2S)-2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-

(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

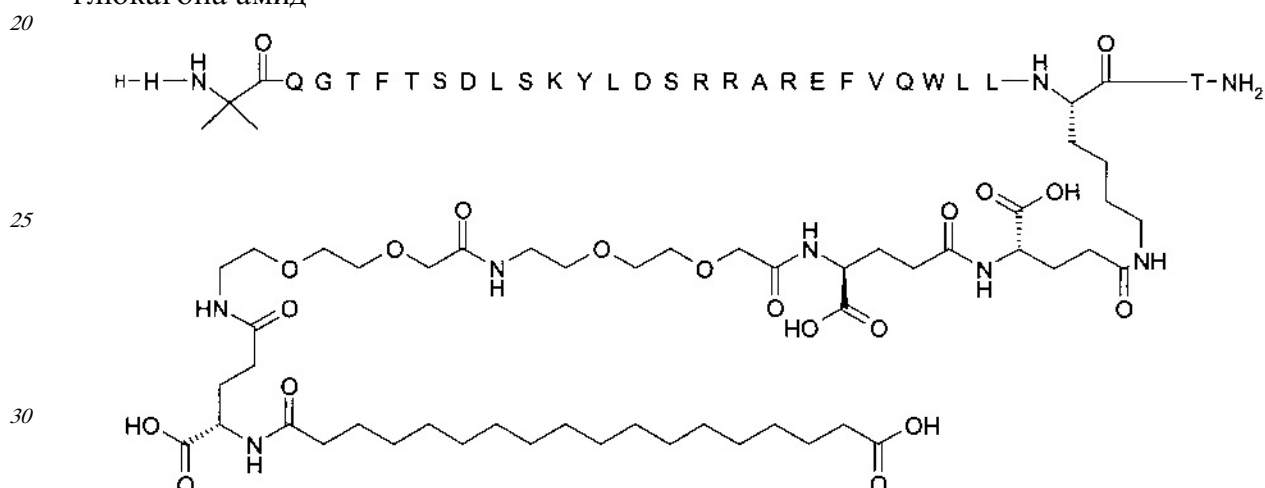


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,4 мин

Способ LC-MS:LCMS01v01: Rt составляет 2,8 мин; m/3 составляет 1466; m/4 составляет 1100; m/5 составляет 880; m/z составляет 4395

15 Пример 56

N<sup>ε</sup>28-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



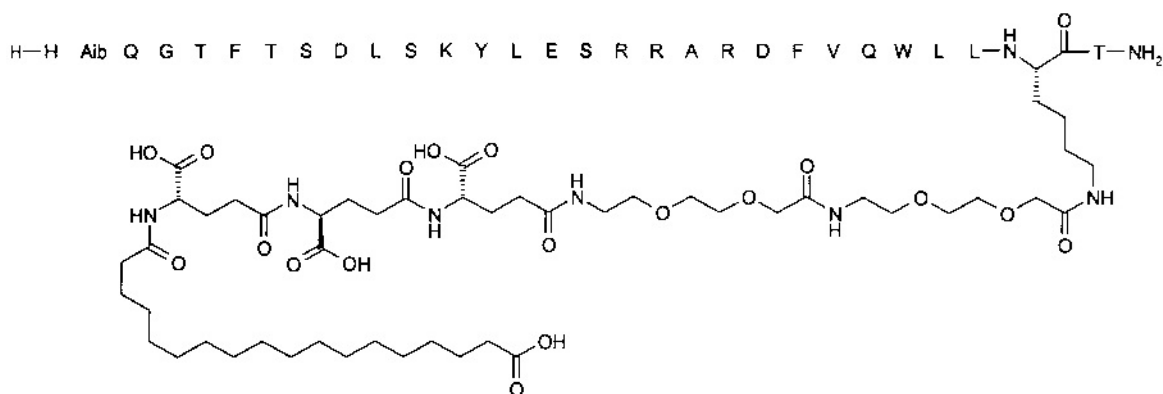
Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ01v01: RT составляет 12,386 мин

35 Способ LC-MS: LCMS01v01: m/3 составляет 1481,4; m/4 составляет 1111,03; m/5 составляет 889,3

Пример 57

40 N<sup>ε</sup>28-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

45

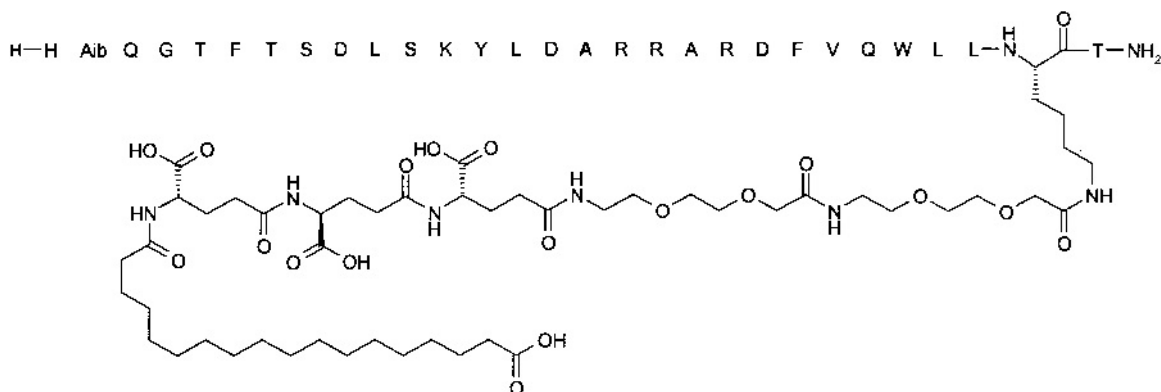


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,0 мин

Способ LC-MS: LCMS13v01: Rt составляет 2,2 мин; m/3 составляет 1480,8; m/4 составляет 1111,04

#### Пример 58

15  $N^{\epsilon 28}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

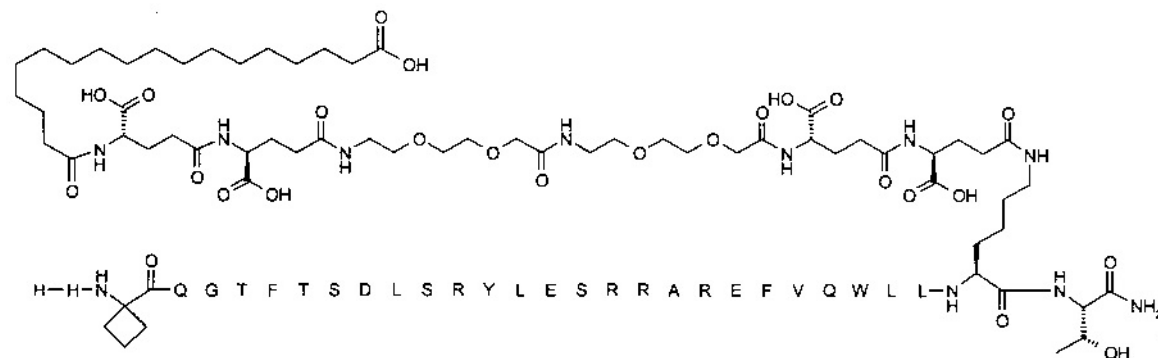


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,7 мин

Способ LC-MS: LCMS13v01: Rt составляет 2,2 мин; m/3 составляет 1471,05; m/4 составляет 1103,69

#### Пример 59

35  $N^{\epsilon 28}$ -(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2,Leu10,Arg12,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

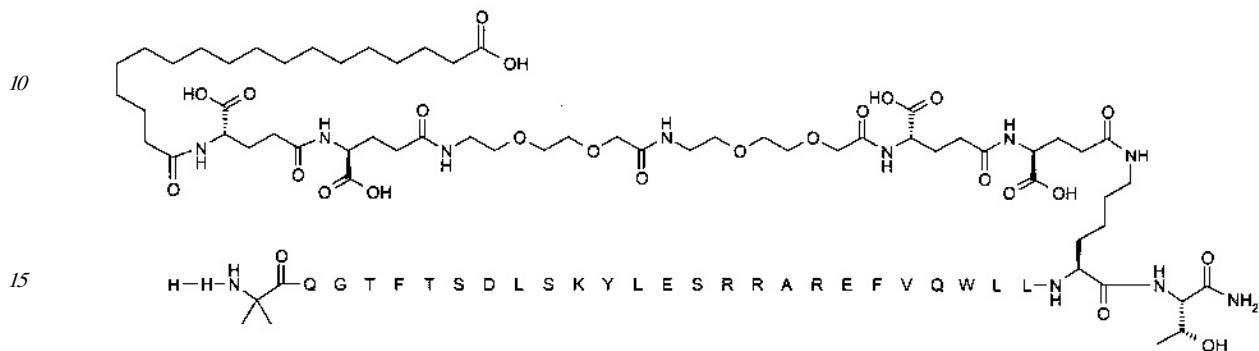


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,0 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: m/3 составляет 1542; m/4 составляет 1157; m/5 составляет 926; m/z составляет 4626

### Пример 60

N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

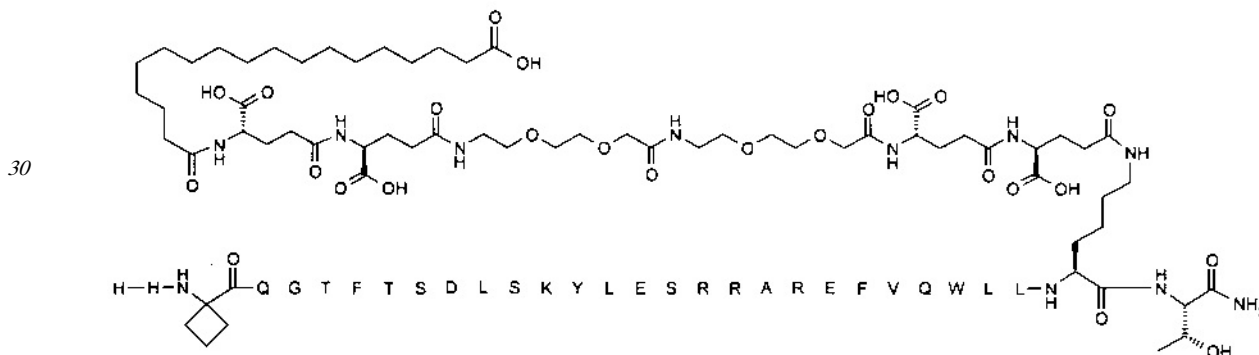


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 7,9 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,0 мин; m/1 составляет 4587; m/3 составляет 1529; m/4 составляет 1147; m/5 составляет 918

### Пример 61

$N^{\varepsilon 28}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



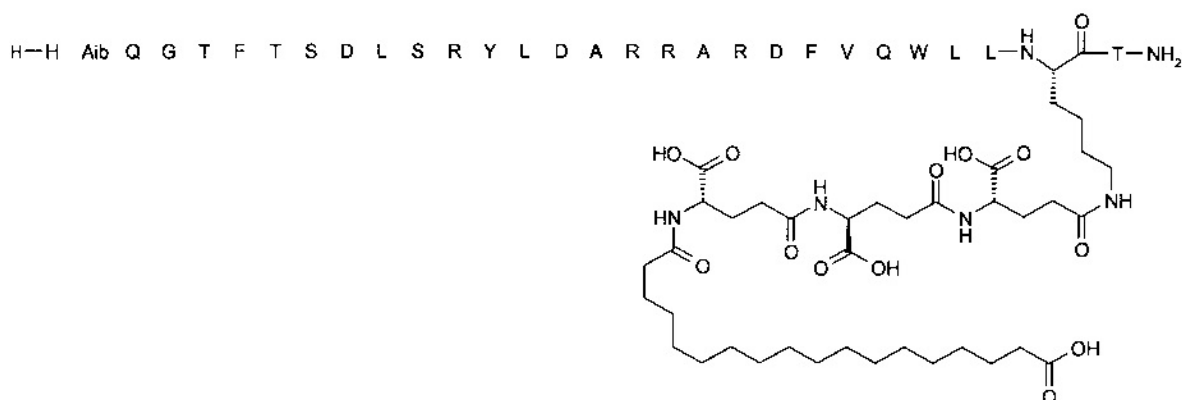
Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,2 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,1 мин; m/1 составляет 4598; m/4 составляет 1150; m/5 составляет 920

### Пример 62

N<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Ara12,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28]-глюкагона амид



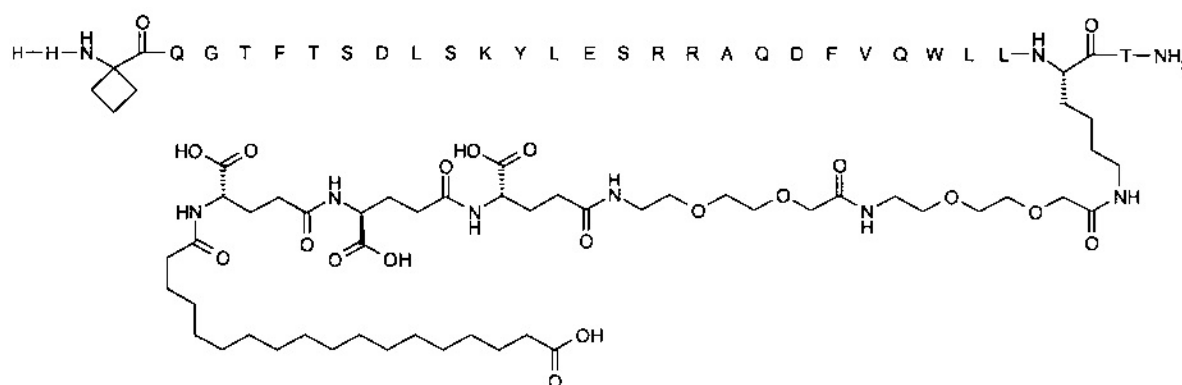


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8.2 мин

Способ LC-MS: LCMS13v01: Rt составляет 2,3 мин; m/z составляет 1384,04; m/z составляет 1038,14

### Пример 63

№28-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-[Acb2,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

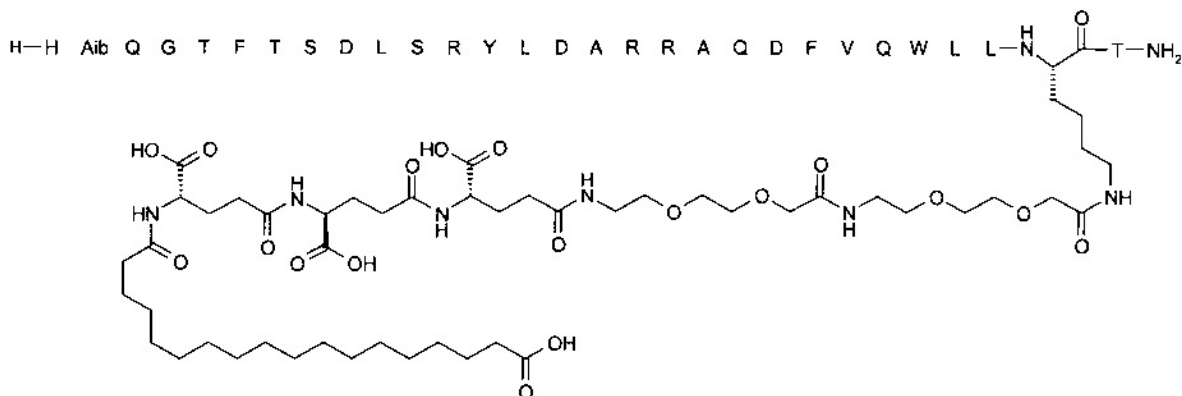


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,3 мин

Способ LC-MS: LCMS13v01: Rt составляет 2,2 мин; m/z составляет 1476,15; m/z составляет 1107,36

### Пример 64

N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-[Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

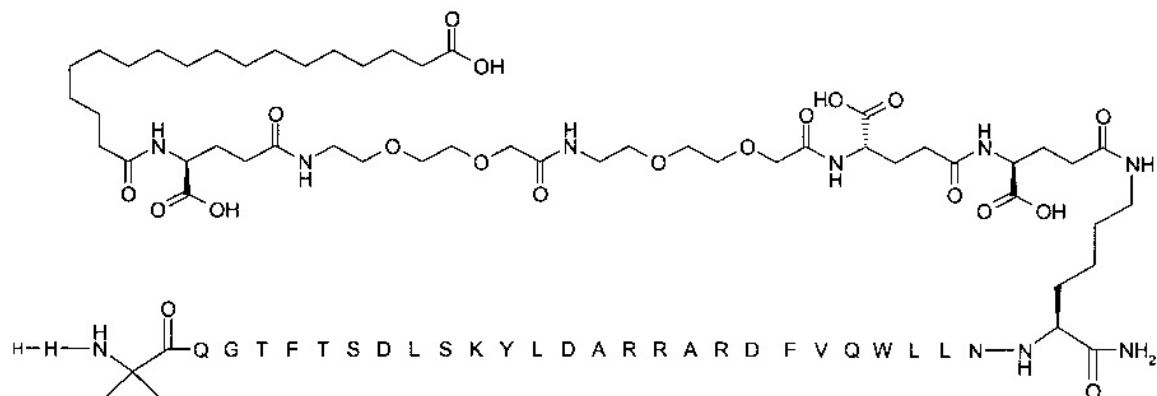


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,3 мин

Способ LC-MS: LCMS13v01: Rt составляет 2,2 мин; m/3 составляет 1471,27; m/4 составляет 1103,76

#### Пример 65

N<sup>ε</sup>29-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys29]-глюкагона амид

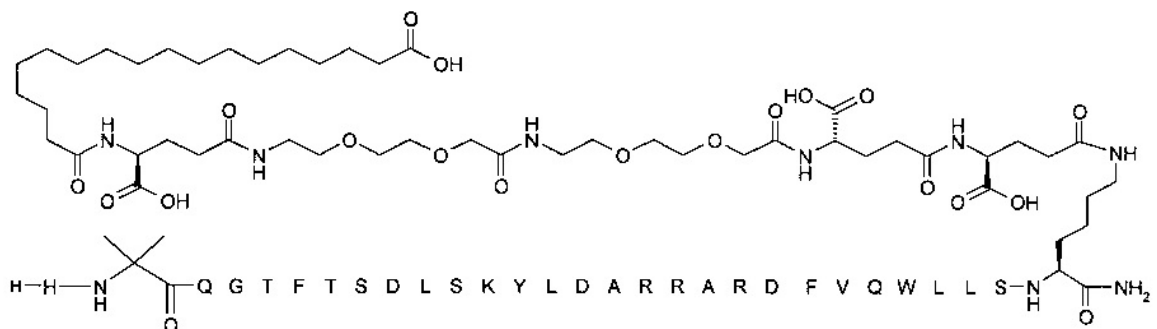


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,1 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,2 мин; m/3 составляет 1476; m/4 составляет 1107; m/5 составляет 886

#### Пример 66

N<sup>ε</sup>29-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Ala16,Ara20,Leu27,Ser28,Lys29]-глюкагона амид

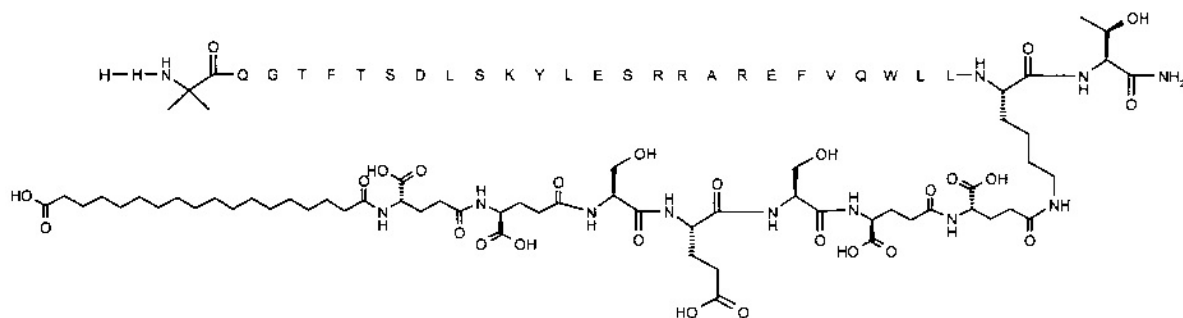


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,2 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,2 мин; m/3 составляет 1467; m/4 составляет 1100; m/5 составляет 880

#### Пример 67

N<sup>ε</sup>28-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2S)-2-[[2S)-4-карбокси-2-[[2S)-2-[[4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

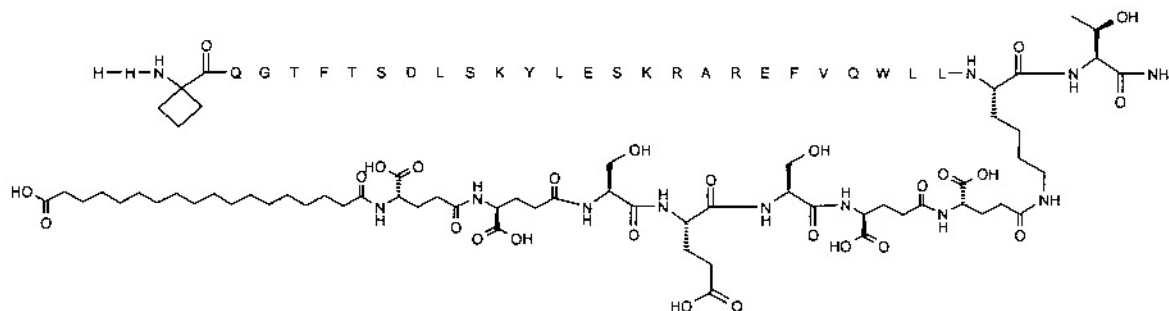


10 Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,0 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,1 мин; m/3 составляет 1533; m/4 составляет 1150; m/5 составляет 920

Пример 68

15 N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[(2S)-2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканойламино)бутанойл]амино]бутанойл]амино]-3-гидроксипропанойл]амино]бутанойл]амино]-3-гидроксипропанойл]амино]бутанойл]амино]бутанойл]-[Ac2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

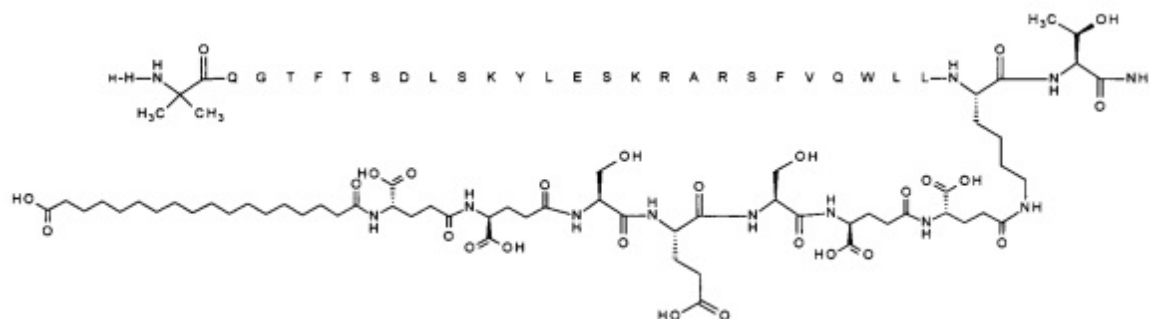


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 7,9 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,0 мин; m/3 составляет 1528; m/4 составляет 1146; m/5 составляет 917

30 Пример 69

35 N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[(2S)-2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканойламино)бутанойл]амино]бутанойл]амино]-3-гидроксипропанойл]амино]бутанойл]амино]-3-гидроксипропанойл]амино]бутанойл]амино]бутанойл]-[Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Ser21,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

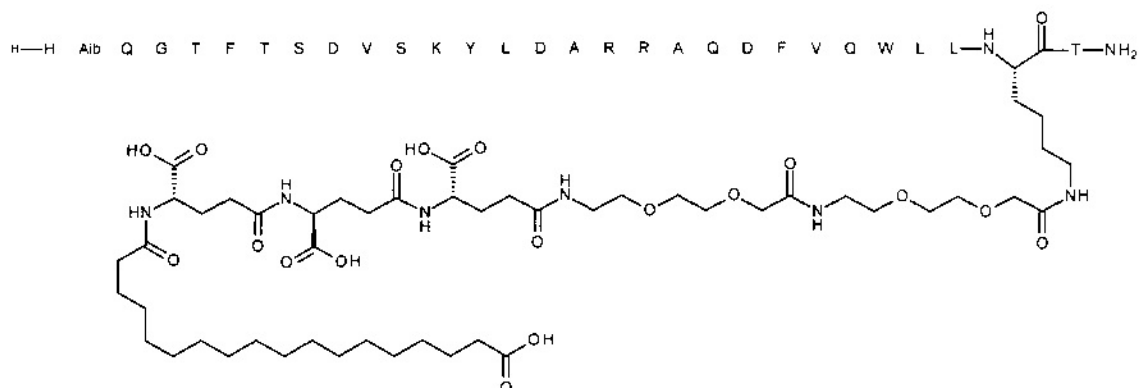


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,1 мин

Способ LC-MS: LCMS01v01: Rt составляет 2,6 мин; m/3 составляет 1133; m/4 составляет 906; m/5 составляет 756

Пример 70

N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[4(4S)-4-карбокси-4-[[4(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-[Aib2,Val10,Ala16,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

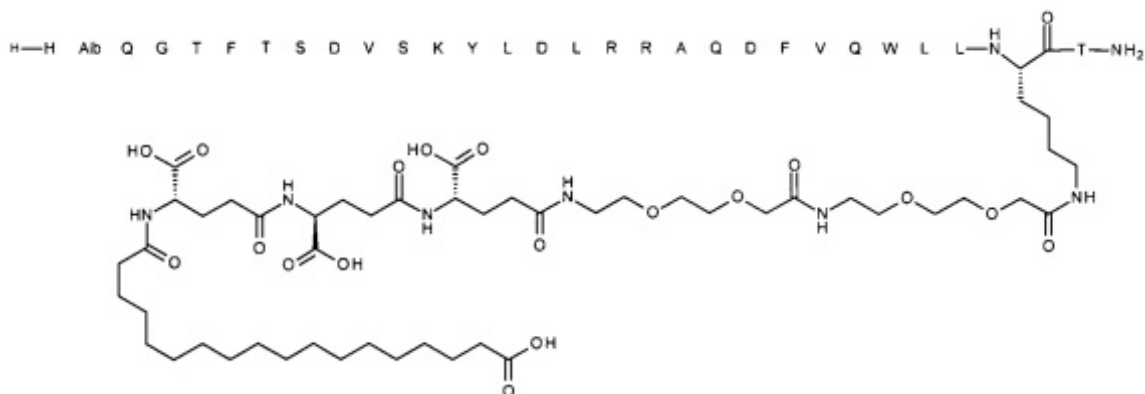


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,4 мин

Способ LC-MS: LCMS13v01: Rt составляет 2,2 мин; m/3 составляет 1457; m/4 составляет 1093; m/5 составляет 874

Пример 71

N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[4(4S)-4-карбокси-4-[[4(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-[Aib2,Val10,Leu16,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

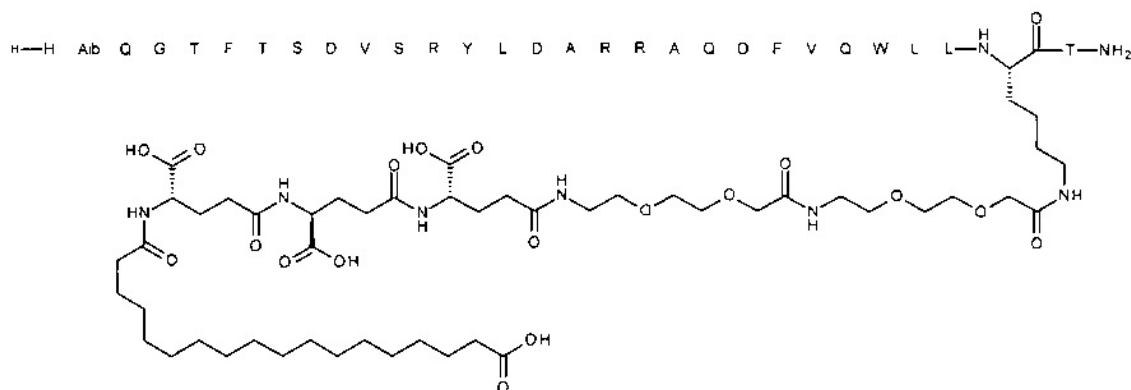


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,5 мин

Способ LC-MS: LCMS13v01: Rt составляет 2,3 мин; m/3 составляет 1471; m/4 составляет 1104

Пример 72

N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[4(4S)-4-карбокси-4-[[4(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-[Aib2,Val10,Arg12,Ala16,Leu27,Lys28]-глюкагона амид

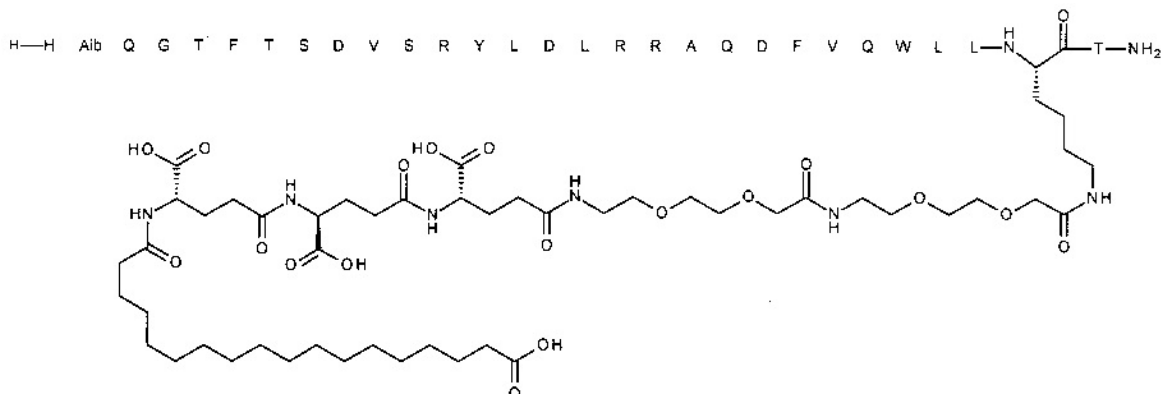


Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,4 мин

Способ LC-MS: LCMS13v01: Rt составляет 2,3 мин; m/3 составляет 1467; m/4 составляет 1100

### Пример 73

$\text{N}^{\epsilon 28}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[[4S)-4-карбокси-4-[[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-[Aib2, Val10, Arg12, Leu16, Leu27, Lys28]-глюкагона амид



Способ СВЭЖХ: СВЭЖХ02v01: RT составляет 8,5 мин

Способ LC-MS: LCMS13v01: Rt составляет 2,3 мин; m/3 составляет 1481; m/4 составляет 1111

### Пример 74: Эффективность рецептора GLP-1 и глюкагона

Цель этого примера заключалась в *in vitro* проверке эффективности производных глюкагона данного изобретения. Эффективность *in vitro* является мерой активации рецептора человеческого GLP-1 или рецептора глюкагона, соответственно, в анализе на целой клетке.

### Принцип

Эффективность *in vitro* определяли путем измерения ответной реакции человеческого рецептора GLP-1 или глюкагона, соответственно, в анализе с репортерным геном. Анализ проводили в стабильно трансфицированной клеточной линии ВНК, которая экспрессирует либо человеческий рецептор GLP-1, либо человеческий рецептор глюкагона, и содержит ДНК для цАМФ-ответного элемента (CRE), соединенного с промотором и геном люциферазы светлячка (CRE-люцифераза). Когда человеческий рецептор GLP-1 или глюкагона, соответственно, активировался, это приводило к продукции цАМФ, что, в свою очередь, приводило к экспрессии белка люциферазы. Когда инкубация во время анализа завершалась, добавляли субстрат люциферазы (люциферин), фермент преобразовывал люциферин в оксилуциферин и вызывал

биолюминесценцию. Люминесценцию измеряли в качестве данных анализа.

#### (а) Активация рецептора GLP-1

##### Культивирование клеток и препарат

Клетки, используемые в этом анализе (клон FCW467-12A/KZ10-1), были клетками ВНК с ВНКТС13 в качестве исходной клеточной линии. Клетки получали из клона (FCW467-12A), экспрессирующего человеческий рецептор GLP-1, который далее подвергали трансфекции CRE-люциферазой для получения данного клона.

Клетки культивировали в 5% CO<sub>2</sub> в среде DMEM (минимальная эссенциальная среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко) с 10% FBS, 1 × GlutaMAX, 1 мг/мл G418, 240 нМ MTX (метотрексата) и 1% Pen/Strep (пенициллина/стрептомицина). Их аликвотировали и хранили в жидком азоте. Перед каждым анализом аликвоту изымали и промывали три раза в PBS (фосфатно-солевой буферный раствор), а затем суспендировали в аналитической среде в нужной концентрации. В 96-луночных планшетах суспензию доводили до конечной концентрации 5×10<sup>4</sup> клеток/лунка.

##### Материалы

В анализе использовали следующие химические реагенты: Pluronic F-68 (10%) (Gibco 2404), овальбумин (Sigma A5503), DMEM без фенолового красного (Gibco 11880-028), 1 М Hepes (Gibco 15630), Glutamax 100× (Gibco 35050) и Steadylite plus (PerkinElmer 6016757).

Аналитическая среда состояла из DMEM без фенолового красного, 10 мМ Hepes, 1× GlutaMAX, 2% овальбумин и 0,2% Pluronic F-68.

##### Процедура

Стоки клеток размораживали на водяной бане при 37°C. Клетки промывали три раза в PBS. Клетки подсчитывали и доводили до 5×10<sup>4</sup> клеток/50 мкл (1×10<sup>5</sup> клеток/мл) в аналитической среде. В каждую лунку аналитического планшета переносили аликвоту клеток объемом 50 мкл.

Стоки анализируемых соединений и референсных соединений разводили до концентрации 0,2 мкМ в аналитической среде. Соединения разводили в 10 раз, получая следующие концентрации: 2×10<sup>-6</sup> М, 2×10<sup>-7</sup> М, 2×10<sup>-8</sup> М; 2×10<sup>-9</sup> М, 2×10<sup>-10</sup> М, 2×10<sup>-11</sup> М, 2×10<sup>-12</sup> М и 2×10<sup>-13</sup> М. Для каждого соединения также был включен пустой контроль со средой.

Аликвоту соединения или пустого контроля объемом 50 мкл переносили из планшета для разведения в аналитический планшет. Соединения анализировали в следующих финальных концентрациях: 1×10<sup>-6</sup> М, 1×10<sup>-7</sup> М, 1×10<sup>-8</sup> М; 1×10<sup>-9</sup> М, 1×10<sup>-10</sup> М, 1×10<sup>-11</sup> М и 1×10<sup>-12</sup> М и 1×10<sup>-13</sup> М.

Аналитический планшет инкубировали в течение 3 ч в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. Аналитический планшет извлекали из инкубатора и оставляли при комнатной температуре на 15 мин. В каждую лунку аналитического планшета добавляли аликвоту реагента Steadylite plus объемом 100 мкл (реагент является светочувствительным). Каждый аналитический планшет покрывали алюминиевой фольгой для защиты от света и встряхивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Каждый аналитический планшет считывали на приборе Perkin Elmer TopCount NXT.

##### Вычисления

Данные от инструмента TopCount переносили в программное обеспечение GraphPad Prism. Программное обеспечение проводило нелинейную регрессию (log(агонист) против ответа - переменный наклон (четыре параметра)). Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью программного обеспечения и переводили в пМ. Данные представлены в таблице 6.

## (b) Активация рецептора глюкагона

## Культивирование клеток и препарат

Клетки, используемые в этом анализе (клон pLJ6'-4-25), были клетками ВНК с ВНК570 в качестве исходной клеточной линии, экспрессирующей ген CRE-люциферазы (клон ВНК/KZ10-20-48), которую далее трансфицировали человеческим рецептором глюкагона (клон pLJ6' в векторе pHZ-1).

Клетки культивировали в 5% CO<sub>2</sub> в среде DMEM с 10% FBS, 1×GlutaMAX, 1 мг/мл G418, 240 нМ MTX (метотрексата) и 1% Pen/Strep (пенициллина/стрептомицина). Их аликвотировали и хранили в жидком азоте. Перед каждым анализом аликвоту отбирали и промывали три раза в PBS, а затем суспендировали в аналитической среде в нужной концентрации. В 96-луночных планшетах суспензию доводили до конечной концентрации 5×10<sup>4</sup> клеток/лунка.

## Материалы

В анализе использовали следующие химические реагенты: Pluronic F-68 (10%) (Gibco 2404), овальбумин (Sigma A5503), DMEM без фенолового красного (Gibco 11880-028), 1 М Hepes (Gibco 15630), Glutamax 100× (Gibco 35050) и Steadylite plus (PerkinElmer 6016757).

Аналитическая среда состояла из DMEM без фенолового красного, 10 мМ Hepes, 1× GlutaMAX, 2% овальбумин и 0,2% Pluronic F-68.

## Процедура

Стоки клеток размораживали на водяной бане при 37°C. Клетки промывали три раза в PBS. Клетки подсчитывали и доводили до 5×10<sup>4</sup> клеток/50 мкл (1×10<sup>5</sup> клеток/мл) в аналитической среде. В каждую лунку аналитического планшета переносили аликвоту клеток объемом 50 мкл.

Стоки анализируемых соединений и референсных соединений разводили до концентрации 0,2 мкМ в аналитической среде. Соединения разводили в 10 раз, получая следующие концентрации: 2×10<sup>-6</sup> М, 2×10<sup>-7</sup> М, 2×10<sup>-8</sup> М; 2×10<sup>-9</sup> М, 2×10<sup>-10</sup> М, 2×10<sup>-11</sup> М, 2×10<sup>-12</sup> М и 2×10<sup>-13</sup> М. Для каждого соединения также был включен пустой контроль со средой.

Аликвоту соединения или пустого контроля объемом 50 мкл переносили из планшета для разведения в аналитический планшет. Соединения анализировали в следующих финальных концентрациях: 1×10<sup>-6</sup> М, 1×10<sup>-7</sup> М, 1×10<sup>-8</sup> М; 1×10<sup>-9</sup> М, 1×10<sup>-10</sup> М, 1×10<sup>-11</sup> М и 1×10<sup>-12</sup> М и 1×10<sup>-13</sup> М.

Аналитический планшет инкубировали в течение 3 ч в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. Аналитический планшет извлекали из инкубатора и оставляли при комнатной температуре на 15 мин. В каждую лунку аналитического планшета добавляли аликвоту реагента Steadylite plus объемом 100 мкл (реагент является светочувствительным). Каждый аналитический планшет покрывали алюминиевой фольгой для защиты от света и встряхивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Каждый аналитический планшет считывали в приборе Perkin Elmer TopCount NXT.

## Вычисления

Данные от инструмента TopCount переносили в программное обеспечение GraphPad Prism. Программное обеспечение проводило нелинейную регрессию (log(агонист) против ответа - переменный наклон (четыре параметра)). Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью программного обеспечения и переводили в пМ. Данные представлены в таблице 6.

## Пример 75: Связывание рецептора GLP-1 и глюкагона

## (a) Связывание рецептора GLP-1

Целью этого анализа была проверка активности рецепторного связывания *in vitro* производных глюкагона согласно изобретению. Рецепторное связывание является мерой аффинности соединения с человеческим рецептором GLP-1.

#### Принцип

5 Рецепторное связывание каждого соединения с человеческим рецептором GLP-1 измеряли в вытесняющем анализе связывания. В этом типе анализа меченый лиганд (в данном случае  $^{125}\text{I}$ -GLP-1) связан с рецептором. Каждое производное добавляли в серии концентраций к выделенным мембранам, содержащим человеческий рецептор GLP-1, и контролировали вытеснение меченого лиганда. Рецепторное связывание  
10 определяли как концентрацию, при которой половина меченого лиганда вытеснялась из рецептора, значение  $\text{IC}_{50}$ .

Для того чтобы проанализировать связывание данных производных с альбумином, анализ может быть выполнен при очень низкой концентрации сывороточного альбумина (максимальная конечная концентрация в анализе 0,001%), а также в присутствии более  
15 высокой концентрации сывороточного альбумина (конечная анализируемая концентрация в анализе 2,0%). Повышение значения  $\text{IC}_{50}$  в присутствии сывороточного альбумина указывает на аффинность к сывороточному альбумину и является способом предсказать удлиненный фармакокинетический профиль анализируемого вещества на  
20 животных моделях.

#### Материалы

В анализе использовали следующие химические вещества: DMEM без фенолового красного (Gibco 11880-028), Pen/Strep (Invitrogen 15140-122), G418 (Invitrogen 10131-027), 1 М Hepes (Gibco 15630), EDTA (Invitrogen 15575-038), PBS (Invitrogen 14190-094), эмбриональная телячья сыворотка (Invitrogen 16140-071), EGTA,  $\text{MgCl}_2$  (Merck  
25 1.05832.1000), Tween 20 (Amresco 0850C335), SPA-частицы (частицы сцинтилляционного анализа сближения) (SPA-гранулы с агглютинидами зародышей пшеницы (wheat germ agglutinin, WGA), Perkin Elmer RPNQ0001), [ $^{125}\text{I}$ ]-GLP-1]-(7-36) $\text{NH}_2$  (получен самостоятельно), OptiPlate<sup>TM</sup>-96 (Perkin Elmer).

30 Буфер 1 состоял из 20 мМ Na-HEPES плюс 10 мМ EDTA, pH довели до 7,4.

Буфер 2 состоял из 20 мМ Na-HEPES плюс 0,1 мМ EDTA, pH довели до 7,4.

Аналитический буфер состоял из 50 мМ HEPES с добавлением 5 мМ EGTA, 5 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0,005% Tween 20, pH довели до 7,4.

#### Клеточная культура и мембранный препарат

35 Клетки, используемые в данном анализе (клон FCW467-12A), были клетками ВНК с ВНКТС13 в качестве исходной линии клеток. Клетки экспрессировали человеческий рецептор GLP-1.

Клетки выращивали при 5%  $\text{CO}_2$  в среде DMEM с 10% фетальной телячьей сывороткой, 1% Pen/Strep (пенициллин/стрептомицин) и 1,0 мг/мл селективного маркера  
40 G418. Для получения мембранного препарата клетки выращивали до конfluence примерно 80%. Клетки дважды промывали фосфатно-солевым буфером и собирали. Клетки осаждали путем короткого центрифугирования и клеточный осадок хранили на льду. Клеточный осадок гомогенизировали с помощью диспергатора ULTRA-THURAX в течение 20-30 сек в подходящем количестве буфера 1 (например, в 10 мл).  
45 Гомогенат центрифугировали в течение 15 мин. Осадок ресуспендировали (гомогенизировали) в 10 мл буфера 2 и центрифугировали. Этот этап повторяли еще раз. Полученный осадок ресуспендировали в буфере 2 и определяли концентрацию белка. Мембраны аликвотировали и хранили при температуре минус 80°C.



## Процедура

1. Для анализа рецепторного связывания в каждую лунку аналитического планшета вносили 50 мкл аналитического буфера.

2. Анализируемые соединения серийно разводили, получая следующие концентрации:  
5  $8 \times 10^{-7}$  М,  $8 \times 10^{-8}$  М,  $8 \times 10^{-9}$  М,  $8 \times 10^{-10}$  М,  $8 \times 10^{-11}$  М,  $8 \times 10^{-12}$  М и  $8 \times 10^{-13}$  М. В соответствующие лунки аналитического планшета вносили 25 мкл.

3. Аликвоты клеточных мембран размораживали и разводили до их рабочей концентрации. В каждую лунку аналитического планшета вносили 50 мкл.

4. Частицы WGA SPA суспендировали в аналитическом буфере в концентрации 20  
10 мг/мл. Непосредственно перед добавлением в аналитический планшет суспензию разводили до 10 мг/мл в аналитическом буфере. В каждую лунку аналитического планшета вносили 50 мкл.

5. Инкубацию начинали добавлением в каждую лунку аналитического планшета 25  
15 мкл 480 пМ раствора  $[^{125}\text{I}]\text{-GLP-1}-(7\text{-}36)\text{NH}_2$ . Аликвоту объемом 25 мкл сохраняли для измерения общего числа событий на лунку.

6. Аналитический планшет инкубировали в течение 2 ч при 30°C.

7. Аналитический планшет центрифугировали в течение 10 мин.

8. Аналитический планшет регистрировали на инструменте Perkin Elmer TopCount  
NXT.

## 20 Вычисления

Данные от инструмента TopCount переносили в программное обеспечение GraphPad Prism. Программное обеспечение усредняло значения повторов и рассчитывало нелинейную регрессию. Значения  $\text{IC}_{50}$  рассчитывали с помощью программного  
25 обеспечения и переводили в нМ. Данные представлены в таблице 6.

## 25 (b) Связывание рецептора глюкагона

Целью этого анализа была проверка активности рецепторного связывания (т.е. аффинности) *in vitro* производных глюкагона согласно изобретению. Активность рецепторного связывания является мерой аффинности соединения с человеческим рецептором глюкагона.

## 30 Принцип

Рецепторное связывание каждого соединения с человеческим рецептором глюкагона измеряли в вытесняющем анализе связывания. В этом типе анализа меченый лиганд (в данном случае  $^{125}\text{I}\text{-GLP-1}$ ) связан с рецептором. Каждое производное добавляли в  
35 серии концентраций к выделенным мембранам, содержащим человеческий рецептор глюкагона, и контролировали вытеснение меченого лиганда. Рецепторное связывание определяли как концентрацию, при которой половина меченого лиганда вытеснялась из рецептора, значение  $\text{IC}_{50}$ .

Для того чтобы проанализировать связывание производных с альбумином, анализ  
40 может быть выполнен при очень низкой концентрации сывороточного альбумина (максимальная конечная концентрация в анализе 0,001%), а также в присутствии более высокой концентрации сывороточного альбумина (конечная концентрация в анализе 0,2%). Повышение значения  $\text{IC}_{50}$  в присутствии сывороточного альбумина указывает на аффинность к сывороточному альбумину и является способом предсказать  
45 удлиненный фармакокинетический профиль анализируемого вещества на животных моделях.

## Материалы

В анализе были использованы следующие химические вещества: DMEM с Glutamax

(Gibco 61965-026), Pen/Strep (Invitrogen 15140-122), G418 (Invitrogen 10131-027), Versene (Gibco 15040), 1 M Hepes (Gibco 15630), PBS (Invitrogen 14190-094), эмбриональная телячья сыворотка (Invitrogen 16140-071),  $MgCl_2$  (Merck 1.05832.1000), EDTA (Invitrogen 15575-038),  $CaCl_2$  (Sigma, C5080), Tween 20 (Amresco 0850C335), овальбумин (Sigma A5503),

SPA-частицы (SPA-гранулы с агглютинидами зародышей пшеницы (WGA), Perkin Elmer RPNQ0001), [125I]-глюкагон (получен самостоятельно), OptiPlate™-96 (Packard 6005290).

НМЕ-буфер состоял из 25 мМ HEPES, 2 мМ  $MgCl_2$  и 1 мМ EDTA, pH доводили до 7,4. Аналитический буфер состоял из 50 мМ HEPES с добавлением 5 мМ  $MgCl_2$ , 1 мМ  $CaCl_2$ , 0,02% Tween 20 и 0,1% овальбумина, pH доводили до 7,4.

#### Клеточная культура и мембранный препарат

Клетки, используемые в данном анализе (клон ВНК hGCGR A3\*25), были клетками ВНК, стабильно трансфицированными экспрессионной плазмидой, содержащей кДНК, кодирующую человеческий рецептор глюкагона.

Клетки выращивали при 5%  $CO_2$  в DMEM с 10% фетальной телячьей сывороткой, 1% Pen/Strep (пенициллин/стрептомицин) и 1,0 мг/мл селективного маркера G418. Для получения мембранного препарата клетки выращивали до конfluence примерно 80%. Клетки дважды промывали фосфатно-солевым буфером и собирали. Клетки осаждали путем короткого центрифугирования и клеточный осадок хранили на льду. Клетки лизировали, добавляя примерно 5 мл НМЕ-буфера, перемешивали с помощью пипетки и мгновенно замораживали в жидком азоте. Быстро размораживали и добавляли НМЕ-буфер до 10 мл. Клеточный осадок гомогенизировали с помощью диспергатора ULTRA-THURAX в течение 20-30 сек. Гомогенат центрифугировали при 20000 g и 4°C в течение 10 мин. Осадок ресуспендировали (гомогенизировали) в 1-2 мл НМЕ-буфера. Определяли концентрацию белка. Мембраны аликвотировали, мгновенно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре минус 80°C.

#### Процедура

1. Для анализа рецепторного связывания в каждую лунку аналитического планшета вносили 50 мкл аналитического буфера.

2. Анализируемые соединения серийно разводили, получая следующие концентрации:  $8 \times 10^{-7}$  М,  $8 \times 10^{-8}$  М,  $8 \times 10^{-9}$  М,  $8 \times 10^{-10}$  М,  $8 \times 10^{-11}$  М,  $8 \times 10^{-12}$  М и  $8 \times 10^{-13}$  М. В соответствующие лунки аналитического планшета вносили 25 мкл.

3. Аликвоты клеточных мембран размораживали и разводили до их рабочей концентрации. В каждую лунку аналитического планшета вносили 50 мкл.

4. Частицы WGA SPA суспендировали в аналитическом буфере в концентрации 20 мг/мл. Непосредственно перед добавлением в аналитический планшет суспензию разводили до 10 мг/мл в аналитическом буфере. В каждую лунку аналитического планшета вносили 50 мкл.

5. Инкубацию начинали добавлением в каждую лунку аналитического планшета 25 мкл 480 пМ раствора [125I]-глюкагона. Аликвоту объемом 25 мкл сохраняли для измерения общего числа событий на лунку.

6. Аналитический планшет инкубировали в течение 2 ч при 25°C.

7. Аналитический планшет центрифугировали в течение 10 мин при 1500 об/мин.

8. Аналитический планшет регистрировали на инструменте Perkin Elmer TopCount NXT.

#### Вычисления

Данные от инструмента TopCount переносили в программное обеспечение GraphPad Prism. Программное обеспечение усредняло значения повторов и рассчитывало

нелинейную регрессию. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью программного обеспечения и переводили в нМ. Данные представлены в таблице 6.

Пример 76: Анализ образования фибрилл с тιοфлавином Т (ThT) для оценки физической стабильности пептидных составов

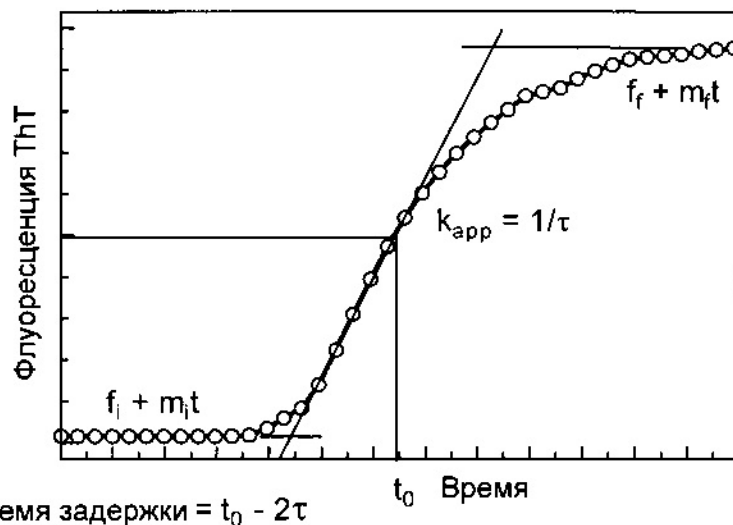
Цель данного анализа заключалась в оценке физической стабильности производных глюкогона данного изобретения в водных растворах.

Низкая физическая стабильность пептида может привести к формированию амилоидных фибрилл, которые наблюдаются как хорошо упорядоченные нитевидные макромолекулярные структуры в образце, в конечном итоге приводящие к образованию геля. Это традиционно оценивали при визуальном осмотре образца. Тем не менее, такой вид оценки является очень субъективным и зависит от наблюдателя. Таким образом, применение низкомолекулярного индикаторного зонда является гораздо более выгодным. Тιοфлавин Т (ThT) является таким зондом и имеет особый характер флуоресценции при связывании с фибриллами [Naiki et al. (1989) Anal. Bi°Соед. 177, 244-249; LeVine (1999) Methods. Enzymol. 309, 274-284].

Образование фибрилл с течением времени может быть описано сигмоидальной кривой со следующим выражением [Nielsen et al. (2001) Bi°Chemistry 40, 6036-6046]:

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

Здесь F является флуоресценцией ThT в момент времени t. Константа t<sub>0</sub> представляет собой время, необходимое для достижения 50% от максимальной флуоресценции. Двумя важными параметрами, описывающими образование фибрилл, являются период задержки, рассчитанный как t<sub>0</sub> - 2τ, и кажущаяся константа скорости к<sub>app</sub> 1/τ.



Формирование частично сложенного промежуточного продукта пептида предлагается в качестве общего механизма, инициирующего образование фибрилл. Некоторые из таких промежуточных продуктов образуют ядро, формируя матрицу, на которой другие промежуточные продукты могут собираться, и так формируются фибриллы. Период задержки соответствует интервалу, за который набирается критическая масса ядра, а кажущейся константой скорости является скорость, с которой формируется сама фибрилла.

Свежие образцы готовили перед каждым анализом. Каждый образец композиции описан в легендах. рН образца доводили до нужного значения с использованием

соответствующих количеств концентрированных растворов NaOH и HCl. Тиофлавин Т добавляли к образцам из стокового раствора в H<sub>2</sub>O до конечной концентрации 1 мкМ.

Аликвоты образцов объемом 200 мкл (250 мкМ производного/аналога глюкагона в 10 мМ HEPES-буфере, pH 7,5) помещали в 96-луночный микротитровальный планшет (Packard OptiPlate™-96, белый полистирол). Как правило, четыре или восемь копий каждого образца (соответствующих одному анализируемому условию) помещали в один столбец лунок. Планшет запечатывали с помощью Scotch Pad (Qiagen).

Инкубацию при заданной температуре, встряхивание и измерение высвобождения ThT-флуоресценции проводили в планшетном ридере Fluoroskan Ascent FL (Thermo Labsystems). Температуру доводили до 37°C и планшет инкубировали в условиях орбитального встряхивания со скоростью 960 об/мин и амплитудой 1 мм. Измерение флуоресценции проводили с использованием фильтра возбуждения 444 нм, а измерение излучения проводили с использованием фильтра 485 нм.

Каждый эксперимент начинали путем инкубации планшета при заданной температуре анализа в течение 10 мин. Планшет измеряли каждые 20 минут в течение нужного периода времени. Между всеми измерениями планшет встряхивали и нагревали, как было описано.

После завершения ThT-анализа четыре или восемь копий каждого образца собирали и центрифугировали со скоростью 20000 об/мин в течение 30 минут при 18°C. Супернатант фильтровали через фильтр с размером пор 0,22 мкм и аликвоты переносили во флакон для ВЭЖХ.

Концентрацию пептида в исходном образце и профильтрованном супернатанте определяли путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием соответствующего стандарта в качестве референса. Процентную долю концентрации профильтрованного образца от концентрации в исходном образце представляли как выход.

Точки измерения сохраняли в формате Microsoft Excel для дальнейшей обработки и строили кривую с помощью GraphPad Prism. Фоновое излучение от ThT в отсутствие фибрилл было незначительным. Точки данных, как правило, составляют среднее от четырех или восьми образцов.

Данные могут быть установлены по уравнению (1). Тем не менее, период задержки до образования фибрилл можно оценить путем визуального осмотра кривой, определяя момент времени, в который ThT-флуоресценция значительно превышает фоновый уровень. Данные, показанные в таблице 6, значительно подтверждают улучшенную физическую стабильность соединений согласно данному изобретению.

Пример 77: Анализ *in vivo* у мышей с ожирением, индуцированным диетой (DIO)

Целью этого эксперимента было изучение влияния совместных агонистов рецепторов глюкагона-GLP-1 из примера 8 и примера 12 на массу тела и уровень глюкозы в крови *in vivo* у DIO-мышей. Лираглутид (аналог человеческого GLP-1, поставляемый Novo Nordisk A/S под торговой маркой Victoza™) был включен для сравнения.

Самцов мышей c57bl/6J, полученных от Jackson Lab (США), кормили едой с высоким содержанием жира (Research Diets D12451, 45% ккал жира), чтобы получить приблизительно 50% избыточный вес по сравнению с контрольными мышами такого же возраста, находящимися на постной диете. DIO-мыши характеризуются нормогликемией, резистентностью к инсулину и ожирением. DIO-мышей с массой тела примерно 40 г выделяли в группы по 8 животных, чтобы получить сравнимое соотношение массы тела и жировых отложений между группами.

Совместные агонисты, т.е. производные глюкагона, растворяли в 50 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.

145 mM NaCl од 0.05% Tween 80, pH 7.4, а лираглутид разводили из ручки Victoza™ на 6 мг/мл в DPBS-буфере (Invitrogen), содержащем 0,5% крысиного сывороточного альбумина. Животные, получавшие носитель, получали 50 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 145 mM NaCl, 0,05% Tween 80, pH 7,4. Соединения и носитель вводили (1 мл/кг) в течение 5 недель подкожно один раз в день непосредственно перед выключением света. Первую половину исследуемых совместных агонистов вводили в дозе 5 нмоль/кг, а вторую половину исследуемых совместных агонистов вводили в дозе 10 нмоль/кг. Для сравнения был включен лираглутид в дозе 100 нмоль/кг, который вводили также подкожно один раз в день. Массу тела контролировали перед введением дозы ежедневно в течение всего периода дозирования. Уровни глюкозы в крови измеряли не натощак в день начала введения доз и еженедельно в течение периода дозирования перед введением дозы. Кровь для измерения уровня глюкозы брали из капилляра на кончике хвоста и измеряли уровень глюкозы в крови с помощью анализатора глюкозы (Biosen 5040), основанного на глюкозооксидазной методике.

Снижение массы тела/масса тела в конце 5-недельного периода лечения и площадь под кривой глюкозы в крови за 5-недельный период лечения приведены в таблицах ниже.

**Таблица 1**

**Нормализованная масса тела в течение 5 недель лечения**

| Соединение | Процент массы тела от исходной на 5 неделе (среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD)) | Масса тела       |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Носитель   | 103% $\pm$ 2%                                                                          | 42 г $\pm$ 4 г   |
| Лираглутид | 87% $\pm$ 4%                                                                           | 36 г $\pm$ 5 г*  |
| Пример 8   | 88% $\pm$ 8%                                                                           | 36 г $\pm$ 5 г*  |
| Пример 12  | 75% $\pm$ 8%                                                                           | 31 г $\pm$ 2 г** |

\*p менее 0,05; \*\*p менее 0,001 в сравнении с носителем, однофакторный ANOVA, апостериорный тест Бонферони

Таблица 2

Площадь под кривой глюкозы в крови, измеренной за 5-недельный период  
лечения

| Соединение | AUC BG <sub>(неделя 1-5)</sub> (среднее $\pm$ SD) |
|------------|---------------------------------------------------|
| Носитель   | 243 мМ * день $\pm$ 16 мМ * день                  |
| Лираглутид | 208 мМ * день $\pm$ 10 мМ * день***               |
| Пример 8   | 187 мМ * день $\pm$ 11 мМ * день***               |
| Пример 12  | 206 мМ * день $\pm$ 16 мМ * день***               |

\*\*\*р менее 0,001 в сравнении с носителем, однофакторный ANOVA,  
апостериорный тест Бонферони

Результаты, приведенные в таблицах 1 и 2, показывают, что производные-совместные агонисты рецепторов глюкагона-GLP-I согласно изобретению являются биологически активными in vivo с эффективным снижением массы тела, которое для соединения из примера 12 имеет тенденцию превышать эффект лираглутида в одиночку, в то время как уровень глюкозы в крови остается выше чем у животных, получавших носитель, и наравне с животными, получавшими лираглутид.

Пример 78: Фармакокинетический профиль у мышей

Цель этого анализа заключалась в оценке фармакокинетических профилей производных глюкагона согласно изобретению у мышей.

Фармакокинетический профиль совместных агонистов глюкагона-GLPI анализировали на нормальных самцах мышей C57/B16 (масса тела: примерно 30 г) в формате рассеянной выборки, например, с тремя мышами, представленными в каждый момент времени (например: t составляет 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 10, 24, 30 и 48 часов). Соединение вводили в виде однократной подкожной дозы 10 нмоль/кг в момент времени t составляет 0.

Уровни соединений совместных агонистов глюкагона-GLPI в плазме определяли с помощью ELISA/LOCI-анализа (см. пример 80 в данном документе).

Фармакокинетические расчеты, такие как период полужизни соединения ( $T_{1/2}$ ), максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) и время до максимальной концентрации ( $T_{max}$ ), определяли с помощью программного обеспечения на базе PC, Phoenix (WinNonLin версии 6.3 от Pharsight, Certara).

Результаты явно подтвердили пролонгированный эффект совместных агонистов глюкагона-GLPI согласно данному изобретению.

**Таблица 3**

**Средний период полужизни ( $T_{1/2}$ ), максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) и время до максимальной концентрации ( $T_{\max}$ )**

| Соединение | $T_{1/2}$ (часы) | $C_{\max}$ (пМ) | $T_{\max}$ (часы) |
|------------|------------------|-----------------|-------------------|
| Пример 8   | 23               | 45,000          | 3                 |
| Пример 12  | 14               | 24,400          | 3                 |

Пример 79: Оценка химической стабильности

Цель этого анализа заключалась в оценке химической стабильности производных глюкогона согласно данному изобретению в водных растворах.

Химическая стабильность производных или аналогов глюкогона исследовали путем RP-СВЭЖХ-разделения и УФ-детекции. Лиофилизированные образцы растворяли в 8 mM фосфатном буфере с pH 8,6, затем доводили pH до 7,3 с помощью HCl до конечной концентрации 333 мкМ. Образцы инкубировали в течение 14 дней при 5°C и 37°C, а затем анализировали путем RP-СВЭЖХ. Чистоту определяли как процент площади основного пика по отношению к общей площади всех интегрированных пиков на каждой хроматограмме. Потерю чистоты через 14 дней при 37°C определяли как разность между чистотой образца, инкубированного при 5°C, и чистотой образца, инкубированного при 37°C, разделенную на чистоту образца, инкубированного в течение 14 дней при 5°C.

Анализ RP-СВЭЖХ проводили с использованием колонки Waters ВЕН 130 2,1 мм × 150 мм, 1,7 мкм, работающей при температуре 50°C и скорости потока 0,4 мл/мин, с использованием системы подвижной фазы, состоящей из А: 0,05% TFA в MQ-воде, В: 0,05% TFA в ацетонитриле. УФ-детектирование проводили при длине волны 215 нм. Типичный профиль градиента, используемый для большинства образцов, показан ниже.

**Таблица 4**

**Типичный профиль градиента, используемый для анализа RP-СВЭЖХ**

| Время (мин) | %В |
|-------------|----|
| Введение    | 20 |
| 30          | 60 |
| 31          | 99 |
| 37          | 99 |
| 39          | 20 |
| 40          | 20 |
| 45          | 20 |

Для некоторых отдельных производных или аналогов, элюирующихся при

существенно отличающемся времени удерживания по сравнению с большинством аналогов или производных, были сделаны некоторые корректировки профиля градиента, чтобы лучше провести сравнение чистоты между образцами. Данные подтвердили улучшенную химическую стабильность производных глюкагона согласно данному изобретению.

Таблица 5

Химическая стабильность совместных агонистов рецепторов GLP-

1/глюкагона

10

15

20

25

30

35

40

45



Данные показывают потерю чистоты в процентах (%) через 14 дней при 37°C

| Соединение | Потеря чистоты;<br>14 дней при 37°C |
|------------|-------------------------------------|
| Пример 8   | 9                                   |
| Пример 12  | 8                                   |
| Пример 16  | 3                                   |
| Пример 22  | 1                                   |
| Пример 23  | 2                                   |
| Пример 25  | 1                                   |
| Пример 26  | 2                                   |
| Пример 27  | 5                                   |
| Пример 34  | 5                                   |
| Пример 36  | 2                                   |
| Пример 38  | 2                                   |
| Пример 39  | 3                                   |
| Пример 40  | 2                                   |
| Пример 41  | 1                                   |
| Пример 42  | 3                                   |
| Пример 43  | 2                                   |
| Пример 44  | 2                                   |
| Пример 45  | 3                                   |
| Пример 46  | 1                                   |
| Пример 47  | 3                                   |
| Пример 48  | 2                                   |
| Пример 49  | 2                                   |
| Пример 51  | 3                                   |
| Пример 54  | 1                                   |
| Пример 55  | 2                                   |
| Пример 57  | 1                                   |
| Пример 58  | 2                                   |
| Пример 60  | 4                                   |
| Пример 56  | 4                                   |
| Пример 62  | 2                                   |
| Пример 63  | 1                                   |

|           |   |
|-----------|---|
| Пример 65 | 3 |
| Пример 66 | 2 |
| Пример 68 | 3 |
| Пример 67 | 4 |
| Пример 69 | 2 |
| Пример 70 | 2 |

Пример 80: ELISA/LOCI-анализ для определения пептидов в плазме крови

Цель этого анализа заключалась в определении содержания совместных агонистов рецепторов глюкагона/GLPI в плазме крови.

В образцах анализировали уровни пептидов с использованием иммунологического анализа люминесценции кислородных каналов (LOCI, Luminescence Oxygen Channeling Immunoassay). Донорные гранулы были покрыты стрептавидином. Аакцепторные гранулы были конъюгированы с моноклональным антителом, специфическим для gGlu в линкере (NN454-1F31), тогда как второе моноклональное антитело (1F120), специфичное для глюкагона, было биотинилированным. Три реагента объединялись с анализируемым веществом и формировали иммунокомплекс с двумя сайтами. При облучении комплекса из донорных гранул высвобождались атомы синглетного кислорода. Они направлялись в акцепторные гранулы и вызывали хемилюминесценцию, которую измеряли на планшетном ридере Envision. Количество света было пропорционально концентрации пептида.

В лунки 384-луночных LOCI-планшетов вносили 1 мкл образца/калибратора/контроля, а затем 15 мкл смеси акцепторных гранул, покрытых антителами (0,5 мкг/лунка) и биотинилированного антитела. Планшеты инкубировали в течение ночи при 21-22°C. После инкубации в каждую лунку вносили 30 мкл покрытых стрептавидином донорных гранул (2 мкг/лунку) и инкубировали в течение 30 минут при 21-22°C. Планшеты считывали в планшетном ридере Envision при 21-22°C с помощью фильтра, имеющего ширину полосы от 520 до 645 нм после возбуждения лазером 680 нм. Общее время измерения на лунку составляло 210 мс, включая время возбуждения 70 мс.

В следующей таблице приведены данные о производных глюкагона данного изобретения, полученные, как описано в приведенных выше примерах.

Таблица 6

Значения  $EC_{50}$  (анализ, описанный в примере 74 в данном документе) и  $IC_{50}$  (анализ, описанный в примере 75 в данном документе) для совместных агонистов рецепторов GLP-1/глюкагона и данные о физической стабильности (анализ, описанный в примере 76 в данном документе)

| Соединение из примера NO | $EC_{50}$<br>GLP-1R<br>[пМ]<br>(пример 74) | $EC_{50}$<br>GlucR<br>[пМ]<br>(пример 74) | $IC_{50}$<br>GLP-1R<br>[нМ]<br>(пример 75) | $IC_{50}$<br>GlucR<br>[нМ]<br>(пример 75) | Время задержки в анализе с ThT (пример 76) | Восстановление в анализе с ThT (пример 76) |
|--------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1                        | 8,0                                        | 54,0                                      |                                            |                                           | 45,0                                       | 100,0                                      |
| 2                        | 44,0                                       | 97,0                                      |                                            |                                           | 7,0                                        | 2,0                                        |
| 3                        | 6,0                                        | 60,0                                      |                                            |                                           | 45,0                                       | 100,0                                      |
| 4                        | 4,0                                        | 16,0                                      |                                            |                                           | 45,0                                       | 100,0                                      |
| 5                        | 5,0                                        | 109,0                                     |                                            |                                           | 45,0                                       | 100,0                                      |
| 6                        | 20,0                                       | 1210,0                                    |                                            |                                           | 45,0                                       | 100,0                                      |
| 7                        |                                            |                                           | 2,4                                        | 1,1                                       | 45,0                                       | 100,0                                      |
| 8                        | 29,6                                       | 1128,1                                    | 1,1                                        | 6,7                                       | 45,0                                       | 98,0                                       |
| 9                        | 3,2                                        | 698,9                                     | ,2                                         | 380,8                                     | 8,0                                        | 45,0                                       |
| 10                       | 9,2                                        | 42,3                                      | ,5                                         | 1,2                                       | 7,0                                        | 11,0                                       |
| 11                       | 15,0                                       | 672,0                                     |                                            |                                           |                                            |                                            |
| 12                       | 14,7                                       | 104,0                                     | ,5                                         | 7,0                                       | 45,0                                       | 100,0                                      |
| 13                       | 6,0                                        | 1430,0                                    |                                            |                                           |                                            |                                            |
| 14                       | 28,0                                       | 599,0                                     |                                            |                                           |                                            |                                            |
| 15                       | 20,0                                       | 190,0                                     |                                            |                                           |                                            |                                            |
| 16                       | 5,8                                        | 113,1                                     | ,2                                         | 3,9                                       | 45,0                                       | 100,0                                      |
| 17                       |                                            |                                           | ,2                                         | 53,0                                      | 45,0                                       | 92,6                                       |
| 18                       | 2,3                                        | 220,3                                     | ,1                                         | 11,0                                      | 45,0                                       | 103,3                                      |
| 19                       | 4,7                                        | 39,9                                      | ,9                                         | 8,5                                       | 6,7                                        | 5,0                                        |
| 20                       | 4,4                                        | 62,4                                      | ,4                                         | 6,7                                       | 6,0                                        | 5,0                                        |
| 21                       | 2,7                                        | 240,3                                     | ,3                                         | 51,0                                      | 18,0                                       | 33,0                                       |
| 22                       | 11,8                                       | 87,1                                      | ,2                                         | 7,1                                       | 45,0                                       | 100,0                                      |

| Соединение из<br>примера NO | EC <sub>50</sub><br>GLP-1R<br>[нМ]<br>(пример<br>74) | EC <sub>50</sub><br>GlucR<br>[нМ]<br>(пример<br>74) | IC <sub>50</sub><br>GLP-1R<br>[нМ]<br>(пример<br>75) | IC <sub>50</sub><br>GlucR<br>[нМ]<br>(пример<br>75) | Время<br>задержки<br>в анализе<br>с ThT<br>(пример<br>76) | Восстановление в<br>анализе с ThT<br>(пример 76) |
|-----------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 23                          | 22,1                                                 | 77,3                                                | ,3                                                   | 6,4                                                 | 45,0                                                      | 104,0                                            |
| 24                          | 11,9                                                 | 506,3                                               | ,2                                                   | 61,0                                                | 28,0                                                      | 105,0                                            |
| 25                          | 5,7                                                  | 44,7                                                | ,2                                                   | 5,1                                                 | 45,0                                                      | 104,0                                            |
| 26                          | 9,0                                                  | 8,7                                                 | ,5                                                   | 4,0                                                 | 45,0                                                      | 100,0                                            |
| 27                          | 4,1                                                  | 1,7                                                 | ,9                                                   | ,7                                                  | 42,0                                                      | 98,0                                             |
| 28                          | 29,5                                                 | 1328,0                                              | 1,6                                                  | 148,0                                               |                                                           |                                                  |
| 39                          | 26,6                                                 | 58,8                                                | 1,4                                                  | 5,9                                                 | 33,0                                                      | 77,0                                             |
| 30                          | 35,7                                                 | 4,8                                                 | 1,4                                                  | ,5                                                  | 45,0                                                      | 100                                              |
| 31                          | 19,5                                                 | 2,9                                                 | 1,5                                                  | ,8                                                  | 45,0                                                      | 100                                              |
| 32                          | 32,7                                                 | 6,8                                                 | 3,9                                                  | 1,9                                                 | 45,0                                                      | 100                                              |
| 33                          | 14,6                                                 | 3,6                                                 | ,6                                                   | 2,0                                                 | 45                                                        | 100                                              |
| 34                          | 14,7                                                 | 2,9                                                 | ,2                                                   | ,2                                                  | 45                                                        | 100                                              |
| 35                          | 3,0                                                  | 1,0                                                 | 2,6                                                  | ,7                                                  | 45                                                        | 119                                              |
| 36                          | 2,0                                                  | 4,0                                                 | ,2                                                   | ,6                                                  | 45                                                        | 131                                              |
| 37                          | 4,0                                                  | 2,0                                                 | ,2                                                   | ,1                                                  | 45                                                        | 50                                               |
| 38                          | 13,0                                                 | 24,0                                                | 1,2                                                  | 29,4                                                | 45                                                        | 99                                               |
| 39                          | 4,0                                                  | 12,0                                                | ,3                                                   | 5,6                                                 | 45                                                        | 98                                               |
| 40                          | 4,0                                                  | 136,0                                               | ,4                                                   | 37,7                                                | 40                                                        | 96                                               |
| 41                          | 7,0                                                  | 29,0                                                | ,3                                                   | 1,2                                                 | 45                                                        | 100                                              |
| 42                          | 3,0                                                  | 32,0                                                | ,3                                                   | 38,2                                                | 45                                                        | 100                                              |
| 43                          | 5,0                                                  | 2,0                                                 | ,3                                                   | 5,6                                                 | 45                                                        | 105                                              |
| 44                          | 3,0                                                  | 10,0                                                | ,3                                                   | 7,2                                                 | 45                                                        | 105                                              |
| 45                          | 18,0                                                 | 6,0                                                 | ,4                                                   | 4,5                                                 | 45                                                        | 105                                              |
| 46                          | 21,0                                                 | 16,0                                                | 1,1                                                  | 8,5                                                 | 45                                                        | 105                                              |
| 47                          | 17,0                                                 | 5,0                                                 | ,2                                                   | 1,5                                                 | 45                                                        | 105                                              |
| 48                          | 44,0                                                 | 8,0                                                 | ,2                                                   | 3,1                                                 | 45                                                        | 105                                              |
| 49                          | 17,0                                                 | 4,0                                                 | ,4                                                   | 1,7                                                 | 45                                                        | 104                                              |

| Соединение из<br>примера NO | EC <sub>50</sub><br>GLP-1R<br>[нМ]<br>(пример<br>74) | EC <sub>50</sub><br>GlucR<br>[нМ]<br>(пример<br>74) | IC <sub>50</sub><br>GLP-1R<br>[нМ]<br>(пример<br>75) | IC <sub>50</sub><br>GlucR<br>[нМ]<br>(пример<br>75) | Время<br>задержки<br>в анализе<br>с ThT<br>(пример<br>76) | Восстановление в<br>анализе с ThT<br>(пример 76) |
|-----------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 50                          | 11,0                                                 | 280,0                                               | 2,2                                                  | 26,2                                                | 28                                                        | 80                                               |
| 51                          | 6,0                                                  | 4,0                                                 | ,7                                                   | 1,4                                                 | 45                                                        | 104                                              |
| 52                          | 4,0                                                  | 16,0                                                | ,2                                                   |                                                     | 45                                                        | 88                                               |
| 53                          | 11,0                                                 | 7,0                                                 | 1,9                                                  |                                                     | 45                                                        | 100                                              |
| 54                          | 2,7                                                  | 12,7                                                | ,2                                                   | 1,7                                                 | 45                                                        | 100                                              |
| 55                          | 27,0                                                 | 30,5                                                | 1,1                                                  | 18,4                                                | 45                                                        | 100                                              |
| 56                          | 5,3                                                  | 6,3                                                 | ,3                                                   | 2,1                                                 | 45                                                        | 100                                              |
| 57                          | 3,0                                                  | 129,0                                               | ,2                                                   | 19,0                                                | 45                                                        | 100                                              |
| 58                          | 4,3                                                  | 11,3                                                | ,2                                                   | 2,6                                                 | 45                                                        | 100                                              |
| 59                          | 4,0                                                  | 17,0                                                | ,2                                                   | 1,4                                                 | 12                                                        | 9                                                |
| 60                          | 6,0                                                  | 54,0                                                | ,2                                                   | 4,0                                                 | 45                                                        | 100                                              |
| 61                          | 6,0                                                  | 11,0                                                | ,3                                                   | 1,8                                                 | 20                                                        | 27                                               |
| 62                          | 8,0                                                  | 10,0                                                | ,2                                                   | 3,9                                                 | 45                                                        | 100                                              |
| 63                          | 7,0                                                  | 24,0                                                | ,8                                                   | 7,7                                                 | 45                                                        | 100                                              |
| 64                          | 3,0                                                  | 20,0                                                | ,9                                                   | 5,5                                                 | 19                                                        | 27                                               |
| 65                          | 6,0                                                  | 44,0                                                | ,5                                                   | 17,0                                                | 45                                                        | 100                                              |
| 66                          | 5,0                                                  | 47,0                                                | ,6                                                   | 10,4                                                | 45                                                        | 104                                              |
| 67                          | 4,0                                                  | 10,0                                                | ,3                                                   | 1,5                                                 | 45                                                        | 100                                              |
| 68                          | 7,0                                                  | 5,0                                                 | ,3                                                   | ,6                                                  | 45                                                        | 100                                              |
| 69                          | 7,0                                                  | 68,0                                                | 0,2                                                  | 9,5                                                 | 45                                                        | 105                                              |
| 70                          | 1,5                                                  | 30,0                                                | 0,2                                                  | 3,2                                                 | 45                                                        | 106                                              |
| 71                          | 4,0                                                  | 17,0                                                | 0,7                                                  | 5,7                                                 | 45                                                        | 100                                              |
| 72                          | 3,0                                                  | 57,0                                                | 0,5                                                  | 11,3                                                | 31                                                        | 98                                               |
| 73                          | 5,0                                                  | 49,0                                                | 1,5                                                  | 16,2                                                | 22                                                        | 88                                               |

Хотя некоторые детали изобретения были проиллюстрированы и описаны в данном документе, специалисты в данной области будут осуществлять многие модификации, замены, изменения и эквиваленты. Поэтому следует понимать, что прилагаемая формула изобретения предназначена для охвата всех таких модификаций и изменений, которые попадают под истинный объем данного изобретения.

## (57) Формула изобретения

1. Производное глюкагона, являющееся агонистом рецептора глюкагона и агонистом рецептора GLP-1, содержащее аминокислотную последовательность формулы I

5 His- $X_2$ - $X_3$ -Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp- $X_{10}$ -Ser- $X_{12}$ -Tyr-Leu- $X_{15}$ - $X_{16}$ - $X_{17}$ - $X_{18}$ -Ala- $X_{20}$ -

$X_{21}$ -Phe-Val- $X_{24}$ -Trp-Leu- $X_{27}$ - $X_{28}$ - $X_{29}$ - $X_{30}$  [I],

где  $X_2$  представляет собой Aib, Acb или Asp;g;

$X_3$  представляет собой Gln или His;

10  $X_{10}$  представляет собой Leu;

$X_{12}$  представляет собой Lys или Arg;

$X_{15}$  представляет собой Asp или Glu;

$X_{16}$  представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib, Ile, Val или Lys;

15  $X_{17}$  представляет собой Arg или Lys;

$X_{18}$  представляет собой Arg, Ala или Lys;

$X_{20}$  представляет собой Gln, Arg, Glu, Aib или Lys;

$X_{21}$  представляет собой Asp, Glu, Ser или Lys;

20  $X_{24}$  представляет собой Gln, Ala, Arg, Glu, Aib или Lys;

$X_{27}$  представляет собой Met, Leu или Val;

$X_{28}$  представляет собой Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys;

$X_{29}$  представляет собой Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys;

25  $X_{30}$  представляет собой Lys или  $X_{30}$  отсутствует;

где аминокислотная последовательность содержит остаток лизина в одной или более чем одной из позиций 12, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 и/или 30; и

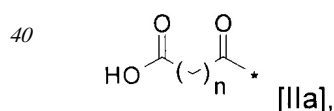
где указанное производное глюкагона содержит заместитель, содержащий липофильную группировку и по меньшей мере три отрицательно заряженных группировки, где одна из указанных отрицательно заряженных группировок расположена дистально относительно указанной липофильной группировки и где указанный заместитель присоединен к эпсилон-позиции остатка лизина в одной из аминокислотных позиций 16, 17, 18, 20, 21, 24, 28, 29 или 30; и

35 где указанное производное глюкагона является С-концевым амидом, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

2. Производное глюкагона по п. 1, где указанный заместитель имеет формулу II

$Z_1$ - $Z_2$ - $Z_3$ - $Z_4$ - $Z_5$ - $Z_6$ - $Z_7$ - $Z_8$ - $Z_9$ - $Z_{10}$  [II],

где  $Z_1$  представляет собой структуру согласно формуле IIa



где n в формуле IIa составляет от 6 до 20, а символ \* представляет собой точку присоединения к азоту соседней группы и где  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$ ,  $Z_5$ ,  $Z_6$ ,  $Z_7$ ,  $Z_8$ ,  $Z_9$ ,  $Z_{10}$  по

45 отдельности представлены следующими аминокислотами: Glu,  $\gamma$ Glu, Gly, Ser, Ala, Thr, Ado или отсутствуют,

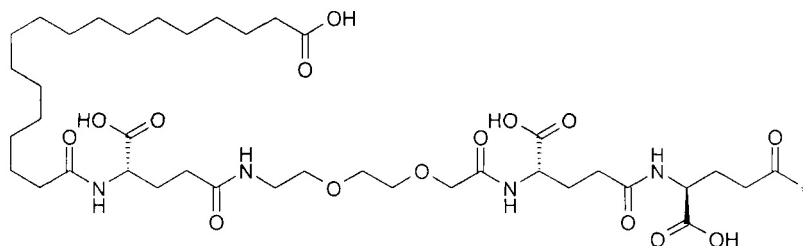
где по меньшей мере присутствуют два из остатков  $Z_2$ - $Z_{10}$ ,

где указанный заместитель присоединен к эпсилон-позиции Lys формулы I и где

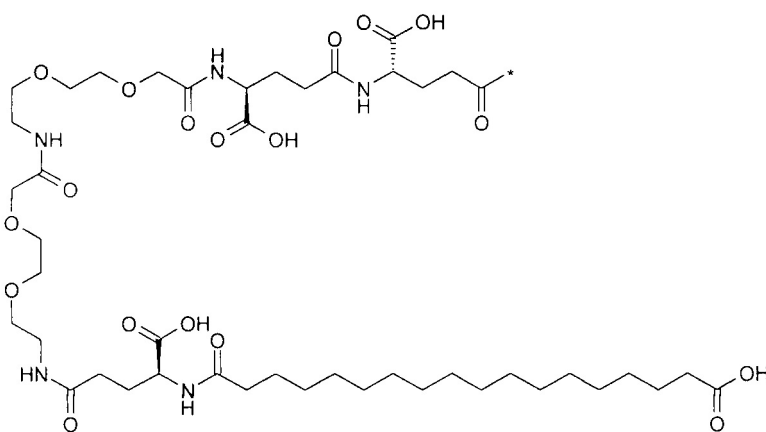
Z<sub>1</sub>-Z<sub>2</sub>-Z<sub>3</sub>-Z<sub>4</sub>-Z<sub>5</sub>-Z<sub>6</sub>-Z<sub>7</sub>-Z<sub>8</sub>-Z<sub>9</sub>-Z<sub>10</sub> вместе содержат по меньшей мере три отрицательных заряда.

3. Производное глюкагона по п. 1, где указанное производное глюкагона содержит от 3 до 15 модификаций аминокислотных остатков, таких как замены или добавления, по сравнению с глюкагоном (SEQ ID NO 1).

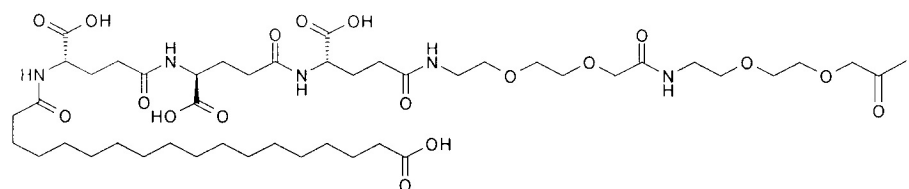
4. Производное глюкагона по п. 1, где указанный заместитель представляет собой структуру согласно любой из следующих девяти формул (Соед. А-Соед. I), где символ \* показывает точку присоединения к атому азота в эпсилон-позиции остатка Lys формулы I:



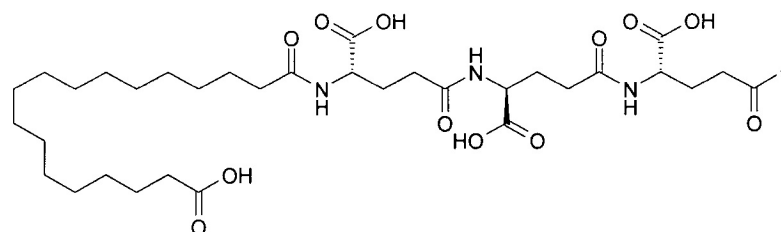
(Соед. А);



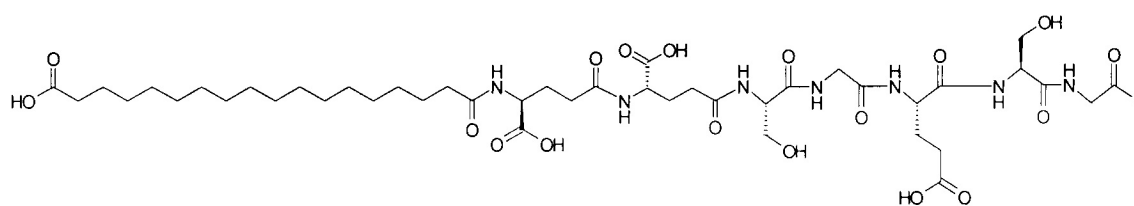
(Соед. В);



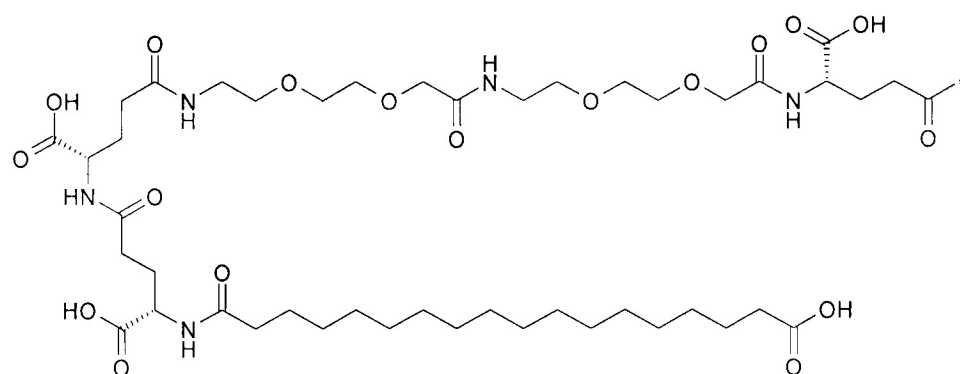
(Соед. C);



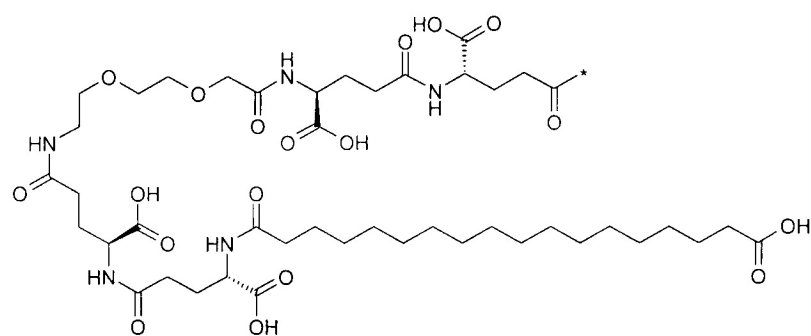
(Соед. D);



(Соед. E);

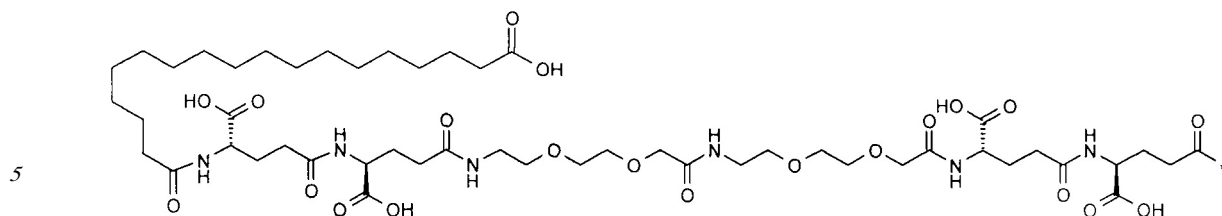


(Соед. F);

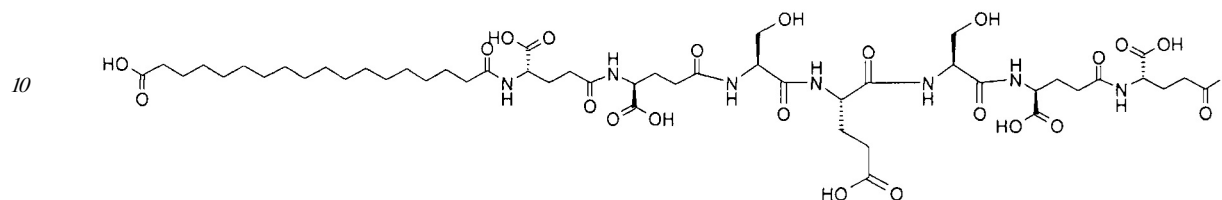


(Соед. G);





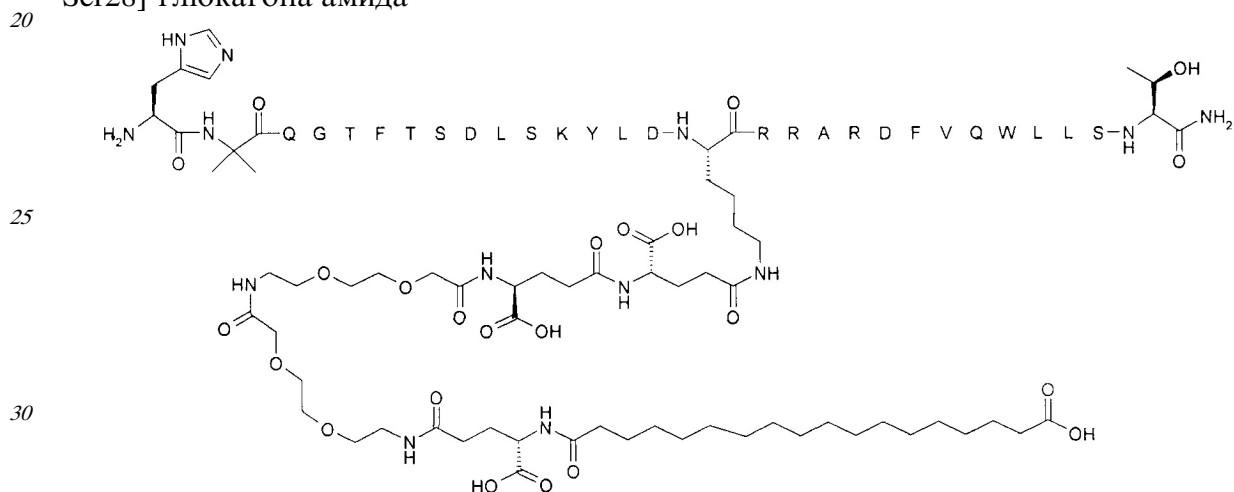
(Соед. H); и



(Соед. I).

15 5. Производное глюкагона по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

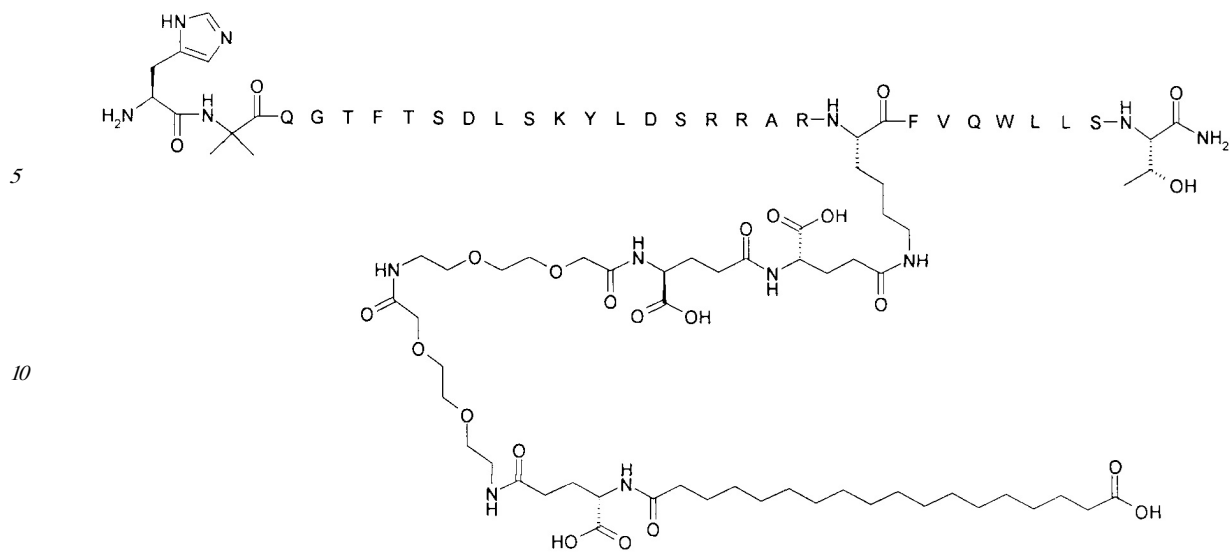
$N^{\epsilon 16}$ -(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Lys16, Arg20, Leu27, Ser28]-глюкагона амида



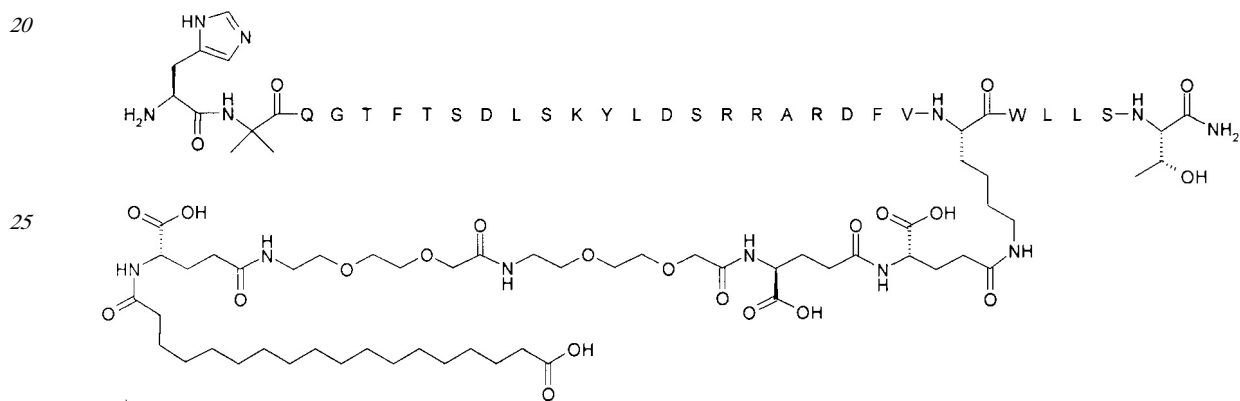
$N^{\epsilon 21}$ -(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Arg20, Lys21, Leu27, Ser28]-глюкагона амида

40

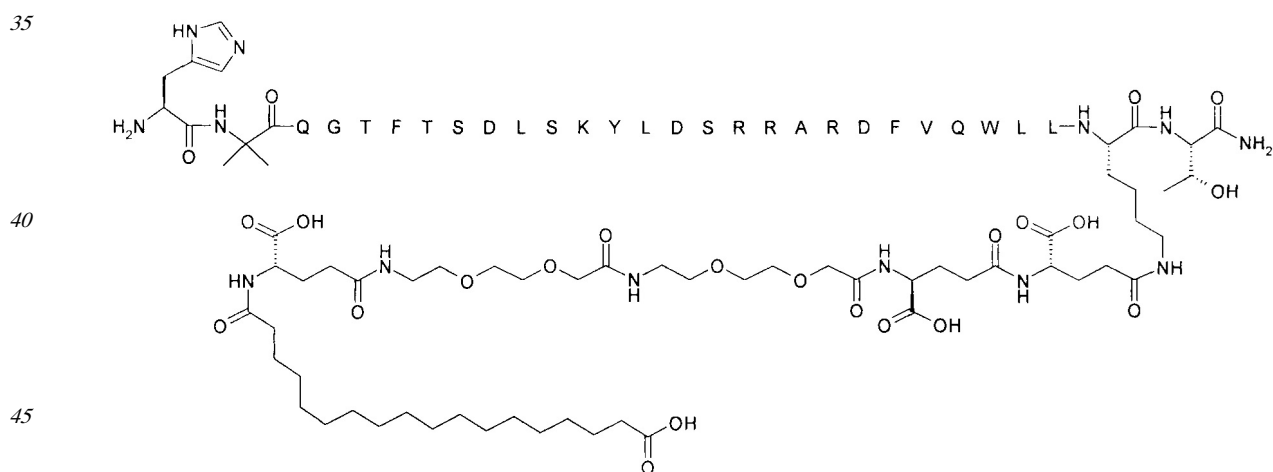
45

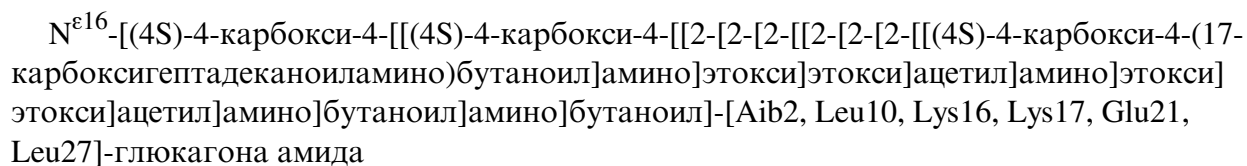
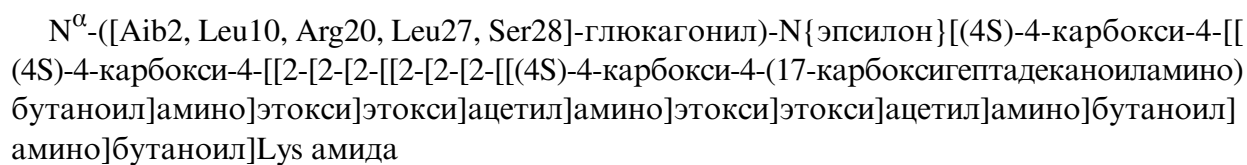


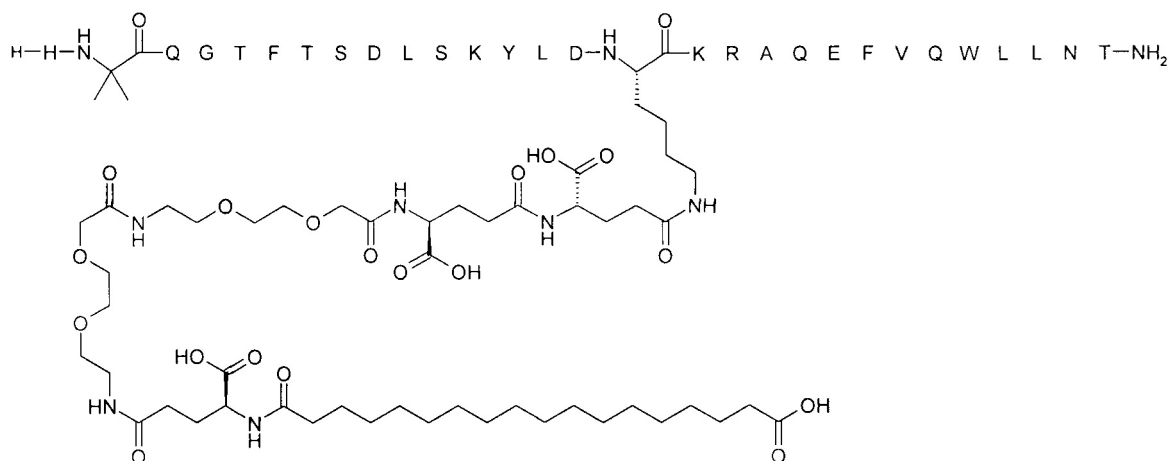
$N^{\varepsilon 24}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Arg20, Lys24, Leu27, Ser28]-глюкагона амида



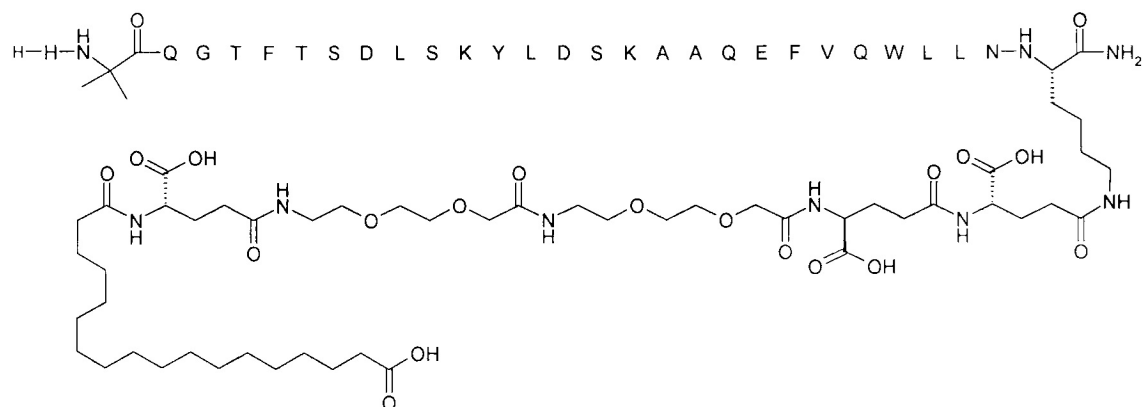
$N^{ε28}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Arg20, Leu27, Lys28]-глюкагона амида


$$\text{N}^{\varepsilon 29} \text{--}[(4\text{S})\text{--}4\text{--}\text{карбоксити-}4\text{--}[(4\text{S})\text{--}4\text{--}\text{карбоксити-}4\text{--}[[2\text{--}2\text{--}2\text{--}[[2\text{--}2\text{--}2\text{--}[[2\text{--}2\text{--}2\text{--}[(4\text{S})\text{--}4\text{--}\text{карбоксити-}4\text{--}(17\text{--}$$

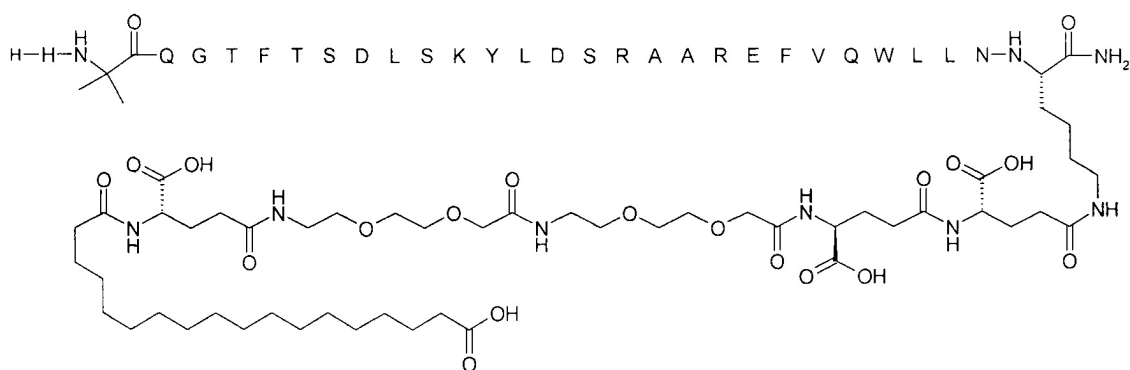




15 N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Lys17, Ala18, Glu21, Leu27, Lys29]-глюкагона амида



30 N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Ala18, Arg20, Glu21, Leu27, Lys29]-глюкагона амида

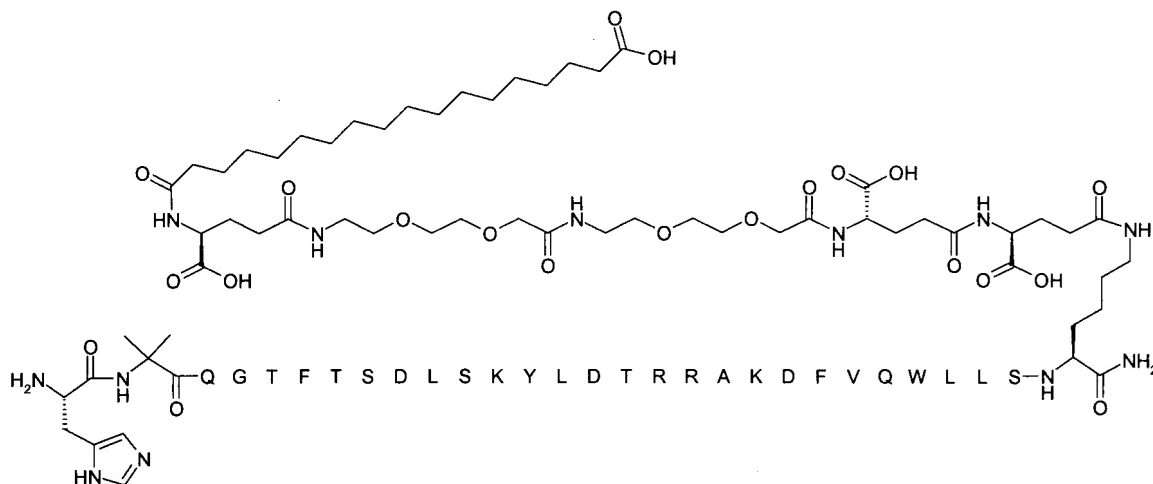


45 N<sup>ε16</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Lys16, Arg20, Glu21, Leu27]-глюкагона амида



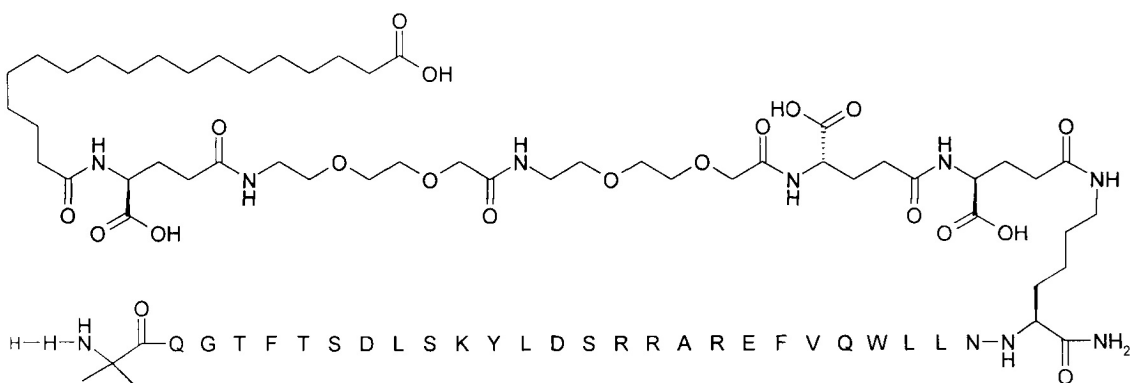
15

20



30

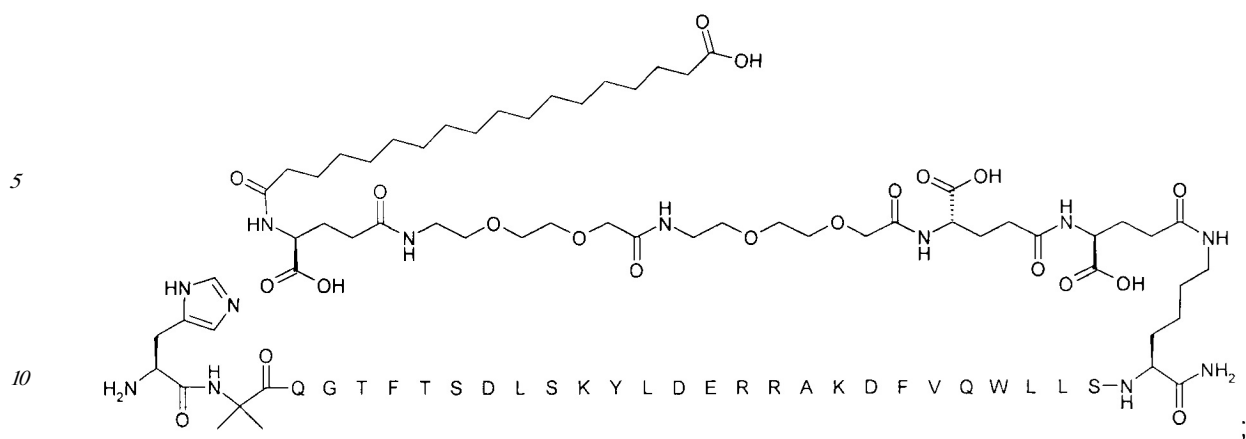
35



•

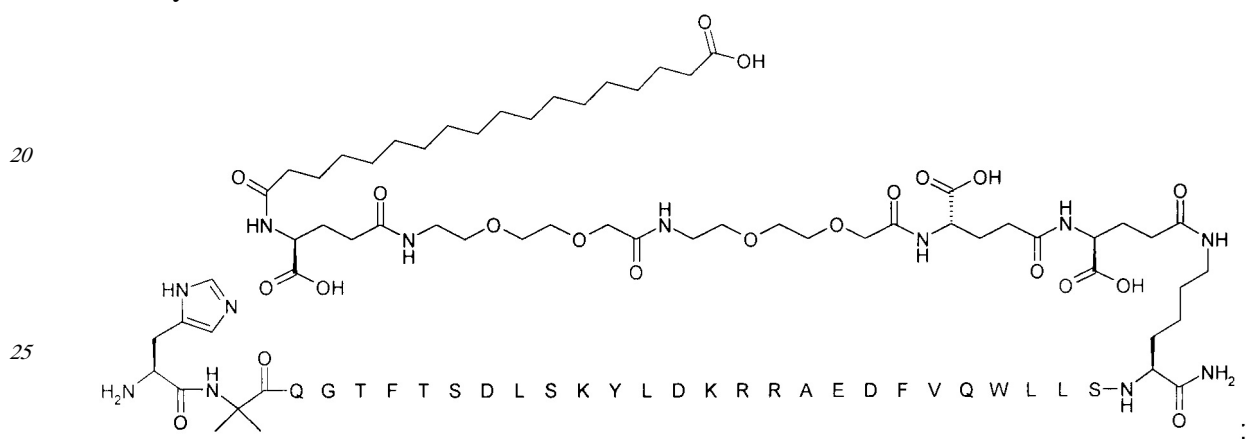
45

Стр.: 185



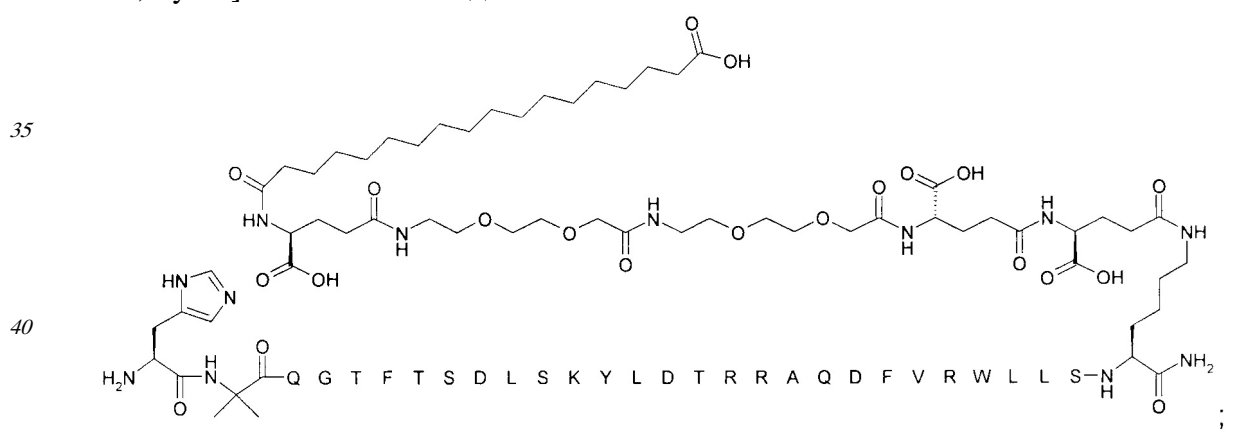
N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Lys16, Glu20, Leu27, Ser28, Lys29]-глюкагона амида

15



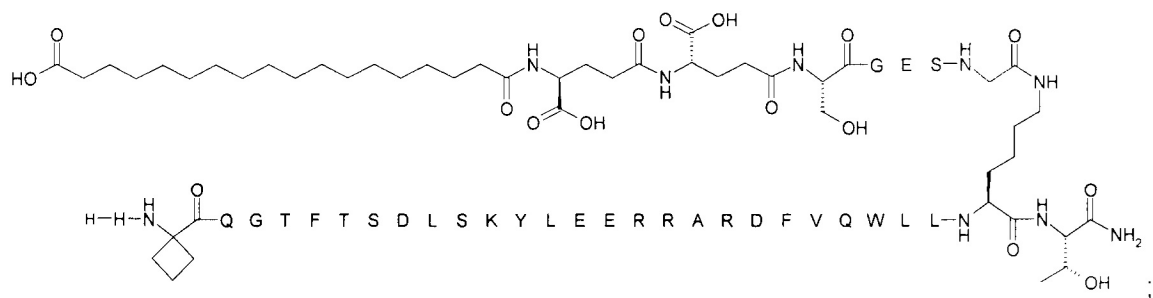
N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Thr16, Arg24, Leu27, Ser28, Lys29]-глюкагона амида

30

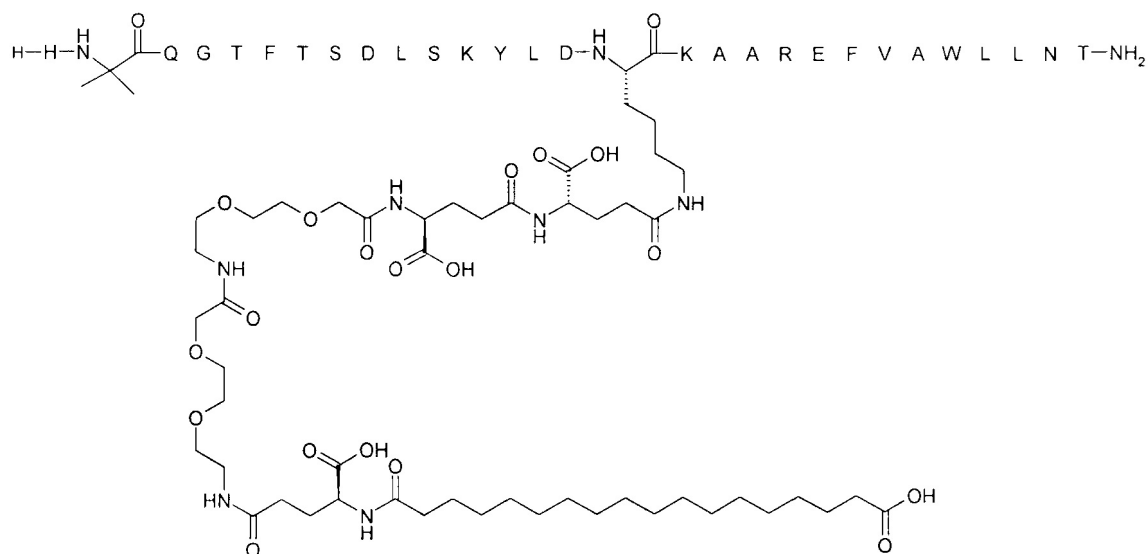


N<sup>ε28</sup>-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Acb2, Leu10, Glu15, Glu16, Arg20, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

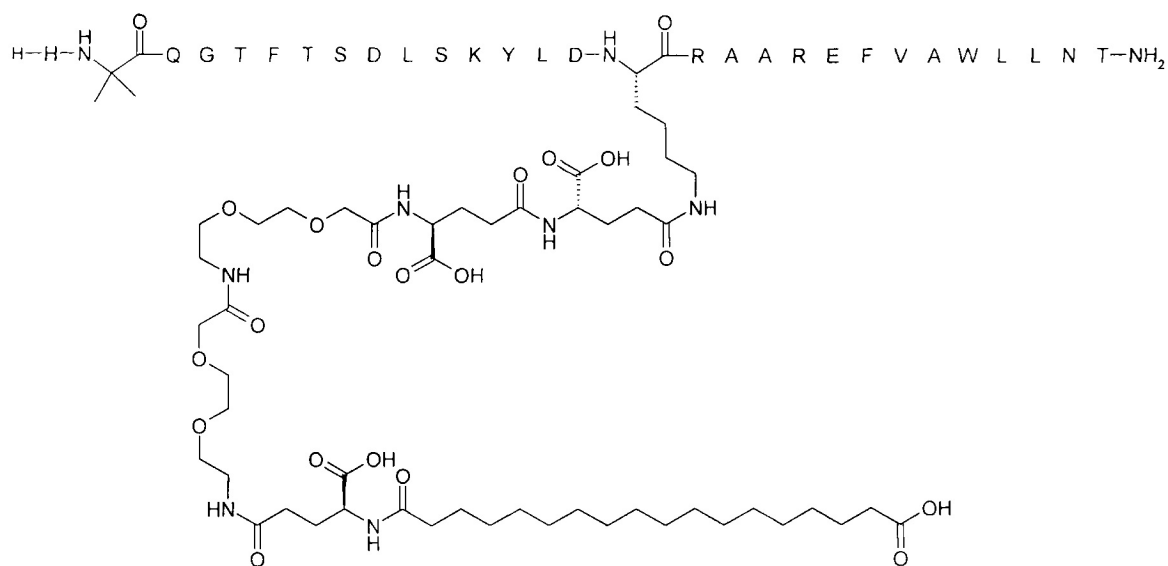
45



N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Lys16, Lys17, Ala18, Arg20, Glu21, Ala24, Leu27]-глюкагона амида

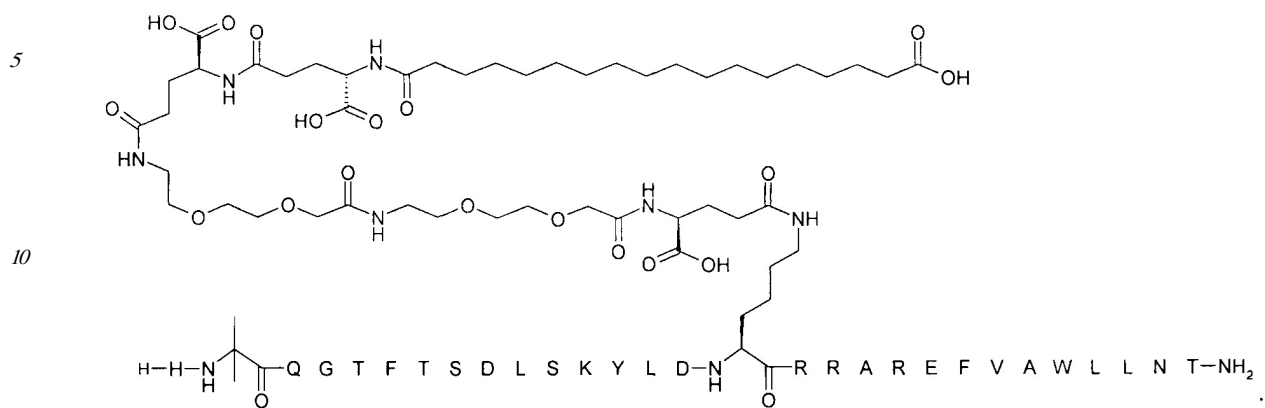


N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Lys16, Ala18, Arg20, Glu21, Ala24, Leu27]-глюкагона амида

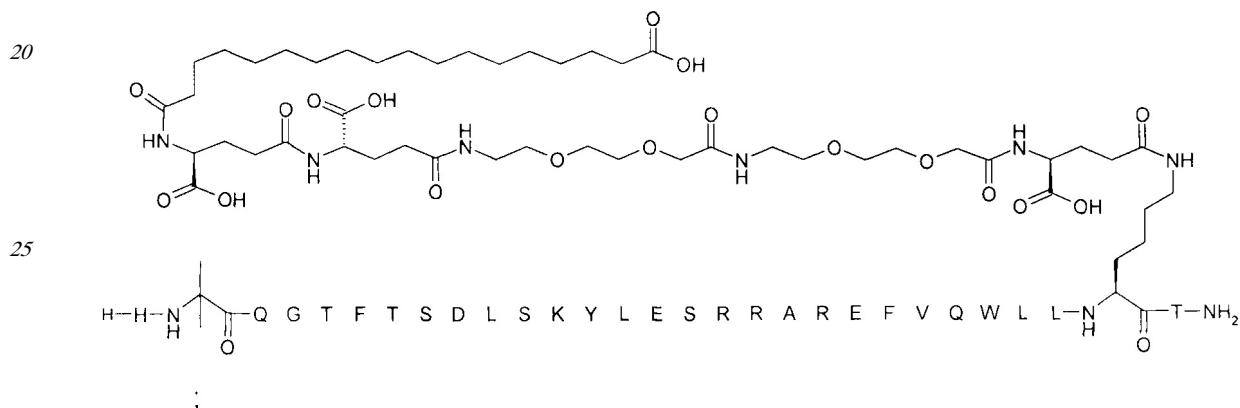


N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-

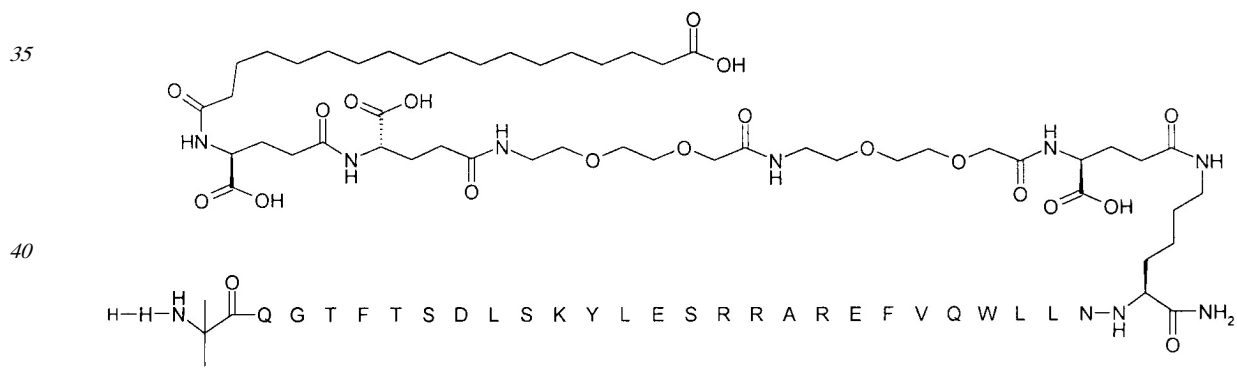
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксизэтоксизацетил  
амино]этоксизэтоксизацетил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Lys16, Arg20, Glu21, Ala24,  
Leu27]-глюкагона амида



15 N<sup>ε29</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[[4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксизэтоксизацетил]  
амино]этоксизэтоксизацетил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Arg20, Glu21, Leu27,  
Lys28]-глюкагона амида

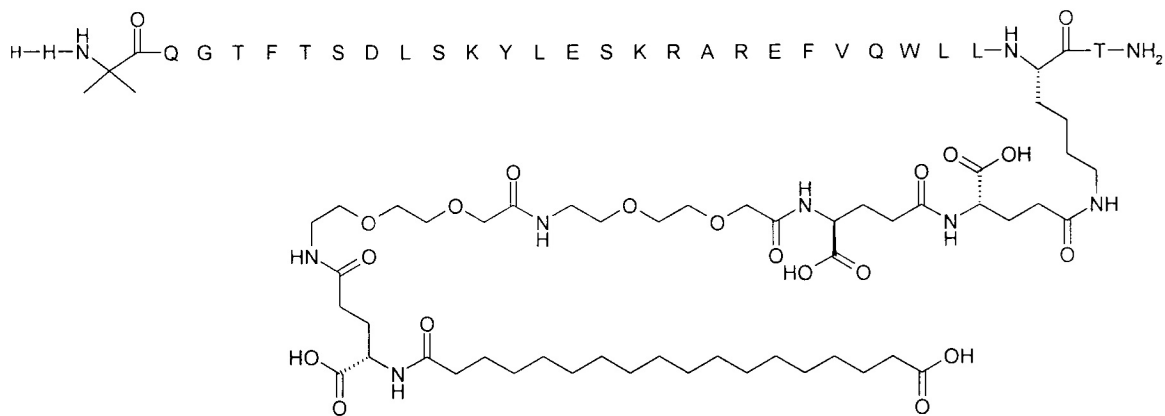


30 N<sup>ε29</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[[4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксизэтоксизацетил]  
амино]этоксизэтоксизацетил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Arg20, Glu21, Leu27,  
Lys29]-глюкагона амида

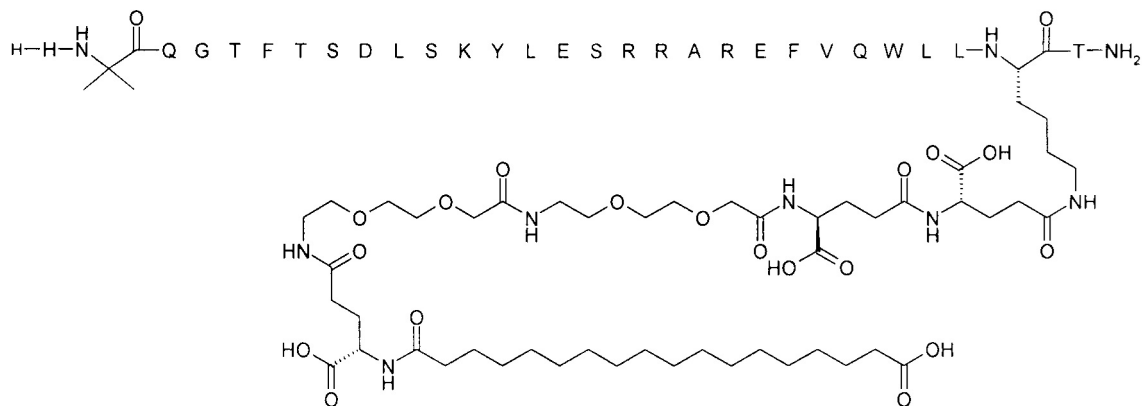


45 N<sup>ε29</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксизэтоксизацетил]амино]этоксиз  
этоксизацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Lys17, Arg20,  
Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

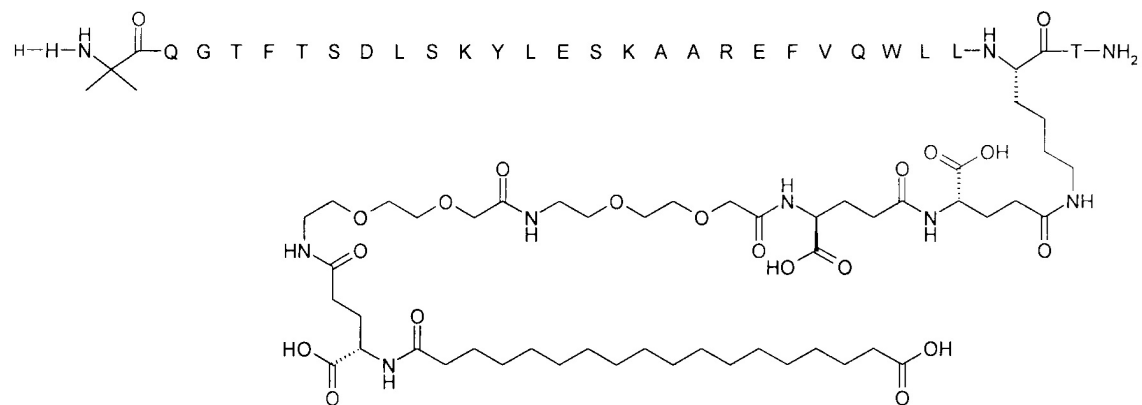




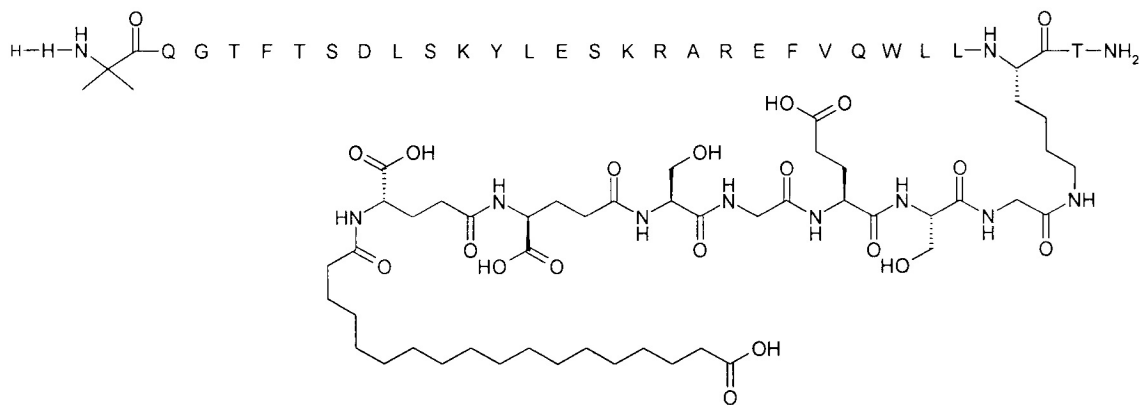
$N^{28}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



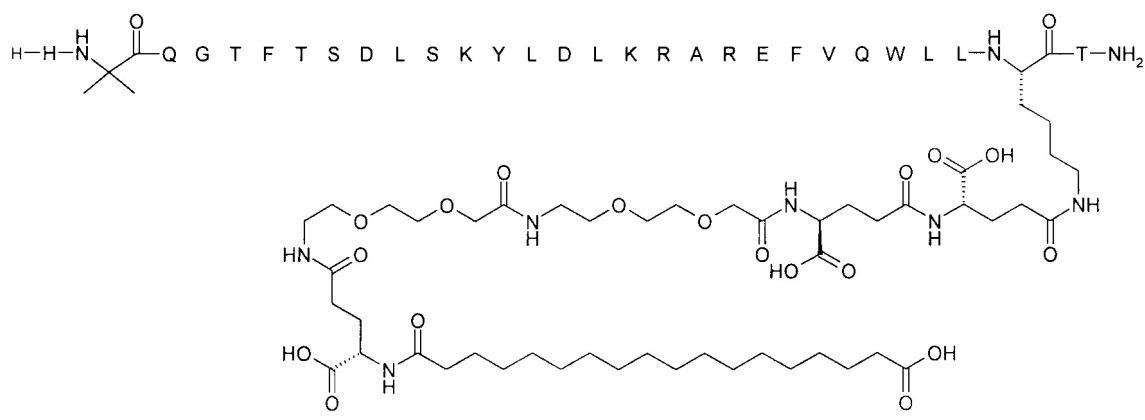
$N^{\varepsilon 28}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Lys17, Ala18, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



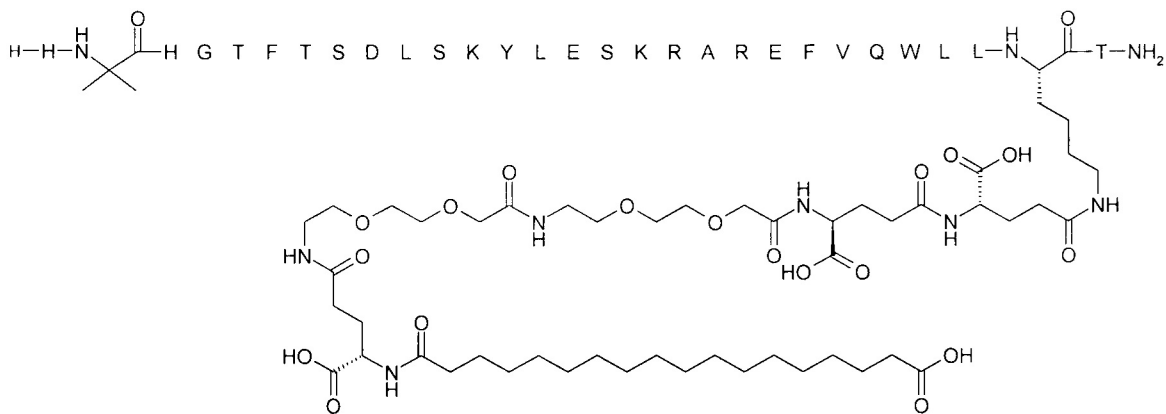
№28- [2-[[ (2S)-2-[[ (2S)-4-карбокси-2-[[2-[[ (2S)-2-[[ (4S)-4-карбокси-4-[[ (4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



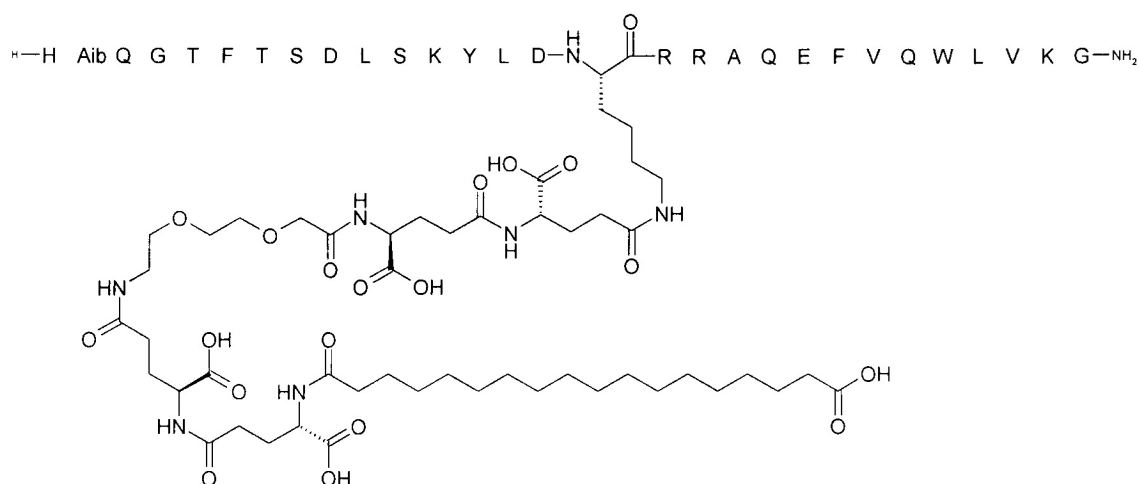
N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Leu16, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



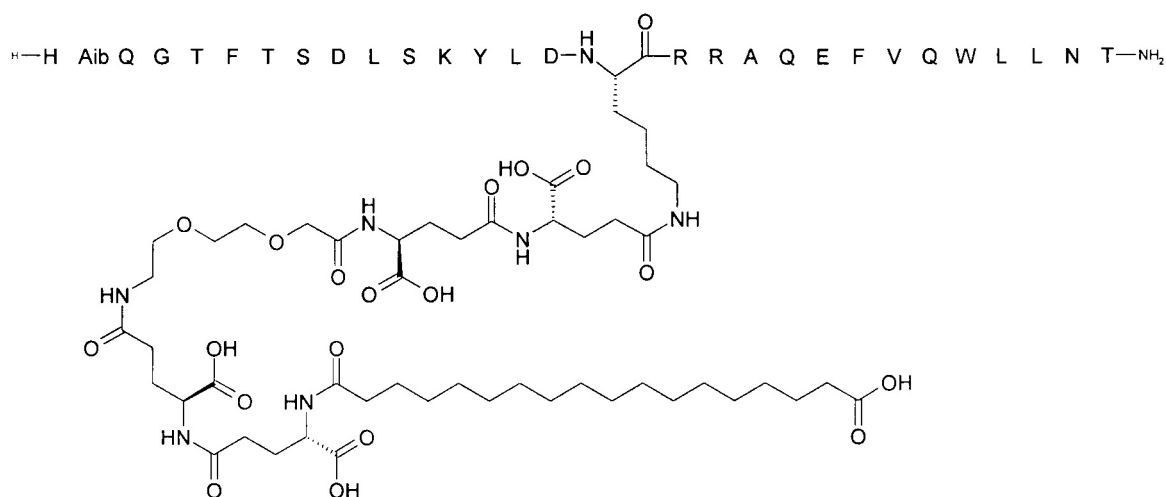
N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, His3, Leu10, Glu15, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



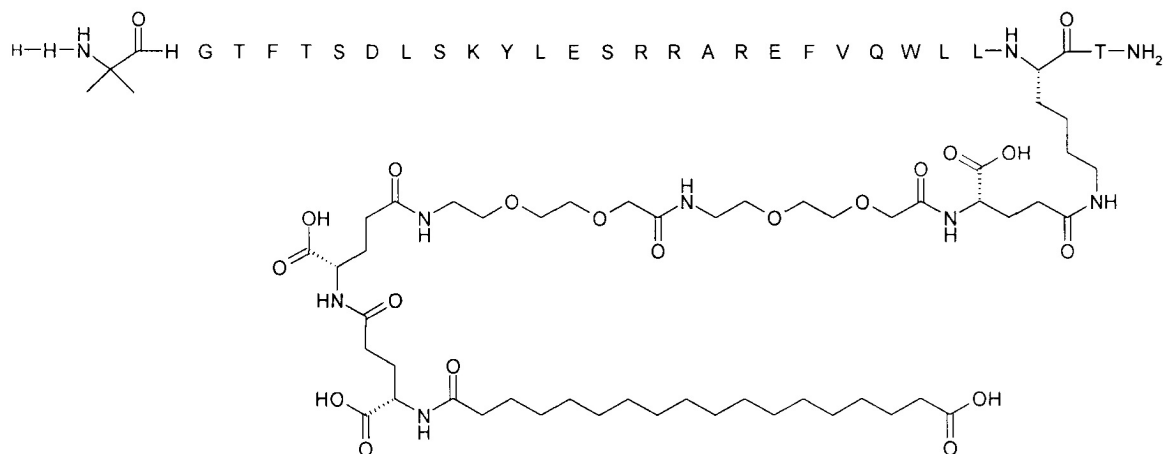
N<sup>ε16</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Lys16, Glu21, Val27, Lys28, Gly29]-глюкагона амида

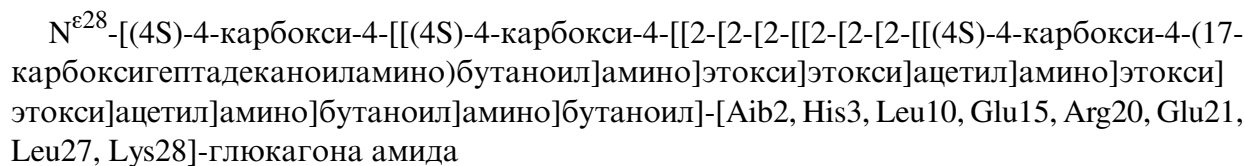
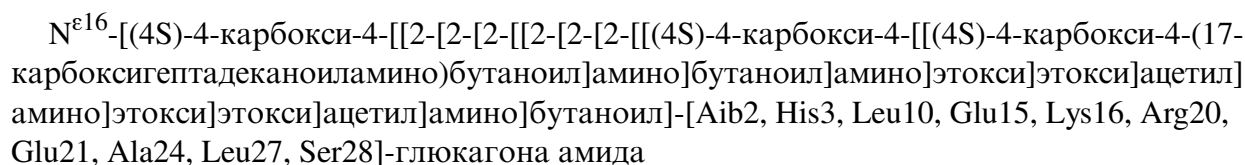


$N^{16}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Lys16, Glu21, Leu27]-глюкагона амида



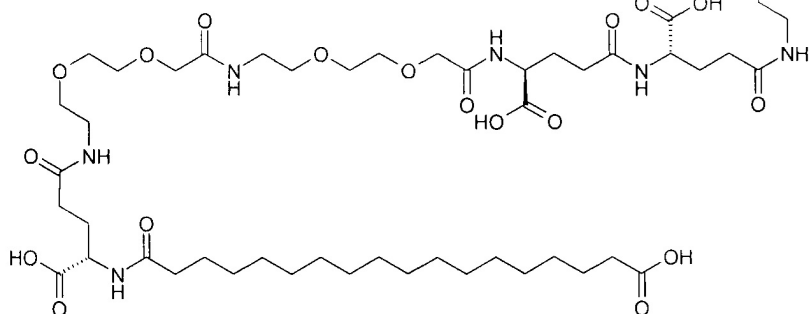
N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]-[Aib2, His3, Leu10, Glu15, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида


$$\text{N}^{\varepsilon_{28}}\text{--}[(4\text{S})\text{--}4\text{--}\text{карбокси}\text{--}4\text{--}[[2\text{--}[2\text{--}[2\text{--}[[2\text{--}[2\text{--}[2\text{--}[(4\text{S})\text{--}4\text{--}\text{карбокси}\text{--}4\text{--}[(4\text{S})\text{--}4\text{--}\text{карбокси}\text{--}4\text{--}(17\text{--}$$





5



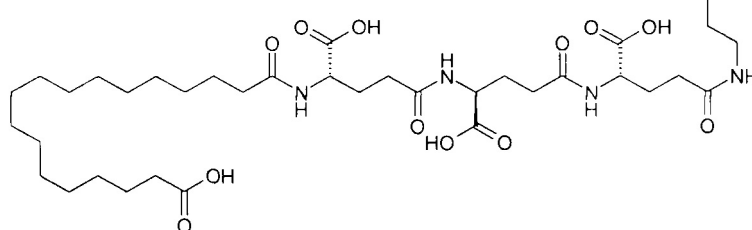
10

$\text{N}^{\epsilon 28}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, His3,  
 Leu10, Glu15, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

15



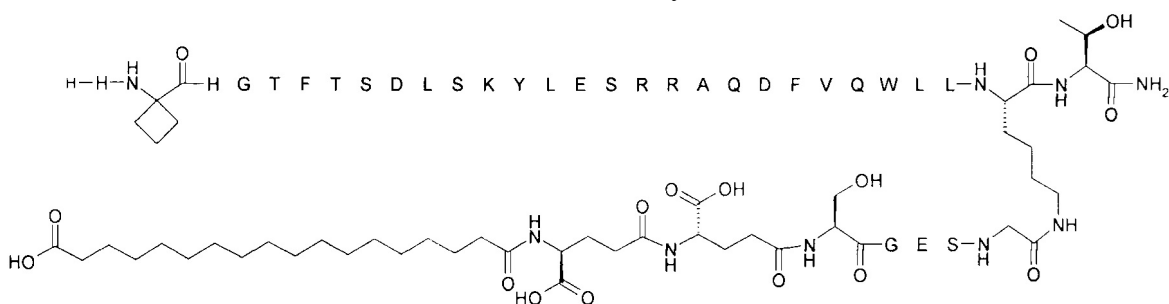
20



25

$\text{N}^{\epsilon 28}$ -[2-[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[2-[(2S)-2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-  
 4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-  
 гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]  
 амина]ацетил]-[Ac2, His3, Leu10, Glu15, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

30

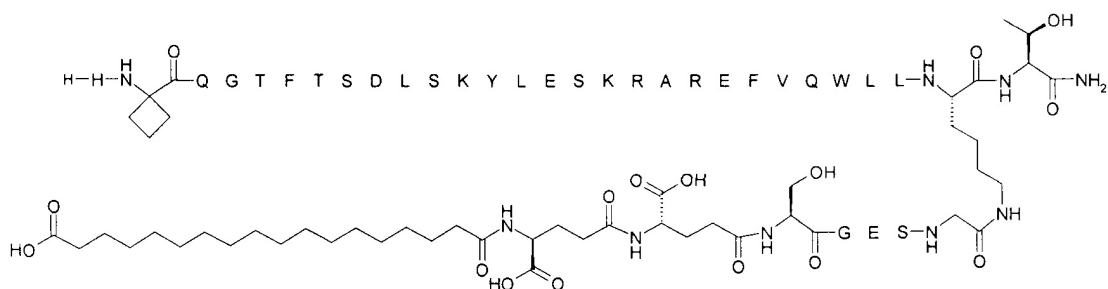


35

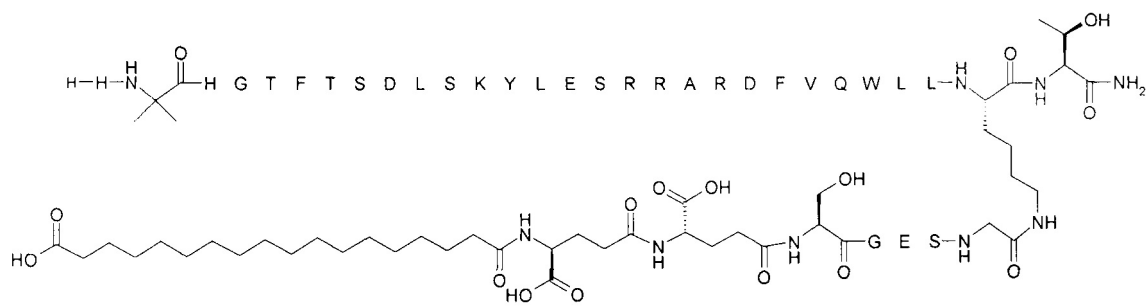
$\text{N}^{\epsilon 28}$ -[2-[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[2-[(2S)-2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-  
 4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-  
 гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]  
 амина]ацетил]-[Ac2, Leu10, Glu15, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

40

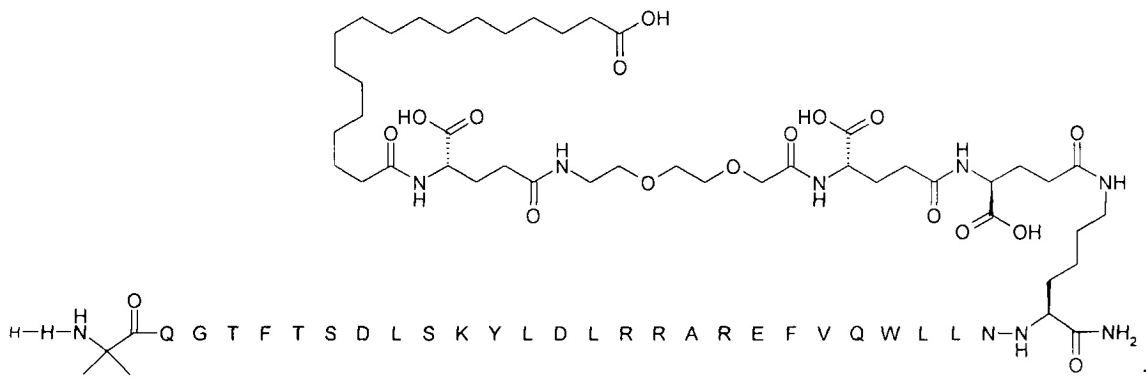
45



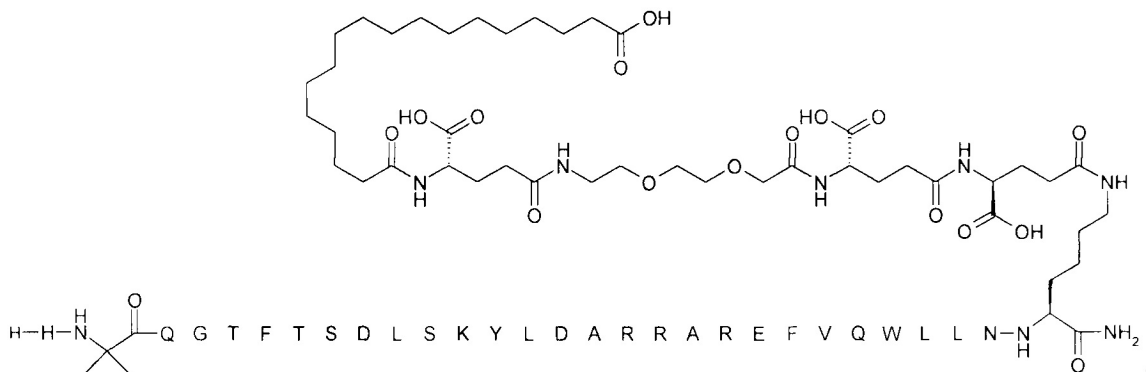
10 N<sup>ε28</sup>-[2-[[2S)-2-[[2S)-4-карбокси-2-[[2-[[2S)-2-[[4S)-4-карбокси-4-[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Aib2, His3, Leu10, Glu15, Arg20, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



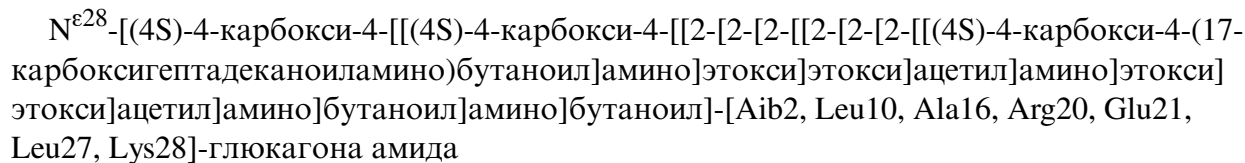
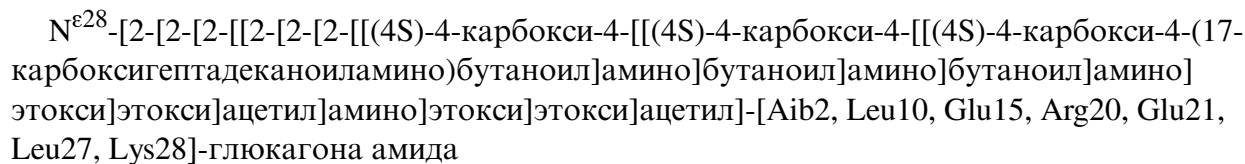
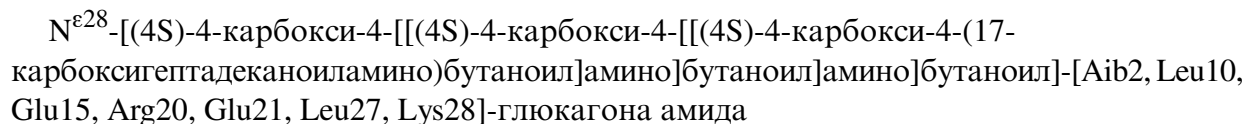
25 N<sup>ε29</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[4S)-4-карбокси-4-[[2-[[2-[[2-[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Leu16, Arg20, Glu21, Leu27, Lys29]-глюкагона амида



40 N<sup>ε29</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[4S)-4-карбокси-4-[[2-[[2-[[2-[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Ala16, Arg20, Glu21, Leu27, Lys29]-глюкагона амида



N<sup>ε29</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[4S)-4-карбокси-4-[[2-[[2-[[2-[[4S)-4-карбокси-4-(17-





5

10

15

N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2, Leu10, Glu15, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

20



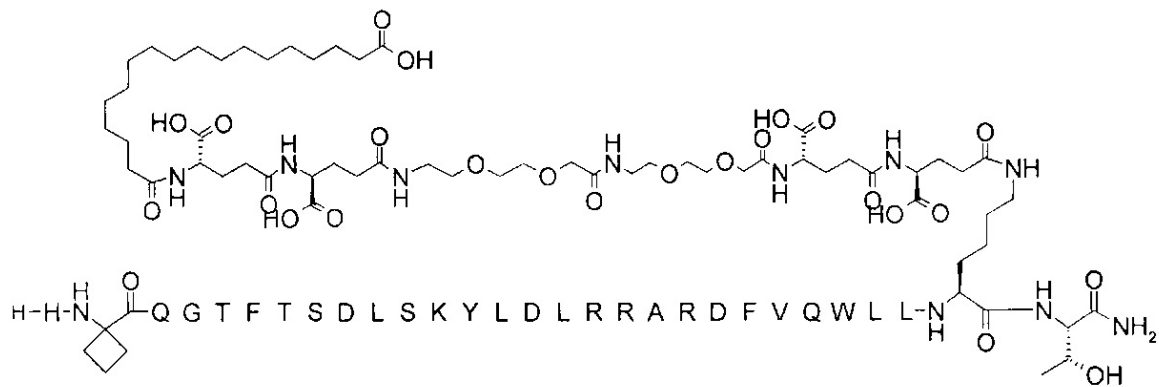
25

30

N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2, Leu10, Leu16, Arg20, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

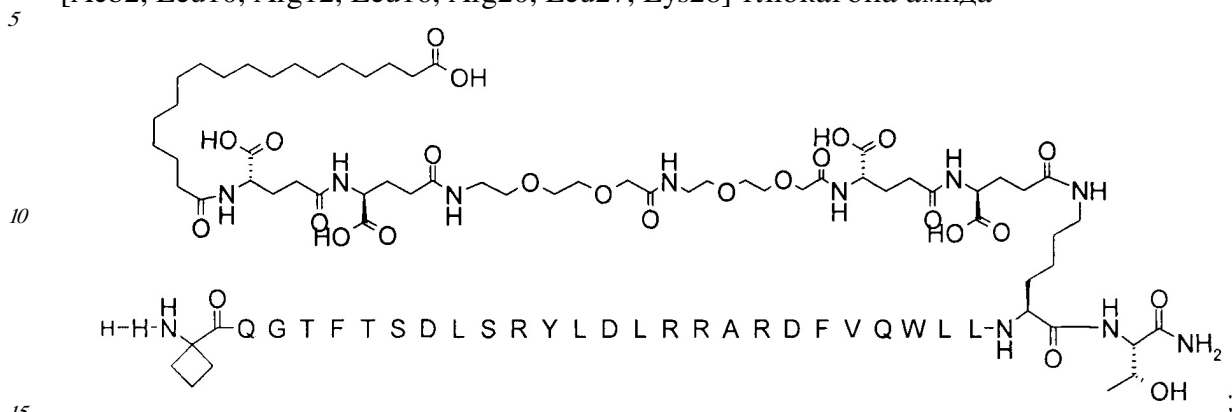
40

45

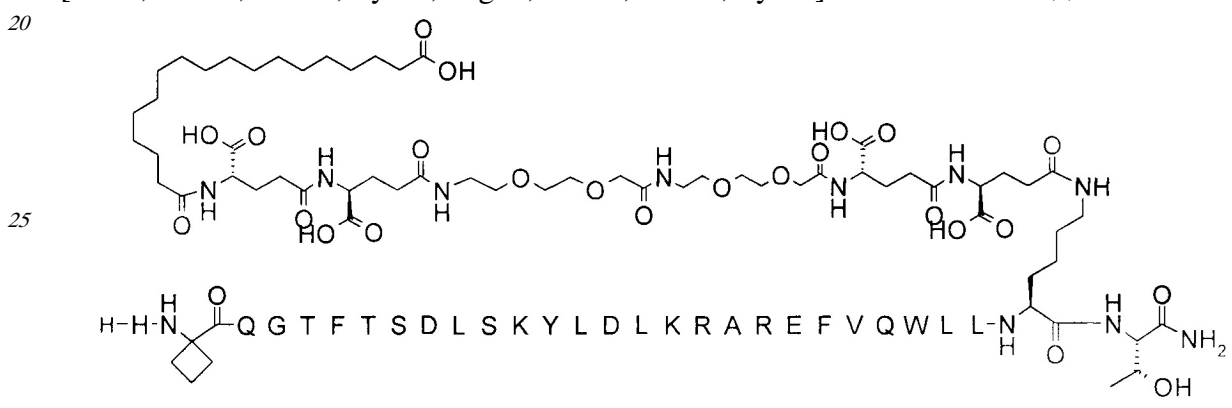




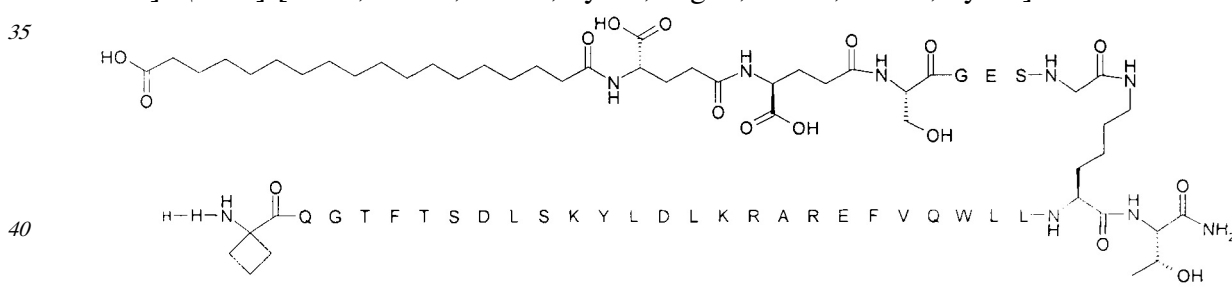
N<sup>ε</sup>28-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2, Leu10, Arg12, Leu16, Arg20, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



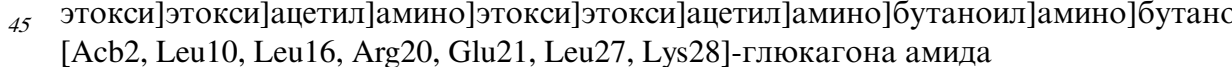
N<sup>ε</sup>28-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2, Leu10, Leu16, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

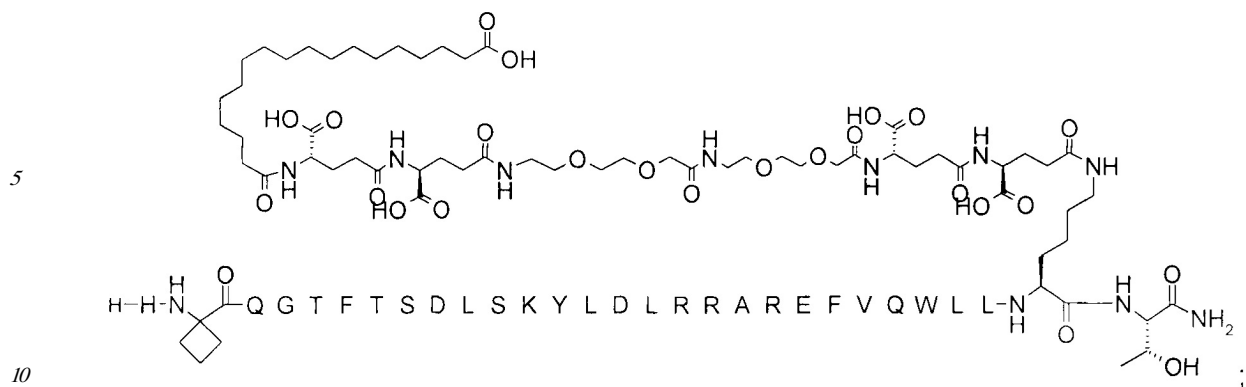


N<sup>ε</sup>28-[2-[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[[2-[(2S)-2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-[Ac2, Leu10, Leu16, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

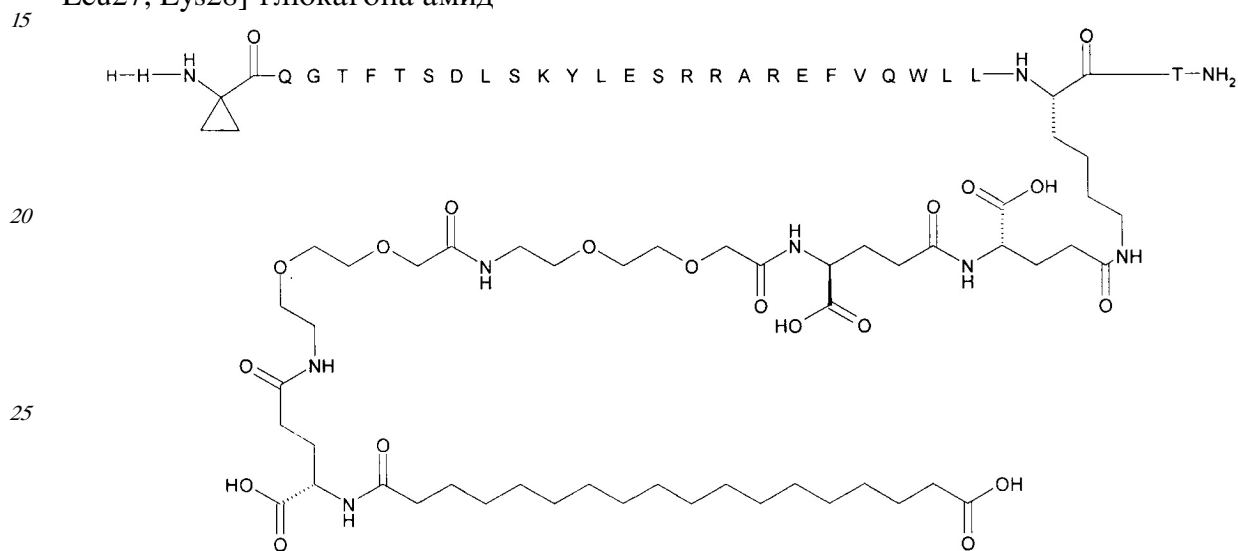


N<sup>ε</sup>28-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил)-[Ac2, Leu10, Leu16, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

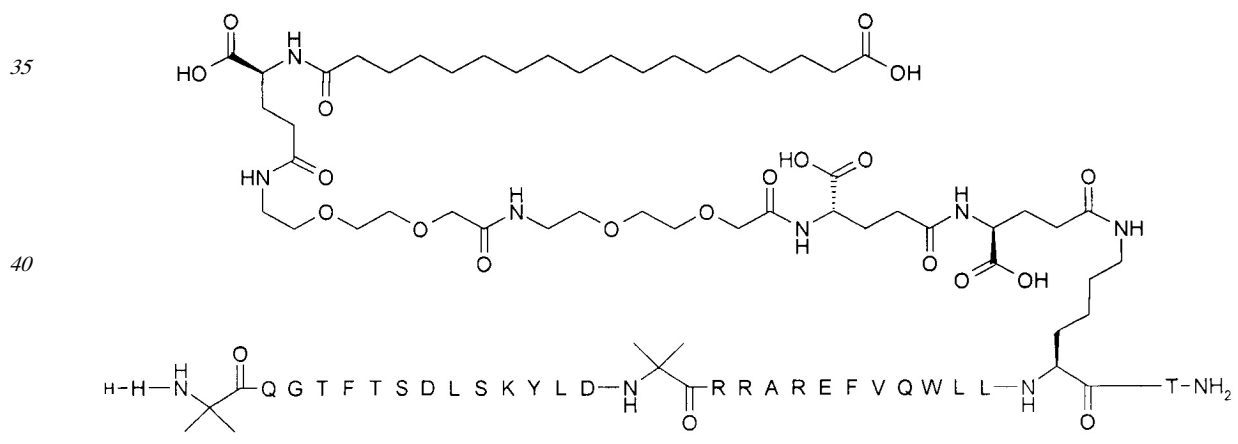




N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Acpr2, Leu10, Glu15, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амид



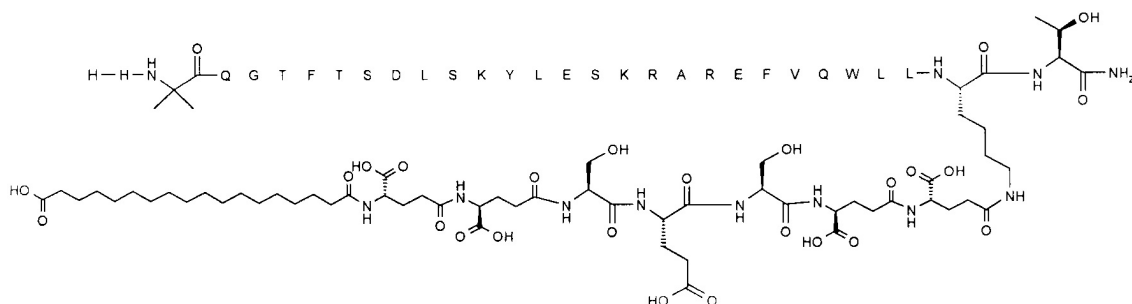
N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Aib16, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]

амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]  
-глюкагона амида

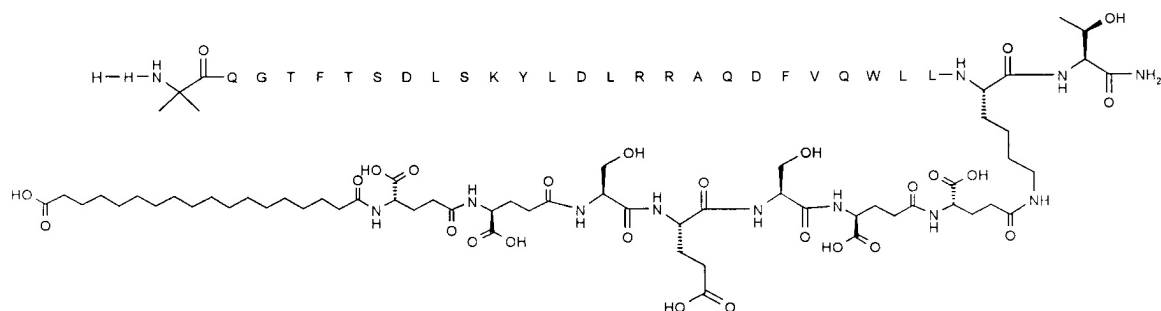
5



10

N<sup>ε</sup>28-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[(2S)-2-[(4S)-  
-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]  
бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]  
амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Leu16, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

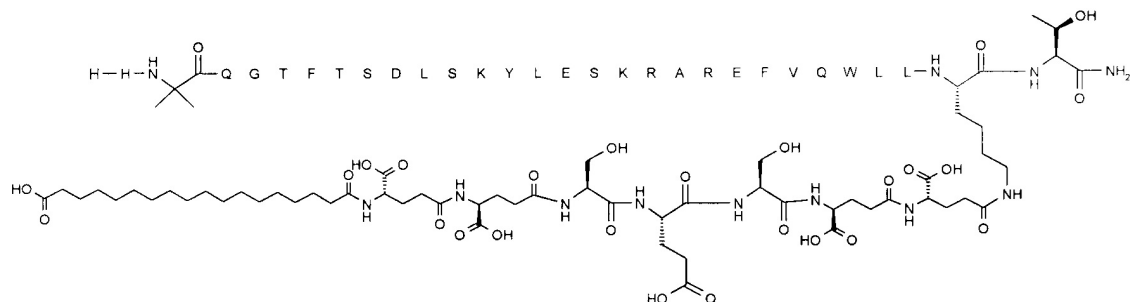
15



20

N<sup>ε</sup>28-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[(2S)-2-[(4S)-  
-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]  
бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]  
амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]  
-глюкагона амида

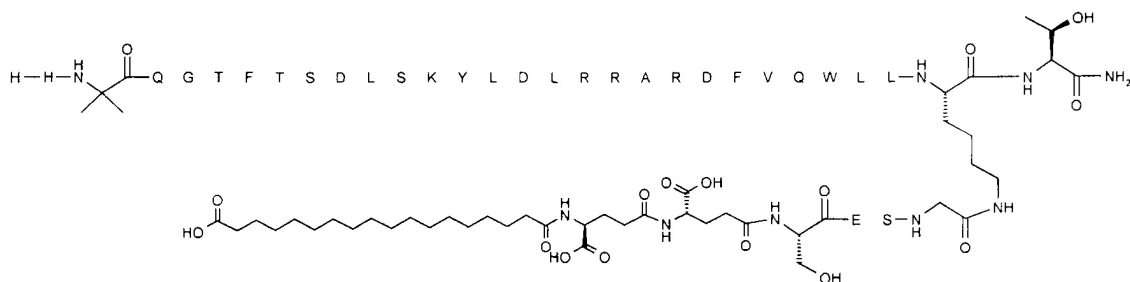
30



35

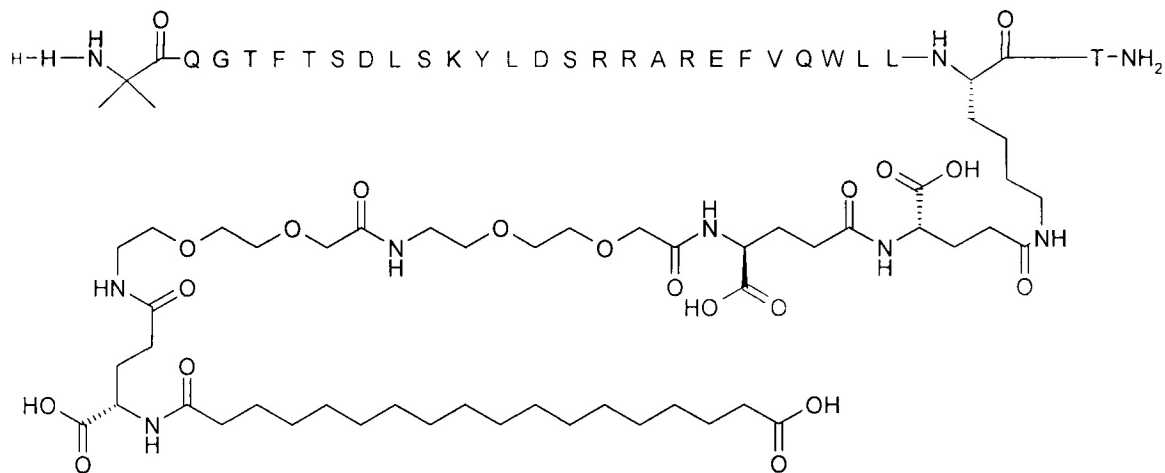
N<sup>ε</sup>28-[2-[(2S)-2-[(2S)-4-карбокси-2-[(2S)-2-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-  
(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-  
гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]ацетил]-  
[Aib2, Leu10, Leu16, Arg20, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

40

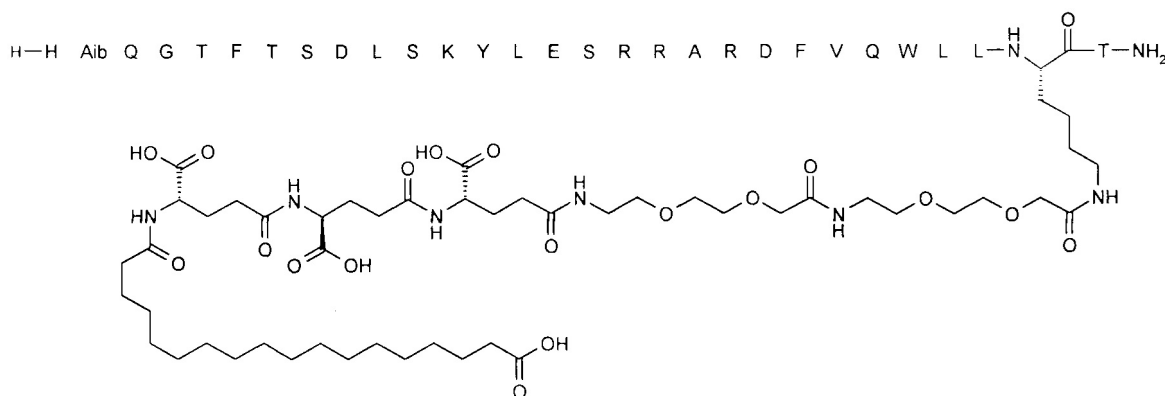


45

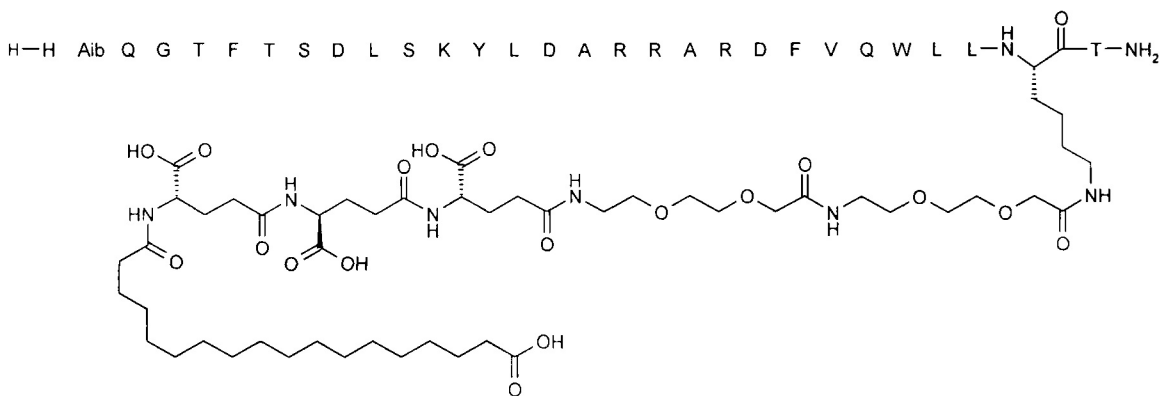
$N^{\varepsilon 28}$ -[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



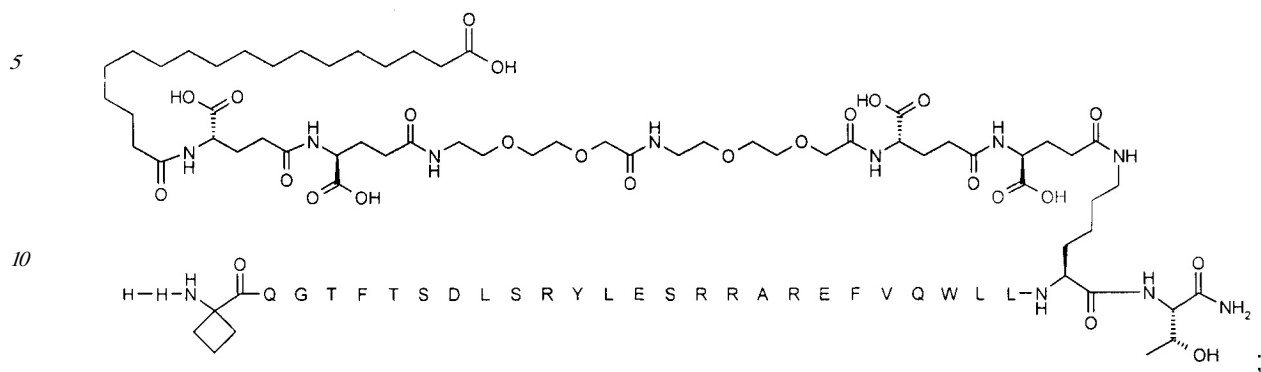
№<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Arg20, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



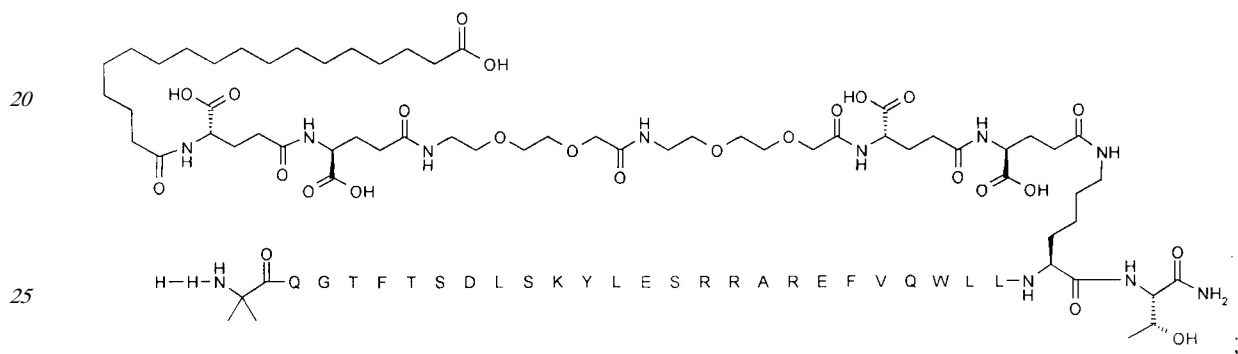
N<sup>ε</sup><sup>28</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[[4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-[Aib2, Leu10, Ala16, Arg20, Leu27, Lys28]-глюкагона амида


$$\text{N}^{\varepsilon 28}\text{--}[(4\text{S})\text{--}4\text{--}\text{карбокси-}4\text{--}[(4\text{S})\text{--}4\text{--}\text{карбокси-}4\text{--}[[2\text{--}2\text{--}2\text{--}[[2\text{--}2\text{--}2\text{--}[(4\text{S})\text{--}4\text{--}\text{карбокси-}4\text{--}[[$$

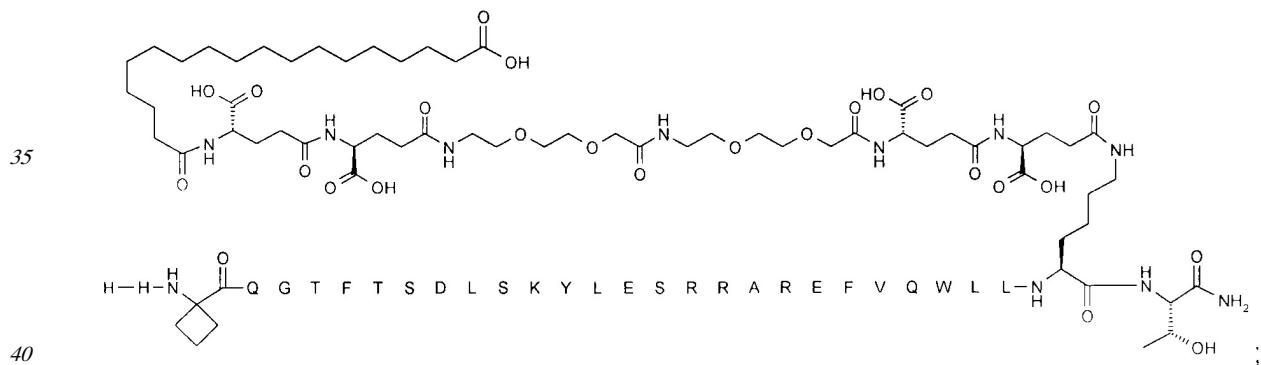
(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2, Leu10, Arg12, Glu15, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



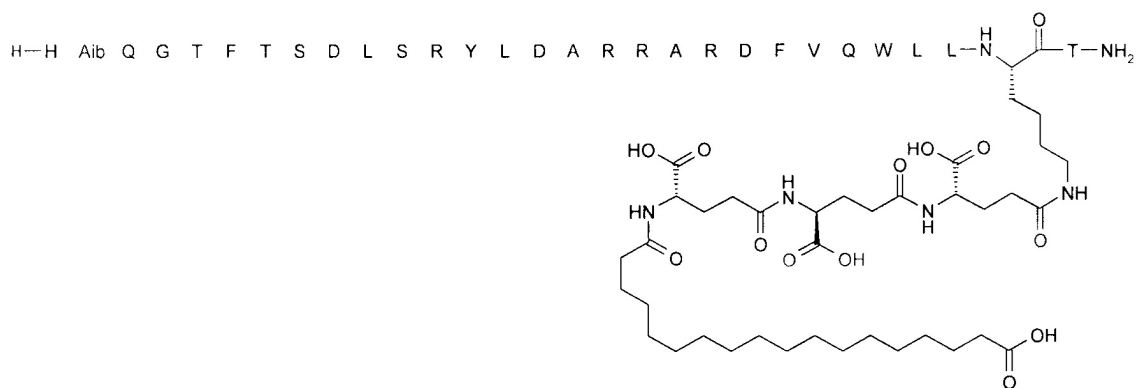
№28-[ (4S)-4-карбокси-4-[[ (4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[[ (4S)-4-карбокси-4-[[  
 15 (4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]  
 этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-  
 [Aib2, Leu10, Glu15, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



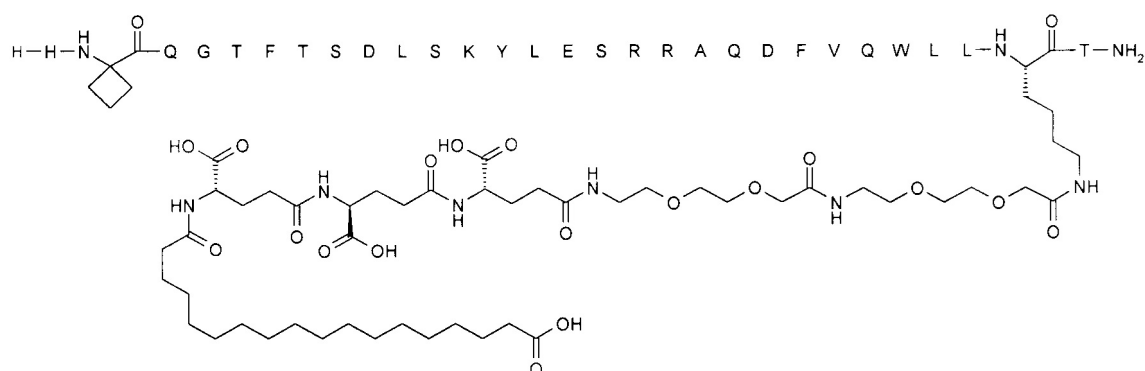
№<sup>ε28</sup>-(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[  
(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-  
[Ac<sub>2</sub>, Leu<sub>10</sub>, Glu<sub>15</sub>, Arg<sub>20</sub>, Glu<sub>21</sub>, Leu<sub>27</sub>, Lys<sub>28</sub>]-глюкагона амида



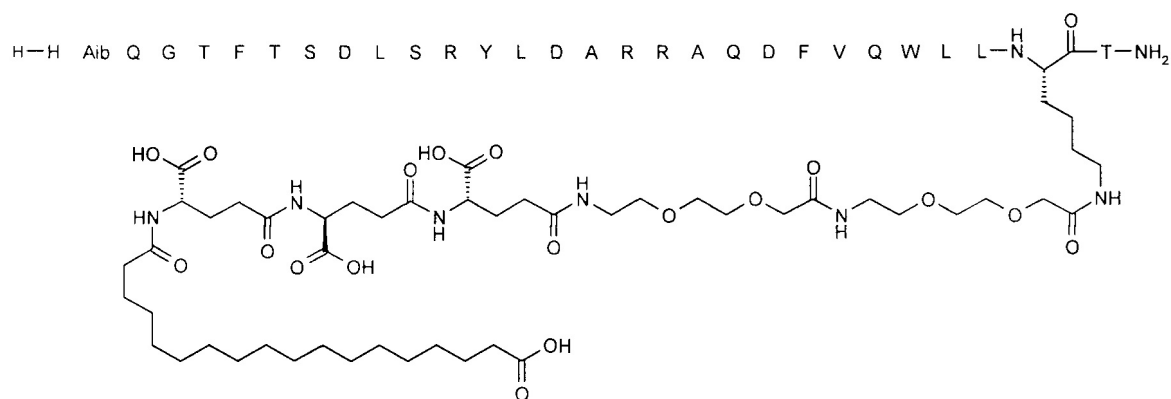
N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Arg12, Ala16, Arg20, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



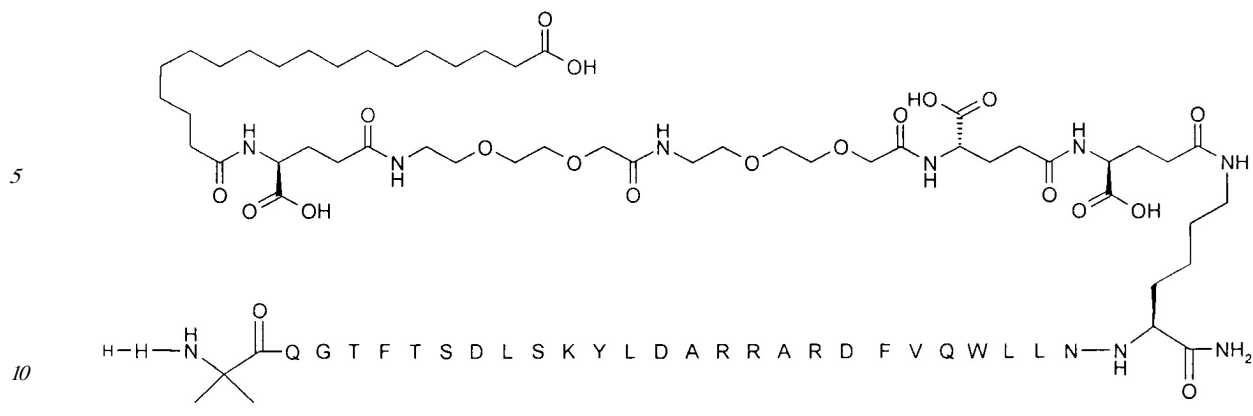
N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-[Acb2, Leu10, Glu15, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



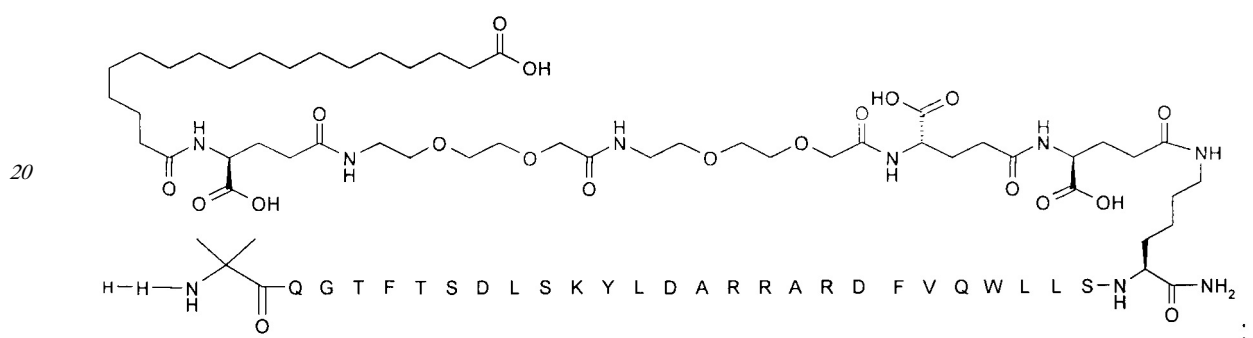
N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-[Aib2, Leu10, Arg12, Ala16, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



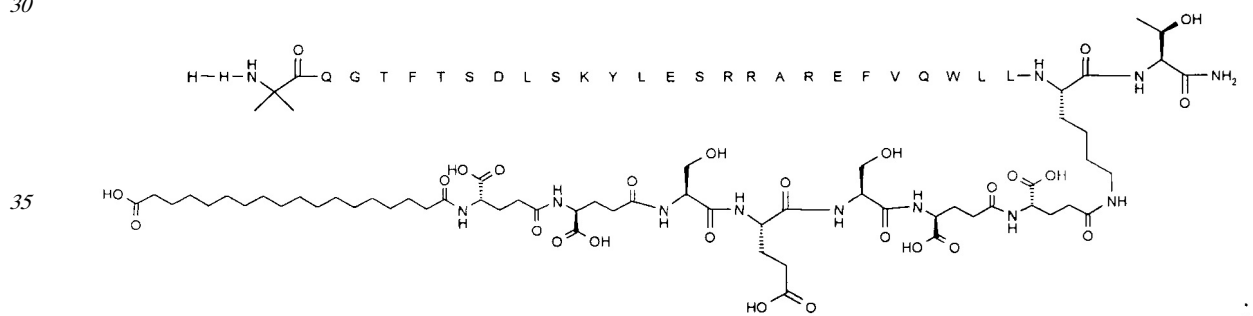
N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Ala16, Arg20, Leu27, Lys29]-глюкагона амида



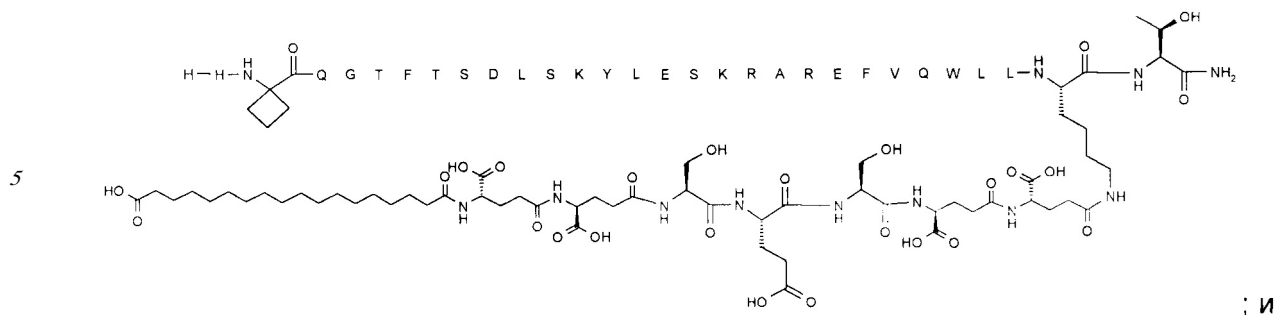
15 N<sup>ε29</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Ala16, Arg20, Leu27, Ser28, Lys29]-глюкагона амида



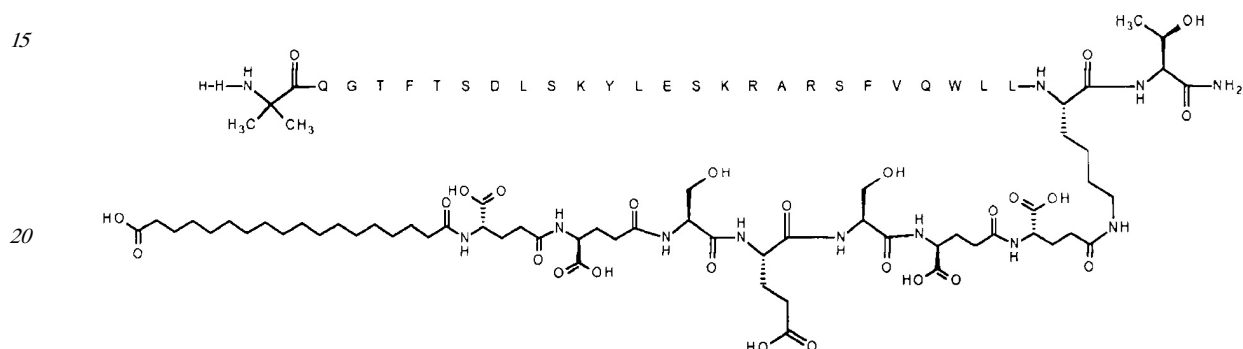
30 N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



45 N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Acb2, Leu10, Glu15, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида

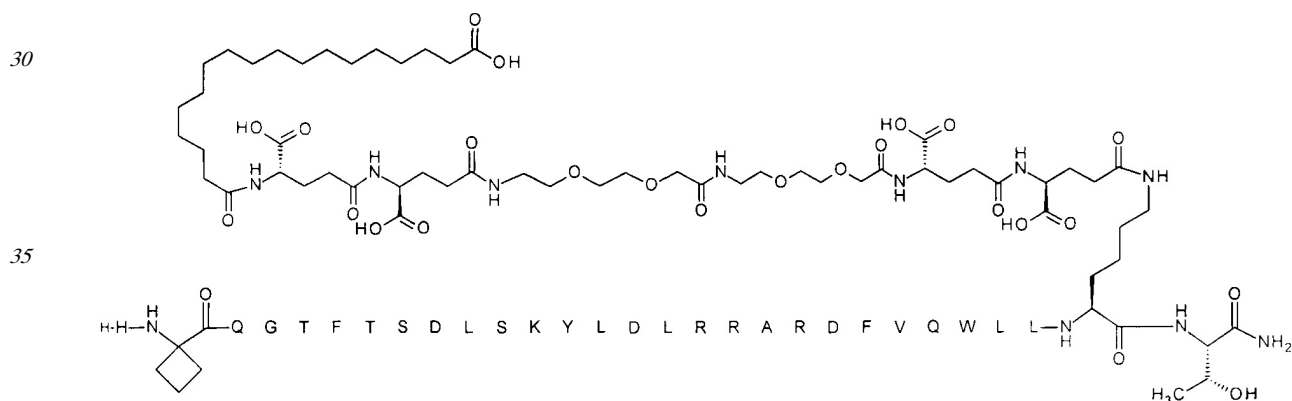


10 N<sup>ε</sup>28-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Lys17, Arg20, Ser21, Leu27, Lys28]-глюкагона амида



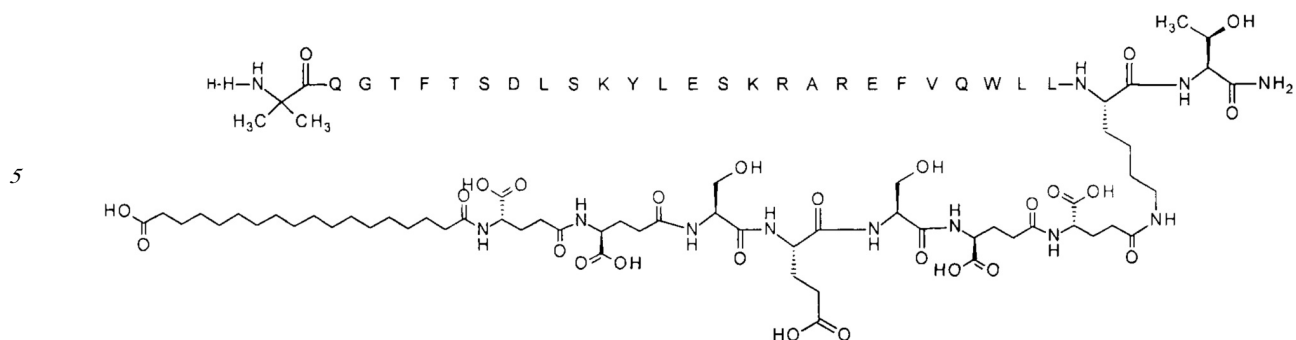
6. Производное глюкагона по п. 1, где указанное производное глюкагона

25 представляет собой №<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac<sub>6</sub>, Leu<sub>10</sub>, Leu<sub>16</sub>, Arg<sub>20</sub>, Leu<sub>27</sub>, Lys<sub>28</sub>]-глюкагона амид:

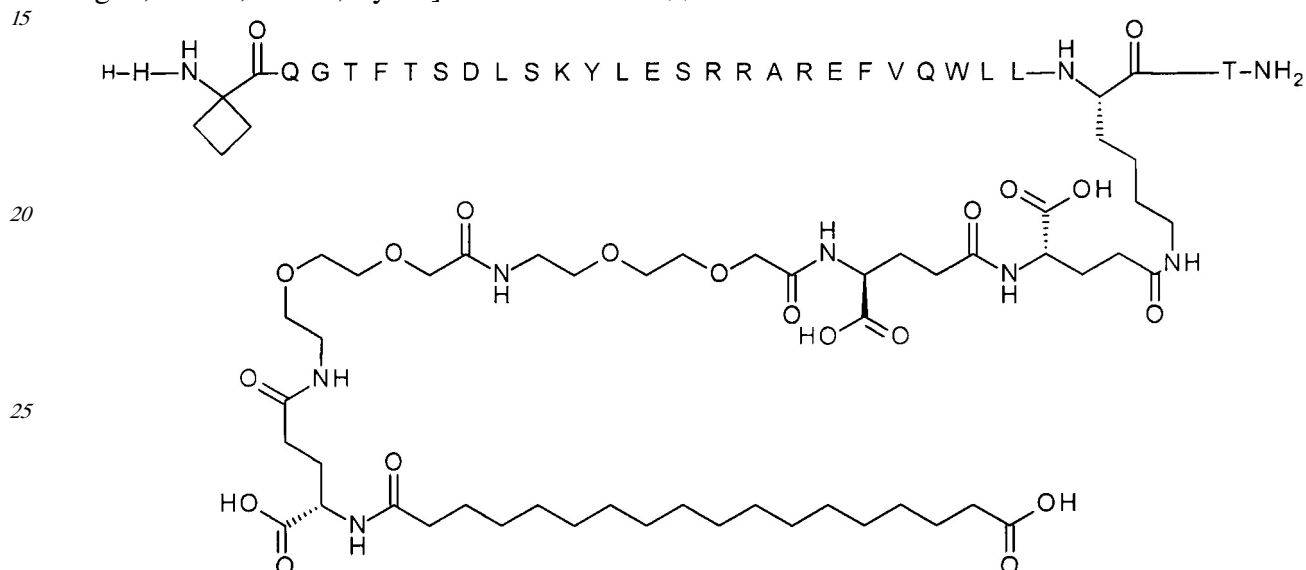


7. Производное глюкагона по п. 1, где указанное производное глюкагона представляет собой N<sup>ε</sup>28-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амид:

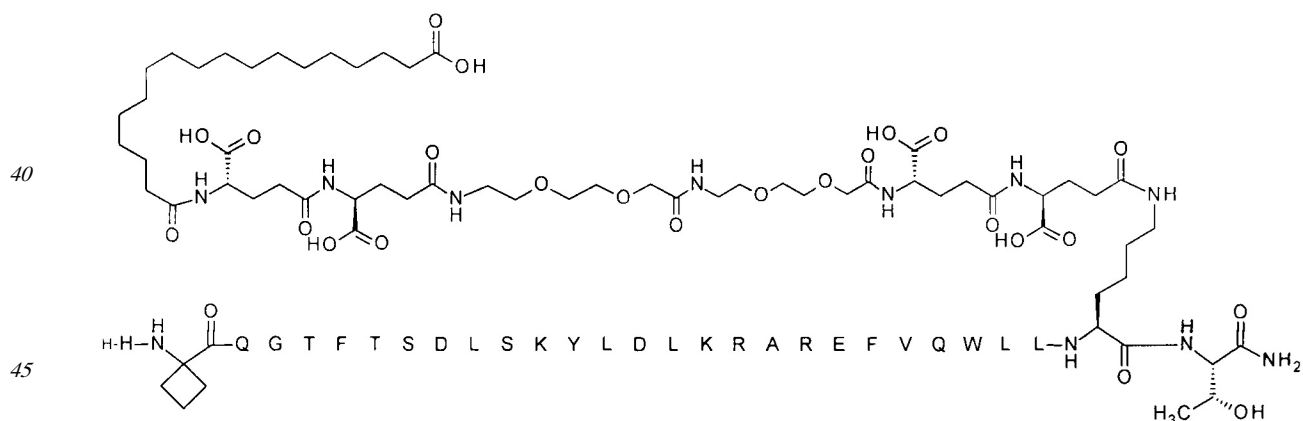




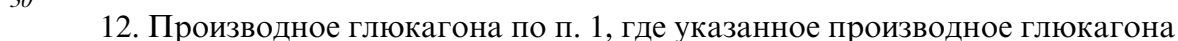
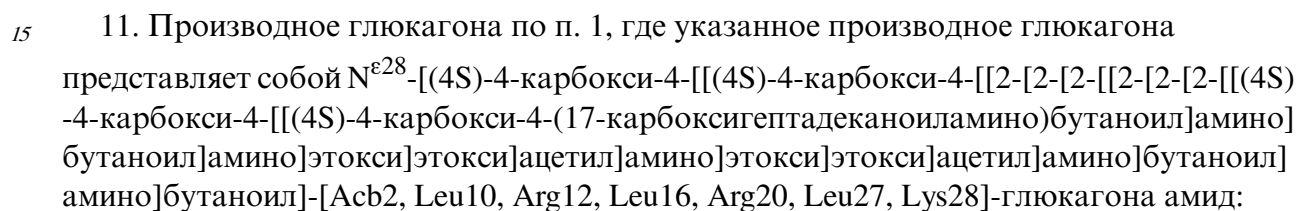
8. Производное глюкагона по п. 1, где указанное производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2, Leu10, Glu15, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амид:



9. Производное глюкагона по п. 1, где указанное производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2, Leu10, Leu16, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амид:



10. Производное глюкагона по п. 1, где указанное производное глюкагона представляет собой N<sup>ε28</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Ac2, Leu10, Leu16, Lys17, Arg20, Glu21, Leu27, Lys28]-глюкагона амид:



40

45

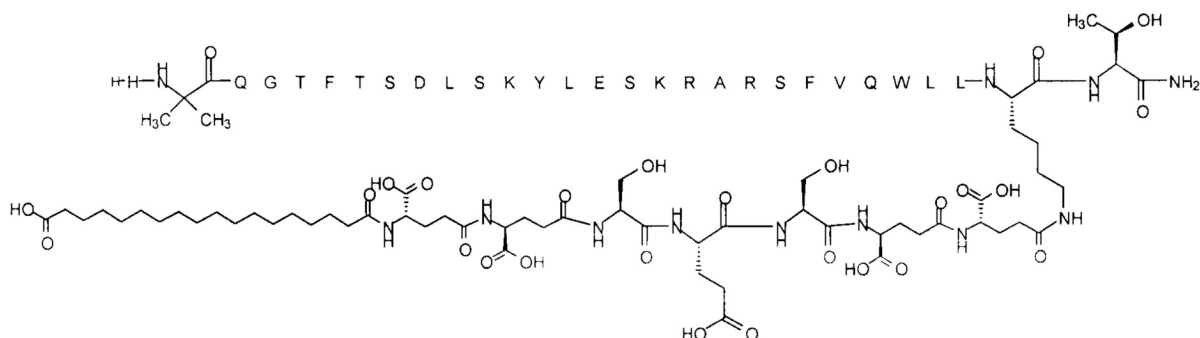
Chemical structure of a protein-peptide conjugate. The structure shows a long, branched poly(amide-ester) chain. The chain contains several amide bonds, ester bonds, and carboxylic acid groups. The chain is terminated by a long aliphatic chain with a terminal carboxylic acid group. The structure is labeled with amino acid residues: H-H-N-Cyclopropyl-C(=O)-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Y-L-D-L-R-R-A-R-E-F-V-Q-W-L-L-NH2.

Стр.: 206

2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино) бутаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]-[Aib2, Leu10, Glu15, Lys17, Arg20, Ser21, Leu27, Lys28]-глюкагона амид:

5

10



14. Промежуточный продукт в форме пептида глюкагона для получения производного глюкагона по п. 1, содержащий С-концевой амид и любую из нижеследующих модификаций по сравнению с глюкагоном с SEQ ID NO 1:

15

20

25

30

35

40

45

- a) [Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Leu27,Ser28];
- b) [Aib2,Leu10,Arg20,Lys21,Leu27,Ser28];
- c) [Aib2,Leu10,Arg20,Lys24,Leu27,Ser28];
- d) [Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Lys28];
- e) [Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29];
- f) [Aib2,Leu10,Arg20,Leu27,Ser28];
- g) [Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Glu21,Leu27];
- h) [Aib2,Leu10,Lys17,Ala18,Glu21,Leu27,Lys29];
- i) [Aib2,Leu10,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];
- j) [Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Leu27];
- k) [Aib2,Leu10,Thr16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29];
- l) [Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];
- m) [Aib2,Leu10,Glu16,Lys20,Leu27,Ser28,Lys29];
- n) [Aib2,Leu10,Lys16,Glu20,Leu27,Ser28,Lys29];
- o) [Aib2,Leu10,Thr16,Arg24,Leu27,Ser28,Lys29];
- p) [Aib2,Leu10,Glu15,Glu16,Arg20,Leu27,Lys28];
- q) [Aib2,Leu10,Lys16,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27];
- r) [Aib2,Leu10,Lys16,Ala18,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27];
- s) [Aib2,Leu10,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27];
- t) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];
- u) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];
- v) [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];
- w) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];
- x) [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Ala18,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];
- y) [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];
- z) [Aib2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];
- aa) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];
- bb) [Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Val27,Lys28,Gly29];
- cc) [Aib2,Leu10,Lys16,Glu21,Leu27];
- dd) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];
- ee) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Lys28];
- ff) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys16,Arg20,Glu21,Ala24,Leu27,Ser28]

gg) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 hh) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 ii) [Acb2,His3,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28];  
 jj) [Acb2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]  
 5 kk) [Aib2,His3,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28];  
 ll) [Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];  
 mm) [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];  
 nn) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys29];  
 oo) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 10 pp) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 qq) [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 rr) [Acb2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 ss) [Acb2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28];  
 tt) [Acb2,Leu10,Arg12,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28];  
 15 uu) [Acb2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 vv) [Acb2,Leu10,Leu16,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 ww) [Acb2,Leu10,Leu16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 xx) [Acp2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 yy) [Aib2,Leu10,Aib16,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 20 zz) [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 aaa) [Aib2,Leu10,Leu16,Leu27,Lys28];  
 bbb) [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 ccc) [Aib2,Leu10,Leu16,Arg20,Leu27,Lys28];  
 ddd) [Aib2,Leu10,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 25 eee) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Leu27,Lys28];  
 fff) [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28];  
 ggg) [Acb2,Leu10,Arg12,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 hhh) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 iii) [Acb2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 30 jjj) [Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Arg20,Leu27,Lys28];  
 kkk) [Acb2,Leu10,Glu15,Leu27,Lys28];  
 lll) [Aib2,Leu10,Arg12,Ala16,Leu27,Lys28];  
 mmm) [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Lys29];  
 nnn) [Aib2,Leu10,Ala16,Arg20,Leu27,Ser28,Lys29];  
 35 ooo) [Aib2,Leu10,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 ppp) [Aib2,Leu10,Arg12,Glu15,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28];  
 qqq) [Acb2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Glu21,Leu27,Lys28]; или  
 rrr) [Aib2,Leu10,Glu15,Lys17,Arg20,Ser21,Leu27,Lys28],  
 или его фармацевтически приемлемая соль, амид или сложный эфир.

40 15. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью агониста рецептора глюкагона и агониста рецептора GLP-1, содержащая производное глюкагона по любому из пп. 1-13 в эффективном количестве и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

45 16. Применение производного глюкагона по любому из пп. 1-13 для лечения или профилактики ожирения, гипергликемии, сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе и/или сахарного диабета 1 типа.

## ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Novo Nordisk A/S

<120> СТАБИЛЬНЫЕ СОВМЕСТНЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА  
ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1/ГЛЮКАГОНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО  
ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

<130> 8676W001

<160> 5

<170> PatentIn версии 3.5

<210> 1

<211> 29

<212> Белок

<213> Человек разумный

<400> 1

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

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

<210> 2

<211> 29

<212> Белок

<213> Синтетический

<220>

<221> Сайт

<222> (2)..(2)

<223> X2 представляет собой Aib, Asb или Aspr

<220>

<221> Сайт

<222> (3)..(3)

<223> X3 представляет собой Gln или His

<220>

<221> Сайт

<222> (10)..(10)

<223> X10 представляет собой Leu, Ile или Val

<220>

<221> Сайт

<222> (12)..(12)

<223> X12 представляет собой Lys или Arg

<220>

<221> Сайт

<222> (15)..(15)

<223> X15 представляет собой Asp или Glu

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X16 представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib, Ile, Val или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (17)..(17)  
 <223> X17 представляет собой Arg, или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (18)..(18)  
 <223> X18 представляет собой Arg, Ala или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X20 представляет собой Gln, Arg, Glu, Aib или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (21)..(21)  
 <223> X21 представляет собой Asp, Glu или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (24)..(24)  
 <223> X24 представляет собой Gln, Ala, Arg, Glu, Aib или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (27)..(27)  
 <223> X27 представляет собой Met, Leu или Val

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (28)..(28)  
 <223> X28 представляет собой Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (29)..(29)  
 <223> X29 представляет собой Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys

<400> 2

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

Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa  
 20 25

<210> 3  
 <211> 30  
 <212> Белок  
 <213> Синтетический

<220>  
<221> Сайт  
<222> (2)..(2)  
<223> X2 представляет собой Aib, Asb или Aspr

<220>  
<221> Сайт  
<222> (3)..(3)  
<223> X3 представляет собой Gln или His

<220>  
<221> Сайт  
<222> (10)..(10)  
<223> X10 представляет собой Leu, Ile или Val

<220>  
<221> Сайт  
<222> (12)..(12)  
<223> X12 представляет собой Lys или Arg

<220>  
<221> Сайт  
<222> (15)..(15)  
<223> X15 представляет собой Asp или Glu

<220>  
<221> Сайт  
<222> (16)..(16)  
<223> X16 представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib, Ile, Val или Lys

<220>  
<221> Сайт  
<222> (17)..(17)  
<223> X17 представляет собой Arg, или Lys

<220>  
<221> Сайт  
<222> (18)..(18)  
<223> X18 представляет собой Arg, Ala или Lys

<220>  
<221> Сайт  
<222> (20)..(20)  
<223> X20 представляет собой Gln, Arg, Glu, Aib или Lys

<220>  
<221> Сайт  
<222> (21)..(21)  
<223> X21 представляет собой Asp, Glu или Lys

<220>  
<221> Сайт  
<222> (24)..(24)  
<223> X24 представляет собой Gln, Ala, Arg, Glu, Aib или Lys

<220>  
<221> Сайт

<222> (27)..(27)  
 <223> X27 представляет собой Met, Leu или Val  
  
 <220>  
 <221> Сайт  
 <222> (28)..(28)  
 <223> X28 представляет собой Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys  
  
 <220>  
 <221> Сайт  
 <222> (29)..(29)  
 <223> X29 представляет собой Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys  
  
 <220>  
 <221> Сайт  
 <222> (30)..(30)  
 <223> X30 представляет собой Lys  
  
 <400> 3  
  
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Tyr Leu Xaa Xaa  
 1 5 10 15  
  
 Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa  
 20 25 30  
  
 <210> 4  
 <211> 29  
 <212> Белок  
 <213> Синтетический  
  
 <220>  
 <221> Сайт  
 <222> (2)..(2)  
 <223> X2 представляет собой Aib, Asb или Aspr  
  
 <220>  
 <221> Сайт  
 <222> (3)..(3)  
 <223> X3 представляет собой Gln или His  
  
 <220>  
 <221> Сайт  
 <222> (10)..(10)  
 <223> X10 представляет собой Leu, Ile или Val  
  
 <220>  
 <221> Сайт  
 <222> (12)..(12)  
 <223> X12 представляет собой Lys или Arg  
  
 <220>  
 <221> Сайт  
 <222> (15)..(15)  
 <223> X15 представляет собой Asp или Glu  
  
 <220>



5

<221> Сайт  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X16 представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib, Ile, Val или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (17)..(17)  
 <223> X17 представляет собой Arg, или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (18)..(18)  
 <223> X18 представляет собой Arg, Ala или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X20 представляет собой Gln, Arg, Glu, Aib или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (21)..(21)  
 <223> X21 представляет собой Asp, Glu, Ser или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (24)..(24)  
 <223> X24 представляет собой Gln, Ala, Arg, Glu, Aib или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (27)..(27)  
 <223> X27 представляет собой Met, Leu или Val

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (28)..(28)  
 <223> X28 представляет собой Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys

<220>  
 <221> Сайт  
 <222> (29)..(29)  
 <223> X29 представляет собой Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys

<400> 4

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| His | Xaa | Xaa | Gly | Thr | Phe | Thr | Ser | Asp | Xaa | Ser | Xaa | Tyr | Leu | Xaa | Xaa |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Ala | Xaa | Xaa | Phe | Val | Xaa | Trp | Leu | Xaa | Xaa | Xaa |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |

<210> 5  
 <211> 30  
 <212> Белок  
 <213> Синтетический

<220>  
<221> Сайт  
<222> (2)..(2)  
<223> X2 представляет собой Aib, Asb или Aspr

<220>  
<221> Сайт  
<222> (3)..(3)  
<223> X3 представляет собой Gln или His

<220>  
<221> Сайт  
<222> (10)..(10)  
<223> X10 представляет собой Leu, Ile или Val

<220>  
<221> Сайт  
<222> (12)..(12)  
<223> X12 представляет собой Lys или Arg

<220>  
<221> Сайт  
<222> (15)..(15)  
<223> X15 представляет собой Asp или Glu

<220>  
<221> Сайт  
<222> (16)..(16)  
<223> X16 представляет собой Ser, Ala, Leu, Thr, Glu, Aib, Ile, Val или Lys

<220>  
<221> Сайт  
<222> (17)..(17)  
<223> X17 представляет собой Arg, или Lys

<220>  
<221> Сайт  
<222> (18)..(18)  
<223> X18 представляет собой Arg, Ala или Lys

<220>  
<221> Сайт  
<222> (20)..(20)  
<223> X20 представляет собой Gln, Arg, Glu, Aib или Lys

<220>  
<221> Сайт  
<222> (21)..(21)  
<223> X21 представляет собой Asp, Glu, Ser или Lys

<220>  
<221> Сайт  
<222> (24)..(24)  
<223> X24 представляет собой Gln, Ala, Arg, Glu, Aib или Lys

<220>  
<221> Сайт  
<222> (27)..(27)

<223> X27 представляет собой Met, Leu или Val

<220>

<221> Сайт

<222> (28)..(28)

<223> X28 представляет собой Asn, Ser, Thr, Gln, Ala, Gly, Glu или Lys

<220>

<221> Сайт

<222> (29)..(29)

<223> X29 представляет собой Thr, Gly, Ser, Gln, Ala, Glu или Lys

<220>

<221> Сайт

<222> (30)..(30)

<223> X30 представляет собой Lys

<400> 5

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| His | Xaa | Xaa | Gly | Thr | Phe | Thr | Ser | Asp | Xaa | Ser | Xaa | Tyr | Leu | Xaa | Xaa |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Ala | Xaa | Xaa | Phe | Val | Xaa | Trp | Leu | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa |
|     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |