



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0099548
(43) 공개일자 2015년08월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07K 14/575</i> (2006.01) <i>A61K 38/22</i> (2006.01) <i>C07K 14/605</i> (2006.01)	(71) 출원인 사노피 프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54
(52) CPC특허분류(Coo. Cl.) <i>C07K 14/575</i> (2013.01) <i>A61K 38/2264</i> (2013.01)	(72) 발명자 하크, 토르슈텐 독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티 스 도이칠란트 게엠베하 내
(21) 출원번호 10-2015-7018591	(74) 대리인 바그너, 미하엘 독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티 스 도이칠란트 게엠베하 내 (뒷면에 계속)
(22) 출원일자(국제) 2013년12월19일 심사청구일자 없음	(74) 대리인 양영준, 심미성
(85) 번역문제출일자 2015년07월10일	
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/077310	
(87) 국제공개번호 WO 2014/096148 국제공개일자 2014년06월26일	
(30) 우선권주장 12306647.4 2012년12월21일 유럽특허청(EPO)(EP)	

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 관능화된 엑센딘-4 유도체

(57) 요 약

본 발명은 엑센딘-4 유도체, 및, 예를 들어, 당뇨병 및 비만을 포함하는 대사증후군 장애의 치료뿐만 아니라 과도한 음식 섭취의 감소에서의 상기 엑센딘-4 유도체의 의학적 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)

A61K 38/26 (2013.01)

A61K 38/28 (2013.01)

C07K 14/605 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

헨켈, 베른트

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티
스 도이칠란트 게엠베하 내

슈텐겔린, 지크프리트

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티
스 도이칠란트 게엠베하 내

에페르스, 안드레아스

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티
스 도이칠란트 게엠베하 내

로렌츠, 마르틴

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티
스 도이칠란트 게엠베하 내

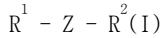
로렌츠, 카트린

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티
스 도이칠란트 게엠베하 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)을 갖는 웨პ티드 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물:



상기 식에서, Z는 하기 화학식 (II)를 갖는 웨პ티드 모이어티이고;

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

상기 식에서,

X3은 Gln, Glu 및 His로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X12는 Ile 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X14는 $-NH_2$ 기를 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이고, 상기 $-NH_2$ 측쇄 기는 $-C(O)-R^5$ 에 의해 관능화되고, 상기 R^5 는 50개 이하 또는 100개 이하의 탄소 원자 및 선택적으로 할로겐, N, O, S 및/또는 P로부터 선택된 헤테로원자를 포함하는 모이어티일 수 있고,

X15는 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X16은 Ser, Lys, Glu 및 Gln로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X17은 Arg, Lys, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X18은 Ala 및 Arg로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X19는 Ala 및 Val로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X20은 Gln, Aib, Lys 및 His로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X21은 Asp, Glu 및 Leu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X28은 Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X29는 Gly, Thr 및 D-Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X40은 부재하거나, Lys이고,

R^1 은 NH_2 이고,

R^2 는 웨პ티드 화합물의 C-말단 기이고, OH 및 NH_2 로부터 선택됨.

청구항 2

제1항에 있어서,

X14가 관능화된 $-NH_2$ 측쇄 기를 갖는 아미노산 잔기, 예를 들어, 관능화된 Lys, Orn, Dab 또는 Dap이고, 상기 $-NH_2$ 측쇄 기의 적어도 하나의 H 원자가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, 4-헥사데카노일아미노-부티릴-, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트라이메틸-트라이데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴-, 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, 4-((Z)-옥타데크-9-에노일아미노)-부티릴-, 6-[(4,4-디페닐-사이클로헥실옥시)-하이드록시-포스포릴옥시]-헥사노일-, 헥사데카노일-, (S)-4-카르복시-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-프로피오닐아미노]-프로피오닐아미노}-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-{3-[(R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트라이메틸-트라이데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에노일아미노)-부

4-카르복시-4-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(19-카르복시-노나데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노]-부티릴-로부터 선택되는 $-C(O)-R^5$ 에 의해 치환되고, X40이 부재하거나, Lys인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

X14가 Lys이고, 여기서 $-NH_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, 헥사데카노일-, (S)-4-카르복시-4-헤니코사노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화된 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

X14가 $C(O)-R^5$ 로 관능화된 Lys이고, 상기 R^5 가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x53$), (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x70$), (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴 ($\gamma E-\gamma E-x70$), 4-옥타데카노일아미노-부티릴 (GABA-x70), (S)-4-카르복시-4-헤니코사노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x76$), 및 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐 ($\beta-Ala-\beta-Ala-x70$)으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 NH_2 인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

펩티드 화합물이 GIP 수용체에서의 천연 GIP의 상대 활성에 비해 적어도 0.04%, 바람직하게는 적어도 0.08%, 더욱 바람직하게는 적어도 0.2%의 상대 활성을 갖는 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드 화합물이 GLP-1 수용체에서의 GLP-1(7-36)의 상대 활성에 비해 적어도 0.07%, 바람직하게는 적어도 0.1%, 더욱 바람직하게는 적어도 0.14%, 더욱 바람직하게는 적어도 0.35%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 0.4%의 상대 활성을 나타내는 화합물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 펩티드 화합물이 글루카곤 수용체에서의 천연 글루카곤의 상대 활성에 비해 적어도 0.1%, 바람직하게는 적어도 0.2%, 더욱 바람직하게는 적어도 0.3%, 더욱 바람직하게는 적어도 0.4%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 0.5%의 상대 활성을 추가로 나타내는 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

X3이 Gln 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X12가 Ile이고,

X14가 Lys이고, 여기서 $-NH_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐- 및 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-헤

니코사노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화되고,
X15가 Glu 및 Asp로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
X16이 Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
X17이 Arg이고,
X18이 Ala이고,
X19가 Ala이고,
X20이 Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
X21이 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
X28이 Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
X40이 부재하는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,
X3이 Glu이고,
X12가 Ile이고,
X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐- 및 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-헥사노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화되고,
X15가 Glu 및 Asp로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
X16이 Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
X17이 Arg이고,
X18이 Ala이고,
X19가 Ala이고,
X20이 Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
X21이 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
X28이 Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
X40이 부재하는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,
X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-헥사노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화된 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화된 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제9항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

X3의 Gln 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X12가 Ile이고,

X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화되고,

X15가 Glu 및 Asp로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X16의 Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X17의 Arg이고,

X18의 Ala이고,

X19가 Ala이고,

X20의 Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X21의 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X28의 Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X40의 부재하는, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

X19가 Ala인, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

X28의 Ala이고,

X29가 Gly인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

X28의 Asn이고,

X29가 Thr인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

X3의 Gln 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X12가 Ile이고,

X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 관능화되고, 상기 R^5 가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일

아미노-부티릴- (γ E-x53), (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴- (γ E-x70), (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴- (γ E- γ E-x70), 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐- (β A- β A-x70), 4-옥타데카노일아미노-부티릴- (GABA-x70), 및 (S)-4-카르복시-4-헤니코사노일아미노-부티릴- (γ E-x76)로부터 선택되고,

X15가 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X16이 Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X17이 Arg이고,

X18이 Ala이고,

X19가 Ala이고,

X20이 Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X21이 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X28이 Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X40이 부재하는, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제9항 및 제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

X3이 Gln 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X12가 Ile이고,

X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 관능화되고, 상기 R^5 가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- (γ E-x53)이고,

X15가 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X16이 Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X17이 Arg이고,

X18이 Ala이고,

X19가 Ala이고,

X20이 Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X21이 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X28이 Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X40이 부재하는, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제11항 및 제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

X3이 Glu이고,

X12가 Ile이고,

X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 관능화되고, 상기 R^5 가 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴- (γ E-x70), (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-

(γ E- γ E-x70), 3-(3-옥타데카노일아미노-프로파오닐아미노)-프로파오닐- (β A- β A-x70), 4-옥타데카노일아미노-부티릴- (GABA-x70), 및 (S)-4-카르복시-4-헵니코사노일아미노-부티릴- (γ E-x76)로부터 선택되고,

X15가] Glu이고,

X16이] Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X17이] Arg이고,

X18이] Ala이고,

X19가] Ala이고,

X20이] Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X21이] Glu이고,

X28이] Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X29가] Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

X40이] 부재하는, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, SEQ ID NO:8 내지 39의 화합물 또는 이들의 염 또는 용매화물로부터 선택된 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, SEQ ID NO:8 내지 10 및 12 내지 38의 화합물 또는 이들의 염 또는 용매화물로부터 선택된 화합물.

청구항 22

제20항에 있어서, SEQ ID NO:8 내지 13 및 39의 화합물 또는 이들의 염 또는 용매화물로부터 선택된 화합물.

청구항 23

제21항에 있어서, SEQ ID NO:8 내지 10 및 12 내지 13의 화합물 또는 이들의 염 또는 용매화물로부터 선택된 화합물.

청구항 24

제20항에 있어서, SEQ ID NO:14 내지 21의 화합물 또는 이들의 염 또는 용매화물로부터 선택된 화합물.

청구항 25

제20항에 있어서, SEQ ID NO:22 내지 38의 화합물 또는 이들의 염 또는 용매화물로부터 선택된 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 의약, 특히 인간 의약에서 사용하기 위한 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체와 함께 약학적 조성물 내에서 활성제로서 제공되도록 사용하기 위한 화합물.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제와 함께 사용하기 위한 화합물로서, 상기 추가의 치료적 활성제가 일련의 인슐린 및 인슐린 유도체, GLP-1, GLP-1 유사체 및 GLP-1 수용체 효능제, 중합체 결합된 GLP-1 및 GLP-1 유사체, 이중 GLP1/글루카곤 효능제, PYY3-36 또는 이의 유사체, 췌장 폴리펩티드 또는

이의 유사체, 글루카곤 수용체 효능제, GIP 수용체 효능제 또는 길항제, 그렐린(ghrelin) 길항제 또는 역 효능제(inverse agonist), 제닌(Xenin) 및 이의 유사체, DDP-IV 억제제, SGLT2 억제제, 이중 SGLT2/SGLT1 억제제, 바이구아니드 티아졸리딘디온, 이중 PPAR 효능제, 설포닐우레아, 메글리티니드(Meglitinide), 알파-글루코시다제 억제제, 아밀린(Amylin) 및 아밀린 유사체, GPR119 효능제, GPR40 효능제, GPR120 효능제, GPR142 효능제, 전신 또는 저-흡수성 TGR5 효능제, 사이클로셋(Cycloset), 11-베타-HSD의 억제제, 글루코키나제의 활성제, DGAT의 억제제, 단백질 티로신포스파타제 1의 억제제, 글루코스-6-포스파타제의 억제제, 프룩토스-1,6-비스포스파타제의 억제제, 글리코겐 포스포릴라제의 억제제, 포스포에놀 피루베이트 카르복시키나제의 억제제, 글리코겐 신타제(synthase) 키나제의 억제제, 피루베이트 데하이드로게나제 키나제의 억제제, 알파2-길항제, CCR-2 길항제, 글루코스 전달체-4의 조정자, 소마토스타틴(Somatostatin) 수용체 3 효능제, HMG-CoA-환원효소 억제제, 피브레이트(fibrate), 니코틴산 및 이의 유도체, 니코틴산 수용체 1 효능제, PPAR-알파, 감마 또는 알파/감마 효능제 또는 조정자, PPAR-델타 효능제, ACAT 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 담즙산-결합 물질, IBAT 억제제, MTP 억제제, PCSK9의 조정자, 간 선택적 갑상샘 호르몬 수용체 β 효능제에 의한 LDL 수용체 상향-조절인자, HDL-상승 화합물, 지질 대사 조정자, PLA2 억제제, ApoA-I 증강인자, 갑상샘 호르몬 수용체 효능제, 콜레스테롤 합성 억제제, 오메가-3 지방산 및 이의 유도체, 비만의 치료를 위한 활성 물질, 예를 들어, 시부트라민(Sibutramine), 테소펜신(Tesofensine), 오를리스타트(Orlistat), CB-1 수용체 길항제, MCH-1 길항제, MC4 수용체 효능제 및 부분적 효능제, NPY5 또는 NPY2 길항제, NPY4 효능제, 베타-3-효능제, 렙틴(leptin) 또는 렙틴 모방체, 5HT2c 수용체의 효능제, 또는 부프로피온(bupropione)/날트렉손(naltrexone)(CONTRAVE), 부프로피온/조니사미드(zonisamide)(EMPATIC), 부프로피온/펜터민(phentermine) 또는 프람린티드(pramlintide)/메트렐렙틴(metreleptin)의 조합물, QNEXA(펜터민+토피라메이트(topiramate)), 리파제 억제제, 혈관신생 억제제, H3 길항제, AgRP 억제제, 삼중 모노아민 흡수 억제제(노르에피네프린 및 아세틸콜린), MetAP2 억제제, 칼슘 채널 차단제 딜티아제(diltiazem)의 비내 제형, 섭유모세포 성장 인자 수용체 4의 생성에 대한 안티센스, 프로히비틴(prohibitin) 표적화 웨პ티드-1, 고혈압, 만성 심장기능상실 또는 죽상경화증에 영향을 미치는 약물, 예를 들어, 암지오텐신 II 수용체 길항제, ACE 억제제, ECE 억제제, 이뇨제, 베타-차단제, 칼슘 길항제, 중추 작용 고혈압제(centrally acting hypertensives), 알파-2-아드레날린 수용체의 길항제, 중성 엔도펩티다제의 억제제, 혈소판 응집 억제제로부터 선택되는, 화합물.

청구항 29

제26항 또는 제27항에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제와 함께 사용하기 위한 화합물로서, 상기 추가의 치료적 활성제가 특히 GLP-1 효능제 및/또는 인슐린 또는 인슐린 유사체 및/또는 위장 웨პ티드인, 화합물.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 고혈당증, 타입 2 당뇨병, 글루코스 내성 장애, 타입 1 당뇨병, 비만, 대사 증후군 및 신경변성 장애를 치료하거나 예방하거나, 특히 타입 2 당뇨병에서 질병 진행을 지연시키거나 예방하거나, 대사 증후군을 치료하거나, 비만을 치료하거나 과체중을 예방하거나, 음식 섭취를 감소시키거나, 에너지 소비를 증가시키거나, 체중을 감소시키거나, 글루코스 내성 장애(IGT)로부터 타입 2 당뇨병으로의 진행을 지연시키거나; 타입 2 당뇨병으로부터 인슐린-필요 당뇨병으로의 진행을 지연시키거나; 식욕을 조절하거나; 포만을 유도하거나; 성공적인 체중 감량 후의 체중 재증가를 예방하거나; 과체중 또는 비만과 관련된 질병 또는 상태를 치료하거나; 폭식증을 치료하거나; 폭식을 치료하거나; 죽상경화증, 고혈압, IGT, 이상지질혈증, 관상동맥 심질환, 간 지방증을 치료하거나, 베타-차단제 중독을 치료하거나, 위장관 운동의 억제에 사용하거나, X-선, CT-스캐닝 및 NMR-스캐닝과 같은 기술을 이용한 위장관의 연구와 관련하여 유용하게 사용하기 위한 화합물.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 고혈당증, 타입 2 당뇨병, 비만을 치료하거나 예방하는데 사용하기 위한 화합물.

명세서

기술분야

본 발명은 글루카곤-유사 웨პ티드 1(GLP-1) 및 글루코스-의존성 인슐린자극 폴리웨პ티드(GIP) 수용체 및 선택적으

로 글루카곤 수용체(GCG)를 활성화시키는 엑센딘-4 펩티드 유사체, 및, 예를 들어, 당뇨병 및 비만을 포함하는 대사 증후군 장애의 치료뿐만 아니라 과도한 음식 섭취의 감소에서의 상기 엑센딘-4 펩티드 유사체의 의학적 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 엑센딘-4는 미국 독도마뱀(Gila monster)(헬로데르마 서스펙툼(Heloderma suspectum))의 타액선에 의해 생성되는 39개의 아미노산 펩티드이다(Eng J. et al., J. Biol. Chem., 267: 7402-05, 1992). 엑센딘-4는 글루카곤-유사 펩티드-1(GLP-1) 수용체의 활성제인 반면, 이는 GIP 수용체의 단지 매우 낮은 활성화를 나타내고, 글루카곤 수용체를 활성화시키지 않는다(표 1 참조).

[0003] 표 1: 방법에 기재된 바와 같은 농도 증가 및 형성된 cAMP 측정에 있어서 인간 GLP-1, GIP 및 글루카곤 수용체에서의 엑센딘-4의 효능(pM으로 표시됨).

SEQ ID NO:	펩티드	EC50 hGLP-1 R [pM]	EC50 hGIP R [pM]	EC50 h 글루카곤 R [pM]
1	엑센딘-4	0.4	12500.0	>10000000

[0004]

[0005] 엑센딘-4는 GLP-1을 이용하여 관찰된 많은 당조절 작용을 공유한다. 임상 및 비-임상 연구에서 엑센딘-4는 인슐린 합성 및 분비에서 글루코스 의존성 증강, 글루카곤 분비의 글루코스 의존성 억제, 위 배출 늦춤, 음식 섭취 및 체중의 감소, 및 베타-세포 덩어리 및 베타 세포 기능의 마커의 증가를 포함하는 여러 이로운 항당뇨 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다(Gentilella R et al., Diabetes Obes Metab., 11:544-56, 2009; Norris SL et al., Diabet Med., 26:837-46, 2009; Bunck MC et al., Diabetes Care., 34:2041-7, 2011).

[0006] 이들 효과는 당뇨뿐만 아니라 비만으로 고통받는 환자에게도 이롭다. 비만인 환자는 당뇨병, 고혈압, 고지질혈증, 심혈관 및 근골격 질병에 걸릴 위험이 더 높다.

[0007] GLP-1 및 GIP와 비교하여, 엑센딘-4는 디펩티딜 펩티다제-4(DPP4)에 의한 분해에 더욱 내성이어서 더 긴 반감기 및 생체내 작용 기간을 발생시킨다(Eng J., Diabetes, 45 (Suppl 2):152A (abstract 554), 1996; Deacon CF, Horm Metab Res, 36: 761-5, 2004).

[0008] 엑센딘-4는 또한 GLP-1, 글루카곤 또는 옥신토모듈린(oxyntomodulin)과 비교하는 경우 중성 엔도펩티다제(NEP)에 의한 분해에 훨씬 더 안정적인 것으로 밝혀졌다(Druce MR et al., Endocrinology, 150(4), 1712-1721, 2009).

[0009] 그럼에도 불구하고, 엑센딘-4는 위치 14에서의 메티오닌 산화(Hargrove DM et al., Regul. Pept., 141: 113-9, 2007)뿐만 아니라 위치 28에서의 아스파라гин의 탈아미드화 및 이성화(WO 2004/035623)로 인해 화학적으로 불안정하다.

[0010] 엑센딘-4의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:1로 제시된다:

[0011] HGETFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂

[0012] GLP-1(7-36)-아미드의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:2로 제시된다:

[0013] HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂

[0014] 리라글루티드(Liraglutide)는 다른 변형 중에서 지방산이 위치 20의 리신에 연결되어 연장된 작용 기간을 발생시키는 시판되는 화학적으로 변형된 GLP-1 유사체이다(Drucker DJ et al., Nature Drug Disc. Rev. 9, 267-268, 2010; Buse, JB et al., Lancet, 374:39-47, 2009).

[0015] 리라글루티드의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:3로 제시된다:

[0016] HAEGTFTSDVSSYLEGQAAK((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-) EFIAWLVRGRG-OH

[0017] GIP(글루코스-의존성 인슐린자극 폴리펩티드)는 음식 섭취 후 장 K-세포로부터 방출되는 42개의 아미노산 펩티드이다. GIP 및 GLP-1은 인크레틴 효과를 담당하는 2개의 장내분비 세포-유래 호르몬이며, 이들은 경구 글루코스 공격에 대한 인슐린 반응의 70% 초과를 차지한다(Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and

GIP. Gastroenterology 2007; 132: 2131-2157).

[0018] GIP의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:4로 제시된다:

YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLAAQKGKKNDWKHNITQ-OH

[0020] 글루카곤은 순환 글루코스가 낮은 경우 혈류로 방출되는 29개의 아미노산 웨티드이다. 글루카곤의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:5에 제시된다:

HSQGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNT-OH

[0022] 저혈당 동안, 혈당 수준이 정상 아래로 떨어지는 경우, 글루카곤은 간에 신호를 보내 글리코겐을 분해시키고, 글루코스를 방출시켜, 혈당 수준을 증가시켜 정상 수준에 도달시킨다. 저혈당은 당뇨병으로 인해 고혈당(상승된 혈당 수준)을 갖는 환자의 인슐린 처리의 혼란 부작용이다. 따라서, 글루코스 조절에서의 글루카곤의 가장 우세한 역할은 인슐린 작용을 중화시키고 혈당 수준을 유지시키는 것이다.

[0023] 문헌[Holst (Holst, J. J. Physiol. Rev. 2007, 87, 1409) 및 Meier (Meier, J. J. Nat. Rev. Endocrinol. 2012, 8, 728)]에는 GLP-1 수용체 효능제, 예를 들어, GLP-1, 리라글루티드 및 엑센딘-4가 공복 및 식후 혈당 (FPG 및 PPG)을 감소시킴으로써 T2DM을 갖는 환자에서 혈당 조절을 개선시키는 것이 기재되어 있다. GLP-1 수용체에 결합하고 이를 활성화시키는 웨티드는 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 특허 출원 WO1998008871호, WO2008081418호 및 WO2008023050호에 기재되어 있다.

[0024] 예를 들어, 하나의 제조물에서 GLP-1 및 GIP의 작용을 조합시킴에 의한 GLP-1 및 GIP 수용체의 이중 활성화가 시판되는 GLP-1 효능제 리라글루티드에 비해 T2DM 및 비만을 갖는 마우스에서 혈당 수준의 유의하게 더 나은 감소, 증가된 인슐린 분비 및 감소된 체중의 치료적 원리를 발생시키는 것이 기재된 적이 있다(예를 들어, VA Gault et al., Clin Sci (Lond), 121, 107-117, 2011). 천연 GLP-1 및 GIP는 추가 방식으로 상호작용시키기 위한 공동-주입 후 인간에서 GLP-1 단독에 비해 유의하게 증가된 인슐린자극 효과를 갖는 것으로 입증되었다(MA Nauck et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 76, 912-917, 1993).

[0025] GLP-1 수용체, GIP 수용체 및 글루카곤 수용체에 대한 효능작용을 조합시키는 하이브리드 분자를 설계하는 것은 시판되는 GLP-1 효능제 리라글루티드에 비해 혈당 수준의 유의하게 더 나은 감소, 증가된 인슐린 분비 및 체중 감소에 대한 더욱 더 현저하게 유의한 효과를 달성하는 치료적 잠재성을 제공한다(예를 들어, VA Gault et al., Clin Sci (Lond), 121, 107-117, 2011).

[0026] 본 발명의 화합물은 GLP-1 및 GIP 수용체 및 선택적으로 글루카곤 수용체에서 효능작용 활성을 나타내고, 특히 바람직하게는 위치 1의 Tyr 및 위치 12의 Ile의 변형을 갖는 엑센딘-4 유도체이다.

[0027] 놀랍게도, 위치 1의 Tyr 및 위치 12의 Ile에 의한 선택적 GLP-1R 효능제 엑센딘-4의 변형이 GLP-1 및 GIP 수용체에서 높은 이중 활성을 갖는 웨티드를 발생시키는 것으로 밝혀졌다. 이러한 관찰은 놀라운 것인데, 이는 GLP-1 자체와 같은 다른 GLP-1 효능제에서의 동일한 변형이 표 2에 제시된 바와 같이 GIP 수용체에서 높은 활성을 발생시키지 않기 때문이다.

[0028] 표 2: 방법에 기재된 바와 같은 농도 증가 및 형성된 cAMP 측정에 있어서 GLP-1 및 GIP 수용체에서의 엑센딘-4 및 GLP-1 웨티드 유사체의 효능(pM으로 표시됨).

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

[0029] GIP 및 GLP-1 수용체 및 선택적으로 글루카곤 수용체 모두에 결합하고 이들을 활성화시키고, 혈당 조절을 개선시키고, 체중 증가를 억제하고, 음식 섭취를 감소시키는 웨티드가, 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 특허 출원 WO 2011/119657 A1호, WO 2012/138941 A1호, WO 2010/011439 A2호, WO 2010/148089 A1호, WO 2011/094337 A1호, WO 2012/088116 A2호에 기재되어 있다. 이를 출원에는 천연 GIP 또는 글루카곤 서열의 유사체로서 GLP-1 수용체, GIP 수용체 및 선택적으로 글루카곤 수용체의 혼합된 효능제가 설계될 수 있는 것이 개시되어 있다.

[0031] 본 발명의 화합물은 위치 10에 류신 및 위치 13에 글루타민을 포함하는 엑센딘-4 웨프티드 유사체이다. 문헌 [Krstensky et al. (Biochemistry, 25, 3833-3839, 1986)]에는 수용체 상호작용 및 아데닐레이트 사이클라제의 활성화에 대한 글루카곤의 잔기 10 내지 13의 중요성이 제시되어 있다. 본 발명의 엑센딘-4 웨프티드 유사체에서, 기본 잔기 중 여러 잔기가 상기 글루카곤과 상이하다. 특히, 잔기 Tyr10 및 Tyr13은 위치 10에서 류신 및 위치 13에서 비-방향족 극성 아미노산인 글루타민으로 치환된다. 특히 위치 23의 이소류신 및 위치 24의 글루타메이트와 조합된 상기 치환은 용액 중에서의 용해도 또는 응집 거동과 같은 잠재적으로 개선된 생물리학적 특성을 갖는 엑센딘-4 유도체를 발생시킨다. 엑센딘-4 유사체의 위치 13에서의 방향족 아미노산의 극성 아미노산에 의한 비-보존성 치환은 놀랍게도 GIP 수용체 및 선택적으로 글루카곤 수용체에 대해 높은 활성을 갖는 웨프티드를 발생시킨다.

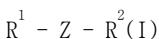
[0032] 또한, 본 발명의 화합물은 위치 14에 지방산 아실화된 잔기를 갖는 엑센딘-4 유도체이다. 위치 14에서의 상기 지방산 관능화는 개선된 약동학 프로파일을 발생시킨다. 놀랍게도, 위치 14에서의 지방산 관능화는 또한, 예를 들어, 실시예 9, 표 8에 제시된 것과 같은 유의하게 높은 GIPR 활성을 갖는 웨프티드를 발생시킨다.

발명의 내용

발명의 개요

[0034] GLP-1 및 GIP 수용체 및 선택적으로 글루카곤 수용체를 강하게 활성화시키는 엑센딘-4 유사체가 본원에 제공된다. 상기 엑센딘-4 유사체에서, 다른 치환 중에서, 위치 14의 메티오닌이 측쇄 내에 $-\text{NH}_2$ 기를 갖는 아미노산에 의해 치환되고, 상기 $-\text{NH}_2$ 기는 친지질성 측쇄(예를 들어, 링커와 선택적으로 조합된 지방산)로 추가로 치환된다.

[0035] 본 발명은 하기 화학식 (I)을 갖는 웨프티드 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0037] 상기 식에서, Z는 하기 화학식 (II)를 갖는 웨프티드 모이어티(moiety)이고;

[0038] Tyr-Aib-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-X12-Gln-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-X28-X29-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-X40 (II),

[0039] 상기 식에서,

[0040] X3은 Gln, Glu 및 His로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0041] X12는 Ile 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0042] X14는 $-\text{NH}_2$ 기를 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이고, 상기 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ 또는 R^5 , 바람직하게는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 관능화되고, 상기 R^5 는 50개 이하 또는 100개 이하의 탄소 원자 및 선택적으로 할로겐, N, O, S 및/또는 P로부터 선택된 헤테로원자를 포함하는 모이어티일 수 있고,

[0043] X15는 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0044] X16은 Ser, Lys, Glu 및 Gln로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0045] X17은 Arg, Lys, Ile, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0046] X18은 Ala, Arg, Lys, Aib, Leu 및 Tyr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0047] X19는 Ala, Val, Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0048] X20은 Gln, Aib, Phe, Leu, Lys, His, Arg, Pip, (S)MeLys, (R)MeLys, (S)MeOrn 및 (R)MeOrn로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0049] X21은 Asp, Glu, Leu 및 Tyr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0050] X28은 Asn, Ala, Arg, Lys, Aib 및 Ser로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0051] X29는 Gly, Thr, Aib, D-Ala 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0052] X40은 부재하거나 $-\text{NH}_2$ 기를 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이고, 상기 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ 또는 R^5 , 바람직하게는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 선택적으로 관능화되고, 상기 R^5 는 50개 이하 또는 100개 이하의 탄소 원자 및 선택적으로 할로겐, N, O, S 및/또는 P로부터 선택된 헤테로원자를 포함하는 모이어티일 수 있고,

[0053] R^1 은 NH_2 이고,

[0054] R^2 는 OH 또는 NH_2 이다.

[0055] 본 발명의 화합물은 이들이 세포내 cAMP 형성을 자극할 수 있다는 관찰에 의해 결정된 바와 같이 GLP-1 및 GIP 수용체 효능제 및 선택적으로 글루카곤 수용체 효능제이다. 효능제의 세포 검정에서의 시험관내 효능 결정은 방법에서 기재된 바와 같이 최대 반응의 50% 활성화를 야기시키는 농도(EC_{50})를 결정함으로써 정량된다.

[0056] 따라서, 특정 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)을 갖는 웨티드 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물을 제공하며, 상기 웨티드 화합물은 GIP 수용체에서 천연 GIP의 상대 활성에 비해 적어도 0.04%, 바람직하게는 적어도 0.08%, 더욱 바람직하게는 적어도 0.2%의 상대 활성을 갖는다:

[0057] $\text{R}^1 - \text{Z} - \text{R}^2(\text{I})$

[0058] 상기 식에서, Z는 하기 화학식 (II)를 갖는 웨티드 모이어티이고;

[0059] Tyr-Aib-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-X12-Gln-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-X28-X29-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-X40 (II),

[0060] 상기 식에서,

[0061] X3은 Gln, Glu 및 His로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0062] X12는 Ile 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0063] X14는 $-\text{NH}_2$ 기를 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이고, 상기 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ 또는 R^5 , 바람직하게는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 관능화되고, 상기 R^5 는 50개 이하 또는 100개 이하의 탄소 원자 및 선택적으로 할로겐, N, O, S 및/또는 P로부터 선택된 헤테로원자를 포함하는 모이어티이고,

[0064] X15는 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0065] X16은 Ser, Lys, Glu 및 Gln로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0066] X17은 Arg, Lys, Ile, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0067] X18은 Ala, Arg, Lys, Aib, Leu 및 Tyr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0068] X19는 Ala, Val, Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0069] X20은 Gln, Aib, Phe, Leu, Lys, His, Arg, Pip, (S)MeLys, (R)MeLys, (S)MeOrn 및 (R)MeOrn로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0070] X21은 Asp, Glu, Leu 및 Tyr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0071] X28은 Asn, Ala, Arg, Lys, Aib 및 Ser로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0072] X29는 Gly, Thr, Aib, D-Ala 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

[0073] X40은 부재하거나 $-\text{NH}_2$ 기를 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이고, 상기 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ 또는 R^5 , 바람직하게는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 선택적으로 관능화되고, 상기 R^5 는 50개 이하 또는 100개 이하의 탄소 원자 및 선택적으로 할로겐, N, O, S 및/또는 P로부터 선택된 헤테로원자를 포함하는 모이어티일 수 있고,

R^1 은 NH_2 이 고,

R^2 는 OH 또는 NH_2 이다.

또한, 펩티드 화합물, 특히 친지질성 잔기로 추가로 치환되는 위치 14에서 리신을 갖는 펩티드 화합물은 GLP-1 수용체에서 GLP-1(7-36)의 상대 활성에 비해 적어도 0.07%, 바람직하게는 적어도 0.1%, 더욱 바람직하게는 적어도 0.14%, 더욱 바람직하게는 적어도 0.35%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 0.4%의 상대 활성을 나타낸다.

또한, 펩티드 화합물, 특히 친지질성 잔기로 추가로 치환되는 위치 14에서 리신을 갖는 펩티드 화합물은 GIP 수용체에서 천연 GIP의 상대 활성($EC_{50} = 0.4 \text{ pM}$)에 비해 적어도 0.04%(즉, $EC_{50} < 1000 \text{ pM}$), 더욱 바람직하게는 0.08%(즉, $EC_{50} < 500 \text{ pM}$), 더욱 더 바람직하게는 0.2%(즉, $EC_{50} < 200 \text{ pM}$)의 상대 활성을 나타낸다.

임의로, 일부 구현예에서, 웨티드 화합물, 특히 친지질성 잔기로 추가로 치환되는 위치 14에서 리신을 갖는 웨티드 화합물은 글루카곤 수용체에서 천연 글루카곤의 상대 활성에 비해 적어도 0.1%, 바람직하게는 적어도 0.2%, 더욱 바람직하게는 적어도 0.3%, 더욱 바람직하게는 적어도 0.4%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 0.5%의 상대 활성을 나타낸다.

본원에서 사용되는 용어 "활성"은 바람직하게는 인간 GLP-1 수용체, 인간 GIP 수용체 및 선택적으로 인간 글루카곤 수용체를 활성화시키는 화합물의 능력을 나타낸다. 더욱 바람직하게는, 본원에서 사용되는 용어 "활성"은 세포내 cAMP 형성을 자극하는 화합물의 능력을 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "상대 활성"은 또 다른 수용체 효능제 또는 또 다른 수용체에 비해 특정 비율로 수용체를 활성화시키는 화합물의 능력을 나타내는 것으로 이해된다. 효능제에 의한 수용체의 활성화(예를 들어, cAMP 수준을 측정함에 의함)는 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 실시예에 기재된 바와 같이 결정된다.

한 구현에 따르면, 본 발명의 화합물은 500 pM 이하, 바람직하게는 200 pM 이하; 더욱 바람직하게는 150 pM 이하, 더욱 바람직하게는 100 pM 이하, 더욱 바람직하게는 90 pM 이하, 더욱 바람직하게는 80 pM 이하, 더욱 바람직하게는 70 pM 이하, 더욱 바람직하게는 60 pM 이하, 더욱 바람직하게는 50 pM 이하, 더욱 바람직하게는 40 pM 이하, 더욱 바람직하게는 30 pM 이하, 더욱 바람직하게는 20 pM 이하의 hGLP-1 수용체에 대한 EC₅₀을 갖는다.

한 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 500 pM 이하, 바람직하게는 200 pM 이하; 더욱 바람직하게는 150 pM 이하, 더욱 바람직하게는 100 pM 이하, 더욱 바람직하게는 90 pM 이하, 더욱 바람직하게는 80 pM 이하, 더욱 바람직하게는 70 pM 이하, 더욱 바람직하게는 60 pM 이하, 더욱 바람직하게는 50 pM 이하, 더욱 바람직하게는 40 pM 이하, 더욱 바람직하게는 30 pM 이하, 더욱 바람직하게는 20 pM 이하의 hGIP 수용체에 대한 EC₅₀을 갖는다.

또 다른 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 선택적으로 500 pM 이하, 바람직하게는 200 pM 이하; 더욱 바람직하게는 150 pM 이하, 더욱 바람직하게는 100 pM 이하, 더욱 바람직하게는 90 pM 이하, 더욱 바람직하게는 80 pM 이하, 더욱 바람직하게는 70 pM 이하, 더욱 바람직하게는 60 pM 이하, 더욱 바람직하게는 50 pM 이하, 더욱 바람직하게는 40 pM 이하, 더욱 바람직하게는 30 pM 이하, 더욱 바람직하게는 20 pM 이하의 h글루카곤 수용체에 대한 EC₅₀을 갖는다.

20 pM 이하의 h글루카곤 수용체에 대한 EC₅₀을 갖는다.

[0084] 또 다른 구현예에서, 둘 모두의 수용체, 즉, hGLP-1 수용체 및 hGIP 수용체에 대한 EC₅₀은 500 pM 이하, 더욱 바람직하게는 200 pM 이하, 더욱 바람직하게는 150 pM 이하, 더욱 바람직하게는 100 pM 이하, 더욱 바람직하게는 90 pM 이하, 더욱 바람직하게는 80 pM 이하, 더욱 바람직하게는 70 pM 이하, 더욱 바람직하게는 60 pM 이하, 더욱 바람직하게는 50 pM 이하, 더욱 바람직하게는 40 pM 이하, 더욱 바람직하게는 30 pM 이하, 더욱 바람직하게는 20 pM 이하가다.

[0085] 또 다른 구현예에서, 3개 모두의 수용체, 즉, hGLP-1 수용체, hGIP 수용체 및 h글루카곤 수용체에 대한 EC₅₀은 500 pM 이하, 더욱 바람직하게는 200 pM 이하, 더욱 바람직하게는 150 pM 이하, 더욱 바람직하게는 100 pM 이하, 더욱 바람직하게는 90 pM 이하, 더욱 바람직하게는 80 pM 이하, 더욱 바람직하게는 70 pM 이하, 더욱 바람직하게는 60 pM 이하, 더욱 바람직하게는 50 pM 이하, 더욱 바람직하게는 40 pM 이하, 더욱 바람직하게는 30 pM 이하, 더욱 바람직하게는 20 pM 이하가다.

[0086] hGLP-1 수용체, hGIP 수용체 및 h글루카곤 수용체에 대한 EC₅₀은 본원의 방법에 기재된 바와 같이 그리고 실시예 9에 기재된 결과를 발생시키기 위해 사용되는 바와 같이 결정될 수 있다.

[0087] 본 발명의 화합물은 장 통과를 감소시키고/시키거나, 위 내용물을 증가시키고/시키거나, 환자의 음식 섭취를 감소시키는 능력을 갖는다. 본 발명의 화합물의 상기 활성은 당업자에게 공지되고, 방법에서 본원에 또한 기재된 동물 모델에서 평가될 수 있다. 상기 실험의 결과는 실시예 11 및 12에 기재되어 있다. 본 발명의 바람직한 화합물은 0.02 mg/kg 체중의 단일 용량, 바람직하게는 피하 용량으로 투여시 마우스, 바람직하게는 암컷 NMRI-마우스의 위 내용물을 적어도 25%, 더욱 바람직하게는 적어도 30%, 더욱 바람직하게는 적어도 40%, 더욱 바람직하게는 적어도 50%, 더욱 바람직하게는 적어도 60%, 더욱 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%까지 증가시킬 수 있다.

[0088] 바람직하게는, 이러한 결과는 각각의 화합물의 투여 1시간 후 및 볼루스(bolus)의 투여 30분 후에 측정되고/되거나, 0.02 mg/kg 체중의 단일 용량, 바람직하게는 피하 용량으로 투여시 마우스, 바람직하게는 암컷 NMRI-마우스의 장 통과를 적어도 45%; 더욱 바람직하게는 적어도 50%, 더욱 바람직하게는 적어도 55%, 더욱 바람직하게는 적어도 60%, 더욱 바람직하게는 적어도 65%까지 감소시키고/시키거나; 0.01 mg/kg 체중의 단일 용량, 바람직하게는 피하 용량으로 투여시 22시간의 기간에 걸쳐 마우스, 바람직하게는 암컷 NMRI-마우스의 사료 섭취를 적어도 10%, 더욱 바람직하게는 15%, 더욱 바람직하게는 20%까지 감소시킨다.

[0089] 본 발명의 화합물은 환자의 혈당 수준을 감소시키고/시키거나 HbA1c 수준을 감소시키는 능력을 갖는다. 본 발명의 화합물의 이들 활성은 당업자에게 공지되고, 방법에서 본원에 또한 기재된 동물 모델에서 평가될 수 있다. 상기 실험의 결과는 실시예 13, 14, 16 및 17에 기재되어 있다.

[0090] 본 발명의 바람직한 화합물은 0.01 mg/kg 체중의 단일 용량, 바람직하게는 피하 용량으로 투여시 24시간의 기간에 걸쳐 마우스, 바람직하게는 암컷 렙틴-수용체 결핍 당뇨 db/db 마우스의 혈당 수준을 적어도 4 mmol/l; 더욱 바람직하게는 적어도 6 mmol/l, 더욱 바람직하게는 적어도 8 mmol/l 까지 감소시킬 수 있다. 용량이 0.1 mg/kg 체중으로 증가되는 경우, 단일 용량, 바람직하게는 피하 용량으로 투여되는 경우 24시간의 기간에 걸쳐 마우스에서 혈당 수준의 더욱 현저한 감소가 관찰될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 적어도 7 mmol/l; 더욱 바람직하게는 적어도 9 mmol/l, 더욱 바람직하게는 적어도 11 mmol/l 까지 감소시킨다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 0.01 mg/kg의 일일 용량으로 투여시 4주의 기간에 걸쳐 마우스의 HbA1c 수준의 증가를 대략 점화 값(ignition value)까지 감소시킨다.

[0091] 본 발명의 화합물은 또한 환자의 체중을 감소시키는 능력을 갖는다. 본 발명의 화합물의 이들 활성은 당업자에게 공지되고, 방법 및 실시예 13 및 15에 본원에서 또한 기재된 동물 모델에서 평가될 수 있다.

[0092] 놀랍게도, 화학식 (I)의 펩티드 화합물, 특히 친지질성 잔기로 추가로 치환되는 위치 14에 리신(또는 가까운 유사체)을 갖는 펩티드 화합물이 매우 효능있는 GLP-1 및 GIP 수용체 활성화를 나타내었고, 추가로 위치 3에서 Gln과 같은 아미노산과 조합되어 또한 매우 효능있는 글루카곤 수용체 활성화가 제공될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0093] 위치 14에 아세틸화된 리신을 갖는 GLP-1 유사체가 천연 GLP-1에 비해 유의하게 감소된 효능을 나타낸 것이 문헌(Murage EN et al., Bioorg. Med. Chem. 16 (2008), 10106-10112)에 기재되어 있다.

[0094] 또한, 엑센딘-4의 코어 구조에 존재하는 메티오닌의 산화(시험관내 또는 생체내)는 화학식 (I)의 웨პ티드 화합물에 대해 더 이상 가능하지 않다.

[0095] 추가로, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 25°C에서 산성 및/또는 생리학적 pH 값, 예를 들어, pH 4.5 및/또는 pH 7.4에서 높은 용해도, 또 다른 구현예에서, 적어도 0.5 mg/ml 및 특정 구현예에서 적어도 1.0 mg/ml의 높은 용해도를 갖는다.

[0096] 또한, 한 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 용액 중에 저장하는 경우 높은 안정성을 갖는다. 안정성을 결정하기 위한 바람직한 결정 조건은 pH 4.5 또는 pH 7.4의 용액 중 25°C에서 7일 동안의 저장이다. 웨პ티드의 잔여량은 방법 및 실시예에 기재된 바와 같이 크로마토그래피 분석에 의해 결정된다. 바람직하게는, pH 4.5 또는 pH 7.4의 용액 중 25°C에서 7일 후, 잔여 웨პ티드 양은 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 85%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 90%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 95%이다.

[0097] 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 39 내지 40개의 아미노 카르복실산, 특히 웨პ티드, 즉, 카르복사미드 결합에 의해 연결된 α -아미노 카르복실산의 선형 서열인 웨პ티드 모이어티 Z(화학식 II)를 포함한다.

[0098] 한 구현예에서, 위치 X14는 관능화된 $-\text{NH}_2$ 측쇄기를 갖는 아미노산 잔기, 예를 들어, 관능화된 Lys, Orn, Dab, 또는 Dap, 더욱 바람직하게는 관능화된 Lys이고, X40은 부재하거나, Lys이다.

[0099] $-\text{NH}_2$ 측쇄기를 갖는 아미노산 잔기, 예를 들어, Lys, Orn, Dab 또는 Dap는 $-\text{NH}_2$ 측쇄기의 적어도 하나의 H 원자가 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ 또는 R^5 , 바람직하게는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 치환되도록 관능화될 수 있으며, 상기 R^5 는 50개 이하 또는 100개 이하의 탄소 원자 및 선택적으로 할로겐, N, O, S 및/또는 P로부터 선택된 헤테로원자를 포함하는 모이어티이다.

[0100] 특정 구현예에서, R^5 는 친지질성 모이어티, 예를 들어, 무고리 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 기를 포함할 수 있고, 상기 R^5 는 특히 무고리 선형 또는 분지형 (C_4 - C_{30}) 포화 또는 불포화 탄화수소 기, 및/또는 고리 포화, 불포화 또는 방향족 기, 특히 4 내지 14개의 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 기, 예를 들어, 사이클로헥실, 페닐, 바이페닐, 크로마닐, 페난트레닐 또는 나프탈을 포함하고, 상기 무고리 또는 고리 기는 비치환되거나, 예를 들어, 할로겐, $-\text{OH}$ 및/또는 CO_2H 에 의해 치환될 수 있다.

[0101] 더욱 바람직한 R^5 기는 친지질성 모이어티, 예를 들어, 무고리 선형 또는 분지형 (C_{12} - C_{22}) 포화 또는 불포화 탄화수소 기를 포함할 수 있다. 친지질성 모이어티는 모든 입체이성질체 형태의 링커, 예를 들어, 하나 이상, 예를 들어, 2, 3 또는 4개의 아미노산 링커 기, 예를 들어, γ -아미노부티르산(GABA), ϵ -아미노헥산산(ϵ -Ahx), γ -Glu 및/또는 β -Ala에 의해 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기에 부착될 수 있다. 한 구현예에서, 친지질성 모이어티는 링커에 의해 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기에 부착된다. 또 다른 구현예에서, 친지질성 모이어티는 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기에 직접 부착된다. 아미노산 링커 기의 특정 예는 (β -Ala)₁₋₄, (γ -Glu)₁₋₄, (ϵ -Ahx)₁₋₄, 또는 (GABA)₁₋₄이다. 바람직한 아미노산 링커기는 β -Ala, γ -Glu, β -Ala- β -Ala 및 γ -Glu- γ -Glu이다.

[0102] $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 기에 대한 특정한 바람직한 예는 하기 표 3에 나열되어 있으며, 이는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, 4-헥사데카노일아미노-부티릴-, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트라이메틸-트라이테실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴-, 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, 4-((Z)-옥타데크-9-에노일아미노)-부티릴-, 6-[(4,4-디페닐-사이클로헥실옥시)-하이드록시-포스포릴옥시]-헥사노일-, 헥사-데카노일-, (S)-4-카르복시-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-프로피오닐아미노]-프로피오닐아미노}-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-(3-[(R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트라이메틸-트라이테실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에노일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-헥사노일아미노]-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-테트라데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-(11-벤질옥시카르보닐-운데카노일아미노)-4-카르복시-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-

[0103]

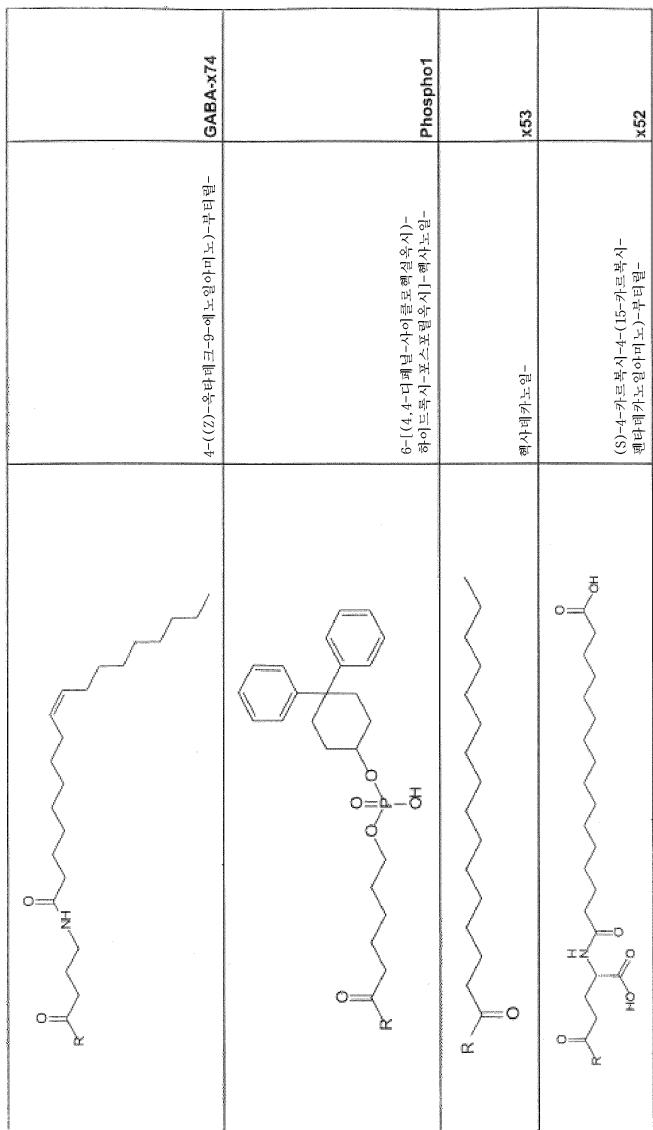
추가로 바람직한 것은 상기 기의 입체이성질체, 특히 S-거울상 이성질체 또는 R-거울상 이성질체의 거울상 이성질체이다. 표 3의 용어 "R"은 펩티드 백분, 즉, 특히 Lys의 ε -아미노기에서 $-C(O)-R^5$ 의 부착 부위를 의미하는 것으로 의도된다.

[0104]

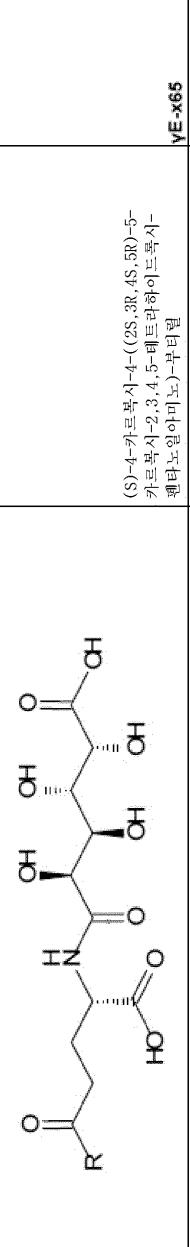
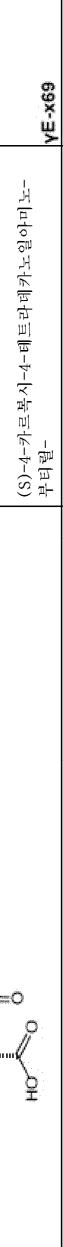
표 3

구조	IUPAC	명칭
	(S)-4-카르복시-4-헵사테카노일아미노-부티릴- YE-x53	
	(S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴- YE-x70	
	4-헵사테카노일아미노-부티릴- GABA-x53	
	4-[3-[(R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-(4R,8R)-4,8,12-트라이메틸-트라이테실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로파오닐아미노]-부티릴 GABA-x60	
	4-옥타데카노일아미노-부티릴- GABA-x70	

[0105]

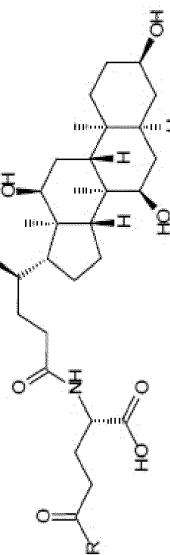
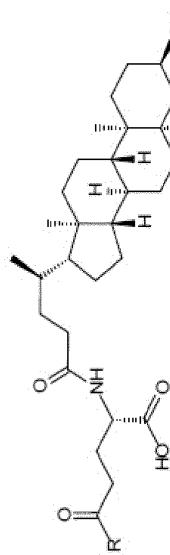
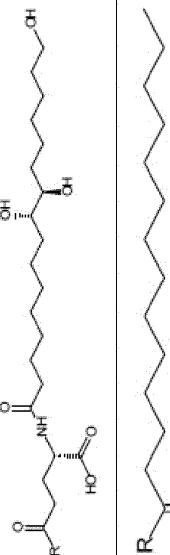


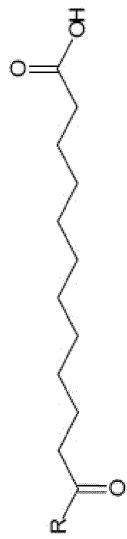
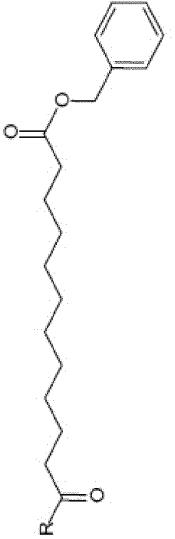
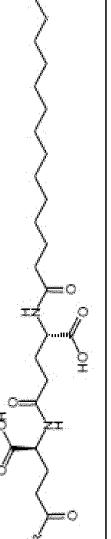
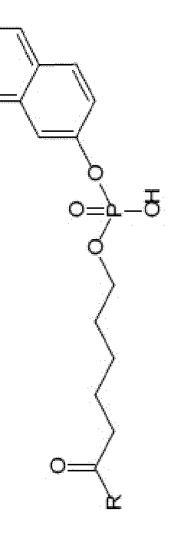
[0106]

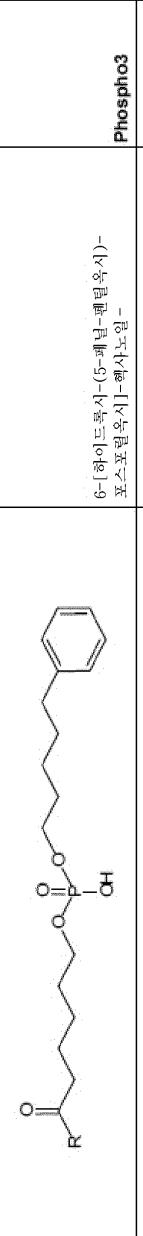
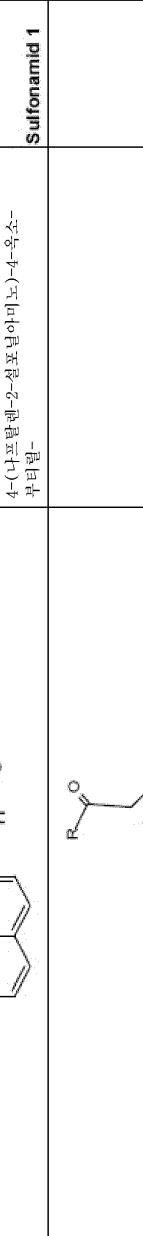
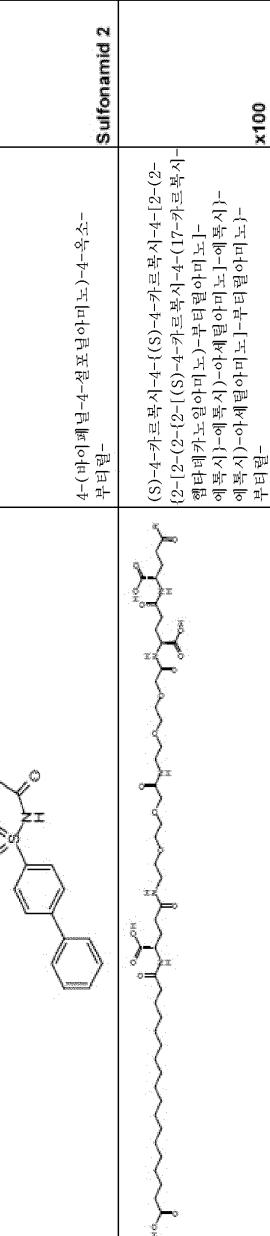
 <p>(S)-4-カルボキシ-4-((2S,3R,4S,5R)-5-カルボキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-부티노일아미노)-부티릴 yE-x65</p>	 <p>(S)-4-カルボキシ-4-부티릴-부티릴 yE-x69</p>	 <p>(S)-4-(11-부틸옥시카르보닐-운데카노일아미노)-4-カル보부틸 yE-x72</p>	 <p>(S)-4-カルボ부처-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-부티하이드록시-6-헥실카르바모일)운데카노일아미노]-부티릴 yE-x73</p>
---	--	---	---

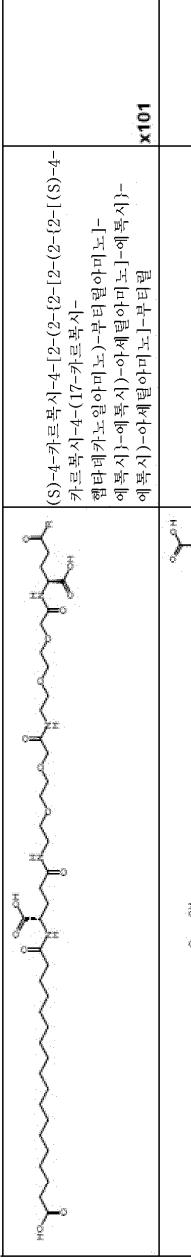
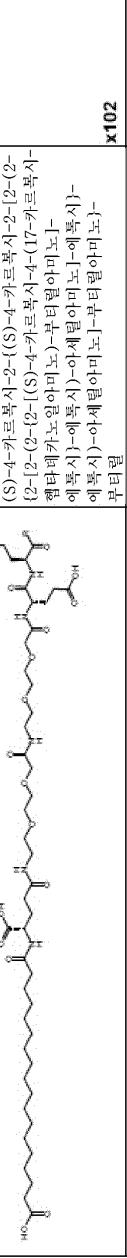
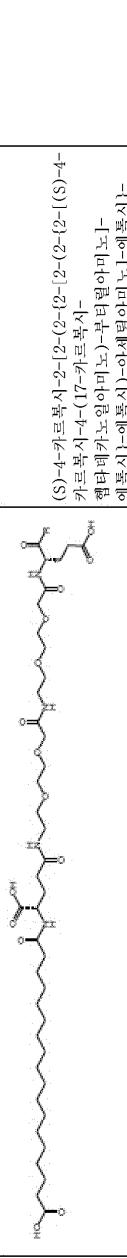
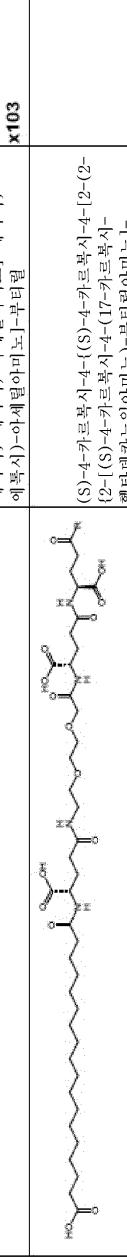
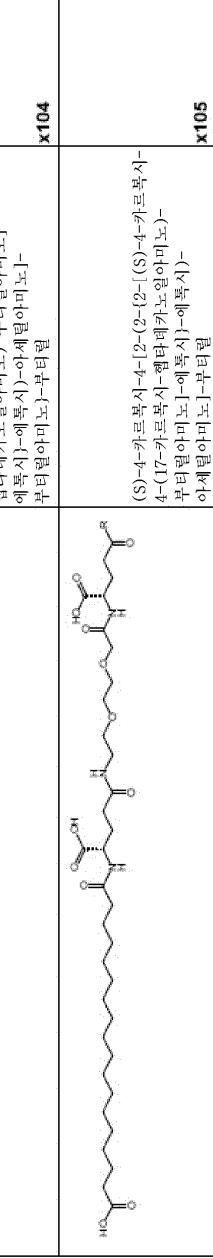
	(S)-4-((Z)-9-하이드록시-9-옥타데크-((Z)-9-하이드록시-9-옥타데크-10-옥사-11-아자-12-아데인)-부티릴- 에노일아미노)부티릴- yE-x74
	(S)-4-((4-((Z)-9-하이드록시-9-옥타데크-((Z)-9-하이드록시-9-옥타데크-10-옥사-11-아자-12-아데인)-부티릴- 에노일아미노)부티릴)페닐옥시- 부티릴- yE-x75
	(S)-4-((4-((Z)-9-하이드록시-9-옥타데크-((Z)-9-하이드록시-9-옥타데크-10-옥사-11-아자-12-아데인)-부티릴- 에노일아미노)부티릴)부티릴- 부티릴- yE-x76
	(S)-4-((4-((Z)-9-하이드록시-9-옥타데크-((Z)-9-하이드록시-9-옥타데크-10-옥사-11-아자-12-아데인)-부티릴- 에노일아미노)부티릴)부티릴- 부티릴- yE-x77

	(S)-4-카르복시-4-(12-페닐-도데카노일아미노)-부티릴- YE-x82
	(S)-4-카르복시-4-օ[코사노일아미노-부티릴- YE-x95
	(S)-4-카르복시-4-(S)-4-카르복시-4-헥사테카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴- YE-ye-x53
	(S)-4-카르복시-4-(S)-4-카르복시-4-옥타테카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴- YE-ye-x70
	3-(3-옥타테카노일아미노-프로파오닐-아미노)-프로파오닐- β-Ala-β-Ala-x70
	3-(3-알파-사테카노일아미노-프로파오닐-아미노)-프로파오닐- β-Ala-β-Ala-x53
	3-페사테카노일아미노-프로파오닐- β-Ala-x53

 <p>(S)-4-카르복시-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-트리아이하이드록시-8,10,13-트리아이메틸-헥사데카하이드로-시이클로펜터[<i>a</i>]페난트렌-17-일)-페타노일아미노]-부티릴-</p> <p>YE-x16</p>	 <p>(S)-4-카르복시-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,10S,12R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-시이클로펜터[<i>a</i>]페난트렌-17-일)-페타노일아미노]-부티릴-</p> <p>YE-x19</p>	 <p>(S)-4-카르복시-4-[(R)-4-((3S,10R,12S,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-시이클로펜터[<i>a</i>]페난트렌-17-일)-페타노일아미노]-부티릴-</p> <p>YE-x25</p>	 <p>테트라테카노일-</p> <p>x69</p>
--	---	---	---

	11-카르복시-11-하이드록시-11-카복시알- x71
	11-페닐옥시카르보닐-11-하이드록시알- x72
	(S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4- 테트라히드록사이드일아미노-부티릴아미노)- 부티릴- x69
	6-[하이드록시-(나프탈렌-2-일옥시)- 포스포릴옥시]-2-하이드록시- 알- Phospho2

	6-[하이드록시-(5-페닐-펜틸옥시)-포스포필(옥시)-헵시노일]- Phospho3
	4-(나프탈렌-2-설포닐아미노)-4-옥소- 부티릴- Sulfonamid 1
	4-(바이페닐-4-설포닐아미노)-4-옥소- 부티릴- Sulfonamid 2
	(S)-4-카르복시-4-(S)-4-카르복시-4-[2-(2- (2-12-[2-(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시- 헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]- 에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)- 에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노)- 부티릴- Sulfonamid 2 x100

 <p>Chemical structure of compound x101: (S)-4-카르복시-4-[2-(2-[2-{2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴</p>	 <p>Chemical structure of compound x102: (S)-4-카르복시-2-{(S)-4-카르복시-2-[2-(2-[2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시]-부티릴</p>	 <p>Chemical structure of compound x103: (S)-4-카르복시-2-[2-(2-{2-[2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴</p>	 <p>Chemical structure of compound x104: (S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-[2-(2-[2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴}-부티릴</p>	 <p>Chemical structure of compound x105: (S)-4-카르복시-4-[2-(2-{2-[2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-아세틸아미노]-부티릴]</p>
---	---	---	---	--

<p>(S)-4-카르복시-4-[(S)-4-카르복시-4-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-카르복시-4-(19-카르복시-유니테카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴 부티릴</p> <p>x116</p>	<p>(S)-4-카르복시-4-[(S)-4-카르복시-4-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-카르복시-4-(19-카르복시-트리아이티카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴 부티릴</p> <p>x117</p>	<p>(S)-4-카르복시-4-[(S)-4-카르복시-4-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-카르복시-4-(19-카르복시-펜타테카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴 부티릴</p> <p>x118</p>	<p>(S)-4-카르복시-4-[(S)-4-카르복시-4-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-카르복시-4-(19-카르복시-노나테카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴 부티릴</p> <p>x119</p>
---	---	---	---

[0118]

[0119]

일부 구현예에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 웹티드 화합물에 관한 것으로, 여기서 X14는 Lys, Orn, Dab 및 Dap로부터 선택된 아미노산 잔기이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄기는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 관능화되고, X40은 Lys, Orn, Dab 및 Dap로부터 선택된 아미노산 잔기이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄기는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 관능화될 수 있고, R^5 는 무고리 선형 또는 분지형 (C_4-C_{30}) 포화 또는 불포화 탄화수소 기, 및/또는 고리 포화, 불포화 또는 방향족 기로부터 선택된 친지질성 모이어티이고, 여기서 친지질성 모이어티는 모든 입체이성질체 형태의 $(\beta-\text{Ala})_{1-4}$, $(\gamma-\text{Glu})_{1-4}$, $(\epsilon-\text{Ahx})_{1-4}$, 또는 $(\text{GABA})_{1-4}$ 로부터 선택된 링커에 의해 $-\text{NH}_2$ 측쇄기에 부착될 수 있다.

[0120]

특정 구현예에서, X14는 관능화된 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기를 갖는 아미노산 잔기, 예를 들어, 관능화된 Lys, Orn, Dab 또는 Dap이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기의 적어도 하나의 H 원자는 상기 표 3에 따른 치환기로 구성된 군으로부터 선택된 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 치환된다.

- [0121] 일부 구현예에서, X14는 Lys, Orn, Dab 및 Dap로부터 선택된 아미노산 잔기이고, 여기서 -NH_2 측쇄 기는 -C(O)-R^5 에 의해 관능화되고, X40은 Lys, Orn, Dab 및 Dap로부터 선택된 아미노산 잔기이고, 여기서 -NH_2 측쇄 기는 -C(O)-R^5 에 의해 관능화될 수 있고, -C(O)-R^5 는 상기 표 3에 따른 치환기로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0122] 본 발명의 일부 구현예에서, 화학식 (II)에서 위치 X14 및/또는 X40은 리신(Lys)이다. 일부 구현예에 따르면, 위치 14 및 선택적으로 위치 40의 Lys은, 예를 들어, 상기 기재된 바와 같은 -C(O)R^5 기로 관능화된다. 다른 구현예에서, X40은 부재하고, X14는 -C(O)-R^5 , -C(O)O-R^5 , -C(O)NH-R^5 , -S(O)_2-R^5 또는 R^5 , 바람직하게는 -C(O)-R^5 로 관능화된 Lys이고, 상기 R^5 는 상기 정의된 바와 같다. 특히, X14는 C(O)-R^5 로 관능화된 Lys이고, 상기 R^5 는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴 (y E-x53), (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴 (y E-x70), 4-헥사데카노일아미노-부티릴 (GABA-x53), 4-{3-[(R)-2,5,7,8 -테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트라이메틸-트라이데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴- (GABA-x60), 4-옥타데카노일아미노-부티릴 (GABA-x70), 4-((Z)-옥타데크-9-에노일아미노)-부티릴 (GABA-x74), 6-[$\text{(4,4-디페닐-사이클로헥실옥시)-하이드록시-포스포릴옥시}$]-헥사노일 (Phospho1), 헥사데카노일 (x53), (S)-4-카르복시-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부티릴 (x52), (S)-4-카르복시-4-{3-[3-($\text{(2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일}$ 아미노)-프로피오닐아미노]-프로피오닐아미노}-부티릴 (y E-x59), (S)-4-카르복시-4-{3-[(R)-2,5,7,8 -테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트라이메틸-트라이데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴 (y E-x60), (S)-4-카르복시-4-((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에노일아미노)-부티릴 (y E-x61), (S)-4-카르복시-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-헥사노일아미노]-부티릴 (y E-x64), (S)-4-카르복시-4-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-부티릴 (y E-x65), (S)-4-카르복시-4-테트라데카노일아미노-부티릴 (y E-x69), (S)-4-(11-벤질옥시카르보닐-운데카노일아미노)-4-카르복시-부티릴 (y E-x72), (S)-4-카르복시-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시-헥실카르바모일)-운데카노일아미노]-부티릴 (y E-x73), (S)-4-카르복시-4-((Z)-옥타데크-9-에노일아미노)-부티릴 (y E-x74), (S)-4-카르복시-4-(4-도데실옥시-벤조일아미노)-부티릴 (y E-x75), (S)-4-카르복시-4-해니코사노일아미노-부티릴 (y E-x76), (S)-4-카르복시-4-도코사노일아미노-부티릴 (y E-x77), (S)-4-카르복시-4-((Z)-노나데크-10-에노일아미노)-부티릴 (y E-x79), (S)-4-카르복시-4-(4-데실옥시-벤조일아미노)-부티릴 (y E-x80), (S)-4-카르복시-4-[$\text{(4'-옥틸옥시-바이페닐-4-카르보닐)-아미노}$]-부티릴 (y E-x81), (S)-4-카르복시-4-(12-페닐-도데카노일아미노)-부티릴 (y E-x82), (S)-4-카르복시-4-이코사노일아미노-부티릴 (y E-x95), (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴 (y E-y E-x53), (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴 (y E-y E-x70), 및 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐 (β -Ala- β -Ala-x70)로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0123] 일부 구현예에서, X14는 C(O)-R^5 로 관능화된 Lys이고, 상기 R^5 는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴 (y E-x53), (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴 (y E-x70), (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴 (y E-y E-x70), 4-옥타데카노일아미노-부티릴 (GABA-x70), (S)-4-카르복시-4-해니코사노일아미노-부티릴 (y E-x76), 및 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐 (β -Ala- β -Ala-x70)로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0124] 추가 구현예는,
- [0125] R^1 이 NH_2 이고,
- [0126] R^2 이 NH_2 이거나,
- [0127] R^1 및 R^2 이 NH_2 인 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0128] 추가 구현예는,
- [0129] X3이 Gln, Glu 및 His로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0130] X12가 Ile 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

- [0131] X14가 $-\text{NH}_2$ 기를 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이고, 상기 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 $-\text{C}(0)-\text{R}^5$ 에 의해 관능화되고, 상기 R^5 가 상기 기재된 바와 같고,
- [0132] X15가 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0133] X16o] Ser, Lys, Glu 및 Gln로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0134] X17o] Arg, Lys, Glu, Ile, Gln, Leu, Aib, Tyr 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0135] X18o] Ala, Arg, Aib, Leu, Lys 및 Tyr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0136] X19가 Ala, Gln, Val 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0137] X20o] Gln, Aib, Phe, Arg, Leu, Lys 및 His로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0138] X21o] Asp, Glu, Tyr, 및 Leu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0139] X28o] Asn, Ala, Aib, Arg 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0140] X29가 Gly, Thr, Aib, D-Ala 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0141] X40o] 부재하거나, Lys인, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0142] 추가 구현예는,
- [0143] X3o] Gln, Glu 및 His로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0144] X12가 Ile 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0145] X14가 $-\text{NH}_2$ 기를 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이고, 상기 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 $-\text{C}(0)-\text{R}^5$ 에 의해 관능화되고, 상기 R^5 가 상기 기재된 바와 같고,
- [0146] X15가 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0147] X16o] Ser, Lys, Glu 및 Gln로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0148] X17o] Arg, Lys, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0149] X18o] Ala, Arg, Aib, Leu 및 Tyr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0150] X19가 Ala, Val 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0151] X20o] Gln, Aib, Phe, Leu, Lys, His, Pip, (S)MeLys, (R)MeLys 및 (S)MeOrn로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0152] X21o] Asp, Glu 및 Leu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0153] X28o] Asn, Ala, Aib 및 Ser로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0154] X29가 Gly, Thr, Aib, D-Ala 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0155] X40o] 부재하거나, Lys인, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0156] 추가 구현예는,
- [0157] X3o] Gln, Glu 및 His로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0158] X12가 Ile이고,
- [0159] X14가 $-\text{NH}_2$ 기를 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이고, 상기 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 $-\text{C}(0)-\text{R}^5$ 에 의해 관능화되고, 상기 R^5 가 상기 기재된 바와 같고,
- [0160] X15가 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0161] X16o] Ser, Lys, Glu 및 Gln로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

- [0162] X17의 Arg, Lys, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0163] X18의 Ala 및 Arg로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0164] X19가 Ala 및 Val로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0165] X20의 Gln, Aib, Lys, Pip, (S)MeLys, (R)MeLys 및 (S)MeOrn 및 His로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0166] X21의 Asp, Glu 및 Leu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0167] X28의 Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0168] X29가 Gly, Thr 및 D-Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0169] X40이 부재하거나, Lys인, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0170] 추가 구현예는,
- [0171] X3의 Gln, Glu 및 His로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0172] X12가 Ile 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0173] X14가 $-\text{NH}_2$ 기를 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이고, 상기 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 관능화되고, 상기 R^5 가 상기 기재된 바와 같고,
- [0174] X15가 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0175] X16의 Ser, Lys, Glu 및 Gln로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0176] X17의 Arg, Lys, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0177] X18의 Ala 및 Arg로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0178] X19가 Ala 및 Val로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0179] X20의 Gln, Aib, Lys 및 His로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0180] X21의 Asp, Glu 및 Leu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0181] X28의 Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0182] X29가 Gly, Thr 및 D-Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0183] X40이 부재하거나, Lys인, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0184] 추가 구현예는,
- [0185] X3의 Gln 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0186] X12가 Ile이고,
- [0187] X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, 3-(3-옥타데카노일아미노-프로파오닐아미노)-프로파오닐- 및 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-헥사노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화되고,
- [0188] X15가 Glu 및 Asp로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0189] X16의 Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0190] X17의 Arg이고,
- [0191] X18의 Ala이고,
- [0192] X19가 Ala이고,
- [0193] X20의 Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

- [0194] X21^o] Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0195] X28^o] Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0196] X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0197] X40이 부재하는, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0198] 추가 구현예는,
- [0199] X3^o] Glu^o이고,
- [0200] X12가 Ile^o이고,
- [0201] X14가 Lys^o이고, 여기서 -NH₂ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐- 및 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-헥사노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화되고,
- [0202] X15가 Glu 및 Asp로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0203] X16^o] Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0204] X17^o] Arg^o이고,
- [0205] X18^o] Ala^o이고,
- [0206] X19가 Ala^o이고,
- [0207] X20^o] Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0208] X21^o] Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0209] X28^o] Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0210] X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0211] X40이 부재하는, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0212] 추가 구현예는,
- [0213] X3^o] Gln^o이고,
- [0214] X12가 Ile^o이고,
- [0215] X14가 Lys^o이고, 여기서 -NH₂ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐- 및 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-헥사노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화되고,
- [0216] X15가 Glu 및 Asp로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0217] X16^o] Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0218] X17^o] Arg^o이고,
- [0219] X18^o] Ala^o이고,
- [0220] X19가 Ala^o이고,
- [0221] X20^o] Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0222] X21^o] Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0223] X28^o] Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0224] X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

- [0225] X40이 부재하는, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0226] 추가 구현예는, X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화된, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0227] 추가 구현예는, X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화된, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0228] 추가 구현예는, X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화된, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0229] 추가 구현예는,
- [0230] X3이 Gln 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0231] X12가 Ile이고,
- [0232] X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화되고,
- [0233] X15가 Glu 및 Asp로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0234] X16이 Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0235] X17이 Arg이고,
- [0236] X18이 Ala이고,
- [0237] X19가 Ala이고,
- [0238] X20이 Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0239] X21이 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0240] X28이 Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0241] X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0242] X40이 부재하는, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0243] 추가 구현예는,
- [0244] X3이 Gln, His 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0245] X12가 Ile이고,
- [0246] X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화되고,
- [0247] X15가 Glu이고,
- [0248] X16이 Glu 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0249] X17이 Glu이고,
- [0250] X18이 Ala이고,
- [0251] X19가 Val이고,

- [0252] X20 \circ] Arg \circ 이고,
- [0253] X21 \circ] Leu \circ 이고,
- [0254] X28 \circ] Asn, Aib 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0255] X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0256] X40 \circ] 부재하는, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0257] 추가 구현예는,
- [0258] X3 \circ] Glu \circ 이고,
- [0259] X12가 Ile \circ 이고,
- [0260] X14가 Lys \circ 이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화되고,
- [0261] X15가 Glu \circ 이고,
- [0262] X16 \circ] Glu 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0263] X17 \circ] Glu \circ 이고,
- [0264] X18 \circ] Ala \circ 이고,
- [0265] X19가 Val \circ 이고,
- [0266] X20 \circ] Arg \circ 이고,
- [0267] X21 \circ] Leu \circ 이고,
- [0268] X28 \circ] Asn, Aib 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0269] X29가 Gly \circ 이고,
- [0270] X40 \circ] 부재하는, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0271] 추가 구현예는,
- [0272] X3 \circ] Gln, His 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0273] X12가 Ile 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0274] X14가 Lys \circ 이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화되고,
- [0275] X15가 Glu 및 Asp로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0276] X16 \circ] Glu \circ 이고,
- [0277] X17 \circ] Arg 및 Gln로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0278] X18 \circ] Ala 및 Arg로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0279] X19가 Ala \circ 이고,
- [0280] X20 \circ] Pip, (S)MeLys, (R)MeLys 및 (S)MeOrn로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0281] X21 \circ] Glu \circ 이고,
- [0282] X28 \circ] Asn, Ser 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0283] X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0284] X40 \circ] 부재하는, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0285] 추가 구현예는,

- [0286] X3이 Gln, His 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0287] X12가 Ile 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0288] X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, 헥사데카노일- 및 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화되고,
- [0289] X15가 Glu 및 Asp로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0290] X16이 Ser, Lys, Glu 및 Gln로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0291] X17이 Arg, Leu, Aib, Tyr, Glu, Ala 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0292] X18이 Ala, Aib, Leu 및 Tyr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0293] X19가 Ala, Val 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0294] X20이 Aib이고,
- [0295] X21이 Glu, Leu 및 Tyr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0296] X28이 Asn, Arg 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0297] X29가 Gly, Ala, D-Ala 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0298] X40이 부재하거나 Lys인, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0299] 추가 구현예는,
- [0300] X3이 Gln, His 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0301] X12가 Ile 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0302] X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나에 의해 관능화되고,
- [0303] X15가 Glu 및 Asp로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0304] X16이 Ser, Lys 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0305] X17이 Arg, Lys, Ile, Glu 및 Gln로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0306] X18이 Ala, Arg 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0307] X19가 Ala, Val 및 Gln로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0308] X20이 Gln, Phe, Leu, Lys, His 및 Arg로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0309] X21이 Glu, Asp 및 Leu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0310] X28이 Asn, Arg, Lys 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0311] X29가 Gly, Aib 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0312] X40이 부재하거나 Lys인, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0313] 추가 구현예는, X12가 Ile인 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0314] 추가 구현예는, X19가 Ala인 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0315] 추가 구현예는,
- [0316] X16이 Glu이고,
- [0317] X20이 Pip, (S)MeLys, (R)MeLys 및 (S)MeOrn로부터 선택된 아미노산 잔기인, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0318] 추가 구현예는,
- [0319] X28이 Ala이고,

- [0320] X29가 Gly인, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0321] 추가 구현예는,
- [0322] X28이 Asn이고,
- [0323] X29가 Thr인, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0324] 추가 구현예는,
- [0325] X3이 Gln 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0326] X12가 Ile이고,
- [0327] X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 관능화되고, 상기 R^5 가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- ($\gamma\text{E}-\text{x}53$), (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴- ($\gamma\text{E}-\text{x}70$), (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴- ($\gamma\text{E}-\gamma\text{E}-\text{x}70$), 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐- ($\beta\text{A}-\beta\text{A}-\text{x}70$), 4-옥타데카노일아미노-부티릴- (GABA- $\text{x}70$), 및 (S)-4-카르복시-4-헤니코사노일아미노-부티릴- ($\gamma\text{E}-\text{x}76$)로부터 선택되고,
- [0328] X15가 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0329] X16이 Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0330] X17이 Arg이고,
- [0331] X18이 Ala이고,
- [0332] X19가 Ala이고,
- [0333] X20이 Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0334] X21이 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0335] X28이 Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0336] X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0337] X40이 부재하는, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0338] 추가 구현예는,
- [0339] X3이 Gln 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0340] X12가 Ile이고,
- [0341] X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 의해 관능화되고, 상기 R^5 가 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- ($\gamma\text{E}-\text{x}53$)이고,
- [0342] X15가 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0343] X16이 Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0344] X17이 Arg이고,
- [0345] X18이 Ala이고,
- [0346] X19가 Ala이고,
- [0347] X20이 Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0348] X21이 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0349] X28이 Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0350] X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,

- [0351] X40이 부재하는, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0352] 추가 구현예는,
- [0353] X3이 Glu이고,
- [0354] X12가 Ile이고,
- [0355] X14가 Lys이고, 여기서 $-\text{NH}_2$ 측쇄 기가 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 에 관능화되고, 상기 R^5 가 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴- ($\gamma\text{E}-\text{x}70$), (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴- ($\gamma\text{E}-\text{x}70$), 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐- ($\beta\text{A}-\beta\text{A}-\text{x}70$), 4-옥타데카노일아미노-부티릴- (GABA-x70), 및 (S)-4-카르복시-4-헤니코사노일아미노-부티릴- ($\gamma\text{E}-\text{x}76$)로부터 선택되고,
- [0356] X15가 Glu이고,
- [0357] X16이 Ser 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0358] X17이 Arg이고,
- [0359] X18이 Ala이고,
- [0360] X19가 Ala이고,
- [0361] X20이 Gln 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0362] X21이 Glu이고,
- [0363] X28이 Asn 및 Ala로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0364] X29가 Gly 및 Thr로부터 선택된 아미노산 잔기이고,
- [0365] X40이 부재하는, 화합물의 군에 관한 것이다.
- [0366] 화학식 (I)의 웨티드 화합물의 특정 예는 SEQ ID NO:8 내지 39의 화합물뿐만 아니라 이들의 염 및 용매화물이다.
- [0367] 화학식 (I)의 웨티드 화합물의 특정 예는 SEQ ID NO:8 내지 10 및 12 내지 38의 화합물뿐만 아니라 이들의 염 및 용매화물이다.
- [0368] 화학식 (I)의 웨티드 화합물의 특정 예는 SEQ ID NO:8 내지 13 및 39의 화합물뿐만 아니라 이들의 염 및 용매화물이다.
- [0369] 화학식 (I)의 웨티드 화합물의 특정 예는 SEQ ID NO:8 내지 10 및 12 내지 13의 화합물뿐만 아니라 이들의 염 및 용매화물이다.
- [0370] 화학식 (I)의 웨티드 화합물의 특정 예는 SEQ ID NO:14 내지 21의 화합물뿐만 아니라 이들의 염 및 용매화물이다.
- [0371] 화학식 (I)의 웨티드 화합물의 특정 예는 SEQ ID NO:22 내지 38의 화합물뿐만 아니라 이들의 염 및 용매화물이다.
- [0372] 특정 구현예에서, 즉, 화학식 (I)의 화합물이 유전학적으로 인코딩된 아미노산 잔기를 포함하는 경우, 본 발명은 상기 화합물을 인코딩하는 핵산(DNA 또는 RNA일 수 있음), 상기 핵산을 포함하는 발현 벡터, 및 상기 핵산 또는 발현 벡터를 함유하는 숙주 세포를 추가로 제공한다.
- [0373] 추가 양태에서, 본 발명은 담체와 혼합된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 바람직한 구현예에서, 조성물은 약학적으로 허용되는 조성물이고, 담체는 약학적으로 허용되는 담체이다. 본 발명의 화합물은 염, 예를 들어, 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물의 형태로 존재할 수 있다. 또 다른 추가 양태에서, 본 발명은 의학적 치료 방법, 특히 인간 약물에서 사용하기 위한 조성물을 제공한다.
- [0374] 특정 구현예에서, 핵산 또는 발현 벡터는, 예를 들어, 유전자 요법에서 치료제로서 사용될 수 있다.
- [0375] 화학식 (I)의 화합물은 추가의 치료적으로 효과적인 작용제 없이 치료적 적용에 적합하다. 그러나, 다른 구현예에서, 화합물은 "조합 요법"에 기재된 바와 같이 적어도 하나의 추가의 치료적 활성제와 함께 사용된다.

- [0376] 화학식 (I)의 화합물은 탄수화물 및/또는 지질 대사의 장애에 의해 야기되고/되거나, 이와 관련되고/되거나, 이에 수반되는 질병 또는 장애의 치료 또는 예방, 예를 들어, 고혈당증, 타입 2 당뇨병, 글루코스 내성 장애, 타입 1 당뇨병, 비만 및 대사 증후군의 치료 또는 예방에 특히 적합하다. 추가로, 본 발명의 화합물은 변성 질병, 특히 신경변성 질병의 치료 또는 예방에 특히 적합하다.
- [0377] 기재된 화합물은 특히 체중 증가를 예방하거나 체중 감소를 촉진하는데 사용된다. "예방하는"은 처리의 부재와 비교하는 경우 억제하거나 감소시키는 것을 의미하며, 반드시 장애의 완전한 정지를 의미하지는 않는다.
- [0378] 본 발명의 화합물은 음식 섭취의 감소를 야기시키고/시키거나 에너지 소비를 증가시켜, 체중에 대해 관찰되는 효과를 발생시킬 수 있다.
- [0379] 체중에 대한 효과와 독립적으로, 본 발명의 화합물은 혈중 콜레스테롤 수준에 대해 이로운 효과를 가질 수 있고, 지질 수준, 특히 LDL뿐만 아니라 HDL 수준을 개선(예를 들어, HDL/LDL 비 증가)시킬 수 있다.
- [0380] 따라서, 본 발명의 화합물은 과도한 체중에 의해 야기되고/되거나 과도한 체중을 특징으로 하는 임의의 질환의 직접적 또는 간접적 요법, 예를 들어, 비만, 병적 비만, 비만 관련 염증, 비만 관련 담낭 질병, 비만 유도 수면무호흡의 치료 및/또는 예방에 이용될 수 있다. 이들은 또한 대사 증후군, 당뇨병, 고혈압, 죽종형성 이상지질혈증, 죽상경화증, 동맥경화증, 관상동맥 심질환, 또는 뇌출중의 치료 및 예방에서 사용될 수 있다. 이들 질환에서의 이들의 효과는 체중에 대한 이들의 효과의 결과이거나 이와 관련될 수 있거나, 이들과 독립적일 수 있다.
- [0381] 바람직한 의학적 용도는 타입 2 당뇨병에서 질병 진행을 지연시키거나 예방하거나, 대사 증후군을 치료하거나, 비만을 치료하거나 과체중을 예방하거나, 음식 섭취를 감소시키거나, 에너지 소비를 증가시키거나, 체중을 감소시키거나, 글루코스 내성 장애(IGT)로부터 타입 2 당뇨병으로의 진행을 지연시키거나; 타입 2 당뇨병으로부터 인슐린-필요 당뇨병으로의 진행을 지연시키거나; 식욕을 조절하거나; 포만을 유도하거나; 성공적인 체중 감량 후의 체중 재증가를 예방하거나; 과체중 또는 비만과 관련된 질병 또는 상태를 치료하거나; 폭식증을 치료하거나; 폭식을 치료하거나; 죽상경화증, 고혈압, 타입 2 당뇨병, IGT, 이상지질혈증, 관상동맥 심질환, 간 지방증을 치료하거나, 베타-차단제 중독을 치료하거나, 위장관 운동의 억제에 사용하는 것을 포함하거나, X-선, CT-스캐닝 및 NMR-스캐닝과 같은 기술을 이용한 위장관의 연구와 관련하여 유용하다.
- [0382] 추가의 바람직한 의학적 용도는 변성 장애, 특히 신경변성 장애, 예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅تون병, 실조, 예를 들어, 척수소뇌성 실조증, 케네디병, 근긴장성 이영양증, 레비소체 치매, 다계통위축, 근육위축가족경화증, 원발가족경화증, 척수근육위축증, 프리온-관련 질병, 예를 들어, 크로이즈펠트-야콥병, 다발경화증, 모세혈관화장증, 배튼병, 페질기저핵변성, 척수의 아급성연합변성, 척수매독, 테이-삭스병, 중독성 뇌병증, 영아 레프슐병, 레프슐병, 신경유극적혈구증가증, 나이만-픽병, 라임병, 마카도-조셉병, 잔트호프병, 샤이-드래거 증후군, 워블리 헛지혹 증후군(wobbly hedgehog syndrome), 단백질병(proteopathy), 대뇌 β -아밀로이드 혈관병증, 녹내장에서의 망막 신경절 세포 변성, 시누클레인병증, 타우병증, 전두측두엽 변성(FTLD), 치매, 카다실 증후군(cadasil syndrome), 아밀로이드성 유전성 뇌출혈, 알렉산더병, 세이피노병증(seipinopathies), 가족성 아밀로이드 신경병증, 노년 전신 아밀로이드증, 서피노병증(serpinopathies), AL(경쇄) 아밀로이드증(원발성 전신 아밀로이드증), AH(중쇄) 아밀로이드증, AA(속발성) 아밀로이드증, 대동맥 중막 아밀로이드증, ApoAI 아밀로이드증, ApoAII 아밀로이드증, ApoAIV 아밀로이드증, 핀란드형 가족성 아밀로이드증(familial amyloidosis of the Finnish type)(FAF), 리소자임 아밀로이드증, 섬유소원 아밀로이드증, 투석 아밀로이드증, 봉입체 근염/근육병증, 백내장, 로돕신 돌연변이를 갖는 망막색소변성, 수질성 갑상선 암종, 심장 심방 아밀로이드증, 뇌하수체 프로락틴분비종양, 유전성 격자 각막이상증, 피부 태선 아밀로이드증, 맷로리소체, 각막 락토페린 아밀로이드증, 허파파리단백증, 치원성(핀드버그(Pindborg)) 종양 아밀로이드, 낭성 섭유증, 낫적혈구병 또는 종종 질환 근육병증(CIM)의 치료 또는 예방을 포함한다.
- [0383] 추가의 의학적 용도는 증가된 뼈 형성 및 감소된 뼈 재흡수가 이로울 수 있는 뼈 관련 장애, 예를 들어, 골다공증 또는 골관절염 등의 치료를 포함한다.
- [0384] **발명의 상세한 설명**
- [0385] 정의
- [0386] 본 발명의 아미노산 서열은 천연 발생 아미노산에 대한 통상적인 1 문자 및 3 문자 코드뿐만 아니라 다른 아미노산에 대한 일반적으로 인정되는 3 문자 코드, 예를 들어, Aib(α -아미노이소부티르산), Orn(오르니틴), Dab(2,4-디아미노 부티르산), Dap(2,3-디아미노 프로피온산), Nle(노르류신), GABA(γ -아미노부티르산) 또는

Ahx(ϵ -아미노헥산산)를 함유한다.

[0387] 또한, 표 4에 제시된 아미노산에 대해 하기 코드가 사용되었다:

표 4:

구조	명칭	코드
	(S)- α -메틸-리신	(S)MeLys
	(R)- α -메틸-리신	(R)MeLys
	(S)- α -메틸-오르니틴	(S)MeOrn
	4-아미노-피페리딘-4-카르복실산	Pip

[0389]

[0390]

용어 "천연 엑센딘-4"는 서열 HGEGTFTSDL SKQ MEEEAVRL FIEWL KNGGPSSG APPPS-NH₂(SEQ ID NO:1)를 갖는 천연 엑센딘-4를 나타낸다.

[0391]

본 발명은 상기 정의된 바와 같은 웨티드 화합물을 제공한다.

[0392]

본 발명의 웨티드 화합물은 웨티드에 의해 연결된 아미노 카르복실산의 선형 백본, 즉, 카르복사미드 결합을 포함한다. 바람직하게는, 아미노 카르복실산은 달리 지정하지 않는 한 α -아미노 카르복실산, 더욱 바람직하게는 L- α -아미노 카르복실산이다. 웨티드 화합물은 바람직하게는 39 내지 40개의 아미노 카르복실산의 백본 서열을 포함한다.

[0393]

본 발명의 웨티드 화합물은 변형되지 않은 측쇄를 가질 수 있으나, 측쇄 중 하나에서 적어도 하나의 변형을 갖는다.

[0394]

의혹을 피하기 위해, 본원에 제공된 정의에서, 웨티드 모이어티 (II)의 서열은 변화가 가능한 것으로 언급되는 위치 중 적어도 하나에서 천연 엑센딘-4와 상이한 것이 일반적으로 의도된다. 웨티드 모이어티 (II) 내의 아미노산은 통상적인 N-말단으로부터 C-말단 방향으로 0에서 40까지 연속적으로 넘버링되는 것으로 간주될 수 있다. 웨티드 모이어티 (II) 내의 "위치"에 대한 언급은 따라서 천연 엑센딘-4 및 다른 분자 내의 위치에 대한 언급으로 구성되어야 하며, 예를 들어, 엑센딘-4에서, His이 위치 1에 존재하고, Gly이 위치 2에 존재하고, ..., Met이 위치 14에 존재하고, ... Ser이 위치 39에 존재한다.

[0395]

-NH₂ 기를 갖는 측쇄를 갖는 위치 14 및 선택적으로 위치 40의 아미노산 잔기, 예를 들어, Lys, Orn, Dab 또는 Dap는 작용기, 예를 들어, 아실기에 친구게이션된다. 따라서, 본 발명의 웨티드의 하나 이상의 선택된 아미노산은 이의 측쇄에 공유 부착을 가질 수 있다. 일부 경우에서, 상기 부착은 친지질성일 수 있다. 이를 친지질성 측

체 부착은 웨티드의 생체내 청소를 감소시켜 이에 따라 웨티드의 생체내 반감기를 증가시키는 잠재성을 갖는다.

[0396] 친지질성 부착은 분지형 또는 비분지형, 지방족 또는 불포화 무고리 모이어티 및/또는 하나 또는 여러개의 지방족 또는 불포화 호모사이를 또는 헤테로사이를, 방향족 축합 또는 비-축합 호모사이를 또는 헤테로사이를, 에테르 결합, 불포화 결합 및 치환기, 예를 들어, 하이드록시 및/또는 카르복시기로부터 선택된 고리 모이어티일 수 있는 친지질성 모이어티로 구성될 수 있다. 친지질성 모이어티는 축쇄에 아미노기를 갖는 아미노산의 경우에서 알킬화, 환원성 아민화 또는 아미드 결합, 카르바메이트 또는 셀론아미드 결합에 의해 웨티드에 부착될 수 있다.

[0397] 아미노산 축쇄에 부착될 수 있는 친지질성 모이어티의 비제한적인 예는 지방산, 예를 들어, C₈₋₃₀ 지방산, 예를 들어, 팔미트산, 미리스트산, 스테아르산 및 올레산, 및/또는 상기 기재된 바와 같은 고리 기 또는 이들의 유도체를 포함한다.

[0398] 웨티드의 아미노산과 친지질성 부착 사이에 하나 또는 여러개의 링커가 존재할 수 있다. 상기 링커의 비제한적인 예는 모든 입체이성질체 형태(S 및 R 거울상 이성질체)의 β -알라닌, γ -글루탐산, α -글루탐산, γ -아미노부티르산 및/또는 ϵ -아미노헥산산 또는 디펩티드, 예를 들어, β -Ala- β -Ala(또한, 본원에서 β A- β A로 약어화됨) 및/또는 γ -Glu- γ -Glu(또한, 본원에서 γ E- γ E로 약어화됨)이다.

[0399] 따라서, 축쇄 부착의 하나의 비제한적인 예는 글루탐산의 α -아미노기로 공유적으로 연결되어 아미드 결합을 형성하는 팔미트산이다. 상기 치환된 글루탐산의 γ -카르복시기는 웨티드 내의 리신의 축쇄 아미노기와 아미드 결합을 형성할 수 있다.

[0400] 추가 양태에서, 본 발명은 담체와 혼합된 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0401] 본 발명은 또한 의약으로 사용하기 위한, 특히 하기 기재되는 바와 같은 질환의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0402] 본 발명은 또한 조성물을 제공하며, 이러한 조성물은 약학적으로 허용되는 조성물이고, 담체는 약학적으로 허용되는 담체이다.

웨티드 합성

[0404] 당업자는 본 발명에서 기재되는 웨티드를 제조하는 여러 상이한 방법을 인지한다. 이들 방법은 합성 접근법 및 재조합 유전자 발현을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 이들 웨티드를 제조하는 한 방식은 용액 중 또는 고체 지지체 상에서의 합성 및 이후의 분리 및 정제이다. 웨티드를 제조하는 상이한 방식은 웨티드를 인코딩하는 DNA 서열이 도입된 숙주 세포에서의 유전자 발현이다. 대안적으로, 유전자 발현은 세포 시스템을 이용하지 않고 달성될 수 있다. 상기 기재된 방법은 또한 임의의 방식으로 조합될 수 있다.

[0405] 본 발명의 웨티드를 제조하는 바람직한 방식은 적합한 수지 상에서의 고체 상 합성이다. 고체 상 웨티드 합성은 잘 확립된 방법이다(예를 들어, 문헌[Stewart and Young, Solid Phase Peptide Synthesis, Pierce Chemical Co., Rockford, III., 1984; E. Atherton and R. C. Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach, Oxford-IRL Press, New York, 1989] 참조). 고체 상 합성은 카르복시 말단을 갖는 N-말단 보호된 아미노산을 분해가능한 링커를 갖는 비활성 고체 지지체에 부착시킴으로써 개시된다. 이러한 고체 지지체는 수지에 대한 카르복시기(또는 Rink 수지에 대해서는 카르복사미드)의 결합이 산에 민감(Fmoc 전략이 이용되는 경우)한, 최초 아미노산의 커플링을 가능케 하는 임의의 중합체, 예를 들어, 트리틸 수지, 클로로트리틸 수지, Wang 수지 또는 Rink 수지일 수 있다. 중합체 지지체는 웨티드 합성 동안 α -아미노기를 탈보호시키는데 이용되는 조건하에서 안정적이어야 한다.

[0406] 첫번째 아미노산이 고체 지지체에 커플링된 후, 상기 아미노산의 α -아미노 보호기가 제거된다. 나머지 보호된 아미노산은 이후에 적절한 아미드 커플링 시약, 예를 들어, BOP, HBTU, HATU 또는 DIC(N,N'-디이소프로필카르보디이미드)/HOEt(1-하이드록시벤조트라이아졸)을 이용하여 웨티드 서열에 의해 표시된 순서로 번갈아 커플링되는 아미노산이며, 상기 BOP, HBTU 및 HATU는 3차 아민 염기와 함께 사용된다. 대안적으로, 해방된 N-말단은 아미노산이 아닌 기, 예를 들어, 카르복실산 등으로 관능화될 수 있다.

[0407] 보통, 아미노산의 반응성 축쇄 기는 적합한 차단 기로 보호된다. 이들 보호기는 요망되는 웨티드가 어셈블리된 후에 제거된다. 이들은 동일 조건하에서 수지로부터의 요망되는 생성물의 분해와 동시에 제거된다. 보호기 및

보호기를 도입하기 위한 절차는 문현[Protective Groups in Organic Synthesis, 3d ed., Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Wiley & Sons (New York: 1999)]에서 발견될 수 있다.

[0408] 일부 경우에서, 다른 측쇄 보호기가 온전하게 유지되면서 선택적으로 제거될 수 있는 측쇄 보호기를 갖는 것이 요망될 수 있다. 이러한 경우에서, 해방된 작용기는 선택적으로 관능화될 수 있다. 예를 들어, 리신은 매우 친핵성인 염기, 예를 들어, DMF(디메틸 포름아미드) 중 4% 하이드라진에 불안정한 ivDde([1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리텐)-3-메틸부틸] 보호기(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)로 보호될 수 있다. 따라서, N-말단 아미노기 및 모든 측쇄 작용기가 산 불안정 보호기로 보호되는 경우, ivDde기는 DMF 중 4% 하이드라진을 이용하여 선택적으로 제거될 수 있고, 상응하는 자유 아미노기는 이후, 예를 들어, 아실화에 의해 추가로 변형될 수 있다. 리신은 대안적으로 보호된 아미노산에 커플링될 수 있고, 이러한 아미노산의 아미노기는 이후 탈보호되어 아실화되거나 추가 아미노산에 부착될 수 있는 또 다른 자유 아미노기를 발생시킬 수 있다.

[0409] 최종적으로, 웨티드는 수지로부터 분해된다. 이는 King 칵테일(King's cocktail)을 이용하여 달성될 수 있다(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266). 이후, 원료 물질은 필요시 크로마토그래피, 예를 들어, 분취용 RP-HPLC에 의해 정제될 수 있다.

0410] 효능

[0411] 본원에서 사용되는 용어 "효능" 또는 "시험관내 효능"은 세포-기반 검정에서 GLP-1, GIP 또는 글루카곤에 대한 수용체를 활성화시키는 화합물의 능력에 대한 척도이다. 숫자적으로, 이는 용량-반응 실험에서 반응(예를 들어, 세포내 cAMP의 형성)의 최대 절반 증가를 유도하는 화합물의 효과적인 농도인 "EC50 값"으로 표현된다.

0412] 치료 용도

[0413] 본 발명의 화합물은 GLP-1 및 GIP에 대한 수용체뿐만 아니라 선택적으로 글루카곤 수용체에 대한 효능제(예를 들어, "이중 또는 삼중(trigonal) 효능제")이다. GIP/GLP-1 공동-효능제, 또는 GIP/GLP-1/글루카곤 삼중-효능제인 상기 웨티드는 당뇨병 및 비만의 동시 치료를 가능케 함으로써 대사 증후군을 표적화하기 위한 임상적 필요성을 다루기 위한 치료적 이점을 제공할 수 있다.

[0414] 대사 증후군은 함께 발생하는 경우 타입 2 당뇨병뿐만 아니라 죽상경화 혈관 질병, 예를 들어, 심장병 및 뇌졸중이 발생할 위험을 증가시키는 의학적 장애의 조합이다. 대사 증후군에 대해 의학적 파라미터를 규정하는 것은 당뇨병, 글루코스 내성 장애, 상승된 공복 혈당, 인슐린 내성, 소변 알부민 분비, 중심부비만, 고혈압, 상승된 트라이글리세라이드, 상승된 LDL 콜레스테롤 및 감소된 HDL 콜레스테롤을 포함한다.

[0415] 비만은 과도한 체지방이 건강 및 기대 여命에 유해한 효과를 미칠 수 있을 정도로 축적되고, 증가된 유병률로 인해 성인 및 아동에서 현대 사회에서의 주요한 예방 가능한 사망 원인 중 하나가 되는 임상적 질환이다. 이는 심장병, 타입 2 당뇨병, 폐쇄수면무호흡, 특정 유형의 암뿐만 아니라 골관절염을 포함하는 다양한 다른 질병의 가능성을 증가시키며, 이는 가장 흔히 과도한 음식 섭취, 감소된 에너지 소비뿐만 유전적 감수성의 조합에 의해 야기된다.

[0416] 당뇨로 종종 간단히 언급되는 당뇨병은 신체가 충분한 인슐린을 생성하지 않거나, 세포가 생성되는 인슐린에 반응하지 않아서 사람이 높은 혈당 수준을 갖는 대사 질병의 그룹이다. 가장 흔한 유형의 당뇨병은 (1) 신체가 인슐린을 생성하지 못하는 타입 1 당뇨병, (2) 시간 경과에 따른 인슐린 결핍의 증가와 조합되는, 신체가 인슐린을 적절하게 사용하지 못하는 타입 2 당뇨병, 및 (3) 여성이 임신으로 인해 당뇨가 발생하는 임신당뇨병이다. 당뇨병의 모든 형태는 통상적으로 많은 햇수 후에 발생하는 장기간 합병증의 위험을 증가시킨다. 대부분의 상기 장기간 합병증은 혈관에 대한 손상을 기초로 하며, 더 큰 혈관의 죽상경화증으로부터 발생하는 "대혈관" 질병 및 작은 혈관의 손상으로부터 발생하는 "미세혈관" 질병의 2개의 부류로 나뉘어질 수 있다. 대혈관 질병 상태의 예는 허혈심장병, 심근경색증, 뇌졸중 및 말초혈관병이다. 미세혈관 질병의 예는 당뇨망막병증, 당뇨병신장병증뿐만 아니라 당뇨신경병증이다.

[0417] GLP-1 및 GIP뿐만 아니라 글루카곤에 대한 수용체는 7-막횡단-스페닝(spanning), 이종삼합체 G-단백질 결합된 수용체의 패밀리의 일원이다. 이들은 서로 구조적으로 관련되며, 유의한 수준의 서열 동일성을 공유할뿐만 아니라 리간드 인지 및 세포내 신호전달 경로의 유사한 메커니즘을 갖는다.

[0418] 유사하게, 웨티드 GLP-1, GIP 및 글루카곤은 높은 서열 동일성/유사성의 영역을 공유한다. GLP-1 및 글루카곤은 일반적인 전구체인 프레프로글루카곤(proglucagon)으로부터 생성되며, 이는 조직-특이적 방식으로 차별적으

로 가공되어, 예를 들어, 장 내분비 세포에서 GLP-1 및 췌장 섬 알파 세포에서 글루카곤이 생성된다. GIP는 더 큰 proGIP 프로호르몬 전구체로부터 유래되고, 소장에 위치된 K-세포로부터 합성되고 방출된다.

[0419] 웨티드 인크레틴 호르몬 GLP-1 및 GIP는 음식에 반응하여 장 내분비 세포에 의해 분비되고, 식사-자극 인슐린 분비의 70%까지 차지한다. 증거는 GLP-1 분비가 글루코스 내성 장애 또는 타입 2 당뇨병을 갖는 대상체에서 감소되는 반면, GLP-1에 대한 반응성은 상기 환자에서 여전히 보존되는 것을 암시한다. 따라서, 적합한 효능제를 이용한 GLP-1 수용체의 표적화는 당뇨병을 포함하는 대사 장애의 치료를 위한 매력적인 접근법을 제공한다. GLP-1에 대한 수용체는 널리 분포되어 있고, 이자섬, 뇌, 심장, 신장 및 위장관에서 주로 발견된다. 췌장에서, GLP-1은 베타 세포로부터의 인슐린의 분비를 증가시킴으로써 엄격히 글루코스-의존성 방식으로 작용한다. 이러한 글루코스-의존성은 GLP-1 수용체의 활성화가 저혈당을 야기시킬 가능성이 없는 것을 나타낸다. 또한, GIP에 대한 수용체는 이자섬, 지방 조직, 위, 소장, 심장, 뼈, 폐, 신장, 고환, 부신피질, 뇌하수체, 내피세포, 기관, 비장, 가슴샘, 갑상샘 및 뇌를 포함하는 말초 조직에서 광범위하게 발현된다. 인크레틴 호르몬으로서의 생물학적 기능과 일치하게, 췌장 β -세포는 인간에서 GIP에 대한 가장 높은 수준의 수용체를 발현한다. GIP-수용체 매개 신호전달이 T2DM을 갖는 환자에서 손상될 수 있으나, GIP-작용이 기억적이고 당뇨병 상태의 개선과 함께 회복될 수 있는 것이 밝혀진 일부 임상적 증거가 존재한다. 요점은, 두개 모두의 인크레틴 호르몬 GIP 및 GLP-1에 의한 인슐린 분비의 자극은 엄격히 글루코스-의존성이어서, 저혈당증에 대한 낮은 위험과 관련된 오류 방지 메커니즘(fail-safe mechanism)을 보장한다.

[0420] 베타 세포 수준에서, GLP-1 및 GIP는 글루코스 민감성, 네오제네시스(neogenesis), 증식, 프로인슐린의 전사 및 비대뿐만 아니라 항아폽토시스를 촉진하는 것으로 밝혀졌다. GLP-1 및 GIP 수용체에 대한 이중 효능제 활성을 갖는 웨티드는 추가 또는 상승작용적 항-당뇨병 이점을 갖는 것으로 예견될 수 있다. 췌장을 넘어서는 GLP-1의 다른 관련 효과는 지연된 위 배출, 증가된 포만, 감소된 음식 섭취, 체중의 감소뿐만 아니라 신경보호 및 심장 보호 효과를 포함한다. 타입 2 당뇨병을 갖는 환자에서, 상기 췌장외성 효과는 비만 및 심장혈관 질병과 같은 동반이환의 높은 비율을 고려하면 특히 중요할 수 있다. 췌장을 넘어서는 말초 조직에서의 추가 GIP 작용은 증가된 뼈 형성 및 감소된 뼈 재흡수뿐만 아니라 골다공증 및 알츠하이머병과 같은 인지 장애의 치료에 이로울 수 있는 신경보호 효과를 포함한다.

[0421] 글루카곤은 췌장 알파 세포에 의해 생성되고, 순환 글루코스가 낮은 경우 혈류로 방출되는 29개의 아미노산 웨티드 호르몬이다. 글루카곤의 중요한 생리학적 역할은 생체내에서 글루코스 항상성을 유지시키는데 있어서 인슐린에 대한 주요 역조절 메커니즘을 제공하는 과정인 간에서의 글루코스 배출을 자극하는 것이다.

[0422] 그러나, 글루카곤 수용체는 또한 간외 조직, 예를 들어, 신장, 심장, 지방세포, 림프모세포, 뇌, 망막, 부신 및 위장관에서 발현되고, 이는 글루코스 항상성을 넘어서는 더 광범위한 생리학적 역할을 암시한다. 따라서, 최근의 연구는 글루카곤이 음식 섭취의 감소 및 체중 감소를 수반하는 에너지 소비 및 열발생의 자극을 포함하는 에너지 관리에 대한 치료적으로 긍정적인 효과를 갖는 것을 보고하였다. 대체적으로, 글루카곤 수용체의 자극은 비만 및 대사 증후군의 치료에 유용할 수 있다.

[0423] 옥신토모듈린(Oxyntomodulin)은 8개의 아미노산을 포함하는 C-말단 신장을 갖는 글루카곤으로 구성된 웨티드 호르몬이다. GLP-1 및 글루카곤과 마찬가지로, 이는 프레프로글루카곤으로 미리 형성되고, 소장의 내분비 세포에 의해 조직-특이적 방식으로 분해되고 분비된다. 옥신토모듈린은 GLP-1 및 글루카곤에 대한 수용체 둘 모두를 자극하는 것으로 공지되어 있고, 따라서 이중 효능제의 원형(prototype)이다.

[0424] GLP-1 및 GIP가 이들의 항-당뇨병 효과에 대해 공지되어 있고, GLP-1 및 글루카곤 둘 모두가 이들의 음식 섭취-억제 효과에 대해 공지되어 있으며, 글루카곤이 또한 추가 에너지 소비의 매개체이므로, 하나의 분자에서의 2개 또는 3개의 호르몬의 활성의 조합이 대사 증후군 및 특히 이의 구성요소인 당뇨병 및 비만의 치료를 위한 강력한 약물을 발생시킬 수 있는 것을 생각할 수 있다.

[0425] 따라서, 본 발명의 화합물은 글루코스 불내성, 인슐린 내성, 당뇨병전기, 증가된 공복 혈당, 타입 2 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 동맥경화증, 관상동맥 심질환, 말초 혈관 질환, 뇌졸중 또는 이를 개별적 질병 구성요소의 임의의 조합의 치료에 사용될 수 있다.

[0426] 또한, 이들은 식욕, 영양 및 칼로리 섭취의 조절, 에너지 소비의 증가, 체중 증가의 예방, 체중 감소의 촉진, 과도한 체중의 감소의 조절 및 병적 비만을 포함하는 비만의 전체적 치료에 사용될 수 있다.

[0427] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 추가 질병 상태 및 건강 질환은 비만-관련 염증, 비만-관련 담낭 질병 및 비만-유도 수면무호흡이다.

- [0428] 모든 상기 질환은 비만과 직접적 또는 간접적으로 관련될 수 있으나, 본 발명의 화합물의 효과는 체중에 대한 효과를 통해 전체적 또는 부분적으로 매개될 수 있거나, 이와 독립적일 수 있다.
- [0429] 추가로, 치료되는 질병은 골다공증 및 신경변성 질병, 예를 들어, 알츠하이머병 또는 파킨슨병, 또는 상기 기재된 바와 같은 다른 변성 질병이다.
- [0430] GLP-1, 글루카곤 및 옥신토모들린과 비교하여, 엑센딘-4는 이로운 물리화학적 특성, 예를 들어, 더 긴 생체내 작용 기간을 발생시키는 용액 중 및 생리학적 조건 하에서의 용해성 및 안정성(효소, 예를 들어, DPP-4 또는 NEP에 의한 분해에 대한 효소적 안정성을 포함함)을 갖는다. 따라서, 엑센딘-4는 이중 또는 심지어 삼중 약리작용을 갖는 엑센딘-4 유사체, 예를 들어, GLP-1/GIP 및 선택적으로 또한 글루카곤 효능작용을 수득하기 위한 우수한 시작 스캐폴드로 작용할 수 있다.
- [0431] 그럼에도 불구하고, 또한 엑센딘-4는 위치 14에서의 메티오닌 산화뿐만 아니라 위치 28에서의 아스파라긴의 탈아미드화 및 이성화로 인해 화학적으로 불안정한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 안정성은 위치 14에서의 메티오닌의 치환 및 아스파르트이미드 형성을 통한 분해의 경향이 있는 것으로 공지된 서열, 특히 위치 28 및 29에서의 Asp-Gly 또는 Asn-Gly의 회피에 의해 추가로 개선될 수 있다.
- [0432] 약학적 조성물
- [0433] 용어 "약학적 조성물"은 혼합되는 경우에 상용성이고 투여될 수 있는 성분을 함유하는 혼합물을 나타낸다. 약학적 조성물은 하나 이상의 의학적 약물을 포함할 수 있다. 추가로, 약학적 조성물은 고려되는 활성 성분이거나 비활성 성분이건 간에 담체, 완충제, 산화제, 알칼리화제, 용매, 애쥬번트, 긴장성 조절제, 완화제, 증량제, 보존제, 물리적 및 화학적 안정화제, 예를 들어, 계면활성제, 항산화제 및 다른 성분을 포함할 수 있다. 약학적 조성물을 제조하는데 있어서 당업자에 대한 지침은, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed.) ed. A. R. Gennaro A. R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins and in R.C. Rowe et al (Ed), Handbook of Pharmaceutical Excipients, PhP, May 2013 update]에서 발견될 수 있다.
- [0434] 본 발명의 엑센딘-4 웨티드 유도체 또는 이의 염은 약학적 조성물의 일부로서 허용되는 약학적 담체, 희석제, 또는 부형제와 함께 투여된다. "약학적으로 허용되는 담체"는 투여되는 물질의 치료적 특성을 유지하면서 생리학적으로 허용(예를 들어, 생리학적으로 허용되는 pH)되는 담체이다. 표준의 허용되는 약학적 담체 및 이의 제형은 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed.) ed. A. R. Gennaro A. R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins and in R.C. Rowe et al (Ed), Handbook of Pharmaceutical excipients, PhP, May 2013 update]에 기재되어 있다. 한 예시적인 약학적으로 허용되는 담체는 생리학적 염수 용액이다.
- [0435] 한 구현예에서, 담체는 완충제(예를 들어, 시트레이트/시트르산), 산성화제(예를 들어, 염산), 알칼리화제(예를 들어, 소듐 하이드록시드), 보존제(예를 들어, 페놀), 공-용매(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 400), 긴장성 조절제(예를 들어, 만니톨), 안정화제(예를 들어, 계면활성제, 항산화제, 아미노산)의 군으로부터 선택된다.
- [0436] 사용되는 농도는 생리학적으로 허용되는 범위 내이다.
- [0437] 허용되는 약학적 담체 또는 희석제는 구강, 직장, 비내 또는 비경구(피하, 근내, 정맥내, 피내, 및 경피) 투여에 적합한 제형에서 사용되는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물은 통상적으로 비경구 투여될 것이다.
- [0438] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 포유동물에서 사용하기에 안전하고 효과적인 본 발명의 화합물의 염을 의미한다. 약학적으로 허용되는 염은 산 부가염 및 염기성 염을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 산 부가염의 예는 클로라이드, 철페이트, 수소 철페이트, (수소) 포스페이트, 아세테이트, 시트레이트, 토실레이트 또는 메실레이트 염을 포함한다. 염기성 염의 예는 무기 양이온을 갖는 염, 예를 들어, 알칼리성 염 또는 알칼리 토금속염, 예를 들어, 소듐, 포타슘, 마그네슘 또는 칼슘 염 및 유기 양이온을 갖는 염, 예를 들어, 아민 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염의 추가 예는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed.) ed. A. R. Gennaro A. R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins or in Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, e.d. P. H. Stahl, C. G. Wermuth, 2002, jointly published by Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Switzerland, and Wiley-VCH, Weinheim, Germany]에 기재되어 있다.
- [0439] 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 또는 이의 염과 용매 분자, 예를 들어, 유기 용매 분자 및/또는 물의 복합체를 의미한다.

- [0440] 약학적 조성물에서, 엑센딘-4 유도체는 단량체 또는 올리고머 형태일 수 있다.
- [0441] 화합물의 용어 "치료적 유효량"은 비독성이나, 요망되는 효과를 제공하는 화합물의 충분한 양을 나타낸다. 요망되는 생물학적 효과를 달성하는데 필요한 화학식 I의 화합물의 양은 다수의 요인, 예를 들어, 선택된 특정 화합물, 의도된 용도, 투여 방식 및 환자의 임상적 상태에 좌우된다. 임의의 개별적 환자에서의 적절한 "효과적인" 양은 일상적인 실험을 이용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 "치료적 유효량"은 약 0.01 내지 50 mg/용량, 바람직하게는 0.1 내지 10 mg/용량이다.
- [0442] 본 발명의 약학적 조성물은 비경구(예를 들어, 피하, 근내, 피내 또는 정맥내), 구강, 직장, 국소 및 경구(예를 들어, 설하) 투여에 적합한 것이나, 가장 적합한 투여 방식은 각각의 개별적 환자에서 치료되는 질환의 특성 및 중증도 및 각각의 환자에서 사용되는 화학식 I의 화합물의 특성에 좌우된다.
- [0443] 적합한 약학적 조성물은 각각이 규정된 양의 화합물을 함유하는 독립된 단위, 예를 들어, 캡슐, 정제 및 바이알 또는 앰풀 내의 분말의 형태; 분말 또는 과립; 수성 또는 비수성 액체 중 용액 또는 혼탁액; 또는 수중유 또는 유중수 애멜젼으로 존재할 수 있다. 이는 단일 또는 다중 용량 주사 형태, 예를 들어, 펜의 형태로 제공될 수 있다. 조성물은 이미 언급된 바와 같이 활성 성분 및 담체(하나 이상의 추가 성분으로 구성될 수 있음)를 접촉시키는 단계를 포함하는 임의의 적합한 약학적 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0444] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 적용을 위한 장치, 예를 들어, 주사기, 주사 펜 또는 자기주사기와 함께 제공될 수 있다. 상기 장치는 약학적 조성물과 독립적으로 제공될 수 있거나, 약학적 조성물로 미리 충전될 수 있다.
- [0445] 조합 요법
- [0446] 본 발명의 화합물인 GLP-1 및 GIP 수용체에 대한 이중 효능제 또는 GLP-1, GIP 및 글루카곤 수용체에 대한 삼중 효능제는 다른 약리학적으로 활성인 화합물, 예를 들어, Rote Liste 2012 및/또는 Rote Liste 2013에 언급된 모든 약물, 예를 들어, Rote Liste 2012, 챕터 12, 및/또는 Rote Liste 2013, 챕터 12에 언급된 모든 당뇨병치료제, Rote Liste 2012, 챕터 1, 및/또는 Rote Liste 2013, 챕터 1에 언급된 모든 체중 감소제 또는 식욕 억제제, Rote Liste 2012, 챕터 58, 및/또는 Rote Liste 2013, 챕터 58에 언급된 모든 지질-강하제, Rote Liste 2012 및/또는 Rote Liste 2013에 언급된 모든 항고혈압제 및 신장보호제(nephroprotective), 또는 Rote Liste 2012, 챕터 36, 및/또는 Rote Liste 2013, 챕터 36에 언급된 모든 이뇨제와 널리 조합될 수 있다.
- [0447] 활성 성분 조합물은 작용에 있어서 상승작용적 개선에 특히 이용될 수 있다. 이들은 환자로의 활성 성분의 독립된 투여 또는 복수의 활성 성분이 한 약학적 제조물에 존재하는 조합 생성물의 형태의 투여에 의해 적용될 수 있다. 활성 성분이 활성 성분의 독립된 투여에 의해 투여되는 경우, 이는 동시에 또는 연속적으로 이루어질 수 있다.
- [0448] 하기의 언급되는 활성 성분의 대부분은 문헌[USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2011]에 개시되어 있다.
- [0449] 상기 조합물에 적합한 다른 활성 물질은 특히, 예를 들어, 언급된 적응증 중 하나와 관련하여 하나 이상의 활성 물질의 치료 효과를 강화시키고/시키거나 하나 이상의 활성 물질의 투여량이 감소되는 것을 가능케 하는 것을 포함한다.
- [0450] 조합물에 적합한 치료제는, 예를 들어, 하기와 같은 당뇨병치료제를 포함한다:
- [0451] 인슐린 및 인슐린 유도체, 예를 들어, 글라진(Glargine)/Lantus®, 270-330U/ml의 인슐린 글라진(EP 2387989 A), 300U/ml의 인슐린 글라진(EP 2387989 A), 글루리신(Glulisin)/Apidra®, 데테미르(Detemir)/Levemir®, 리스프로(Lispro)/Humalog®/Liprolog®, 데글루텍(Degludec)/데글루텍플러스(DegludecPlus), 아스파르트, 기본 인슐린 및 유사체(예를 들어, LY-2605541, LY2963016, NN1436), 페길화된(PEGylated) 인슐린 리스프로, Humulin®, 린제타(Linjeta), SuliXen®, NN1045, 인슐린 플러스 심린(Symlin), PE0139, 속성-작용 및 단기-작용 인슐린(예를 들어, 린제타(Linjeta), PH20, NN1218, HinsBet), (APC-002)하이드로겔, 구강, 흡입용, 경피 및 설하 인슐린(예를 들어, Exubera®, Nasulin®, 아프레자(Afrezza), 트레고필(Tregopil), TPM 02, 캡슐린(Capsulin), Oral-lyn®, Cobalamin® 구강 인슐린, ORMD-0801, NN1953, NN1954, NN1956, VIAtab, 오샤디(Oshadi) 구강 인슐린). 이기능성 링커에 의해 일부인 또는 또 다른 단백질에 결합되는 인슐린 유도체가 또한

추가로 포함된다.

[0452] GLP-1, GLP-1 유사체 및 GLP-1 수용체 효능제, 예를 들어, 릭시세나티드(Lixisenatide)/AVE0010/ZP10/럭수미아(Lyxumia), 엑세나티드(Exenatide)/엑센딘-4/비에타(Byetta)/비두레온(Bydureon)/ITCA 650/AC-2993, 리라글루티드(Liraglutide)/빅토자(Victoza), 세마글루티드(Semaglutide), 타스포글루ти드(Taspoglutide), 신크리아(Syncria)/알비글루티드(Albiglutide), 둘라글루티드(Dulaglutide), r엑센딘-4, CJC-1134-PC, PB-1023, TTP-054, 랜글레나티드(Langlenatide)/HM-11260C, CM-3, GLP-1 엘리젠(Eligen), ORMD-0901, NN-9924, NN-9926, NN-9927, 노덱센(Nodexen), 비아도르(Viador)-GLP-1, CVX-096, ZYOG-1, ZYD-1, GSK-2374697, DA-3091, MAR-701, MAR709, ZP-2929, ZP-3022, TT-401, BHM-034. MOD-6030, CAM-2036, DA-15864, ARI-2651, ARI-2255, 엑세나티드(Exenatide)-XTEN 및 글루카곤-Xten.

[0453] DPP-4 억제제, 예를 들어: 알로글립틴(Alogliptin)/네시나(Nesina), 트라젠타(Trajenta)/리나글립틴(Linagliptin)/BI-1356/온데로(Ondero)/트라젠타(Trajenta)/트라드젠타(Traduenta)/트라엔타(Trayenta)/트라드젠타(Traduenta), 삭사글립틴(Saxagliptin)/온글리자(Onglyza), 시타글립틴(Sitagliptin)/자누비아(Januvia)/젤레비아(Xelevia)/테사베(Tesave)/자누멧(Janumet)/벨메티아(Velmetia), 갈부스(Galvus)/빌다글립틴(Vildagliptin), 아나글립틴(Anagliptin), 제미글립틴(Gemigliptin), 테넬리글립틴(Teneligliptin), 멜로글립틴(Melogliptin), 트렐라글립틴(Trelagliptin), DA-1229, 오마리글립틴(Omarigliptin)/MK-3102, KM-223, 에보글립틴(Evogliptin), ARI-2243, PBL-1427, 피녹사신(Pinoxacin).

[0454] SGLT2 억제제, 예를 들어: 인보카나(Invokana)/카나글리포진(Canagliflozin), 포르지가(Forxiga)/다파글리플로진(Dapagliflozin), 레모글리포진(Remogliiflozin), 세르글리플로진(Sergliflozin), 엠파글리플로진(Empagliflozin), 이프라글리플로진(Ipragliflozin), 토포글리플로진(Tofogliflozin), 루세오글리플로진(Luseogliflozin), LX-4211, 에르투글리포진(Ertugliflozin)/PF-04971729, RO-4998452, EGT-0001442, KGA-3235/DSP-3235, LIK066, SBM-TFC-039,

[0455] 비구아니드(Biguanide)(예를 들어, 메트포르민(Metformin), 부포르민(Buformin), 펜포르민(Phenformin)), 티아졸리딘디온(예를 들어, 피오글리타존(Pioglitazone), 리보글리타존(Rivoglitazone), 로시글리타존(Rosiglitazone), 트로글리타존(Troglitazone)), 이중 PPAR 효능제(예를 들어, 알레글리타자르(Aleglitazar), 무라글리타자르(Muraglitazar), 테사글리타자르(Tesaglitazar)), 설포닐우레아(Sulfonylurea)(예를 들어, 톨부타미드(Tolbutamide), 글리벤클라미드(Glibenclamide), 글리메피리드(Glimepiride)/아마릴(Amaryl), 글리피지드(Glipizide)), 메글리티니드(Meglitinides)(예를 들어, 나테글리니드(Nateglinide), 레파글리니드(Repaglinide), 미티글리니드(Mitiglinide)), 알파-글루코시다제 억제제(예를 들어, 아카르보스(Acarbose), 미글리톨(Miglyitol), 보글리보스(Voglibose)), 아밀린(Amylin) 및 아밀린 유사체(예를 들어, 프람린티드(Pramlintide), 심린(Symlin)).

[0456] GPR119 효능제(예를 들어, GSK-263A, PSN-821, MBX-2982, APD-597, ZYG-19, DS-8500), GPR40 효능제(예를 들어, 파시글리팜(Fasiglifam)/TAK-875, TUG-424, P-1736, JTT-851, GW9508).

[0457] 다른 적합한 조합 파트너는 다음과 같다: 사이클로셋(Cycloset), 11-베타-HSD의 억제제(예를 들어, LY2523199, BMS770767, RG-4929, BMS816336, AZD-8329, HSD-016, BI-135585), 글루코키나제의 활성제(예를 들어, TTP-399, AMG-151, TAK-329, GKM-001), DGAT의 억제제(예를 들어, LCQ-908), 단백질 티로신포스파타제 1의 억제제(예를 들어, 트로두스퀘민(Trodusquemine)), 글루코스-6-포스파타제의 억제제, 프록토스-1,6-비스포스파타제의 억제제, 글리코겐 포스포릴라제의 억제제, 포스포에놀 피루베이트 카르복시키나제의 억제제, 글리코겐 신태제(synthase) 키나제의 억제제, 피루베이트 데하이드로키나제의 억제제, 알파2-길항제, CCR-2 길항제, SGLT-1 억제제(예를 들어, LX-2761).

[0458] 예를 들어, 다음과 같은 하나 이상의 지질강하제가 또한 조합 파트너로서 적합하다: HMG-CoA-환원효소 억제제(예를 들어, 심바스타틴(Simvastatin), 아토르바스타틴(Atorvastatin)), 피브레이트(fibrate)(예를 들어, 베자피브레이트(Bezafibrate), 페노피브레이트(Fenofibrate)), 니코틴산 및 이의 유도체(예를 들어, 니아신(Niacin)), PPAR(알파, 감마 또는 알파/감마) 효능제 또는 조정자(예를 들어, 알레글리타자르(Aleglitazar)), PPAR-엘타 효능제, ACAT 억제제(예를 들어, 아바시미브(Avasimibe)), 콜레스테롤 흡수 억제제(예를 들어, 에제티미브(Ezetimibe)), 담즙산-결합 물질(예를 들어, 콜레스티라민(Cholestyramine)), 회장 담즙산 운반 억제제, MTP 억제제, 또는 PCSK9의 조정자.

[0459] HDL-상승 화합물, 예를 들어: CETP 억제제(예를 들어, 토르세트라피브(Torcetrapib), 아나세트라피드

(Anacetrapid), 달세트라피드(Dalctrapid), 에바세트라피드(Evacetrapid), JTT-302, DRL-17822, TA-8995) 또는 ABC1 조절인자.

[0460] 다른 적합한 조합 파트너는, 예를 들어, 다음과 같은 비만의 치료를 위한 하나 이상의 활성 물질이다: 시부트라민(Sibutramine), 테소펜신(Tesofensine), 오리리스타트(Orlistat), 카나비노이드-1 수용체의 길항제, MCH-1 수용체 길항제, MC4 수용체 효능제, NPY5 또는 NPY2 길항제(예를 들어, 벨네페리트(Velneperit)), 베타-3-효능제, 렙틴(leptin) 또는 렙틴 모방체, 5HT2c 수용체의 효능제(예를 들어, 로르카세린(Lorcaserin)), 또는 부프로피온(bupropione)/날트렉손(naltrexone), 부프로피온(bupropione)/조니사미드(zonisamide), 부프로피온(bupropione)/펜터민(phentermine) 또는 프람린티드(pramlintide)/메트렐렙틴(metreleptin)의 조합물.

[0461] 다른 적합한 조합 파트너는 다음과 같다:

[0462] 추가 위장 웨티드, 예를 들어, 웨티드 YY 3-36(PYY3-36) 또는 이의 유사체, 췌장 폴리펩티드(PP) 또는 이의 유사체.

[0463] 글루카곤 수용체 효능제 또는 길항제, GIP 수용체 효능제 또는 길항제, 그렐린(ghrelin) 길항제 또는 역효능제, 제닌(Xenin) 및 이의 유사체.

[0464] 또한, 고혈압, 만성 심장기능상실 또는 죽상경화증에 영향을 미치는 약물과의 조합물, 예를 들어, 안지오텐신II 수용체 길항제(예를 들어, 텔미사르탄(telmisartan), 칸데사르탄(candesartan), 발사르탄(valsartan), 로사르탄(losartan), 에프로사르탄(eprosartan), 이르베사르탄(irbesartan), 올메사르탄(olmesartan), 타소사르탄(tasosartan), 아질사르탄(azilsartan)), ACE 억제제, ECE 억제제, 이뇨제, 베타-차단제, 칼슘 길항제, 중추작용 고혈압제(centrally acting hypertensives), 알파-2-아드레날린 수용체의 길항제, 중성 엔도펩티다제의 억제제, 혈소판 응집 억제제 및 기타 약물 또는 이들의 조합물이 적합하다.

[0465] 또 다른 양태에서, 본 발명은 GLP-1 및 글루카곤에 대한 수용체에 결합하고, 이들의 활성을 조절함으로써 영향을 받을 수 있는 질병 또는 질환의 치료 또는 예방에 적합한 약제를 제조하기 위한, 조합 파트너로서 상기 기재된 활성 물질 중 적어도 하나와 조합된 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 이는 바람직하게는 대사 증후군, 특히 상기 나열된 질병 또는 질환 중 하나, 가장 특히 당뇨병 또는 비만 또는 이들의 합병증의 상황의 질병이다.

[0466] 하나 이상의 활성 물질과 조합된 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염의 사용은 동시에, 별개로 또는 순차적으로 발생할 수 있다.

[0467] 또 다른 활성 물질과 조합된 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염의 사용은 동시에 또는 시차를 두지만, 특히 단기간 내에 발생할 수 있다. 이들이 동시에 투여되는 경우, 2개의 활성 물질은 함께 환자에게 제공되고, 이들이 시차를 두고 사용되는 경우, 2개의 활성 물질은 12시간 이하, 그러나 특히 6시간 이하의 기간 내에 환자에게 제공된다.

[0468] 결과로서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 이러한 화합물의 생리학적으로 허용되는 염 및 조합 파트너로서 상기 기재된 활성 물질 중 적어도 하나와 함께 선택적으로 하나 이상의 비활성 담체 및/또는 희석제를 포함하는 약제에 관한 것이다.

[0469] 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및 이와 조합되는 추가 활성 물질은 둘 모두가 하나의 제형, 예를 들어, 정제 또는 캡슐에 함께 제공될 수 있거나, 예를 들어, 소위 부품 키트(kit-of-part)로서 2개의 동일하거나 상이한 제형에 독립적으로 제공될 수 있다.

도면에 대한 설명

[0471] **도 1.** 암컷 NMRI-마우스에서의 위 배출 및 장 통과에 대한 10 μ g/kg의 화합물 SEQ ID NO:13의 s.c. 투여의 효과. 데이터는 평균 + SEM이다.

[0472] a) 위 배출

[0473] b) 소장 길이에 비한 소장 통과

[0474] **도 2.** 암컷 NMRI-마우스에서의 위 배출 및 장 통과에 대한 1, 3 및 10 μ g/kg의 화합물 SEQ ID NO:9의 s.c. 투여의 효과. 데이터는 평균 + SEM이다.

[0475] a) 위 배출

[0476] b) 소장 길이에 비한 소장 통과

[0477] **도 3a.** 암컷 NMRI-마우스에서의 22시간 사료 섭취에 대한 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 화합물 SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 및 리라글루티드의 s.c. 투여의 효과. 데이터는 평균 + SEM이다.

[0478] **도 3b.** 암컷 NMRI-마우스에서의 22시간 사료 섭취에 대한 3 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 화합물 SEQ ID NO:9의 s.c. 투여의 효과. 데이터는 평균 + SEM이다.

[0479] **도 4.** 암컷의 식이-유도된 비만 C57BL/6NCrl 마우스(고-지방 식이에서 18주)에서의 처리 6일 후의 혈당에 대한 10, 30 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 화합물 SEQ ID NO:9의 s.c. 투여의 효과. 데이터는 평균 \pm SEM이다.

[0480] **도 5.** 암컷의 식이-유도된 비만(DIO) C57BL/6NCrl 마우스(고-지방 식이에서 18주)에서의 체중에 대한 10, 30 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 화합물 SEQ ID NO:9의 s.c. 투여의 효과. 데이터는 평균 \pm SEM이다.

[0481] **도 6.** 기준선으로부터의 상대 변화로 계산된 암컷의 식이-유도된 비만(DIO) C57BL/6NCrl 마우스에서의 체중에 대한 10, 30 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 화합물 SEQ ID NO:9의 s.c. 투여의 효과. 데이터는 평균 \pm SEM이다.

[0482] **도 7.** 암컷의 식이-유도된 비만(DIO) C57BL/6NCrl 마우스에서의 체지방 함량에 대한 10, 30 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 화합물 SEQ ID NO:9의 s.c. 투여의 효과. 데이터는 평균 \pm SEM이다.

[0483] **도 8.** 당뇨 db/db 마우스의 혈당의 24h 프로파일에 대한 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 화합물 SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:10 및 SEQ ID NO:9의 급성 s.c. 투여의 효과. 데이터는 평균 \pm SEM이다.

[0484] **도 9.** 4주 만성 처리 후의 당뇨 db/db 마우스의 혈당에 대한 10, 30 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 화합물 SEQ ID NO:9의 매일 1회 s.c. 투여의 효과. 데이터는 평균 \pm SEM이다.

[0485] **도 10.** 4주 만성 처리 시작 및 종료시의 당뇨 db/db 마우스의 HbA1c에 대한 10, 30 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 화합물 SEQ ID NO:9의 매일 1회 s.c. 투여의 효과. 데이터는 평균 \pm SEM이다.

[0486] **도 11.** 매일 1회 3주 만성 처리 후의 암컷 식이-유도된 비만(DIO) C57BL/6NCrl 마우스에서의 체중에 대한 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 화합물 SEQ ID NO:9 및 SEQ ID NO:21의 s.c. 투여의 효과. 데이터는 평균 \pm SEM이다.

[0487] **도 12.** 매일 1회 3주 만성 처리 후의 암컷 식이-유도된 비만(DIO) C57BL/6NCrl 마우스에서의 체중에 대한 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 화합물 SEQ ID NO:9 및 SEQ ID NO:21의 s.c. 투여의 효과. 체중의 변화는 기준선으로부터의 상대 변화로 계산되었다. 데이터는 평균 \pm SEM이다.

[0488] **도 13.** 기준선(0 mmol/ℓ , -7일)으로부터의 변화로 표시된, 당뇨 dbdb-마우스에서 비-공복 글루코스에 대한 3 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:16 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:21을 이용한 s.c. 3주 처리의 효과. 데이터는 평균 + SEM이다.

[0489] **도 14.** 기준선(0%, -7일)으로부터의 변화로 표시된, 당뇨 dbdb-마우스에서 HbA1c에 대한 3 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:16 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:21을 이용한 s.c. 3주 처리의 효과. 데이터는 평균 + SEM이다.

[0490] **도 15.** 기준선($t = 0$ 분, 0 mmol/ℓ , 글루코스 투여 직전)으로부터의 변화로 표시된, 당뇨 dbdb-마우스에서 경구 글루코스 내성에 대한 3 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:16 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:21을 이용한 s.c. 3주 처리의 효과. 데이터는 평균 + SEM이다.

[0491] **도 16.** 글루코스 곡선하 영역(글루코스-AUC)으로 표시된, 당뇨 dbdb-마우스에서 경구 글루코스 내성에 대한 3 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:16 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:21을 이용한 s.c. 3주 처리의 효과. 데이터는 평균 + SEM이다.

[0492] **도 17.** 기준선으로부터의 변화로 표시된, 비-공복 암컷 당뇨 dbdb-마우스에서의 글루코스 강하에 대한 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:21을 이용한 s.c. 처리의 효과. 데이터는 평균 + SEM이다.

[0493] **도 18.** 기준선으로부터의 변화로 표시된, 비-공복 암컷 당뇨 dbdb-마우스에서의 글루코스 강하에 대한 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:14를 이용한 s.c. 처리의 효과. 데이터는 평균 + SEM이다.

[0494] **방법**

[0495] 사용되는 약어는 하기와 같다:

[0496] AA 아미노산

- [0497] cAMP 고리 아데노신 모노포스페이트
- [0498] Boc 3차-부틸옥시카르보닐
- [0499] BOP (벤조트라이아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0500] BSA 소 혈청 알부민
- [0501] tBu 3차 부틸
- [0502] Dde 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)-에틸
- [0503] ivDde 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)3-메틸-부틸
- [0504] DIC N,N'-디이소프로필카르보디이미드
- [0505] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민
- [0506] DMEM 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium)
- [0507] DMF 디메틸 포름아미드
- [0508] EDT 에탄디티올
- [0509] FA 포름산
- [0510] FBS 소 태아 혈청
- [0511] Fmoc 플루오레닐메틸옥시카르보닐
- [0512] HATU O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0513] HBSS 혙크 평형 염 용액
- [0514] HBTU 2-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸-우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0515] HEPES 2-[4-(2-하이드록시에틸)페라진-1-일]에탄설휘산
- [0516] HOBt 1-하이드록시벤조트라이아졸
- [0517] HOSu N-하이드록시숙신이미드
- [0518] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0519] HTRF 균일 시간 분해 형광(Homogenous Time Resolved Fluorescence)
- [0520] IBMX 3-이소부틸-1-메틸잔틴
- [0521] LC/MS 액체 크로마토그래피/질량분광법
- [0522] Palm 팔미토일
- [0523] PBS 인산염 완충 염수
- [0524] PEG 폴리에틸렌 글리콜
- [0525] PK 약동학
- [0526] RP-HPLC 역상 고성능 액체 크로마토그래피
- [0527] Stea 스테아릴
- [0528] TFA 트라이플루오로아세트산
- [0529] Trt 트라이틸
- [0530] UV 자외선
- [0531] 웨티드 화합물의 일반 합성
- [0532] 재료:

- [0533] 다양한 Rink-아미드 수지(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지, Merck Biosciences; 4-[(2,4-디메톡시페닐)(Fmoc-아미노)메틸]페녹시 아세트아미도 메틸 수지, Agilent Technologies)가 0.3 내지 0.4 mmol/g 범위 내의 부하/loading)로 웹티드 아미드의 합성에 사용되었다.
- [0534] Fmoc 보호된 천연 아미노산을 Protein Technologies Inc., Senn Chemicals, Merck Biosciences, Novabiochem, Iris Biotech 또는 Bachem으로부터 구입하였다. 하기 표준 아미노산을 합성 전체에 걸쳐 사용하였다: Fmoc-L-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Cys(Trt)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Pro-OH, Fmoc-L-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-Thr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-L-Val-OH.
- [0535] 또한, 다음과 같은 특정 아미노산을 상기와 동일한 공급업체로부터 구입하였다: Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH, Fmoc-L-Lys(Mmt)-OH, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-D-Ser(tBu)-OH, Fmoc-D-Ala-OH, Boc-L-Tyr(tBu)-OH, Boc-L-His(Boc)-OH(툴루엔 용매화물로서 이용가능함) 및 Boc-L-His(Trt)-OH.
- [0536] 고체상 웹티드 합성을, 예를 들어, 표준 Fmoc 화학 및 HBTU/DIPEA 활성화를 이용하여 Prelude Peptide Synthesizer(Protein Technologies Inc) 또는 유사한 자동화 합성기에서 수행하였다. DMF를 용매로서 사용하였다. 탈보호: 2 x 2.5분 동안 20% 피페리딘/DMF. 세척: 7 x DMF. 커플링 2 x 20분 동안 DMF 중 2:5:10의 200 mM AA/500 mM HBTU/2M DIPEA. 세척: 5 x DMF.
- [0537] Lys-측쇄가 변형된 경우, Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH 또는 Fmoc-L-Lys(Mmt)-OH를 상응하는 위치에서 사용하였다. 합성의 완료 후, ivDde 기를 DMF 중 4% 하이드라진 하이드레이트를 이용한 변형된 문헌의 절차(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 제거하였다. Mmt 기를 디클로로메탄 중 1% TFA를 이용한 반복 처리에 의해 제거하였다. 수지를 요망되는 산의 N-하이드록시 숙신이미드 에스테르로 처리하거나, HBTU/DIPEA 또는 HOBt/DIC와 같은 커플링 시약을 이용함으로써 하기 아실화를 수행하였다.
- [0538] 합성된 모든 웹티드를 82.5% TFA, 5% 폐놀, 5% 물, 2.5% EDT로 구성된 King 분해 칵테일을 이용하여 수지로부터 분해시켰다. 이후, 미정제 웹티드를 디에틸 또는 디이소프로필 에테르 중에 침전시키고, 원심분리시키고, 동결건조시켰다. 웹티드를 분석 HPLC에 의해 분석하고, ESI 질량분광법에 의해 확인하였다. 미정제 웹티드를 통상적인 분취용 HPLC 정제 절차에 의해 정제하였다.
- [0539] **분석 HPLC / UPLC**
- [0540] **방법 A:** 분석 UPLC/MS를 0.5 mL/분의 유량의 구배 용리와 함께 40°C에서 Waters UPLC HSS 1.7 μm C18 컬럼(2.1 x 100 mm)을 갖는 Waters UPLC 시스템에서 수행하고, 215 및 280 nm에서 모니터하였다. 구배를 15분에 걸쳐 10% B로부터 90% B 및 이후 1분 동안 90% B, 또는 12.5분에 걸쳐 15% B로부터 50% B 및 이후 3분에 걸쳐 50% B로부터 90% B로 설정하였다. 완충액 A = 물 중 0.1% 포름산 및 B = 아세토니트릴 중 0.1% 포름산.
- [0541] Waters LCT Premier Time-of-Flight 기계를 양성 이온 모드의 전기분무가 설비된 질량 분석기로 사용하였다.
- [0542] **방법 B:** 질량 분석기 Waters LCT Premier, 전기분무 양성 이온 모드에 선택적으로 커플링된 210 내지 225 nm에서의 검출
- [0543] 컬럼: 50°C에서 Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1.7 μm (150 x 2.1mm)
- [0544] 용매: H₂O+0.5%TFA : ACN+0.35%TFA (유량 0.5 mL/분)
- [0545] 구배: 80:20 (0분) → 80:20 (3분) → 25:75 (23분) → 2:98 (23.5분) → 2:98 (30.5분) → 80:20 (31분) → 80:20 (37분)
- [0546] **방법 C:** 215 nm에서의 검출
- [0547] 컬럼: 60°C에서 Aeris Peptide, 3.6 μm, XB-C18 (250 x 4.6 mm)
- [0548] 용매: H₂O+0.1%TFA : ACN+0.1%TFA (유량 1.5 mL/분)
- [0549] 구배: 90:10 (0분) → 90:10 (3분) → 10:90 (43분) → 10:90 (48분) → 90:10 (49분) → 90:10 (50분)
- [0550] **방법 D:** 214 nm에서의 검출

- [0551] 컬럼: Waters X-Bridge C18 3.5 μm 2.1 x 150 mm
- [0552] 용매: $\text{H}_2\text{O}+0.5\%$ TFA : ACN (유량 0.55 mL/분)
- [0553] 구배: 90:10 (0분) \rightarrow 40:60 (5분) \rightarrow 1:99 (15분)
- [0554] 방법 E: 질량 분석기 Waters LCT Premier, 전기분무 양성 이온 모드에 선택적으로 커플링된, 210 내지 225 nm에 서의 검출
- [0555] 컬럼: 50°C에서 Waters ACQUITY UPLC[®] BEH[™] C18 1.7 μm (150 x 2.1 mm)
- [0556] 용매: $\text{H}_2\text{O}+1\%$ FA : ACN+1%FA (유량 0.9 mL/분)
- [0557] 구배: 95:5 (0분) \rightarrow 95:5 (2분) \rightarrow 35:65 (3분) \rightarrow 65:35 (23.5분) \rightarrow 5:95 (24분) \rightarrow 95:5 (26분) \rightarrow 95:5 (30분)
- [0558] 일반 분취용 HPLC 정제 절차:
- [0559] 미정제 웨티드를 Akta Purifier System 또는 Jasco semiprep HPLC System에서 정제하였다. 다양한 크기 및 다양한 유량의 분취용 RP-C18-HPLC 컬럼을 정제되는 미정제 웨티드의 양에 따라 사용하였다. 아세토니트릴 + 0.05 내지 0.1% TFA (B) 및 물 + 0.05 내지 0.1% TFA (A)를 용리액으로 사용하였다. 대안적으로, 미량의 아세트산을 갖는 물 및 아세토니트릴로 구성된 완충 시스템을 이용하였다. 생성물-함유 분획을 수거하고, 동결건조시켜, 통상적으로 TFA 또는 아세테이트 염으로서 정제된 생성물을 수득하였다.
- [0560] 엑센딘-4 유도체의 용해도 및 안정성-시험
- [0561] 웨티드 뱃치(batch)의 용해도 및 안정성의 시험 전, 이의 함량을 결정하였다. 따라서, 순도(HPLC-UV) 및 뱃치의 염 부하의 양(이온 크로마토그래피)의 2개의 파라미터를 조사하였다.
- [0562] 용해도 시험을 위해, 목표 농도는 1.0 mg/mL의 순수한 화합물이었다. 따라서, 고체 샘플로부터의 용액을 이전에 결정된 함량을 기초로 하여 1.0 mg/mL의 화합물의 농도로 다양한 완충제 시스템에서 제조하였다. HPLC-UV를 4000 rpm에서 20분의 원심분리에 의해 수득된 상층액으로부터의 2시간의 가벼운 진탕 후에 수행하였다.
- [0563] 이후, 순수한 물 중 2 mg/mL의 농도의 웨티드의 스톡 용액 또는 다양한 양의 아세토니트릴(화합물 모두가 용해된 광학 대조군)로 수득된 UV 피크 영역과의 비교에 의해 용해도를 결정하였다. 이러한 분석을 또한 안정성 시험에 대한 시작점(t0)으로 제공하였다.
- [0564] 안정성 시험을 위해, 용해도에 대해 수득된 상층액의 분취액을 25°C에서 7일 동안 저장하였다. 상기 시간 경과 후에, 샘플을 4000 rpm에서 20분 동안 원심분리시키고, 상층액을 HPLC-UV를 이용하여 분석하였다. 잔여 웨티드의 양의 결정을 위해, t0 및 t7에서의 표적 화합물의 피크 영역을 비교하여, 하기 식에 따라 "잔여 웨티드 %"를 발생시켰다.
- [0565] 잔여 웨티드 % = [(피크 영역 웨티드 t7) x 100]/피크 영역 웨티드 t0.
- [0566] 가용성 분해 생성물의 양을 t0에서 관찰된 피크 영역의 합계에 의해 감소된 모든 관찰된 불순물로부터의 피크 영역의 합계의 비교로부터 계산(즉, 새로이 형성된 웨티드-관련 종의 양을 결정하기 위함)하였다. 이러한 값을 하기 식에 따라 t0에서의 웨티드의 최초량과 관련하여 백분율로 제공하였다:
- [0567] 가용성 분해 생성물 % = {[(불순물의 피크 영역 합계 t7) - (불순물의 피크 영역 합계 t0)] x 100}/피크 영역 웨티드 t0
- [0568] "잔여 웨티드 %" 및 "가용성 분해 생성물 %"의 합계로부터 100%까지의 잠재적 차이는 하기 식에 따라 스트레스 조건에서 가용성인 채로 남아있지 않은 웨티드의 양을 반영한다.
- [0569] 침전물 % = 100 - ([잔여 웨티드 %] + [가용성 분해 생성물 %])
- [0570] 이러한 침전물은 원심분리에 의한 분석으로부터 제거되는 비-가용성 분해 생성물, 중합체 및/또는 원섬유를 포함한다.
- [0571] 화학적 안정성은 "잔여 웨티드 %"로 표시된다.
- [0572] 음이온 크로마토그래피

- [0573] 기계: Dionex ICS-2000, 프리/컬럼(pre/column): Ion Pac AG-18 2 x 50 mm (Dionex)/
- [0574] AS18 2 x 250 mm (Dionex), 용리액: 수성 소듐 하이드록시드, 유량: 0.38 mL/분, 구배: 0 내지 6분: 22 mM KOH, 6 내지 12분: 22 내지 28 mM KOH, 12 내지 15분: 28 내지 50 mM KOH, 15 내지 20분: 22mM KOH, 서프레서(suppressor): ASRS 300 2 mm, 검출: 전도성.
- [0575] HPLC/UPLC 방법으로서, 방법 D 또는 E를 이용하였다.
- [0576] **GIP 수용체, GLP-1 수용체 및 글루카곤 수용체 효능에 대한 시험관내 세포 검정**
- [0577] 수용체에 대한 화합물의 효능작용을 인간 GIP, GLP-1 또는 글루카곤 수용체를 안정적으로 발현하는 HEK-293 세포주의 cAMP 반응을 측정하는 기능 검정에 의해 결정하였다.
- [0578] 세포의 cAMP 함량을 HTRF(균일 시간 분해 형광)을 기초로 한 Cisbio Corp.로부터의 키트(cat. no. 62AM4PEC)를 이용하여 결정하였다. 제조를 위해, 세포를 T175 배양 플라스크로 나누고, 배지(DMEM/10% FBS) 중에서 거의 컨플루언스(confluence)까지 밤새 성장시켰다. 이후, 배지를 제거하고, 세포를 칼슘 및 마그네슘이 결여된 PBS로 세척한 후, 아큐타제(accumase)(Sigma-Aldrich cat. no. A6964)로 단백분해효소 처리하였다. 분리된 세포를 세척하고, 검정 완충액(1 x HBSS; 20 mM HEPES, 0.1% BSA, 2 mM IBMX)에 재현탁시키고, 세포 밀도를 결정하였다. 이후, 이들을 400000 세포/mL로 희석시키고, 25 μL-분취액을 96-웰 플레이트의 웰로 분배하였다. 측정을 위해, 25 μL의 검정 완충액 중 시험 화합물을 웰에 첨가한 후, 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 용해 완충액(키트 성분)에 희석된 HTRF 시약의 첨가 후, 플레이트를 1시간 동안 인큐베이션한 후, 665/620 nm에서 형광비를 측정하였다. 효능제의 시험관내 효능을 최대 반응의 50% 활성화를 야기한 농도(EC50)를 결정함으로써 정량하였다.
- [0579] **마우스 및 돼지에서의 엑센딘-4 유도체의 정량을 위한 생분석 스크리닝 방법**
- [0580] 마우스에 1 mg/kg을 피하(s.c.) 투여하였다. 마우스를 희생시키고, 혈액 샘플을 적용 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 16시간 및 24시간 후에 수거하였다. 혈장 샘플을 액체 크로마토그래피 질량분광법(LC/MS)을 통한 단백질 침전 후에 분석하였다. PK 파라미터 및 반감기를 WinonLin Version 5.2.1(비-구획 모델)을 이용하여 계산하였다.
- [0581] 암컷 Gottinger 미니돼지에 0.1 mg/kg을 피하(s.c.) 투여하였다. 혈액 샘플을 적용 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 24시간, 32시간, 48시간, 56시간 및 72시간 후에 수거하였다. 혈장 샘플을 액체 크로마토그래피 질량분광법(LC/MS)을 통한 단백질 침전 후에 분석하였다. PK 파라미터 및 반감기를 WinonLin Version 5.2.1(비-구획 모델)을 이용하여 계산하였다.
- [0582] **마우스에서의 위 배출 및 장 통과**
- [0583] 20 내지 30 g의 체중의 암컷 NMRI-마우스를 이용하였다. 마우스를 적어도 1주 동안 수용소 조건에 적응시켰다.
- [0584] 마우스를 항상 물을 이용가능하게 두면서 밤새 금식시켰다. 연구일에, 마우스를 청량하고, 한마리씩 우리에 두고, 물을 분리한 채로 30분 동안 500 mg의 사료에 접근하도록 두었다. 30분의 급식 기간 종료 후, 잔여 사료를 분리하고, 청량하였다. 이후, 시험 화합물/참조 화합물 또는 대조군 그룹의 이의 비허클을 피하 투여하였다. 60분 후, 화합물을 관련 혈장 노출에 도달시키도록 하기 위해, 착색된 비-고온 볼루스를 위관영양법(gavage)에 의해 위에 주입하였다. 또 다른 30분 후, 동물을 희생시키고, 위 및 소장을 준비하였다. 채워진 위를 청량하고, 비우고, 조심스럽게 세척하고, 건조시키고, 재청량하였다. 빈 위의 중량이 공제된 채워진 위의 중량으로 계산된 위 내용물은 위 배출의 정도를 나타내었다. 소장을 강제적이지 않게 펴고, 길이를 측정하였다. 이후, 장의 위 시작으로부터 가장 멀리 이동된 장 내용물 볼루스까지의 거리를 측정하였다. 장 통과를 상기 거리 및 소장의 전체 길이의 백분율의 비로 제공하였다. 동등한 데이터가 암컷 및 수컷 마우스 둘 모두에 대해 수득될 수 있다.
- [0585] 통계 분석을 일원 분산분석(1-way-ANOVA), 및 이후 사후 검정(post-hoc test)으로서 두네트 검정(Dunnett test)에 의해 Everstat 6.0으로 수행하였다. 두네트 검정을 비허클 대조군과 비교하기 위해 적용하였다. p < 0.05 수준의 차이를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.
- [0586] **마우스에서의 사료 섭취의 자동화 평가**
- [0587] 20 내지 30 g의 체중의 암컷 NMRI-마우스를 이용하였다. 마우스를 적어도 1주 동안 수용소 조건에 적응시키고, 평가 장비에서 적어도 하루 동안 한마리씩 우리에 두었으며, 이때 기본 데이터를 동시에 기록하였다. 연구일에, 시험 생성물을 빛이 없는 시간(12시간의 빛이 없는 시간)에 가깝게 피하 투여하고, 사료 소비 평가를 이후에 직접 시작하였다. 평가에는 22시간에 걸친 지속적 모니터링을 포함시켰고, 데이터를 30분 간격에 걸친 평균으로

처리하였다. 수일에 걸친 상기 절차의 반복이 가능하였다. 22시간까지의 평가의 제한은 동물의 재칭량, 사료 및 물의 재충전 및 절차 사이의 약물 투여를 가능케 하는 실질적 이유로 인한 것이었다. 결과는 22시간에 걸쳐 누적된 데이터로 평가될 수 있거나, 30분 간격으로 구별될 수 있다. 동등한 데이터가 암컷 및 수컷 마우스 둘 모두에 대해 수득될 수 있다.

[0588] 통계 분석을 반복된 측정의 이원 분산분석(2-way ANOVA) 및 두네트 사후 검정에 의해 Everstat 6.0으로 수행하였다. $p < 0.05$ 수준의 차이를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[0589] **암컷 식이-유도 비만(DIO) C57BL/6NCrl 마우스에서의 혈당 및 체중에 대한 피하 처리 후의 엑센딘-4 유도체의 급성 및 아만성 효과**

고-지방 식이에서 18주(방법 1)

[0591] 암컷 C57BL/6NCrl 마우스를 물 및 고-지방 식이에 자유롭게 접근하도록 하면서 12시간 명/암 주기로 특정한 병원체-비함유 장벽 시설에서 그룹 단위로 사육하였다. 고-지방 식이에서 18주 후, 마우스를 처리 그룹($n = 8$)에 대해 등급별로 분류하였고, 각각의 그룹은 유사한 평균 체중을 가졌다.

[0592] 표준 고형사료에 대해 무제한적으로 접근하도록 한 연령-매치된 그룹을 표준 대조군으로 포함시켰다.

[0593] 실험 전, 마우스에 비히클 용액을 피하(s.c.) 주사하고, 마우스를 절차에 순응시키기 위해 3일 동안 칭량하였다.

[0594] 1) 사육된 DIO 마우스에서의 혈당에 대한 급성 효과: 10, 30 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (인산염 완충액에 용해됨)의 용량의 비히클(인산염 완충 용액) 또는 엑센딘-4 유도체 각각의 첫번째 투여(s.c.) 직전에 최초 혈액 샘플을 수집하였다. 투여 부피는 5 mL/kg 이었다. 동물을 실험 동안 물 및 이의 상응하는 식이에 접근하도록 하였고, 사료 소비를 혈액 샘플링의 모든 시점에서 결정하였다. 혈당 수준을 $t = 0.5 \text{ h}$, $t = 1 \text{ h}$, $t = 2 \text{ h}$, $t = 4 \text{ h}$, $t = 6 \text{ h}$, $t = 8 \text{ h}$, 및 $t = 24 \text{ h}$ (방법: d-글루코스 혼소키나제, 용혈물, AU640 Beckman Coulter)에서 측정하였다. 혈액 샘플링을 마취 없이 꼬리 절개에 의해 수행하였다.

[0595] 2) 체중에 대한 아만성 효과: 모든 동물을 4주 동안 상기 언급된 용량의 비히클 또는 엑센딘-4 유도체로 빛이 있는 시간(12시간 빛이 있음)의 종료시에 오후에 매일 1회 s.c. 처리하였다. 체중을 매일 기록하였다. 6 및 28 일에, 전체 지방 질량을 Bruker minispec(Ettlingen, Germany)를 이용한 핵자기공명(NMR)에 의해 측정하였다.

[0596] 고-지방 식이를 이용한 14주의 예비급식(prefeeding)(방법 2)

[0597] 암컷 C57BL/6NCrl 마우스를 물 및 고-지방 식이에 자유롭게 접근하도록 하면서 12시간 명/암 주기로 특정한 병원체-비함유 장벽 시설에서 그룹 단위로 사육하였다. 고-지방 식이에서 14주 후, 마우스를 처리 그룹($n = 8$)에 대해 등급별로 분류하였고, 각각의 그룹은 유사한 평균 체중을 가졌다.

[0598] 표준 고형사료 및 물에 대해 무제한적으로 접근하도록 한 연령-매치된 그룹을 표준 대조군으로 포함시켰다.

[0599] 실험 전, 마우스에 비히클 용액을 피하(s.c.) 주사하고, 마우스를 절차에 순응시키기 위해 3일 동안 칭량하였다.

[0600] 체중에 대한 아만성 효과: 모든 동물을 3주 동안 상기 언급된 용량의 비히클 또는 엑센딘-4 유도체로 빛이 있는 시간(LD 12:12)의 종료시에 늦은 오후에 매일 1회 s.c. 처리하였다. 체중을 매일 기록하였다.

[0601] 통계 분석을 반복된 측정의 이원 분산분석 및 두네트 사후 검정(글루코스 프로파일) 및 일원 분산분석, 및 이후의 두네트 사후 검정(체중, 체지방)에 의해 Everstat 6.0으로 수행하였다. $p < 0.05$ 수준의 비히클-처리된 DIO 대조군 마우스에 비한 차이를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[0602] **암컷 웨틴-수용체 결핍 당뇨 db/db 마우스에서의 혈당 및 HbA1c에 대한 피하 처리 후의 엑센딘-4 유도체의 급성 및 아만성 효과(방법 3)**

[0603] 암컷 BKS.Cg-m +/+ Leprdb/J(db/db) 및 BKS.Cg-m +/+ Leprdb/(정상체중 대조군) 마우스를 9 내지 10주의 연령에서 Charles River Laboratories, Germany으로부터 구입하였다. 동물을 물 및 설탕류-표준 고형사료에 자유롭게 접근하도록 하면서 12시간 명/암 주기로 특정한 병원체-비함유 장벽 시설에서 그룹 단위로 사육하였다. 순응 1주 후, 혈액 샘플을 마취 없이 꼬리로부터 수집하고, 혈당(방법: d-글루코스 혼소키나제, 용혈물, AU640 Beckman Coulter) 및 HbA1c 수준(방법: 용혈물, Cobas6000 c501, Roche Diagnostics, Germany)을 결정하였다.

[0604] HbA1c는 혜모글로빈의 당화된 형태이며, 이의 수준은 적혈구가 이의 수명 동안 노출되는 글루코스의 평균 수준

을 반영한다. 마우스에서, HbA1c는 이전 4주 동안(마우스의 적혈구 수명은 약 47일임) 평균 혈당 수준에 대한 적절한 바이오마커이다.

[0605] Db/db 마우스를 처리 그룹($n = 8$)에 대해 등급별로 분류하였고, 각각의 그룹은 유사한 기준선 혈당 및 HbA1c 수준을 가졌다.

[0606] 1) 사육된 db/db 마우스에서의 혈당에 대한 급성 효과: 3, 10 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (인산염 완충액에 용해됨)의 용량의 비히클(인산염 완충 용액) 또는 엑센딘-4 유도체 각각의 첫번째 투여(s.c.) 직전에 최초 혈액 샘플을 수집하였다. 투여 부피는 5 mL/kg 이었다. 동물을 실험 동안 물 및 고형사료에 접근하도록 하였고, 사료 소비를 혈액 샘플링의 모든 시점에서 결정하였다. 혈당 수준을 $t = 0.5 \text{ h}$, $t = 1 \text{ h}$, $t = 2 \text{ h}$, $t = 4 \text{ h}$, $t = 6 \text{ h}$, $t = 8 \text{ h}$, 및 $t = 24 \text{ h}$ 에서 측정하였다. 혈액 샘플링을 마취 없이 꼬리 절개에 의해 수행하였다. 동등한 데이터가 암컷 및 수컷 마우스 둘 모두에 대해 수득될 수 있다.

[0607] 2) 혈당 및 HbA1c에 대한 아만성 효과: 모든 동물을 4주 동안 상기 언급된 용량의 비히클 또는 엑센딘-4 유도체로 빛이 있는 시간(12시간 빛이 있음)의 종료시에 오후에 매일 1회 s.c. 처리하였다. 연구 종료시에, 혈액 샘플(꼬리, 마취 없음)을 글루코스 및 HbA1c에 대해 분석하였다. 동등한 데이터가 암컷 및 수컷 마우스 둘 모두에 대해 수득될 수 있다.

[0608] 통계 분석을 반복된 측정의 이원 분산분석 및 두네트 사후 검정에 의해 Everstat 6.0으로 수행하였다. $p < 0.05$ 수준의 비히클-처리된 db/db 대조군 마우스에 비한 차이를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[0609] 암컷 당뇨 dbdb-마우스에서의 글루코스, HbA1c 및 경구 글루코스 내성에 대한 4주 처리의 효과(방법 4)

[0610] 14.5 mmol/l 의 평균 비-공복 혈당 값 및 37 내지 40 g의 체중의 8주령의 암컷 당뇨 dbdb-마우스를 이용하였다. 마우스를 개별적으로 표시하고, 적어도 1주 동안 수용소 조건에 적응시켰다.

[0611] 연구 시작 7일 전에, 비-공복 혈당 및 HbA1c에 대한 기준선 값을 결정하고, 연구 시작 5일 전에, 그룹 사이의 더 낮은 값 및 더 높은 값의 고른 분포(총화)를 보장하기 위해 HbA1c 값에 따라 마우스를 그룹 및 우리(cage)에 할당지정하였다(우리 당 5마리의 마우스, 그룹 당 10마리).

[0612] 마우스를 암 구간(6 pm 내지 6 am) 3시간 전에 매일 1회 피하 투여에 의해 4주 동안 처리하였다. 꼬리 첨단 절개로부터의 혈액 샘플을 연구일 21일에 HbA1c에 대해 수득하였고, 경구 글루코스 내성을 4번째 주에서 평가하였다. 경구 글루코스 내성 시험을 만성 치료 및 보다 적은 급성 화합물 투여의 효과를 주로 평가하기 위한 여분의 사전 화합물 투여 없이 오전에 수행하였다. 마우스를 경구 글루코스 투여(2 g/kg, $t = 0$ 분) 4시간 전에 급식시켰다. 혈액 샘플을 글루코스 투여 전 및 글루코스 투여 15분, 30분, 60분, 90분, 120분, 및 180분 후에 수집하였다. 마지막 혈액 샘플링 후 급식을 다시 하였다. 결과는 기준선으로부터의 변화로 표시되며, 글루코스는 mmol/l 로 표시되고, HbA1c는 %로 표시된다.

[0613] 통계 분석을 일원 분산분석에 의한 SAS, 및 이후 비히클-대조군에 대한 두네트 사후 검정을 기초로 하여 Everstat Version 6.0으로 수행하였다. $p < 0.05$ 수준의 차이를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[0614] 비-공복 암컷 당뇨 dbdb-마우스에서의 글루코스 강하

[0615] 20 내지 22 mmol/l 의 평균 비-공복 혈당 값 및 42 g \pm 0.6 g (SEM)의 체중의 암컷 당뇨 dbdb-마우스를 이용하였다. 마우스를 개별적으로 표시하고, 적어도 1주 동안 수용소 조건에 적응시켰다.

[0616] 연구 시작 3 내지 5일 전, 그룹 사이의 더 낮은 값 및 더 높은 값의 고른 분포(총화)를 보장하기 위해 비-공복 혈당 값에 따라 마우스를 그룹 및 우리에 할당지정하였다(우리 당 4마리의 마우스, 그룹 당 8마리). 연구일에, 마우스를 칭량하고 투여($t = 0$)하였다. 화합물 투여 직전, 물을 이용가능한 채로 두면서 사료를 분리시키고, 꼬리 절개로 첫번째 혈액 샘플을 수집하였다(기준선). 추가 혈액 샘플을 30분, 60분, 90분, 120분, 240분, 360분, 및 480분에서 꼬리 절개로 수집하였다.

[0617] 통계 분석을 반복 측정의 이원 분산분석에 의한 SAS, 및 이후 비히클-대조군에 대한 두네트 사후 검정을 기초로 하여 Everstat Version 6.0으로 수행하였다. $p < 0.05$ 수준의 차이를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0618] 실시예

[0619] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다.

[0620] 실시예 1:

[0621] SEQ ID NO:20의 합성

[0622] 고체상 합성을 0.38 mmol/g의 부하로 Agilent Technologies사로부터의 75 내지 150 μm 의 Rink-수지에서 수행하였다. Fmoc-합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 위치 1에서 Boc-Tyr(tBu)-OH 및 위치 14에서 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 고체상 합성 프로토콜에서 사용하였다. ivDde-기를 문현(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 웨티드로부터 분해시켰다. 이후, Fmoc-Glu-OtBu를 커플링 시약 HBTU/DIPEA를 이용하여 유리된 아미노기에 커플링시킨 후, DMF 중 20% 피페리딘으로 Fmoc-탈보호시켰다. 최종적으로, 헤네이코사닐 클로라이드를 염기로서 DIPEA를 이용하여 디클로로메탄 중 Glu의 아미노기에 커플링시켰다. 웨티드를 King 칵테일을 이용하여 수지로부터 분해시켰다(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266). 미정제 생성물을 아세토니트릴/물 구배(둘 모두의 완충액은 0.05% TFA를 가짐)를 이용하여 Waters 컬럼(XBridge, BEH130, Prep C18 5 μM) 상에서의 분취용 HPLC를 통해 정제하였다. 정제된 웨티드를 LCMS에 의해 분석하였다(방법 C). 정체 시간 31.67분을 갖는 피크 아래에서 발견된 질량 신호의 디콘볼루션(Deconvolution)은 4647.35의 예상값과 일치하는 웨티드 질량 4647.40을 나타내었다.

[0623] 실시예 2:

[0624] SEQ ID NO:16의 합성

[0625] 고체상 합성을 Novabiochem Rink-Amide 수지(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지), 100-200 메시(mesh), 0.34 mmol/g의 부하로 수행하였다. Fmoc-합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 위치 1에서 Boc-Tyr(tBu)-OH 및 위치 14에서 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 고체상 합성 프로토콜에서 사용하였다. ivDde-기를 DMF 중 4% 하이드라진 하이드레이트를 이용하여 변형된 문현 절차(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 웨티드로부터 분해시켰다. 이후, Fmoc-Glu-OtBu를 커플링 시약 HBTU/DIPEA를 이용하여 유리된 아미노기에 커플링시킨 후, DMF 중 20% 피페리딘으로 Fmoc-탈보호시켰다. 다시, Fmoc-Glu-OtBu를 커플링시킨 후, Fmoc-탈보호시키고, HBTU/DIPEA를 이용하여 스테아르산을 최종 커플링시켰다. 웨티드를 King 칵테일을 이용하여 수지로부터 분해시켰다(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266). 미정제 생성물을 아세토니트릴/물 구배(둘 모두의 완충액은 0.05% TFA를 가짐)를 이용하여 Waters 컬럼(Sunfire, Prep C18) 상에서의 분취용 HPLC를 통해 정제하였다. 정제된 웨티드를 LCMS에 의해 분석하였다(방법 C). 정체 시간 28.45분을 갖는 피크 아래에서 발견된 질량 신호의 디콘볼루션은 4734.4의 예상값과 일치하는 웨티드 질량 4733.6을 나타내었다.

[0626] 실시예 3:

[0627] SEQ ID NO:17의 합성

[0628] 고체상 합성을 0.38 mmol/g의 부하로 Agilent Technologies사로부터의 75 내지 150 μm 의 Rink-수지에서 수행하였다. Fmoc-합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 위치 1에서 Boc-Tyr(tBu)-OH 및 위치 14에서 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 고체상 합성 프로토콜에서 사용하였다. ivDde-기를 문현(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 웨티드로부터 분해시켰다. 이후, Fmoc- γ -아미노 부티르산을 커플링 시약 HBTU/DIPEA를 이용하여 유리된 아미노기에 커플링시킨 후, DMF 중 20% 피페리딘으로 Fmoc-탈보호시켰다. 최종적으로, 스테아르산을 HBTU/DIPEA를 이용하여 커플링시켰다. 웨티드를 King 칵테일을 이용하여 수지로부터 분해시켰다(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266). 미정제 생성물을 아세토니트릴/물 구배(둘 모두의 완충액은 0.05% TFA를 가짐)를 이용하여 Waters 컬럼(XBridge, BEH130, Prep C18 5 μM) 상에서의 분취용 HPLC를 통해 정제하였다. 정제된 웨티드를 LCMS에 의해 분석하였다(방법 C). 정체 시간 29.59분을 갖는 피크 아래에서 발견된 질량 신호의 디콘볼루션은 4561.26의 예상값과 일치하는 웨티드 질량 4561.4를 나타내었다.

[0629] 실시예 4:

[0630] SEQ ID NO:18의 합성

[0631] 고체상 합성을 0.38 mmol/g의 부하로 Agilent Technologies사로부터의 75 내지 150 μm 의 Rink-수지에서 수행하였다. Fmoc-합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 위치 1에서 Boc-Tyr(tBu)-OH 및 위치 14에서

Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 고체상 합성 프로토콜에서 사용하였다. ivDde-기를 문현(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 웨티드로부터 분해시켰다. 이후, Fmoc- β -Ala-OH를 커플링 시약 HBTU/DIPEA를 이용하여 유리된 아미노기에 커플링시킨 후, DMF 중 20% 피페리딘으로 Fmoc-탈보호시켰다. 다시, Fmoc- β -Ala-OH를 커플링시킨 후, Fmoc-탈보호시키고, HBTU/DIPEA를 이용하여 스테아르산을 최종 커플링시켰다. 웨티드를 King 카테일을 이용하여 수지로부터 분해시켰다(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266). 미정제 생성물을 아세토니트릴/물 구배(둘 모두의 완충액은 0.05% TFA를 가짐)를 이용하여 Waters 컬럼(XBridge, BEH130, Prep C18 5 μ M) 상에서의 분취용 HPLC를 통해 정제하였다. 정제된 웨티드를 LCMS에 의해 분석하였다(방법 C). 정체 시간 28.97분을 갖는 피크 아래에서 발견된 질량 신호의 디콘볼루션은 4618.32의 예상값과 일치하는 웨티드 질량 4618.6을 나타내었다.

[0632] 실시예 5:

[0633] SEQ ID NO:9의 합성

[0634] 고체상 합성을 Novabiochem Rink-Amide 수지(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지), 100-200 메시, 0.34 mmol/g의 부하로 수행하였다. Fmoc-합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 위치 1에서 Boc-Tyr(tBu)-OH 및 위치 14에서 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 고체상 합성 프로토콜에서 사용하였다. ivDde-기를 DMF 중 4% 하이드라진 하이드레이트를 이용하여 변형된 문현 절차(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 웨티드로부터 분해시켰다. 이후, Palm-Glu(γ OSu)-OtBu를 유리된 아미노기에 커플링시켰다. 웨티드를 King 카테일을 이용하여 수지로부터 분해시켰다(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266). 미정제 생성물을 아세토니트릴/물 구배(둘 모두의 완충액은 0.1% TFA를 가짐)를 이용하여 Waters 컬럼(Sunfire, Prep C18) 상에서의 분취용 HPLC를 통해 정제하였다. 정제된 웨티드를 LCMS에 의해 분석하였다(방법 B). 정체 시간 12.7분을 갖는 피크 아래에서 발견된 질량 신호의 디콘볼루션은 4577.22의 예상값과 일치하는 웨티드 질량 4577.3을 나타내었다.

[0635] 실시예 6:

[0636] SEQ ID NO:36의 합성

[0637] 고체상 합성을 Novabiochem Rink-Amide 수지(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지), 100-200 메시, 0.34 mmol/g의 부하로 수행하였다. Fmoc-합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 위치 1에서 Boc-Tyr(tBu)-OH 및 위치 14에서 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 고체상 합성 프로토콜에서 사용하였다. ivDde-기를 DMF 중 4% 하이드라진 하이드레이트를 이용하여 변형된 문현 절차(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 웨티드로부터 분해시켰다. 이후, Palm-Glu(γ OSu)-OtBu를 유리된 아미노기에 커플링시켰다. 웨티드를 King 카테일을 이용하여 수지로부터 분해시켰다(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266). 미정제 생성물을 아세토니트릴/물 구배(둘 모두의 완충액은 0.05% TFA를 가짐)를 이용하여 Waters 컬럼(Sunfire, Prep C18) 상에서의 분취용 HPLC를 통해 정제하였다. 정제된 웨티드를 LCMS에 의해 분석하였다(방법 B). 정체 시간 12.53분을 갖는 피크 아래에서 발견된 질량 신호의 디콘볼루션은 4490.13의 예상값과 일치하는 웨티드 질량 4489.57을 나타내었다.

[0638] 실시예 7:

[0639] SEQ ID NO:39의 합성

[0640] 고체상 합성을 Novabiochem Rink-Amide 수지(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지), 100-200 메시, 0.34 mmol/g의 부하로 수행하였다. Fmoc-합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 위치 1에서 Boc-Tyr(tBu)-OH 및 위치 14에서 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 고체상 합성 프로토콜에서 사용하였다. ivDde-기를 DMF 중 4% 하이드라진 하이드레이트를 이용하여 변형된 문현 절차(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 웨티드로부터 분해시켰다. 이후, Palm-Glu(γ OSu)-OtBu를 유리된 아미노기에 커플링시켰다. 웨티드를 King 카테일을 이용하여 수지로부터 분해시켰다(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266). 미정제 생성물을 아세토니트릴/물 구배(둘 모두의 완충액은 0.05% TFA를 가짐)를 이용하여 Waters 컬럼(Sunfire, Prep C18) 상에서의 분취용 HPLC를 통해 정제하였다. 정제된 웨티드를 LCMS에 의해 분석하였다(방법 B). 정체 시간 13.5분을 갖는 피크 아래에서 발견된 질량 신호의 디콘볼루션은 4492.1의 예상값과 일치하는 웨티드 질량 4491.3을 나타내었다.

내었다.

[0641] 유사한 방식으로, 하기 펩티드 SEQ ID NO:8 내지 41을 합성하고, 특성규명하였다(방법 A-E), 표 5 참조.

[0642] 표 5: 합성된 펩티드의 목록 및 계산된 분자량 대 측정된 분자량의 비교.

SEQ ID NO:	계산된 질량	측정된 질량
8	4576.2	4575.6
9	4577.2	4577.3
10	4478.0	4477.5
11	4462.1	4462.5
12	4548.1	4547.7
13	4506.1	4505.3
14	4561.2	4560.9
15	4605.3	4605.7
16	4734.4	4733.6
17	4561.3	4561.4
18	4618.3	4618.6
19	4648.3	4647.6
20	4647.4	4647.4
21	4520.1	4518.9
22	4464.0	4463.4
23	4565.1	4564.5
24	4522.1	4521.4
25	4579.1	4578.7
26	4620.2	4619.6
27	4563.2	4562.4
28	4504.1	4504.5
29	4477.0	4477.2
30	4420.0	4419.2
31	4505.1	4505.1
32	4477.1	4476.5
33	4519.1	4518.0
34	4533.2	4532.1
35	4449.0	4448.4
36	4490.1	4489.6
37	4491.1	4491.0
38	4590.3	4590.2
39	4492.1	4491.3
*40	4094.5	4092.3
*41	4194.6	4194.0

[0643]

[0644] *아실화되지 않은 비교 화합물

[0645] 실시예 8: 화학적 안정성 및 용해도

[0646] 펩티드 화합물의 용해도 및 화학적 안정성을 방법에 기재된 바와 같이 평가하였다. 결과는 표 6에 제공된다.

[0647]

표 6: 화학적 안정성 및 용해도

SEQ ID NO:	안정성 (pH4.5) [%]	안정성 (pH7.4) [%]	용해도 (pH4.5) [μg/ml]	용해도 (pH7.4) [μg/ml]	방법
8	98.0	98.0	>1000	971.7	D
9	92.5	97.7	>1000	>1000	D
12	100.0	95.3	>1000	>1000	D
13	86.8	95.9	267.7	>1000	D
14	96.0	94.0	>1000	>1000	D
15	91.0	90.0	997.0	>1000	D
17	100.0	100.0	970.0	>1000	E
31	94.0	96.0	>1000	>1000	D
35	100.0	98.0	424.5	>1000	D

[0648]

실시예 9: GLP-1, GIP 및 글루카곤 수용체에 대한 시험관내 데이터

인간 글루카곤 수용체(hGLUC R), 인간 GIP(hGIP R) 및 인간 GLP-1 수용체(hGLP-1 R)을 발현하는 세포를 증가하는 농도의 상기 나열된 화합물에 노출시키고, 형성된 cAMP를 방법에 기재된 바와 같이 측정함으로써 GLP-1, GIP 및 글루카곤 수용체에서의 웹티드 화합물의 효능을 결정하였다.

[0651]

인간 GIP(hGIP R), 인간 GLP-1 수용체(hGLP-1 R) 및 인간 글루카곤 수용체(hGLUC R)에서 활성을 갖는 엑센딘-4 유도체에 대한 결과가 표 7에 제시되어 있다.

표 7. GLP-1, GIP 및 글루카곤 수용체에서의 엑센딘-4 웹티드 유사체의 EC₅₀ 값(pM로 표시됨)

SEQ ID NO:	EC50 hGIP R [pM]	EC50 hGLP-1 R [pM]	EC50 hGLUC R [pM]
8	9.8	5.3	18.3
9	5.7	3.6	7710.0
10	15.1	13.2	40000.0
11	3.2	11.5	7220.0
12	8.9	12.7	1890.0
13	71.0	7.3	31.3
14	4.4	4.3	3760.0
15	8.2	8.1	5810.0
16	5.1	4.0	2890.0
17	9.6	8.7	9740.0
18	8.1	7.6	4950.0
19	13.8	4.0	707.5
20	24.5	23.2	3310.0
21	6.4	4.8	10100.0
22	16.6	32.0	11600.0
23	79.5	11.8	19100.0
24	23.5	13.5	38900.0
25	73.6	9.5	20500.0
26	19.7	4.9	8510.0
27	6.7	4.0	6390.0
28	10.9	3.2	9.9
29	127.0	7.0	46.8
30	22.1	12.0	226.0
31	6.5	6.0	3080.0
32	7.1	8.4	82.6
33	9.1	6.4	12900.0
34	22.2	4.6	11600.0
35	7.3	6.9	39100.0
36	6.4	3.4	5785.0
37	21.2	8.9	32.0
38	11.2	6.7	11.4
39	8.5	4.3	19300.0

[0653]

비교 시험

[0654]

위치 14에서 관능화된 아미노산을 포함하는 본 발명의 엑센딘-4 유도체의 선택을 위치 14에서 '관능화되지 않은' 아미노산을 갖는 상응하는 화합물과 비교하여 시험하였다. GLP-1 및 GIP 수용체에서의 참조 쌍 화합물 및 상응하는 EC₅₀ 값(pM로 표시됨)이 표 8에 제공된다. 제시된 바와 같이, 본 발명의 엑센딘-4 유도체는 위치 14에서 '관능화되지 않은' 아미노산을 갖는 화합물과 비교하여 우수한 활성을 나타낸다.

[0655]

표 8. 위치 14에서 관능화된 아미노산을 포함하는 엑센딘-4 유도체에 비한 위치 14에서 관능화되지 않은 아미노산을 포함하는 엑센딘-4 유도체의 비교. GLP-1 및 GIP 수용체에서의 EC₅₀ 값은 pM로 표시된다(K=리신, Nle=노르류신, L=류신, γ E-x53=(S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-)

SEQ ID NO:	EC50 hGIP R [pM]	EC50 hGLP-1 R [pM]	위치 14의 잔기
32	7.1	8.4	K(γ E-x53)
40	858	3.2	L
9	5.7	3.6	K(γ E-x53)
41	449	11.2	Nle

[0657]

[0658] 실시예 10: 약동학 시험

[0659] 약동학 프로파일을 방법에 기재된 바와 같이 결정하였다. 계산된 $T_{1/2}$ 및 C_{max} 값은 표 9에 제시되어 있다.

[0660] 표 9. 엑센딘-4 유도체의 약동학 프로파일.

	마우스 (1 mg/kg)	미니돼지 (0.1 mg/kg)		
SEQ ID NO:	$T_{1/2}$ [h]	C_{max} [ng/ml]	$T_{1/2}$ [h]	C_{max} [ng/ml]
8	3.4	3740		
9	4.1	5470	12.2	278
10	2.7	5820		
12	2.8	3790		
13	3.1	3790		
14	2.8	5340		
15	3.5	5000		
16	5.3	3460		
18	2.1	5750		
21	4.0	5050	19.1	479
26	3.7	3120		
32	2.7	5520		
34	2.8	5130		

[0661]

[0662] 실시예 11: 암컷 NMRI-마우스에서의 위 배출 및 장 통과에 대한 SEQ ID NO:9 및 SEQ ID NO:13의 효과

[0663] 평균 25 내지 30 g 체중의 암컷 NMRI-마우스에 착색된 볼루스의 투여 60분 전에 1, 3 및 10 μ g/kg의 SEQ ID NO:9, 또는 10 μ g/kg의 SEQ ID NO:13 또는 인산염 완충 염수(비히를 대조군)를 피하 투여하였다. 30분 후, 위 내용물 및 장 통과의 평가를 수행하였다(도 1 및 2).

[0664] 이들 연구에서, SEQ ID NO:9는 장 통과를 49, 62 및 64%까지 감소시켰고($p<0.0001$), 잔여 위 내용물을 32, 79 및 111%까지 각각 증가시켰다($p<0.0001$). SEQ ID NO:13은 장 통과를 60%까지 감소시켰고($p<0.0001$), 잔여 위 내용물을 40%까지 각각 증가시켰다($p<0.0001$)(비히를 대조군에 비해 $p<0.0001$, 일원 분산분석(1-W-ANOVA), 및 이후 두네트 사후 검정(Dunnett's post-hoc test)).

[0665] 실시예 12:

[0666] 암컷 NMRI-마우스에서의 22시간의 사료 섭취에 대한 SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 및 리라글루티드의 효과

[0667] 평균 25 내지 30 g 체중의 사육된 암컷 NMRI-마우스에 급식 모니터링 시작 직전에 0.1 mg/kg의 SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, 리라글루티드 또는 인산염 완충 염수(비히를 대조군)를 피하 투여하였다. 빛이 없는 시간(암 구간)은 4시간 이후에 시작하였다.

[0668] 모든 시험된 화합물은 사료 섭취의 현저한 감소를 유도하였고, 이는 연구 종료시인 22시간 후에 각각 리라글루티드에 대해 47%($p=0.006$), SEQ ID NO:12에 대해 71%($p<0.0001$), SEQ ID NO:13에 대해 93%에 달하였다($p=0.0003$, 순위에 따른 반복된 측정의 이원 분산분석(2-W-ANOVA-RM on ranks), 두네트 사후 검정)(도 3a).

[0669] 암컷 NMRI-마우스에서의 22시간 사료 섭취에 대한 SEQ ID NO:9의 효과

[0670] 평균 25 내지 30 g 체중의 사육된 암컷 NMRI-마우스에 급식 모니터링 시작 직전에 3 μ g/kg 또는 10 μ g/kg의 SEQ ID NO:9 또는 인산염 완충 염수(비히를 대조군)를 피하 투여하였다. 빛이 없는 시간(암 구간)은 4시간 이후에 시작하였다.

[0671] SEQ ID NO:9는 사료 섭취의 현저한 감소를 유도하였고, 이는 연구 종료시인 22시간 후에 각각 3 μ g/kg에 대해 11%(유의하지 않음, $p=0.78$), 및 10 μ g/kg에 대해 62%에 달하였다($p=0.0005$, 순위에 따른 반복된 측정의 이원 분산분석, 두네트 사후 검정)(도 3b).

[0672] 실시예 13:

[0673] 암컷 식이-유도 비만(DIO) C57BL/6NCrl 마우스에서의 혈당 및 체중에 대한 피하 처리 후의 SEQ ID NO:9의 아만성 효과(고-지방 식이에서 18주, 방법 1)

1) 글루코스 프로파일

[0675] 식이-유도 비만 암컷 C57BL/6NCrl 마우스에 10, 30 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:9 또는 인산염 완충 용액(표준의 비히클 대조군 또는 고-지방 식이)을 빛이 있는 시간(12시간 빛이 있음)의 종료 시에 오후에 매일 피하 투여하였다. 처리 6일 및 소정의 시점에서, 혈당을 측정하고 24시간에 걸친 혈당 프로파일을 발생시키기 위해, 더 많은 혈액 샘플을 수집하였다.

[0676] 이미 처리 6일에서의 혈액 샘플의 시작시에, 기본 혈당 수준은 DIO 대조군 마우스에 비해 용량 의존적으로 감소하였다(도 4).

2) 체중

[0678] 암컷 비만 C57BL/6NCrl 마우스에 10, 30 또는 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:9 또는 비히클을 빛이 있는 시간(12시간 빛이 있음)의 종료 시에 오후에 매일 1회로 4주 동안 피하 처리하였다. 체중을 매일 기록하였고, 체지방 함량을 처리 시작전 및 처리 4주 후에 결정하였다.

[0679] 동등한 데이터가 암컷 및 수컷 마우스 둘 모두에 대해 수득될 수 있다.

[0680] SEQ ID NO:9를 이용한 처리는 체중을 감소시킨 반면, 고-지방 식이 대조군 그룹은 체중을 유지하였다(도 5 및 표 10). 기준선 값으로부터의 상대 체중 변화를 계산하는 것은 체중의 용량-의존적 감소를 나타내었고, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 13.3 내지 16.4%, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 17.6 내지 20.9% 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 21.7 내지 22.7%로 다양하였다(도 6). 이를 변화는 체지방 함량에서의 절대 변화에 의해 제시되는 바와 같이 체지방 감소로부터 발생한 것이다(도 7 및 표 10).

표 10. 4주 처리 기간에 걸친 DIO 마우스에서의 체중 변화(평균 \pm SEM)

실시예 (용량)	전체 체중 변화 (g)	체지방 변화 (g)
대조군 표준 식이	-0.7 \pm 0.2	1.5 \pm 0.2
대조군 고-지방 식이	-0.98 \pm 0.4	-0.8 \pm 0.4
SEQ ID NO: 9 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	-5.0 \pm 0.5	-4.2 \pm 0.4
SEQ ID NO: 9 (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	-6.9 \pm 0.5	-6.1 \pm 0.4
SEQ ID NO: 9 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	-7.3 \pm 0.6	-6.4 \pm 0.5
리라글루티드 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	-3.9 \pm 0.4	-3.3 \pm 0.4

[0682]

[0683] 실시예 14: 암컷 렙틴-수용체 결핍 당뇨 db/db 마우스에서의 혈당 및 HbA1c에 대한 피하 처리 후의 SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:10 및 SEQ ID NO:9의 급성 및 아만성 효과(방법 3)

1) 글루코스 프로파일

[0685] 혈당 기준선 수준을 결정하기 위한 혈액 샘플링 후, 사육된 당뇨 암컷 db/db 마우스에 빛이 있는 시간(12시간 빛이 있음)의 시작 시에 오전에 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:10 및 SEQ ID NO:9 또는 인산염 완충 용액(비히클-처리된 db/db 대조군)을 피하 투여하였다. 소정의 시점에서, 혈당을 측정하고 24시간에 걸친 혈당 프로파일을 발생시키기 위해, 더 많은 혈액 샘플을 수집하였다.

[0686] 동등한 데이터가 암컷 및 수컷 마우스 둘 모두에 대해 수득될 수 있다.

[0687] 시험된 용량에서, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:10 및 SEQ ID NO:9는 db/db 대조군 마우스에 비해 혈당의 유의한 감소를 나타내었고, 이는 SEQ ID NO:10 및 SEQ ID NO:9 용량 그룹에서 24시간 이상 지속되었다(도 8).

2) 혈당 & HbA1c

[0689] 암컷 당뇨 마우스에 빛이 있는 시간(12시간 빛이 있음)의 시작 시에 오전에 10, 30 또는 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:9 또는 비히클을 매일 1회로 4주 동안 피하 처리하였다. 혈당 및 HbA1c를 처리 시작 전 및 처리 4주 후 연구 종료시에 결정하였다. 중간 및 가장 높은 용량에서 리라글루티드에 비해 우수한, 혈당에서의 강하고 용량 의존

적인 감소가 관찰될 수 있었다(도 9). 처리를 시작하기 전, 혈당 수준에서 유의한 차이가 db/db 그룹 사이에서 검출될 수 없었고, 제지방(lean) 대조군 동물만이 유의하게 더 낮은 글루코스 수준을 가졌다. 처리 4주 동안, 글루코스 수준이 비히클-처리된 db/db 대조군 그룹에서 증가되었고, 이는 당뇨병 상황의 악화를 나타낸다. 모든 SEQ ID NO:9 처리된 동물은 연구 종료시에 db 대조군 마우스보다 유의하게 낮은 혈당 수준을 나타내었다.

[0690] 동등한 데이터가 암컷 및 수컷 마우스 둘 모두에 대해 수득될 수 있다.

[0691] 혈당과 상응하게, 연구 시작시에, HbA1c 수준에서 유의한 차이가 db/db 그룹 사이에서 검출될 수 없었고, 제지방(lean) 대조군 동물만이 유의하게 더 낮은 수준을 가졌다. 처리 4주 동안, HbA1c가 비히클-처리된 db/db 대조군 그룹에서 증가되었고, 이는 증가하는 혈당 수준과 상응하였다. SEQ ID NO:9로 처리된 동물은 3개 모두의 용량에서 연구 종료시에 db/db 대조군 마우스보다 낮은 HbA1c 수준을 나타내었다(도 10).

[0692] 실시예 15: 암컷 식이-유도 비만(DIO) C57BL/6NCrl 마우스에서의 체중에 대한 피하 처리 후의 SEQ ID NO:9 및 SEQ ID NO:21의 아만성 효과(고-지방 식이로 14주 예비급식, 방법 2)

[0693] 암컷 비만 C57BL/6NCrl 마우스에 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:9 및 SEQ ID NO:21 또는 비히클을 빛이 있는 시간(12시간 빛이 있음)의 종료 전에 늦은 오후에 매일 1회로 3주 동안 피하 처리하였다. 체중을 매일 기록하였다.

[0694] SEQ ID NO:9 및 SEQ ID NO:21을 이용한 처리는 체중을 감소시킨 반면, 고-지방 식이 대조군 그룹은 체중이 더 증가하였다(도 11 및 표 11). 기준선 값으로부터의 상대적 체중 변화를 계산하는 것은 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:9에서 15.1% 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:21에서 18.0%까지의 체중의 감소를 나타내었다(도 12).

[0695] 표 11. 3주 처리 기간에 걸친 DIO 마우스에서의 체중 변화(평균 \pm SEM)

실시예 (용량)	전체 체중 변화 (g)
대조군 표준 식이	+0.3 \pm 0.2
대조군 고-지방 식이	+2.7 \pm 0.3
SEQ ID NO: 9 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	-6.2 \pm 0.4
SEQ ID NO: 21 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	-7.3 \pm 0.7

[0696]

[0697] 실시예 16: 암컷 당뇨 dbdb-마우스에서의 글루코스, HbA1c 및 경구 글루코스 내성에 대한 SEQ ID NO:16, 및 SEQ ID NO:21을 이용한 4주 처리의 효과(방법 4)

[0698] 암컷 dbdb-마우스에 3 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:16 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:21 또는 인산염 완충 염수(비히클 대조군)를 4주에 걸쳐 매일 1회 피하 투여하였다.

[0699] 둘 모두의 화합물은 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 용량에서 비히클 대조군에 비해 비-공복 글루코스의 통계적으로 유의한 감소에 도달하였다(도 13); $p<0.05$, 일원 분산분석, 및 이후 두네트 사후 검정.

[0700] 또한, 둘 모두의 화합물은 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 용량에서 비히클 대조군에 비해 통계적으로 유의한 방식으로 HbA1c의 증가를 방지하였다(도 14); ($p<0.05$, 일원 분산분석, 및 이후 두네트 사후 검정).

[0701] SEQ ID NO:16, 및 SEQ ID NO:21을 이용한 처리는 개선된 경구 글루코스 내성을 발생시켰고(도 15; 0분에서 0 mmol/l 으로 표준화되어 제시됨), 글루코스 곡선하 AUC의 감소는 비히클 대조군에 비해 통계적 유의성에 도달하였다(도 16); ($p<0.05$, 일원 분산분석, 및 이후 두네트 사후 검정).

[0702] 실시예 17: 비-공복 암컷 당뇨 dbdb-마우스에서의 글루코스 강하에 대한 SEQ ID NO:14 및 SEQ ID NO:21

[0703] 암컷 dbdb-마우스에 시간 0분에서 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:21 또는 인산염 완충 염수(비히클 대조군)를 피하 투여하였다. 둘 모두의 화합물은 글루코스 값을 즉시 강하시켰고(20 내지 22 mmol/l 의 기준선), 240분에서 SEQ ID NO:14는 약 8 mmol/l (도 18) 및 SEQ ID NO:21은 10 내지 12 mmol/l 의 글루코스 감소(도 17)의 최대 효과에 각각 도달하였고, 이를 480분에서의 관찰 종료까지 유지시켰다.

[0704] 둘 모두의 화합물은 $t = 60$ 분으로부터 관찰 종료때까지 비히클 대조군에 비해 글루코스의 통계적으로 유의한 감소에 도달시켰다($p<0.05$, 반복된 측정의 일원 분산분석, 및 이후 두네트 사후 검정).

[0705]

표 12: 서열

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

[0706]

	F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
16	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E- γ E-x70)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
17	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(GABA-x70)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
18	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(β A- β A-x70)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
19	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x70)-E-K-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
20	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x76)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
21	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x70)-E-S-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
22	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
23	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
24	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-A-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
25	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
26	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-E-K-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
27	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-E-K-R-A-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
28	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-D-K-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
29	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
30	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-A-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
31	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-D-K-R-A-A-Q-D-F-

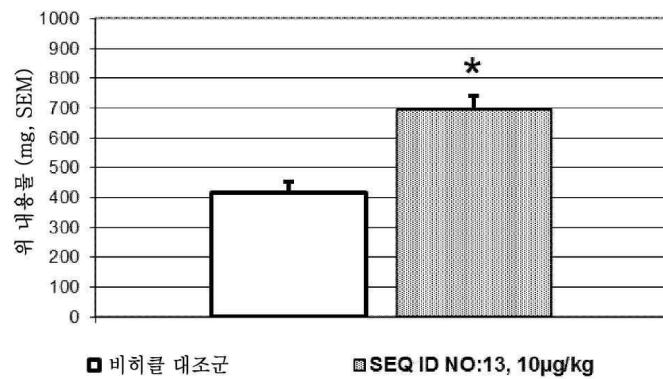
	I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
32	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
33	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-K-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
34	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-K-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
35	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-S-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
36	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
37	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-D-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
38	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-D-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
39	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-S-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
40	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-L-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
41	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-Nle-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0708]

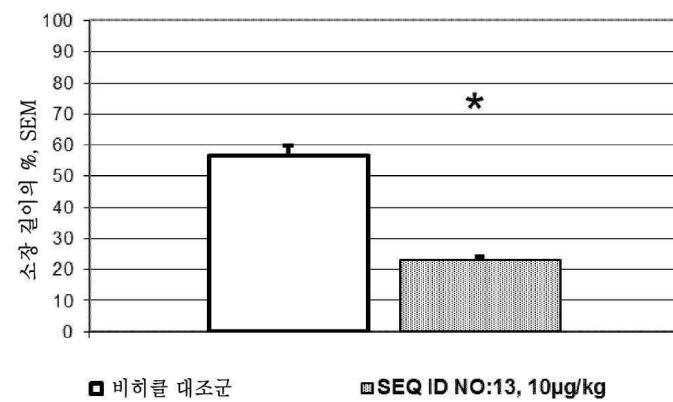
도면

도면1

a)

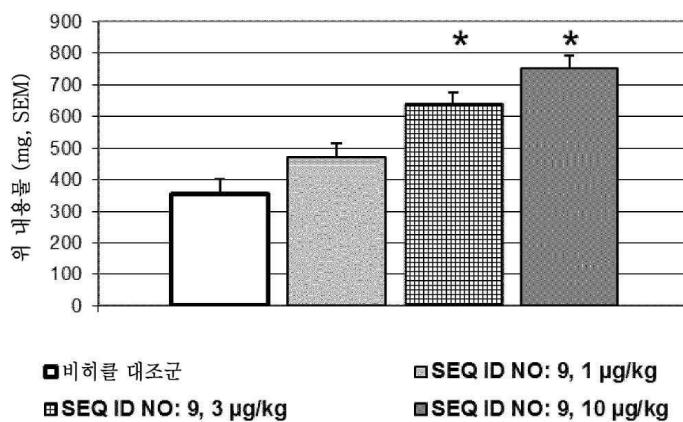


b)

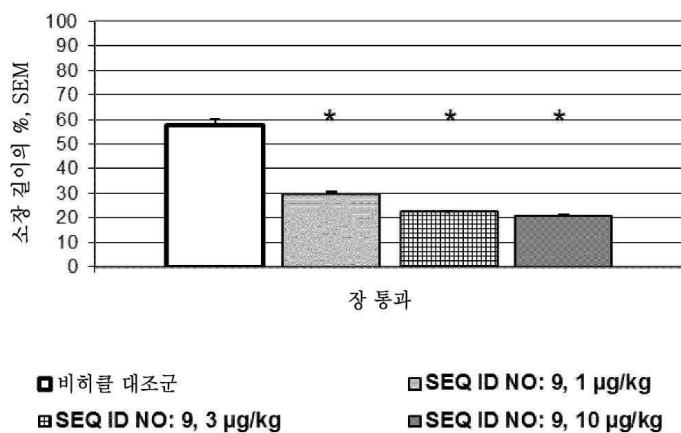


도면2

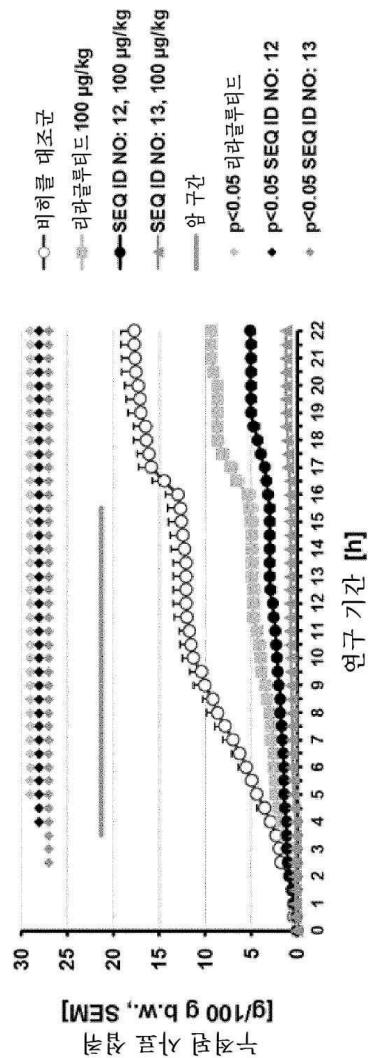
a)



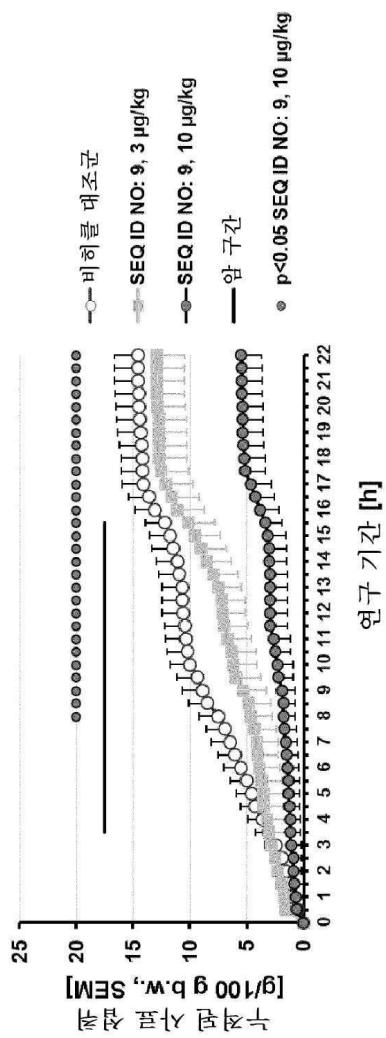
b)



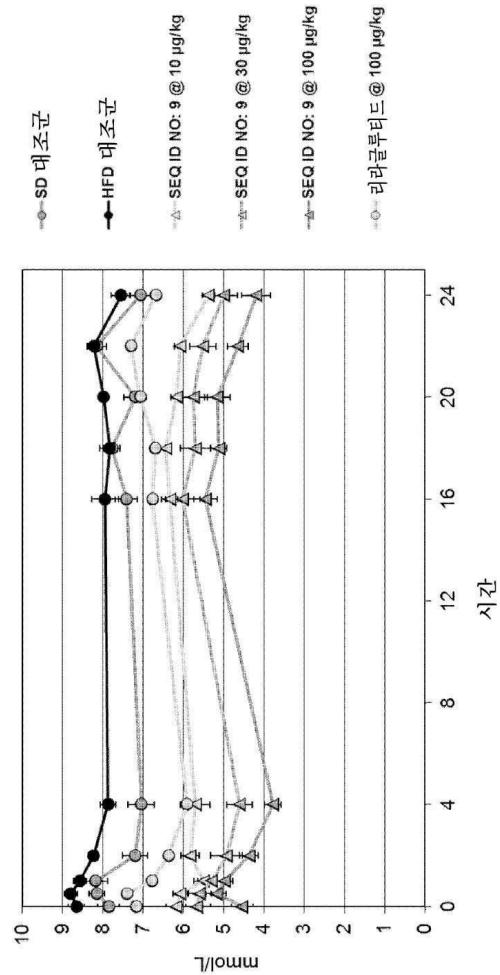
도면3a



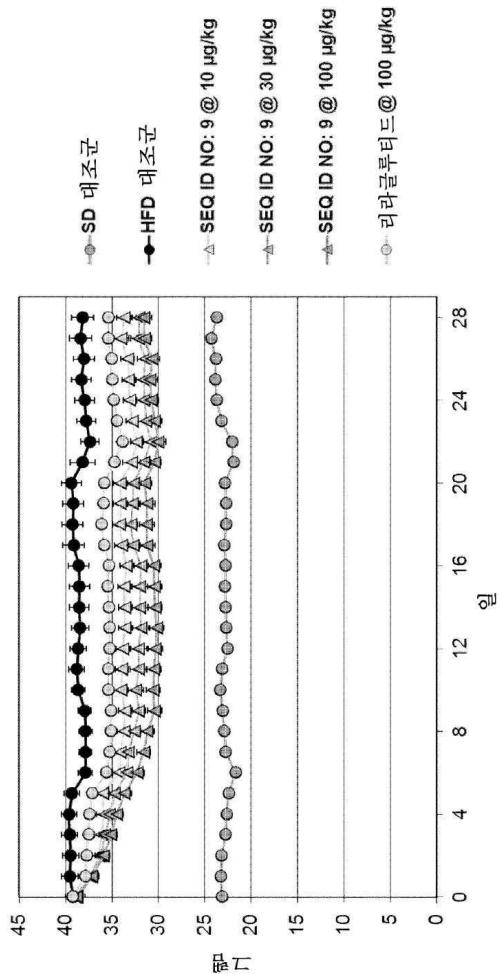
도면3b



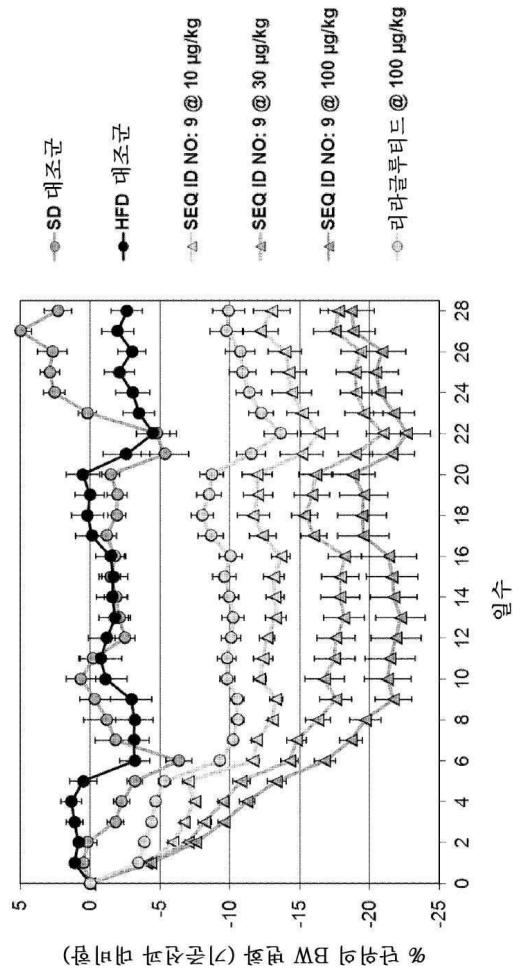
도면4



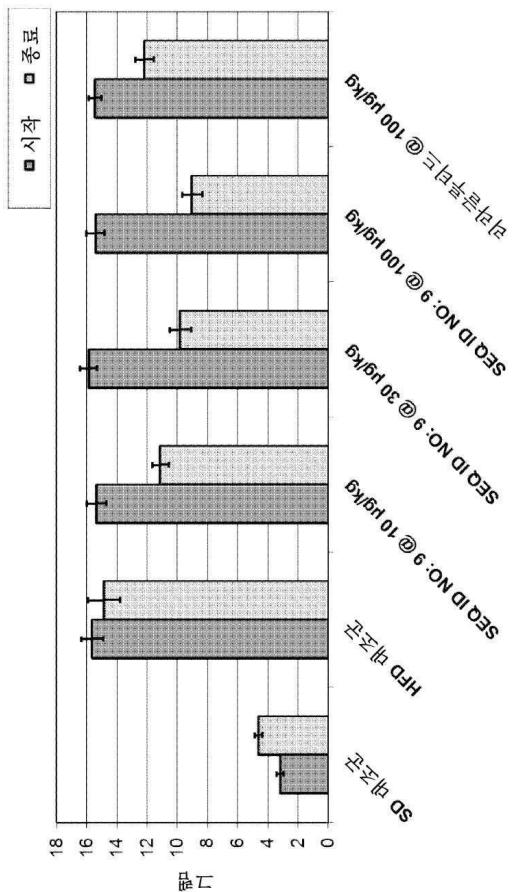
도면5



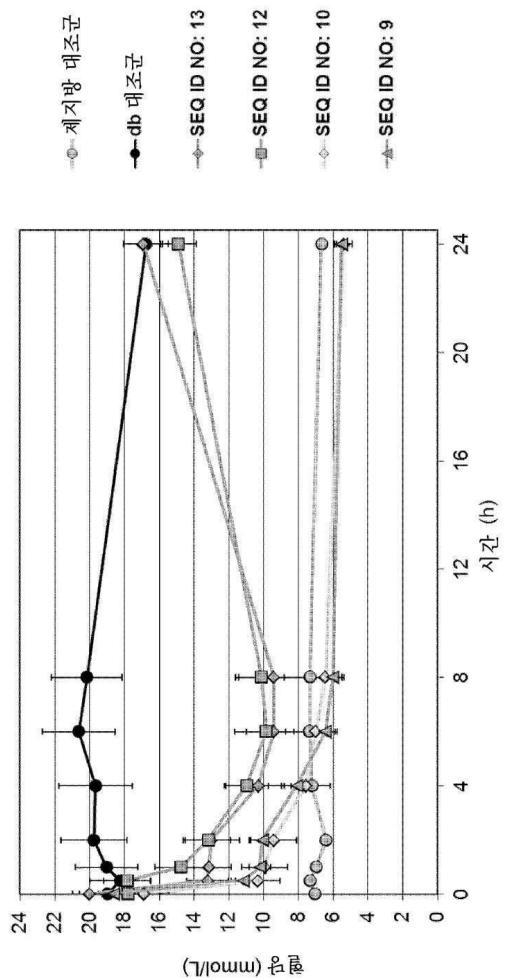
도면6



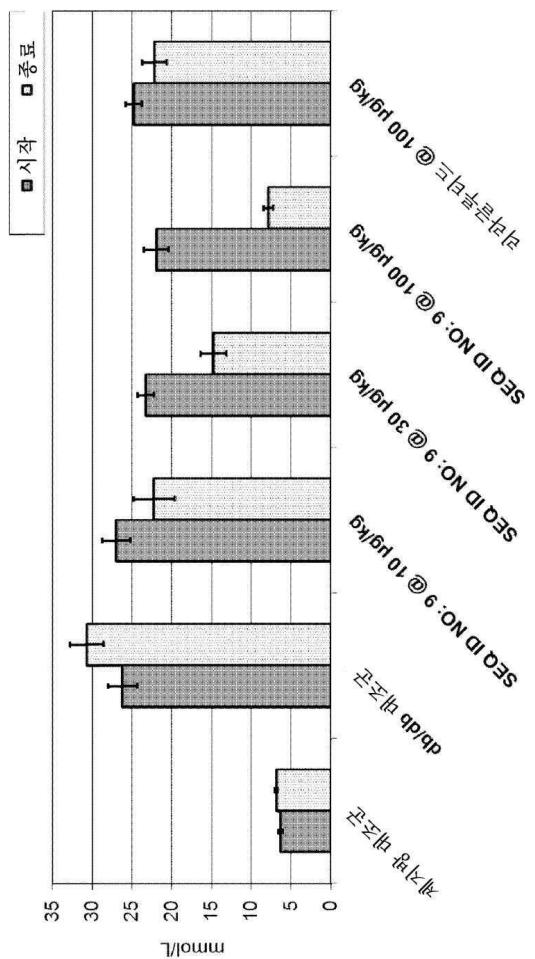
도면7



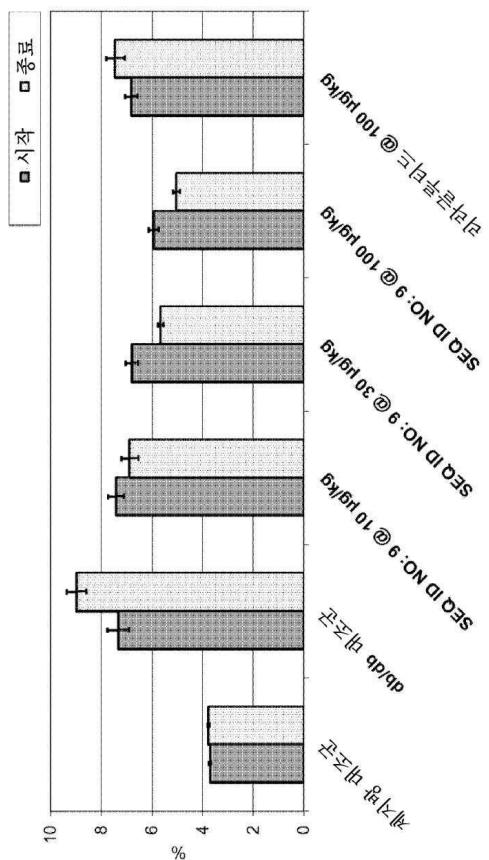
도면8



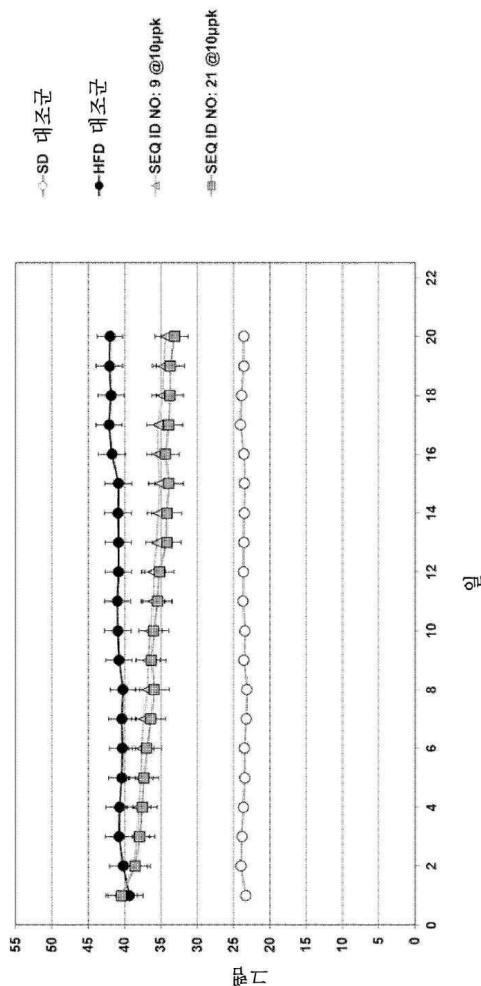
도면9



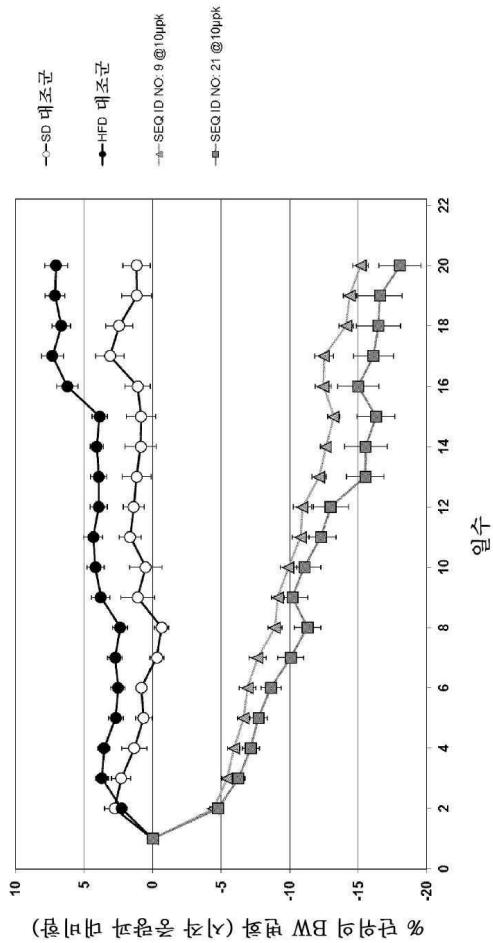
도면10



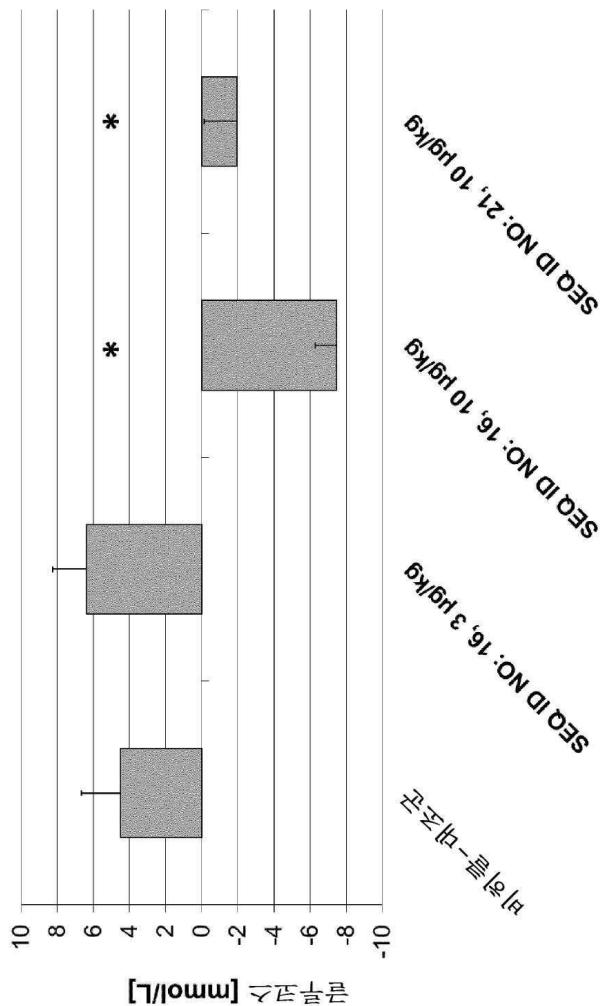
도면11



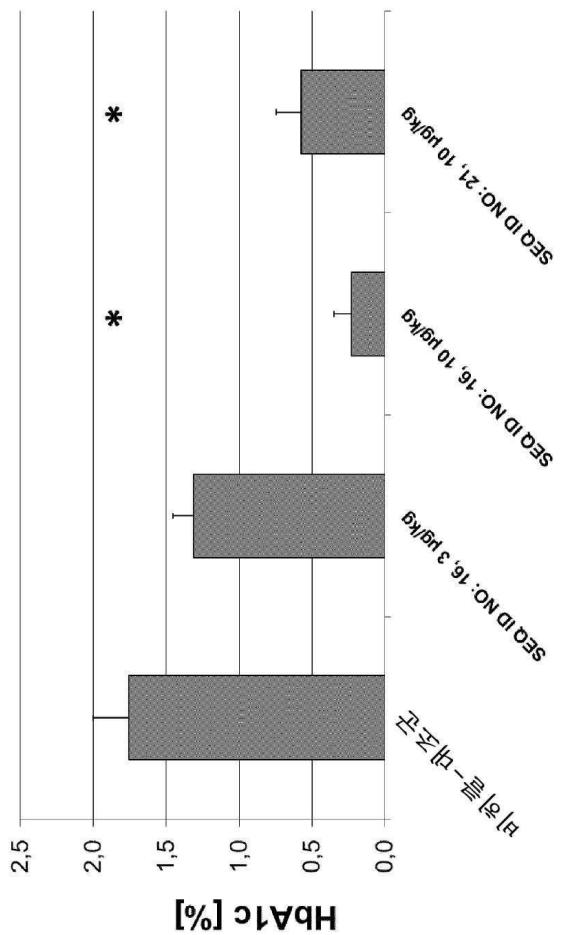
도면12



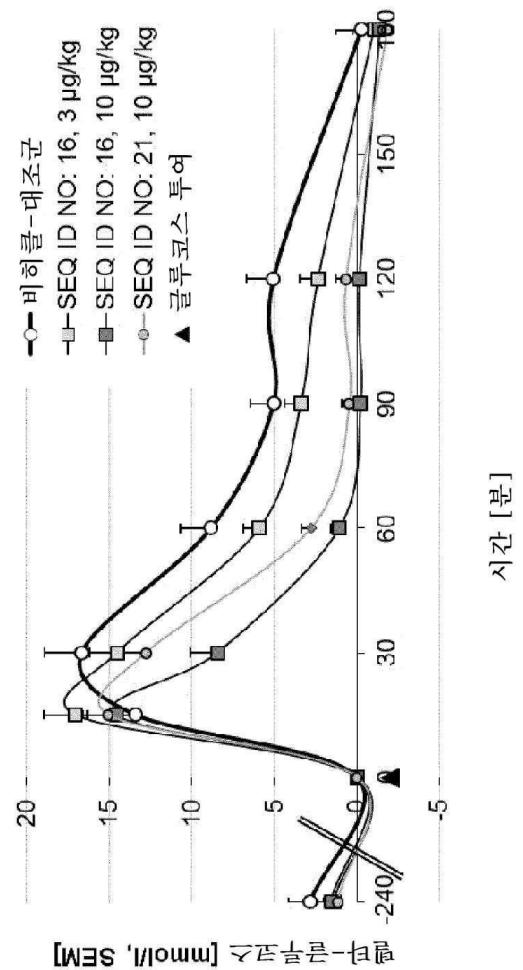
도면13



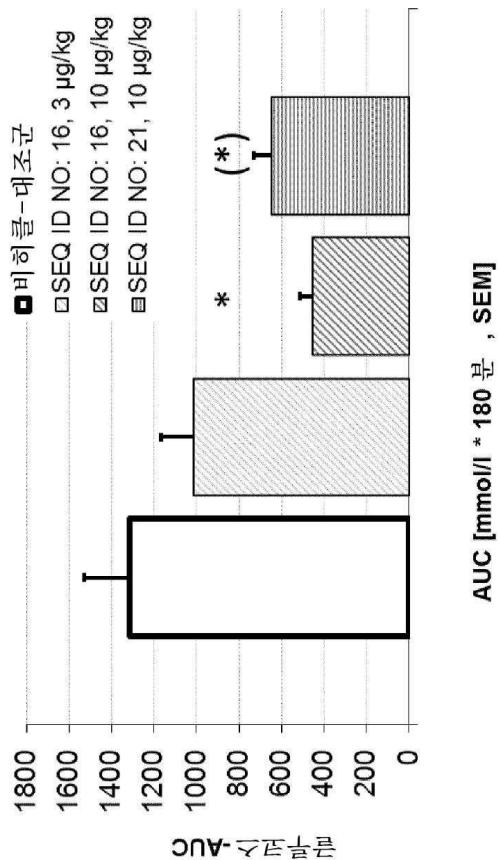
도면14



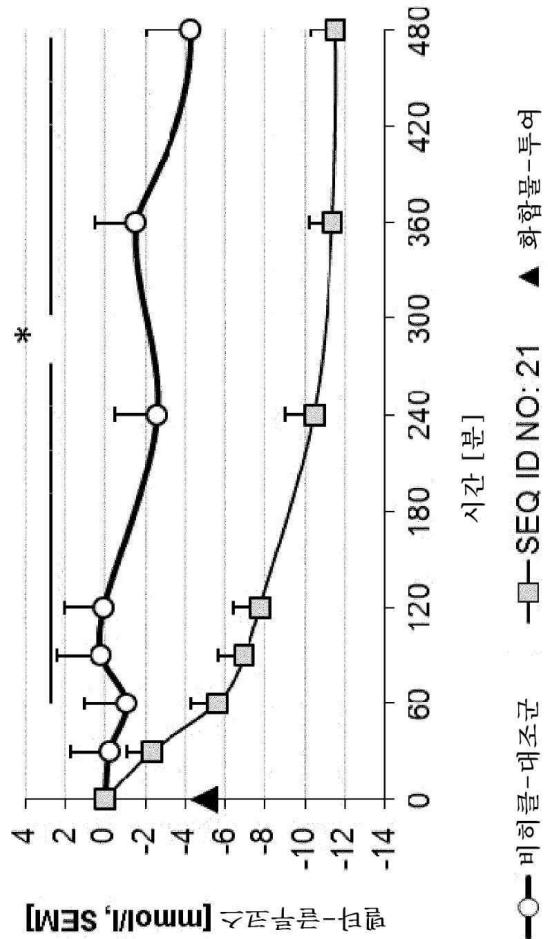
도면15



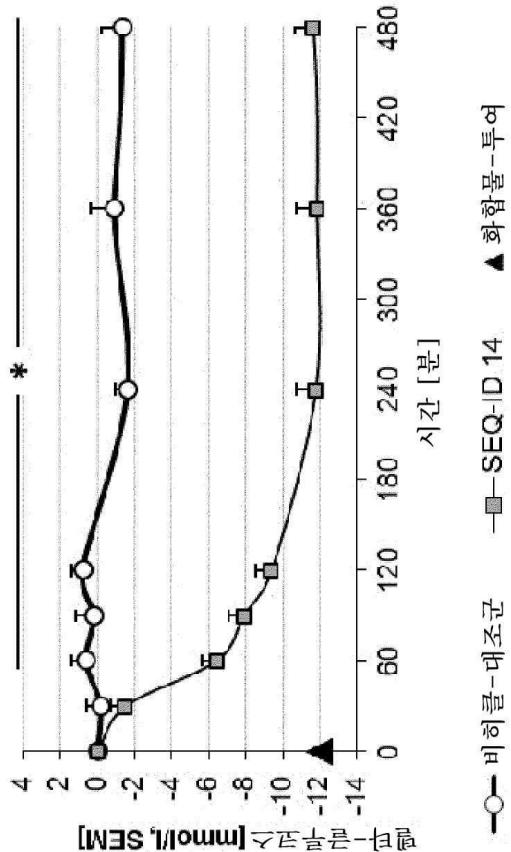
도면16



도면17



도면18



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Sanofi

<120> Functionalized Exendin-4 Derivatives

<130> DE2012/177

<150> EP12306647.4

<151> 2012-12-21

<160> 41

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 39

<212> PRT

<213> Heloderma suspectum

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 1

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Amidated C-terminus

<400> 2

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 3

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<400> 3

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 7

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Amidated C-terminus

<400> 7

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ile Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 8

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 8

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 9

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<

<222> (20)..(20)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 9

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 10

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with
(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 10

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20	25	30
----	----	----

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 11

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with
(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 11

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Asp Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Arg Ala Ala Ala Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20	25	30
----	----	----

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 12

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 12

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Asp Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35
<210> 13
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Artificial polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-Methylalanine
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Amidated C-terminus
<400> 13

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35
<210> 14
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Artificial polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys derivatized at N6 with
 (S)-4-carboxy-4-octadecanoylamino-butyryl
 <220><221> MOD_RES

 <222> (39)..(39)
 <223> Amidated C-terminus
 <400> 14
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 15
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Artificial polypeptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys derivatized at N6 with
 (S)-4-carboxy-4-octadecanoylamino-butyryl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidated C-terminus

<400> 15

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 16

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with (S)-4-carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-octa-decanoylamino-butyryl)amino)-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 16

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 17

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys derivatized at N6 with 4-octadecanoylamino-butyryl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidated C-terminus
 <400> 17
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Ala Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 18
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Artificial polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with
 3-(3-octadecanoylamino-propionylamino)-propionyl

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 18

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 19

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-octadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 19

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 20

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-henicosanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 20

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 21

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys derivatized at N6 with
 (S)-4-carboxy-4-octadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidated C-terminus
 <400> 21
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Ser
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 22
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys derivatized at N6 with
 (S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidated C-terminus

<400> 22

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 23

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 23

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Ser

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 24

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-Methylalanine
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys derivatized at N6 with
 (S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl
<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 24

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Ser

1 5 10 15

Arg Ala Ala Ala Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 25

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-Methylalanine
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys derivatized at N6 with
(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 25

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Ser

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 26

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 26

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 27

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Artificial polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys derivatized at N6 with
 (S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidated C-terminus
 <400> 27
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Ala Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 28
 <211> 39
 <212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> Artificial polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 28

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Asp Lys

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 29

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 29

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35
 <210> 30
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Artificial polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys derivatized at N6 with
 (S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidated C-terminus
 <400> 30
 Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Ala Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35
 <210> 31
 <211> 39
 <212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> Artificial polypeptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 31

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Asp Lys

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 32

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 32

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Ser

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

35
 <210> 33
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Artificial polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-Methylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys derivatized at N6 with
 (S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidated C-terminus
 <400> 33
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 34
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 34

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 35

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 35

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Ser

1 5 10 15

Arg Ala Ala Ala Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 36

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 36

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Lys

1 5 10 15

Arg Ala Ala Ala Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 37

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 37

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 38

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 38

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Asp Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 39

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatized at N6 with

(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 39

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35
<210> 40
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Artificial polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-Methylalanine
<220><221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Amidated C-terminus
<400> 40

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Leu Glu Ser

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35
<210> 41
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Artificial polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-Methylalanine
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Nle
<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 2-Methylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Amidated C-terminus

<400> 41

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Xaa Glu Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35