



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월05일

(11) 등록번호 10-2620911

(24) 등록일자 2023년12월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 14/575 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07K 14/575 (2013.01)  
A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7014449

(22) 출원일자(국제) 2015년10월29일

심사청구일자 2020년10월23일

(85) 번역문제출일자 2017년05월26일

(65) 공개번호 10-2017-0075779

(43) 공개일자 2017년07월03일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/075120

(87) 국제공개번호 WO 2016/066744

국제공개일자 2016년05월06일

(30) 우선권주장

PA 2014 00629 2014년10월29일 덴마크(DK)

PA 2015 00381 2015년07월04일 덴마크(DK)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120123443 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 13 항

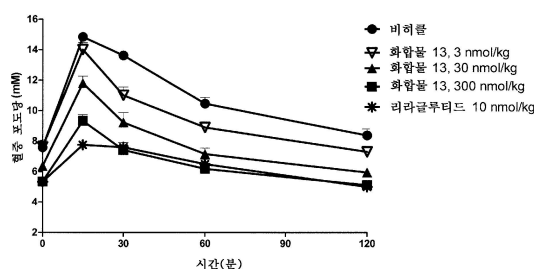
심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 GIP 효능제 화합물 및 방법

### (57) 요약

본 발명은 GIP 효능제 활성을 갖는 아실화 GIP 유사체, 및 대사 장애의 치료에 있어서의 이들의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(72) 발명자

**데뤼아비나 마리아 알렉산드로우나**

덴마크 디케이-2600 글로스트롭 스메텔란드 36

**랄센 바야네 듀에**

덴마크 디케이-2600 글로스트롭 스메텔란드 36

**포그 야코브 울리크**

덴마크 디케이-2600 글로스트롭 스메텔란드 36

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140043780 A\*

KR1020150003910 A

KR102184241 B1

US20170240609 A1

W02003082898 A2

W02011094337 A1

W02012167744 A1

W02013164483 A1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 I의 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

화학식 I



위의 화학식 I에서,

$R^1$ 은 H-, Ac 또는 pGlu이고;

$R^2$ 는  $-NH_2$  또는  $-OH$ 이고;

Z는

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K(헥사데카노일-이소Glu)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K(헥사데카노일-이소Glu)-IHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K(헥사데카노일-이소Glu)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);

Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-K(헥사데카노일-이소Glu);

Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQ-K(헥사데카노일-이소Glu);

Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQKG-K(헥사데카노일-이소Glu);

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVNWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELEKIAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);

Y-Aib-EGTFISDYSIELEKIAQRAFVEWLLAQ-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFVNWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQRAFIWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQKEFIWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3);  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFVEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQAFVNWLLAGPSSGAPPPS;  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAAGPSSGAPPPS;  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFINWLLAGPSSGAPPPS;  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS;  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS;  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-IAQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS;  
Y-Aib-EGTFISDYS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-ELDKIAQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS;  
Y-DA1a-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS;  
Y-DA1a-EGTFISDYSIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3);  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAQGPSSGAPPPS;  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFINWLLAQGPSSGAPPPS;  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS; 및  
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS

로부터 선택된다.

## 청구항 2

삭제

## 청구항 3

삭제

## 청구항 4

삭제

## 청구항 5

삭제

## 청구항 6

삭제

## 청구항 7

제1항에 있어서,

- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K(헥사데카노일-이소Glu)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K(헥사데카노일-이소Glu)-IHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K(헥사데카노일-이소Glu)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-K(헥사데카노일-이소Glu)-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQ-K(헥사데카노일-이소Glu)-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQKG-K(헥사데카노일-이소Glu)-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-HQQDFVNYLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEKIAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEKIAQRAFVEWLLAQ-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFVNWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQRAFIEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQKEFIEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub>;
- H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFVEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub>;

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub>;  
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQAFVNWLLAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;  
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;  
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFINWLLAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;  
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;  
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;  
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-IAQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;  
H-Y-Aib-EGTFISDYS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-ELDKIAQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;  
H-Y-DA1a-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;  
H-Y-DA1a-EGTFISDYSIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub>;  
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;  
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFINWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>;  
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>; 또는  
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>인, GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 8

제1항 또는 제7항에 따르는 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 담체와 혼합하여 포함하는, 대사 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 주사 또는 주입에 의해 투여하기에 적합한 액체로서 제형화된, 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제8항에 있어서, 상기 GIP 유사체 또는 이의 염 또는 용매화물의 제어 방출 또는 서방출을 야기하도록 제형화된, 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제8항에 있어서, 상기 GIP 유사체가 항당뇨병제와 함께 조합 요법(combination therapy)의 일부로서 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

제8항에 있어서, 상기 GIP 유사체가 GLP-1 효능제(agonist)와 함께 조합 요법의 일부로서 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제8항에 있어서, 상기 대사 장애가 당뇨병 또는 비만인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제8항에 있어서, 상기 대사 장애가 인슐린 내성(Insulin resistance), 포도당 불내성(glucose intolerance), 증가된 공복 혈당(increased fasting glucose), 저혈당증(hypoglycemia), 전-당뇨병(pre-diabetes), 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신성 당뇨병 고혈압(gestational diabetes hypertension), 또는 이상지질혈증(dyslipidemia)인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 저혈당증이 인슐린 치료에 의해 유도되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

제8항에 있어서, 상기 대사 장애가 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 동맥경화증(arteriosclerosis), 관상 심장 질환(coronary heart disease), 말초 동맥 질환(peripheral artery disease), 또는 뇌졸중(stroke)인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 17

제13항에 있어서, 상기 대사 장애가 증가된 골절 위험(risk of bone fractures)을 포함하는 골다공증(osteoporosis)인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 18

제8항에 있어서, 상기 대사 장애가 비만-연계된(linked) 염증, 비만 유도 담낭 질환 또는 비만 유도 수면 무호흡증인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

삭제

#### 청구항 27

삭제

#### 청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 GIP 수용체에서 효능제 활성을 갖는 화합물, 및 대사 장애의 치료에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 당뇨병 및 비만은 전세계적으로 증가하고 있는 건강 문제이며, 다양한 다른 질환, 특히, 심혈관 질환(cardiovascular diseases)(CVD), 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea), 뇌졸중(stroke), 말초 동맥 질환(peripheral artery disease), 미세 혈관 합병증(microvascular complications) 및 골관절염(osteoarthritis)과 관련된다. 전세계적으로 2억 4천 6백만명의 당뇨병을 지닌 사람들이 존재하며 2025년까지 3억 8천만명이 당뇨병을 가질 것으로 추정되고 있다. 많은 사람들이, 높은/비정상 LDL 및 트리글리세라이드 및 낮은 HDL을 포함하는 추가의 심혈관 위험 인자를 갖는다. 심혈관 질환은 당뇨병을 지닌 사람들의 사망율의 약 50%를 차지하며, 비만 및 당뇨병에 관한 이환율 및 사망율은, 효과적인 치료 선택을 위한 의학적 요구를 강조하고 있다.

[0003] 포도당-의존 인슐린 친화성 폴리펩타이드("GIP", "가스트린 억제 폴리펩타이드"로도 알려짐)는 경구 영양분 섭취에 대한 반응으로 소장의 장내분비 K-세포에 의해 혈류로 분비되는 42개-잔기 펩타이드이다. GIP는 위산의 분비를 억제하며, 경구 포도당 섭취 후 췌장 베타 세포로부터 인슐린의 분비를 위한 강력한 자극제인 것으로 나타났다("인크레틴 효과(cretin effect)")(Creutzfeldt, W., et al, 1979, Diabetologia, 16:75-85).

[0004] 포도당 및 기타 영양분의 섭취에 의해 유도되는 인슐린 방출은 호르몬 인자 및 신경성 인자 둘 다로 인한 것이다(Creutzfeldt, W., et al, 1985, Diabetologia, 28:565-573). 몇 가지 위장 조절 펩타이드가 인크레틴으로서 제안되었으며, 이러한 후보물질 중에서, 단지 GIP 및 글루카곤-유사 펩타이드 1("GLP-1")이 식후 인슐린 방출의 생리학적 자극제로 간주될 수 있는 요건을 충족시키는 것으로 보인다(Nauck, et al, 1989, J. Clin. Endocrinol Metab., 69:654-662). GIP와 GLP-1의 조합된 효과가 뇌섬엽내 축(entero insular axis)의 완전한 인크레틴 효과를 설명하기에 충분한 것으로 나타났다(Fehmann, H. C, et al, 1989, FEBS Lett, 252: 109-112).

[0005] 당업계의 숙련자들에게 널리 공지된 바와 같이, GIP의 알려진 잠재적인 용도는 다양하고 무수히 많다. 따라서, 효능제 효과를 끌어내는 목적을 위한 본 발명의 화합물의 투여는 GIP 자체와 동일한 효과 및 용도를 가질 수 있다. GIP의 이러한 다양한 용도는 다음과 같이 요약할 수 있다: 1형 당뇨병, 2형 당뇨병(Visbøll, T., 2004, Dan. Med. Bull, 51:364-70), 인슐린 내성(WO 2005/082928), 비만(Green, B. D., et al, 2004, Current Pharmaceutical Design, 10:3651-3662), 대사 장애(Gault, V. A., et al, 2003, Biochem. Biophys. Res. Commun., 308:207-213), 중추 신경계 질환, 신경퇴행성 질환, 울혈성 심부전, 저혈당증, 및 음식 섭취 감소 및 체중 감량이 요구되는 장애들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환의 치료. 췌장 도(pancreatic islets)에서, GIP는 인슐린 분비를 강력하게 증진시킬 뿐만 아니라, 프로인슐린 전사 및 번역의 증진을 통해 인슐린 생산을 자극하고(Wang, et al, 1996, Mol Cell. Endocrinol, 116:81-87) 췌장 베타 세포의 성장과 생존을 증진시킨다(Trumper, et al, 2003, Diabetes, 52:741-750). 인슐린 분비를 증진시키는 췌장에서의 효과 이외에도, GIP는 또한 혈장 포도당을 낮추기 위해 직접 인슐린 표적 조직에 대해 효과를 갖는다: 지방질(Eckel, et al, 1979, Diabetes, 28: 1141-1142) 및 근육(O'Harte, et al, 1998, J. Endocrinol, 156:237-243)에서의 포도당 흡수의 증진, 및 간 포도당 생산의 억제(Elahi, D., et al, 1986, Can. J. Physiol. Pharmacol, 65:A18).

[0006] 최근, GLP-1과 GIP를 공동-투여하는 경우 GLP-1 효능제 치료와 관련된 체중 감량이 증진되는 것으로 보고되었다(Finan, Sci Transl Med. 2013; 5(209):209ra151. Irwin N et al, 2009, Regul Pept; 153: 70-76. Gault et al, 2011, Clin Sci (Lond); 121:107-117). 예를 들면, 피난(Finan) 및 대학들은 아실화 GIP 효능제와 아실화



GLP-1 효능제의 아만성(sub-chronic) 공동-투여 후 식이-유도 비만(diet-induced obese)(DIO) 마우스에서 상당한 체중 감량을 입증하였다. 공동-투여는 단일-효능제 단독보다도 훨씬 더 큰 정도로 체중 및 지방량을 감소시켰다. 증거는 또한 GLP-1 및 GIP가 혈당 조절에 대해 추가의 효과를 가짐을 시사한다(Gault et al, 2011, Clin Sci (Lond); 121:107-117). 골트(Gault) 등의 연구는 GLP-1 유사체 및 아실화 GIP 유사체로의 아만성 공동-투여가 GLP-1 효능제 또는 GIP 효능제 단독 주사보다 ob/ob 마우스에서 복강내 포도당 부하 검사 동안 더 큰 포도당-저하 및 인슐린 친화성 작용을 초래함을 보여주었다. 따라서, GIP 효능제는 이들이 (동일한 약제학적 제형의 일부로서 또는 별도의 제형으로서) GLP-1 수용체 효능제와 공동으로 투여되는 경우 혈당 조절을 개선하고 체중을 감량하는데 특히 효과적일 수 있다.

[0007] 그러나, 치료제로서의 비개발된 GIP의 사용은 약 2분의 짧은 생체내 반감기에 의해 제한된다(Said and Mutt, 1970, Science, 169:1217-1218). 혈청에서, 인크레틴, GIP 및 GLP-1 둘 다는 디펩티딜 펩티다제 IV(dipeptidyl peptidase IV)("DPPIV")에 의해 분해된다. 단백질분해에 대한 GIP의 안정성을 개선시키는 것은 이의 수용체에서 GIP의 활성을 유지시킬 뿐만 아니라 보다 중요하게는 GIP 단편의 생산을 방지하며, 이의 일부가 GIP 수용체 길항체로서 작용한다(Gault, et al., 2002, J. Endocrinol, 175:525-533). 보고된 개질은 N-말단 티로신의 개질을 통해 DPPIV에 의한 단백질분해로부터 GIP의 N-말단의 보호(O'Harte, et al, 2002, Diabetologia, 45: 1281-1291), 위치 2에서 알라닌의 돌연변이(Hinke, et al, 2002, Diabetes, 51:656-661), 위치 3에서 글루탐산의 돌연변이(Gault, et al, 2003, Biochem. Biophys. Res. Commun., 308:207-213), 및 위치 13에서 알라닌의 돌연변이(Gault, et al, 2003, Cell Biol. International, 27:41-46)를 포함하였다. 다음의 특허 출원들이 다양한 표적 기관의 기능에 대한 GIP 유사체의 효과 및 치료제로서의 이들의 잠재적인 용도에 관해 출원되었다: PCT 공보 제WO 00/58360호는 인슐린의 방출을 자극하는 GIP의 펩티딜 유사체를 개시한다. 특히, 당해 출원은 GIP(I-42의 N-말단으로부터 적어도 15개 아미노산 잔기를 포함하는 특정 펩티딜 유사체를 개시한다. PCT 공보 제WO 03/082898호는 GIP의 C-말단 잘린 단편 및 N-말단 개질된 유사체 뿐만 아니라 DPPFV-특이 분할 부위에 가까운 아미노산의 변화 또는 감소된 펩타이드 결합을 갖는 다양한 GIP 유사체를 개시한다. 이 출원은 GIP의 잠재적인 수용체 결합 부위들 간에 상이한 링커를 갖는 유사체를 추가로 개시한다. 당해 출원의 화합물은 비인슐린 의존성 당뇨병 및 비만과 같은 GIP-수용체 매개 병태를 치료하는데 유용하다고 한다. 게다가, 본원에 예시된 바와 같은 본 발명의 화합물의 여러 치료 효과들 중에서, 혈장 포도당 수준의 더욱 단단한 조절은 장기 당뇨병 합병증을 방지함으로써 환자에게 삶의 질의 향상을 제공할 수 있다. 혈중 포도당 조절을 개선시키는 것 이외에도, GIP는 또한 GLP-1-매개된 체중 감량을 증진시킬 수 있다.

[0008] GIP 유사체를, 예를 들면, PEG(폴리 에틸렌 글리콜)에 접합시키는 것이 생체내 반감기를 연장시키는 것으로 나타났다지만, 인터페론-베타 및 리바비린과 같은 폐길화(pegylated) 약제학적 산물의 잠재적 부작용이 보고되었다(J Clin Gastroenterol. 2004 Sep;38(8):717-22, Gut 2006;55:1350-1359 doi:10.1136/gut. 2005.076646).

[0009] 따라서, GIP 수용체에 대한 결합 친화도를 유지하여 효능제 효과를 유도하면서 단백질분해에 대한 감소된 민감성 및 감소된 제거율로부터 야기되는 긴 생체내 반감기를 갖고 제형에서 안정한, GIP의 개선되고 안전한 유사체에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

### 발명의 내용

[0010] 본 발명은 시험관내 효능 검정에서 평가되는 바와 같은 변경된 GIP 활성 및 마우스에서 생체내 연구에서 평가되는 바와 같은 변경된, 바람직하게는 증가된 말단 제거 반감기(terminal elimination half-life)( $T_{1/2}$ )의 특성을 가질 수 있는 GIP 유사체에 관한 것이다.

[0011] 본 발명의 GIP 수용체 효능제는 긴 말단 반감기를 제공하기 때문에 현존 GIP 유사체보다 우수한 것으로 밝혀졌다. 따라서, GIP 유사체는 2형 당뇨병, 비만 및 관련 장애를 포함하지만 이에 한정되지 않는 대사 장애를 위한 치료제로서 사용될 수 있다.

[0012] 본 발명은 제1 측면에서 화학식 I로 나타내어지는 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:

[0013] [화학식 I]

[0014]  $R^1$ -Tyr-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-X10-X11-X12-Glu-Leu-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-Phe-X23-X24-X25-Leu-X27-X28-X29-Y1-Y2- $R^2$

- [0015] 위의 화학식 I에서,
- [0016]  $R^1$ 은 H-, Ac 또는 pGlu 피로글루탐산(pGlu; (S)-(-)-2-피롤리돈-5-카복실산),  $C_{1-4}$  알킬, 아세틸, 포밀, 벤조일 및 트리플루오로아세틸이고;
- [0017] X2는 Aib, Ala, D-Ala, Gly, Ser, N-Me-Ser, Ac3c, Ac4c 또는 Ac5c이고;
- [0018] X10은 Tyr, Leu 또는 Ser이고;
- [0019] X11은 Ser 또는 Leu이고;
- [0020] X12는 Lys,  $\Psi$  또는 Ile이고;
- [0021] X15는 Asp 또는 Glu이고;
- [0022] X16은 Ser, Glu, Lys 또는  $\Psi$ 이고;
- [0023] X17은 Ile, Lys, Gln, Arg 또는  $\Psi$ 이고;
- [0024] X18은 His, Arg 또는 Ala이고;
- [0025] X19는 Gln, Lys, Ala 또는 Glu이고;
- [0026] X20은 Gln, Lys, Ala, His 또는 Arg이고;
- [0027] X21은 Ala, Leu, Asp 또는 Glu이고;
- [0028] X23은 Val 또는 Ile이고;
- [0029] X24는 Asn 또는 Glu이고;
- [0030] X25는 Tyr 또는 Trp이고;
- [0031] X27은 Leu, Glu, Ser, Lys 또는 Val이고;
- [0032] X28은 Ala, Ser 또는 Arg이고;
- [0033] X29는 Aib, Gly, Ala, Gln, Thr, Ser 또는 Lys이거나 부재하고;
- [0034] Y1은 Lys-Gly, Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser, Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser, Gly-Lys-Lys-Asn-Asp-Trp-Lys-His-Asn-Ile-Thr-Gln이거나 부재하고;
- [0035] Y2는  $\Psi$ 이거나 부재하고;
- [0036]  $R^2$ 는  $-NH_2$  또는  $-OH$ 이고;
- [0037] 여기서,  $\Psi$ 는 Lys, Arg, Orn 및 Cys로부터 독립적으로 선택되는 잔기이고, 상기 잔기의 측쇄는 친유성 치환체에 접합되며;
- [0038] 여기서, GIP 유사체는 하나의 그리고 오직 하나의 잔기  $\Psi$ 를 함유한다.
- [0039] 하나의 측면에서,  $R^1$ 은 H-, Ac 또는 pGlu이다.
- [0040] 화학식 I의 가변 위치들 중의 일부에 존재할 수 있는 잔기들의 조합은 다음을 포함한다:
- [0041] Aib2, Asp15, Lys20;
- [0042] Aib2, Asp15, Arg20;
- [0043] Aib2, Asp15, Arg20, Ile23;
- [0044] Aib2, Ile12, Asp15, Arg20, Ile23, Glu24;
- [0045] Ile12, Asp15, Ile23;
- [0046] Ile12, Asp15, Ile23, Glu24;

- [0047] Ile12, Asp15, Ala21, Ile23;
- [0048] Aib2, Ala21, Ile23, Glu24;
- [0049] Aib2, Asp15, Ile23;
- [0050] Aib2, Asp15, Arg20, Ile23, Gln29;
- [0051] Aib2, Asp15, Arg20, Gly29;
- [0052] Aib2, Asp15, Ile17, Arg20, Gly29;
- [0053] Aib2, Asp15, Ile17, Lys20, Gly29;
- [0054] DAla2, Asp15, Ile23;
- [0055] DAla2, Asp15, Ile23, Ala28;
- [0056] Aib2, Asp15, Ile17, Lys20, Ala28;
- [0057] Asp15, Ile23, Glu24;
- [0058] N-Me-Ser2, Asp15, Lys20;
- [0059] N-Me-Ser2, Asp15, Arg20;
- [0060] N-Me-Ser2, Asp15, Arg20, Ile23;
- [0061] N-Me-Ser2, Ile12, Asp15, Arg20, Ile23, Glu24;
- [0062] N-Me-Ser2, Ala21, Ile23, Glu24;
- [0063] N-Me-Ser2, Asp15, Ile23;
- [0064] N-Me-Ser2, Asp15, Arg20, Ile23, Gln29;
- [0065] N-Me-Ser2, Asp15, Arg20, Gly29;
- [0066] N-Me-Ser2, Asp15, Ile17, Arg20, Gly29;
- [0067] N-Me-Ser2, Asp15, Ile17, Lys20, Gly29;
- [0068] N-Me-Ser2, Asp15, Ile23;
- [0069] N-Me-Ser2, Asp15, Ile23, Ala28;
- [0070] Ac3c2, Asp15, Lys20;
- [0071] Ac3c2, Asp15, Arg20;
- [0072] Ac3c2, Asp15, Arg20, Ile23;
- [0073] Ac3c2, Ile12, Asp15, Arg20, Ile23, Glu24;
- [0074] Ac3c2, Ala21, Ile23, Glu24;
- [0075] Ac3c2, Asp15, Ile23;
- [0076] Ac3c2, Asp15, Arg20, Ile23, Gln29;
- [0077] Ac3c2, Asp15, Arg20, Gly29;
- [0078] Ac3c2, Asp15, Ile17, Arg20, Gly29;
- [0079] Ac3c2, Asp15, Ile17, Lys20, Gly29;
- [0080] Ac3c2, Asp15, Ile23;
- [0081] Ac3c2, Asp15, Ile23, Ala28;
- [0082] Ac4c2, Asp15, Lys20;

- [0083] Ac4c2, Asp15, Arg20;
- [0084] Ac4c2, Asp15, Arg20, Ile23;
- [0085] Ac4c2, Ile12, Asp15, Arg20, Ile23, Glu24;
- [0086] Ac4c2, Ala21, Ile23, Glu24;
- [0087] Ac4c2, Asp15, Ile23;
- [0088] Ac4c2, Asp15, Arg20, Ile23, Gln29;
- [0089] Ac4c2, Asp15, Arg20, Gly29;
- [0090] Ac4c2, Asp15, Ile17, Arg20, Gly29;
- [0091] Ac4c2, Asp15, Ile17, Lys20, Gly29;
- [0092] Ac4c2, Asp15, Ile23;
- [0093] Ac4c2, Asp15, Ile23, Ala28;
- [0094] Ac5c2, Asp15, Lys20;
- [0095] Ac5c2, Asp15, Arg20;
- [0096] Ac5c2, Asp15, Arg20, Ile23;
- [0097] Ac5c2, Ile12, Asp15, Arg20, Ile23, Glu24;
- [0098] Ac5c2, Ala21, Ile23, Glu24;
- [0099] Ac5c2, Asp15, Ile23;
- [0100] Ac5c2, Asp15, Arg20, Ile23, Gln29;
- [0101] Ac5c2, Asp15, Arg20, Gly29;
- [0102] Ac5c2, Asp15, Ile17, Arg20, Gly29;
- [0103] Ac5c2, Asp15, Ile17, Lys20, Gly29;
- [0104] Ac5c2, Asp15, Ile23; 또는
- [0105] Ac5c2, Asp15, Ile23, Ala28.
- [0106] 본 발명은 추가의 측면에서 화학식 II로 나타내어지는 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:
- [0107] [화학식 II]
- [0108]  $R^1$ -Tyr-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Glu-Leu-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-Phe-X23-X24-X25-Leu-X27-X28-X29-Y1-Y2- $R^2$
- [0109] 위의 화학식 II에서,
- [0110]  $R^1$ 은 H-, Ac 또는 pGlu이고;
- [0111] X2는 Aib, Ala, D-Ala 또는 Gly이고;
- [0112] X12는 Lys,  $\Psi$  또는 Ile이고;
- [0113] X15는 Asp 또는 Glu이고;
- [0114] X16은 Ser, Glu, Lys 또는  $\Psi$ 이고;
- [0115] X17은 Ile, Lys, Gln, Arg 또는  $\Psi$ 이고;

- [0116] X18은 His, Arg 또는 Ala이고;
- [0117] X19는 Gln 또는 Ala이고;
- [0118] X20은 Gln, Lys, Ala, His 또는 Arg이고;
- [0119] X21은 Ala, Asp 또는 Glu이고;
- [0120] X23은 Ile 또는 Val이고;
- [0121] X24는 Asn 또는 Glu이고;
- [0122] X25는 Tyr 또는 Trp이고;
- [0123] X27은 Leu, Glu, Ser, Lys 또는 Val이고;
- [0124] X28은 Ala, Ser 또는 Arg이고;
- [0125] X29는 Aib, Gly, Ala, Gln, Thr, Ser 또는 Lys이거나 부재하고;
- [0126] Y1은 Lys-Gly, Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-, Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser, Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser, Gly-Lys-Lys-Asn-Asp-Trp-Lys-His-Asn-Ile-Thr-Gln이거나 부재하고;
- [0127] Y2는  $\Psi$ 이거나 부재하고;
- [0128]  $R^2$ 는  $NH_2$  또는  $-OH$ 이고;
- [0129] 여기서,  $\Psi$ 는 Lys 잔기의 측쇄가 친유성 치환체에 접합되어 있는 Lys 잔기이고;
- [0130] 여기서, GIP 유사체는 하나의 그리고 오직 하나의 잔기  $\Psi$ 를 함유한다.
- [0131] 화학식 II의 가변 위치들 중의 일부에 존재할 수 있는 잔기들의 조합은 다음을 포함한다:
- [0132] Aib2, Lys12, Asp15, Lys20;
- [0133] Aib2, Lys12, Asp15, Arg20;
- [0134] Aib2, Asp15, Arg20;
- [0135] Aib2, Ile12, Asp15, Arg20, Glu24;
- [0136] Ile12, Asp15, Ile23;
- [0137] Ile12, Asp15, Glu24;
- [0138] Ile12, Asp15, Ala21;
- [0139] Aib2, Lys12, Ala21, Glu24;
- [0140] Aib2, Lys12, Asp15;
- [0141] Aib2, Lys12, Asp15, Arg20, Gln29;
- [0142] Aib2, Lys12, Asp15, Arg20, Gly29;
- [0143] Aib2, Lys12, Asp15, Ile17, Arg20, Gly29;
- [0144] Aib2, Asp15, Ile17, Lys20, Gly29;
- [0145] DAla2, Asp15;
- [0146] DAla2, Asp15, Ala28;
- [0147] Aib2, Asp15, Ile17, Lys20, Ala28;
- [0148] Asp15, Glu24;
- [0149] Ala2, Lys12, Asp15, Lys20;

- [0150] Ala2, Lys12, Asp15, Arg20;
- [0151] Ala2, Asp15, Arg20;
- [0152] Ala2, Ile12, Asp15, Arg20, Glu24;
- [0153] Ala2, Ile12, Asp15, Ile23;
- [0154] Ala2, Ile12, Asp15, Glu24;
- [0155] Ala2, Ile12, Asp15, Ala21;
- [0156] Ala2, Lys12, Ala21, Glu24;
- [0157] Ala2, lys12, Asp15;
- [0158] Ala2, Lys12, Asp15, Arg20, Gln29;
- [0159] Ala2, Lys12, Asp15, Arg20, Gly29;
- [0160] Ala2, Lys12, Asp15, Ile17, Arg20, Gly29;
- [0161] Ala2, Asp15, Ile17, Lys20, Gly29;
- [0162] Ala2, Asp15;
- [0163] Ala2, Asp15, Ala28;
- [0164] Ala2, Asp15, Ile17, Lys20, Ala28;
- [0165] Gly2, Lys12, Asp15, Lys20;
- [0166] Gly2, Lys12, Asp15, Arg20;
- [0167] Gly2, Asp15, Arg20;
- [0168] Gly2, Ile12, Asp15, Arg20, Glu24;
- [0169] Gly2, Ile12, Asp15, Ile23;
- [0170] Gly2, Ile12, Asp15, Glu24;
- [0171] Gly2, Ile12, Asp15, Ala21;
- [0172] Gly2, Lys12, Ala21, Glu24;
- [0173] Gly2, Lys12, Asp15;
- [0174] Gly2, Lys12, Asp15, Arg20, Gln29;
- [0175] Gly2, Lys 12, Asp15, Arg20, Gly29;
- [0176] Gly2, Lys12, Asp15, Ile17, Arg20, Gly29;
- [0177] Gly2, Asp15, Ile17, Lys20, Gly29;
- [0178] Gly2, Asp15;
- [0179] Gly2, Asp15, Ala28;
- [0180] Gly2, Asp15, Ile17, Lys20, Ala28; 또는
- [0181] Gly2, Asp15, Glu24.
- [0182] 본 발명은 추가의 측면에서 화학식 III으로 나타내어지는 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:
- [0183] [화학식 III]
- [0184] R<sup>1</sup>-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Glu-Leu-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-Phe-Val-X24-

X25-Leu-Leu-Ala-X29-Y1-Y2-R<sup>2</sup>

- [0185] 위의 화학식 III에서,
- [0186] R<sup>1</sup>은 H-, Ac 또는 pGlu이고;
- [0187] X15는 Asp 또는 Glu이고;
- [0188] X16은 Lys 또는  $\Psi$ 이고;
- [0189] X17은 Ile 또는  $\Psi$ 이고;
- [0190] X18은 His 또는 Ala이고;
- [0191] X19는 Gln 또는 Ala이고;
- [0192] X20은 Gln, Lys 또는 Arg이고;
- [0193] X21은 Ala, Asp 또는 Glu이고;
- [0194] X24는 Asn 또는 Glu이고;
- [0195] X25는 Tyr 또는 Trp이고;
- [0196] X28은 Ala, Ser 또는 Arg이고;
- [0197] X29는 Gln이거나 부재하고;
- [0198] Y1은 Lys-Gly, Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser, Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser, Gly-Lys-Lys-Asn-Asp-Trp-Lys-His-Asn-Ile-Thr-Gln이거나 부재하고;
- [0199] Y2는  $\Psi$ 이거나 부재하고;
- [0200] R<sup>2</sup>는 -NH<sub>2</sub> 또는 -OH이고;
- [0201] 여기서,  $\Psi$ 는 Lys, Arg, Orn 및 Cys로부터 독립적으로 선택된 잔기이고, 상기 잔기의 측쇄는 친유성 치환체에 접합되며;
- [0202] 여기서, GIP 유사체는 하나의 그리고 오직 하나의 잔기  $\Psi$ 를 함유한다.
- [0203] 화학식 III의 가변 위치들 중의 일부에 존재할 수 있는 잔기들의 조합은 다음을 포함한다:
- [0204] Asp15, Lys20;
- [0205] Asp15, Arg20;
- [0206] Asp15, Arg20, Glu24;
- [0207] Asp15, Lys 16;
- [0208] Asp15, Lys 16, Glu24;
- [0209] Asp15,  $\Psi$ 16, Ala21;
- [0210] Ala21, Glu24;
- [0211] Asp15, Arg20, Gln29;
- [0212] Asp15, Arg20, Gly29;
- [0213] Asp15, Ile17, Arg20, Gly29;
- [0214] Asp15, Ile17, Lys20, Gly29;
- [0215] Asp15, Ala28;
- [0216] Asp15, Ile17, Lys20, Ala28;

- [0217] Asp15, Ile23, Glu24;
- [0218] Asp15, Ψ17, Lys20;
- [0219] Asp15, Ψ17, Arg20;
- [0220] Asp15, Ψ17, Arg20;
- [0221] Asp15, Ψ17, Arg20, Glu24;
- [0222] Asp15, Lys16, Ψ17;
- [0223] Asp15, Lys16, Ψ17, Glu24;
- [0224] Asp15, Ψ17, Ala21;
- [0225] Ala21, Ψ17, Glu24;
- [0226] Asp15, Asp15, Ψ17, Arg20, Gln29;
- [0227] Asp15, Ψ17, Arg20, Gly29;
- [0228] Asp15, Ile17, Arg20, Gly29;
- [0229] Asp15, Ile17, Lys20, Gly29;
- [0230] Asp15; Ψ17;
- [0231] Asp15, Ψ17, Ala28;
- [0232] Asp15, Ile17, Lys20, Ala28; 또는
- [0233] Asp15, Ψ17, Ile23, Glu24.
- [0234] GIP-유사체는 R1 및 R2가 상기 정의된 바와 같고 Z가 다음의 서열을 갖는 화학식 R1-Z-R2를 가질 수 있다:
- [0235] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKΨHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0236] Y-Aib-EGTFISDYSIELDΨIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0237] Y-Aib-EGTFISDYSIELEKΨHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0238] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPSΨ;
- [0239] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPSΨ;
- [0240] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQΨ;
- [0241] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQKGΨ;
- [0242] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKΨHQQDFVNYLLAQGPSSGAPPPS;
- [0243] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKΨHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0244] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKΨAAQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0245] Y-Aib-EGTFISDYSIELEKΨAAKEFVNWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0246] Y-Aib-EGTFISDYSIELEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0247] Y-Aib-EGTFISDYSIELEKIAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPSΨ;
- [0248] Y-Aib-EGTFISDYSIELEKIAQRAFVEWLLAQΨ;
- [0249] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKΨAAQDFVNWLLAGPSSGAPPPS;
- [0250] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFVNWLLAGPSSGAPPPSΨ;
- [0251] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0252] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKKΨAQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS;



- [0253] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQRAFI EWLLAGPSSGAPPPSK Ψ ;
- [0254] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQKEFI EWLLAGPSSGAPPPSK Ψ ;
- [0255] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFI EWLLAGPSSGAPPPSK Ψ ;
- [0256] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFVEWLLAGPSSGAPPPSK Ψ ;
- [0257] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQRAFI EWLLAQGPSSGAPPPSK Ψ ;
- [0258] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKK Ψ AAQAFVNWLLAGPSSGAPPPS ;
- [0259] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKK Ψ AAQDFVNWLLAAGPSSGAPPPS ;
- [0260] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKK Ψ AAQDFI NWLLAGPSSGAPPPS ;
- [0261] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKK Ψ AAQDFI EWLLAGPSSGAPPPS ;
- [0262] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKK Ψ AAQDFI EWLLAGPSSGAPPPS ;
- [0263] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK Ψ IAQRAFI EWLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0264] Y-Aib-EGTFISDYSK Ψ ELDKIAQRAFI EWLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0265] Y-DA1a-EGTFISDYSIELDKK Ψ AQRAFI EWLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0266] Y-DA1a-EGTFISDYSIELDKIAAQDFI EWLLAGPSSGAPPPSK Ψ ;
- [0267] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKK Ψ AAQDFI EWLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0268] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKK Ψ AAQDFI NWLLAQGPSSGAPPPS ; 또는
- [0269] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKK Ψ AAQAFI EWLLAQGPSSGAPPPS .
- [0270] GIP-유사체는 R1 및 R2가 상기 정의된 바와 같고 Z가 다음의 서열을 갖는 화학식 R1-Z-R2를 가질 수 있다
- [0271] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K(헥사데카노일-이소Glu)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0272] Y-Aib-EGTFISDYSIELD-K(헥사데카노일-이소Glu)-IHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0273] Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K(헥사데카노일-이소Glu)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0274] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3) ;
- [0275] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-K(헥사데카노일-이소Glu) ;
- [0276] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQ-K(헥사데카노일-이소Glu) ;
- [0277] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQKG-K(헥사데카노일-이소Glu) ;
- [0278] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-HQQDFVNYLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0279] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0280] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0281] Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVNWLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0282] Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFEWLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0283] Y-Aib-EGTFISDYSIELEKIAQRAFEWLLAQGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3) ;
- [0284] Y-Aib-EGTFISDYSIELEKIAQRAFEWLLAQ-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3) ;
- [0285] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAGPSSGAPPPS ;
- [0286] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFVNWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3) ;
- [0287] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFEWLLAQGPSSGAPPPS ;
- [0288] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFI EWLLAQGPSSGAPPPS ;

- [0289] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0290] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0291] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQKEFVWLLAAGPSSGAPPPS;
- [0292] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVWLLAAGPSSGAPPPS;
- [0293] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQRAFIEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);
- [0294] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQKEFIEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);
- [0295] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);
- [0296] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3);
- [0297] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFVWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);
- [0298] Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3);
- [0299] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQAFVNWLLAGPSSGAPPPS;
- [0300] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAAGPSSGAPPPS;
- [0301] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFINWLLAGPSSGAPPPS;
- [0302] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS;
- [0303] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS;
- [0304] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-IAQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-;
- [0305] Y-Aib-EGTFISDYS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-ELDKIAQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0306] Y-DA1a-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0307] Y-DA1a-EGTFISDYSIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3);
- [0308] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0309] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFINWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0310] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS; 또는
- [0311] Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS.
- [0312] GIP-유사체는 다음일 수 있다:
- [0313] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K(헥사데카노일-이소Glu)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 1);
- [0314] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K(헥사데카노일-이소Glu)-IHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 2);
- [0315] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K(헥사데카노일-이소Glu)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 3);
- [0316] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub> (화합물 4);
- [0317] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-K(헥사데카노일-이소Glu)-NH<sub>2</sub> (화합물 5);

- [0318] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQ-K(헥사데카노일-이소Glu)-NH<sub>2</sub> (화합물 6);
- [0319] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQKG-K(헥사데카노일-이소Glu)-NH<sub>2</sub> (화합물 7);
- [0320] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-HQQDFVNYLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 8);
- [0321] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 9);
- [0322] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 10);
- [0323] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 11);
- [0324] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 12);
- [0325] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEKIAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub> (화합물 13);
- [0326] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEKIAQRAFVEWLLAQ-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub> (화합물 14);
- [0327] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 15);
- [0328] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFVNWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub> (화합물 16);
- [0329] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 17);
- [0330] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 18);
- [0331] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 19);
- [0332] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 20);
- [0333] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 21);
- [0334] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 22);
- [0335] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQRAFIEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub> (화합물 23);
- [0336] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQKEFIEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub> (화합물 24);
- [0337] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub> (화합물 25);

- [0338] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub> (화합물 26);
- [0339] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFVEWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub> (화합물 27);
- [0340] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub> (화합물 28);
- [0341] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQAFVNWLLAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 29);
- [0342] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 30);
- [0343] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFINWLLAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 31);
- [0344] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 32);
- [0345] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 33);
- [0346] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-IAQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 34);
- [0347] H-Y-Aib-EGTFISDYS-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-ELDKIAQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 35);
- [0348] H-Y-DAIa-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 36);
- [0349] H-Y-DAIa-EGTFISDYSIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-NH<sub>2</sub> (화합물 37);
- [0350] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 38);
- [0351] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFINWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 39);
- [0352] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 40); 및
- [0353] 또는
- [0354] H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (화합물 41).
- [0355] 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 GIP 유사체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을, 담체, 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다. GIP 유사체는, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 산 부가염일 수 있다.
- [0356] 약제학적 조성물은 주사 또는 주입에 의한 투여에 적합한 액체로서 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 상기 GIP 유사체의 조절 방출, 예를 들면, 서방출을 야기하도록 제형화될 수 있다.

- [0357] 본 발명은 추가로 본원에 기재된 바와 같은 GIP 유사체를 포함하는 치료 키트, 및 본원에 기재된 바와 같은 GIP 유사체를 포함하는 장치를 제공한다.
- [0358] 본 발명은 추가로, 의학적 치료 방법에서 사용하기 위한, 예를 들면, 대사 장애의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 GIP 유사체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0359] 본 발명은 추가로, 대사 장애의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조에 있어서의 본원에 기재된 바와 같은 GIP 유사체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0360] 본 발명은 추가로, 본원에 기재된 바와 같은 GIP 유사체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 대상체에 투여함을 포함하여, 대상체에서 대사 장애의 예방 및/또는 치료의 방법을 제공한다.
- [0361] 대사 장애는 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애, 또는 비만 또는 비만 관련 장애일 수 있다. 비만과 당뇨병 간의 연관성은 잘 알려져 있으므로, 이러한 병태들은 별개이거나 상호 배타적일 수 있지만 반드시 그런 것은 아니다.
- [0362] 당뇨병 관련 장애는 인슐린 내성(insulin resistance), 포도당 불내성(glucose intolerance), 증가된 공복 혈당(increased fasting glucose), 전당뇨병(pre-diabetes), 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신성 당뇨병 고혈압(gestational diabetes hypertension), 이상지질혈증(dyslipidemia), 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0363] 당뇨병 관련 장애는 또한 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 동맥경화증(arteriosclerosis), 관상 심장 질환(coronary heart disease), 말초 동맥 질환, 뇌졸중; 또는 동맥경화성 이상지질혈증(atherogenic dyslipidemia), 혈액 지방 장애(blood fat disorder), 상승된 혈압, 고혈압, 전혈전 상태(prothrombotic state) 또는 전염증 상태(proinflammatory state)와 관련된 병태, 및 골다공증(osteoporosis)과 같은 뼈 관련 장애를 포함한다.
- [0364] 혈액 지방 장애는 고 트리글리세라이드, 저 HDL 콜레스테롤, 고 LDL 콜레스테롤, 및 동맥 벽으로의 플라그 축적, 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.
- [0365] 전혈전 상태는 혈중 높은 피브리노겐(fibrinogen) 수준 및 혈중 높은 플라스미노겐 활성인자(plasminogen activator) 억제제-1 수준으로부터 선택될 수 있다.
- [0366] 전염증 상태는 혈중 증가된 C-반응성 단백질 수준일 수 있다.
- [0367] 비만 관련 장애는 비만 관련 염증, 비만 관련 담낭 질환 및 비만 유도 수면 무호흡증을 포함하거나, 동맥경화성 이상지질혈증, 혈액 지방 장애, 상승된 혈압, 고혈압, 전혈전 상태, 및 전염증 상태, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 병태와 연관될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [0368] **도 1:** 5시간 공복시킨 마우스에서 OGTT에서의 혈중 포도당 수준(1a 내지 1c) 및 혈중 포도당 곡선하 면적(area under the blood glucose curve)(AUC)(1d). 포도당의 경구 위관급식하기 4시간 전에(t = 0) 마우스에게 비히클, GLP-1 유사체 리라글루티드(liraglutide)(10nmol/kg), 및 GIP 수용체 효능제(3 내지 300nmol/kg의 화합물 12, 13, 17, 및 21)를 피하 주사(s.c. injection)하였다. 데이터는 평균±SEM이다; n = 6. 통계적 차이 vs 비히클: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.
- 도 2:** 5시간 공복시킨 마우스에서 OGTT에서의 혈중 포도당 수준(1a 내지 1d) 및 혈중 포도당 곡선하 면적(AUC)(1e). 포도당의 경구 위관급식하기 4시간 전에(t = 0) 마우스에게 비히클 및 GIP 수용체 효능제(3 내지 300nmol/kg의 화합물 12, 18, 41, 33, 및 35)를 피하 주사하였다. 데이터는 평균±SEM이다; n = 6. 통계적 차이 vs 비히클: \*\*\*p<0.001.
- 도 3:** 3주간의 치료 동안 DIO 마우스에서의 상대적 체중 변화 (델타 Δ 체중 = 각 연구일에서의 체중 - 1일째의 체중). 동물을 2회의 개별적인 피하 주사로 1일 1회 처리하였다. 1차 주사는 비히클 1 또는 GLP-1 유사체 리라글루티드(20nmol/kg)로 수행하였다. 2차 주사는 비히클 2 또는 화합물 12(3 및 30nmol/kg)로 수행하였다. GIP 효능제는 단지 (1일째에 시작하여) 연구 3일째마다 복용시켰다. 다른 날에는, GIP 효능제를 비히클 2로 대체하였다. 데이터는 평균±SEM이다; n = 8 내지 9. 22일째의 통계적 차이 vs 비히클: \*\*\*p<0.001. 리라글루티드 및 GIP 효능제와 공동-처리된 리라글루티드 간의 통계적 차이(p<0.05)가 선으로 나타내어져 있다.
- 도 4:** 비히클, GLP-1 유사체 리라글루티드, 리라글루티드 + 화합물 10 또는 12(1a), 리라글루티드 + 화합물



17(1b), 리라글루티드 + 화합물 18(1c), 리라글루티드 + 화합물 35(1d) 또는 리라글루티드 + 화합물 41(1e)로의 4주간의 처리 동안 DIO 마우스에서의 상대적 체중 변화(델타 Δ 체중 = 각 연구일의 체중 - 0일째의 체중). 동물을 2회의 개별적인 피하 주사로 1일 1회 처리하였다. 1차 주사는 비히클 1 또는 리라글루티드(20nmol/kg)로 수행하였다. 2차 주사는 비히클 2 또는 GIP 효능제(30 및/또는 300nmol/kg)로 수행하였다. GIP 효능제는 단지(0일째에 시작하여) 연구 3일째마다 복용시켰다. 다른 날에는, GIP 효능제를 비히클 2로 대체하였다. 데이터는 평균±SEM이다; n = 9. 27일째의 통계적 차이 vs 비히클: \*\*\*p<0.001. 리라글루티드 및 GIP 효능제와 공동-처리된 리라글루티드 간의 통계적 차이(p<0.05)가 선으로 나타내어져 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0369] 본원에 달리 정의하지 않는 한, 본 출원에서 사용된 과학적 및 기술적 용어들은 당업계의 통상의 숙련가들이 통상적으로 이해하는 의미를 가질 것이다. 일반적으로, 본원에 기술된 화학, 분자 생물학, 세포 및 암 생물학, 면역학, 미생물학, 약학, 및 단백질 및 핵산 화학과 관련하여 사용된 명명법, 및 이들의 기술은 당업계에서 익히 공지되어 있고 일반적으로 사용된다.
- [0370] 정의
- [0371] 달리 정의하지 않는 한, 하기의 정의들이 상기 기술된 설명에서 사용되는 특정 용어들에 대해 제공된다.
- [0372] 본 명세서 전반에 걸쳐, 용어 "포함하다(comprise)" 또는 "포함한다(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 명시된 정수(또는 구성성분) 또는 정수(또는 구성성분)들의 그룹을 포함하지만, 임의의 다른 정수(또는 구성성분) 또는 정수(또는 구성성분)들의 그룹을 배제시키는 것은 아님을 의미하는 것으로 이해될 것이다.
- [0373] 단수형("a", "an" 및 "the")은 내용이 달리 명확하게 기술되지 않는 한 복수형을 포함한다.
- [0374] 용어 "포함하는(including)"은 "포함하지만 이에 한정되지 않는"을 의미하는 것으로 사용된다. "포함하는" 및 "포함하지만 이에 한정되지 않는"은 상호교환적으로 사용된다.
- [0375] 용어 "환자", "대상체", 및 "개체"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, 사람 또는 사람이 아닌 동물을 나타낸다. 당해 용어는 사람, 영장류, 가축 동물(예를 들면, 소, 돼지), 반려 동물(예를 들면, 개, 고양이) 및 설치류(예를 들면, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함한다.
- [0376] 본 발명의 맥락에서 용어 "용매화물"은 용질(이 경우, 본 발명에 따르는 펩타이드 접합체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)과 용매 사이에 형성된 정의된 입체화학의 복합체를 나타낸다. 이와 관련하여 용매는, 예를 들면, 물, 에탄올 또는 다른 약제학적으로 허용되는, 전형적으로는 소-분자 유기 중, 예를 들면, 아세트산 또는 락트산일 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다. 현재 논의중인 용매가 물인 경우, 이러한 용매화물을 통상적으로 수화물이라고 한다.
- [0377] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "효능제"는 현재 논의중인 수용체 타입에 의해 신호전달을 활성화시키는 물질(리간드)을 나타낸다. 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "길항제"는 현재 논의중인 수용체 타입에 의해 신호전달을 감소시키는 물질(리간드)을 나타낸다.
- [0378] 본 발명의 상세한 설명 및 청구범위 전반에 걸쳐 천연의 (또는 "단백질원성") 아미노산에 대한 종래의 1-문자 및 3-문자 암호가 사용되며, 또한, Aib(α-아미노이소부티르산), Orn(오르니틴) 및 D-Ala(D-알라닌)과 같은 다른 (비-천연 또는 "비-단백질원성") α-아미노산에 대한 일반적으로 허용되는 3-문자 암호도 사용된다. 본 발명의 펩타이드 내의 모든 아미노산 잔기는 명확하게 언급된 경우를 제외하고는 바람직하게는 L-배위이다.
- [0379] 본원에 개시된 서열 중에는 서열의 아미노 말단(N-말단)에 "H-" 모이어티(moiety), 및 서열의 카복시 말단(C-말단)에 "-OH" 모이어티 또는 "-NH<sub>2</sub>" 모이어티를 포함하는 서열이 존재한다. 이러한 경우, 및 달리 나타내지 않는 경우, 현재 논의중인 서열의 N-말단에서 "H-" 모이어티는 N-말단에서의 유리 1차 또는 2차 아미노 그룹의 존재에 상응하는 수소 원자(즉, R<sup>1</sup>= H)를 나타내는 반면 서열의 C-말단에서의 "-OH" 또는 "-NH<sub>2</sub>" 모이어티(즉, R<sup>2</sup>= OH 또는 NH<sub>2</sub>)는 각각 C-말단에서의 카복시(COOH) 그룹 또는 아미도(CONH<sub>2</sub>) 그룹을 나타낸다.
- [0380] 본 발명의 화합물은 특히 당뇨병 및 비만과 같은 대사 질환의 치료에 있어서 GIP 생물학적 활성을 갖는다. 이는, 예를 들면, 시험 동물을 GIP 유사체로 처리하거나 이에 노출시킨 후 혈중 포도당 수준 또는 다른 생물학적 활성을 측정하는 생체내 검정으로 평가할 수 있다. 본 발명의 화합물은 당뇨병 환자 및/또는 과체중 또는 비만

대상체에 GLP-1 수용체 효능제와 함께 투여되는 경우 혈당 조절을 개선시키고 체중을 감량시키는데 특히 효과적일 수 있다. 이러한 조합 요법(combination therapy)으로 수득되는 효과는 필적하는 복용 섭생에 따라 제공되는 경우 필적하는 대상체에서 GLP-1 수용체 효능제 단독의 투여로 수득되는 것보다 더 우수할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 단독으로 투여되는 경우 혈당 조절을 개선시키고 체중을 감량시킬 수 있다. Y1 및 Y2 그룹은 GIP 유사체에 대해 안정화 효과를 갖는다. 어떠한 이론에 결부시키지 않고, 엑센딘-4(exendin-4) 및 GIP 화합물의 C-말단 부분을 포함하는 그룹이 펩타이드의 폴딩(folding)에 영향을 끼치는 것으로 사료된다. 당뇨병 대상체 또는 과체중 대상체의 치료에서, 본 발명의 GIP 유사체로의 치료 효과는 단독으로 또는 다른 항당뇨병제 또는 항비만제와 함께 필적하는 복용 섭생에 따라 제공되는 경우 필적하는 대상체에서 등량(질량 또는 몰 비)의 야생형 사람 GIP로 수득되는 효과보다 더 우수할 수 있다.

[0381] 시험관내 검정에서의 활성이 또한 화합물 활성의 척도로서 사용될 수 있다. 전형적으로 화합물은 GIP 수용체(GIP-R로 명명됨)에서 활성(즉, 효능제 활성)을 갖는다.  $EC_{50}$  값은 소정의 수용체에서 효능제 효능의 수치 척도로서 사용될 수 있다.  $EC_{50}$  값은 특정 검정에서 화합물의 최대 활성의 절반을 달성하는데 요구되는 화합물의 농도의 척도이다. 임의의 주어진 검정에서, 소정의 검정에서 화합물의  $EC_{50}$  값은 사람 GIP의  $EC_{50}$ 을 기준으로 하여 평가될 수 있다. 따라서, 사람 GIP 수용체에서 야생형 사람 GIP의  $EC_{50}$  값에 대한 시험 화합물의  $EC_{50}$  값의 비( $EC_{50}[\text{시험 화합물}]/EC_{50}[\text{GIP}]$ )는 10 미만, 5 미만, 1 미만, 0.1 미만, 0.05 미만 또는 0.01 미만일 수 있다.  $EC_{50}$  값은 아래 실시예에 기재된 사람 GIP 수용체 검정을 사용하여 결정할 수 있다. 이러한 검정에서, 화합물은, 예를 들면, 0.001 내지 0.050nM, 0.001 내지 0.030nM, 0.001 내지 0.020nM, 또는 0.001 내지 0.010nM의  $EC_{50}$  값을 가질 수 있다.

[0382] 화합물은 전형적으로 GLP-1 수용체에서 최소한의 효능제 활성을 갖거나 효능제 활성을 전혀 갖지 않는다. 예를 들면, 사람 GIP 수용체에서 GLP-1 효능제 엑센딘-4의  $EC_{50}$  값에 대한 시험 화합물의  $EC_{50}$  값의 비( $EC_{50}[\text{시험 화합물}]/EC_{50}[\text{Ex4}]$ )는 적어도 약 100, 적어도 약 250, 적어도 약 500, 적어도 약 750, 적어도 약 1000, 적어도 약 5000, 또는 적어도 약 10,000일 수 있다. ("약"은 여기서  $\pm 10\%$ 를 나타내는데 사용된다).  $EC_{50}$  값은 아래 실시예에 기재된 사람 GLP-1 수용체 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 이러한 검정에서, 화합물은, 예를 들면, 적어도 1nM, 적어도 3nM, 적어도 5nM 또는 적어도 10nM의  $EC_{50}$  값을 가질 수 있다.

[0383] 친유성 그룹

[0384] 본 발명의 화합물은 잔기  $\Psi$ , 즉, 측쇄가 친유성 치환체에 접합된 Lys, Arg, Orn 및 Cys로부터 선택된 잔기를 포함한다.

[0385] 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 치환체가 혈류 내의 혈장 단백질(예를 들면, 알부민)에 결합하고, 따라서 본 발명의 화합물을 효소적 분해로부터 차폐시키고, 이에 의해 화합물의 반감기를 증진시키는 것으로 생각된다. 이는 또한, 예를 들면, GIP 수용체와 관련하여, 화합물의 효능을 조정할 수 있다.

[0386] 치환체는 알파-탄소로부터 측쇄의 원위 말단에서 관능 그룹에 접합된다. 따라서, 당해 관능 그룹에 의해 매개되는 상호작용(예를 들면, 분자내 및 분자간 상호작용)에 참여하는 Lys, Arg, Orn 또는 Cys 측쇄의 정상적 능력은 치환체의 존재에 의해 감소되거나 완전히 제거될 수 있다. 따라서, 화합물의 전반적인 특성은 잔기  $\Psi$ 로서 존재하는 실제 아미노산의 변화에 상대적으로 무감각할 수 있다. 결과적으로, 잔기 Lys, Arg, Orn 및 Cys 중 어느 것은  $\Psi$ 이 허용되는 경우 임의의 위치에 존재할 수 있는 것으로 사료된다. 그러나, 특정 양태에서,  $\Psi$ 의 아미노산 성분이 Lys인 것이 유리할 수 있다.

[0387] 따라서,  $\Psi$ 는 측쇄가 화학식  $-Z^1$  또는  $-Z^2-Z^1$ 을 갖는 치환체에 접합된 Lys, Arg, Orn 또는 Cys의 잔기이다.

[0388]  $-Z^1$ 은  $\Psi$ 에 또는  $Z^2$ 에 연결부  $-X-$ 를 말단에 갖는 지방 쇄이고;

[0389] 여기서,

[0390]  $-X-$ 는 결합,  $-CO-$ ,  $-SO-$ , 또는  $-SO_2-$ 이고;

[0391] 임의로,  $Z^1$ 은 연결부  $-X-$ 로부터 쇄 원위의 말단에 극성 그룹을 갖고; 상기 극성 그룹은 카복실산 또는 카복실산

생체등배전자체(bioisostere), 포스폰산, 또는 설폰산 그룹을 포함하며; 여기서,  $-Z^2-$ 는, 존재하는 경우,  $Z^1$ 을  $\Psi$ 에 연결하는 화학식  $\left[ \text{Y}-\text{V}-\text{X} \right]_n$ 의 스페이서이고;

[0392]

여기서,

[0393]

각각의 Y는 독립적으로  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NR}$ ,  $-\text{S}$  또는  $-\text{O}$ 이고, 여기서, R은 알킬, 보호 그룹이거나 스페이서  $Z^2$ 의 다른 부분에 연결부를 형성하고;

[0394]

각각의 X는 독립적으로 결합,  $\text{CO}-$ ,  $\text{SO}-$ , 또는  $\text{SO}_2-$ 이고;

[0395]

단 Y가  $-\text{S}$ 인 경우, 이것이 결합되는 X는 결합이며;

[0396]

각각의 V는 독립적으로 Y와 X를 연결하는 2가 유기 모이어티이고;

[0397]

n은 1 내지 10이다.

[0398]

그룹  $Z^1$

[0399]

$Z^1$ 은 본원에서  $-\text{X}$ -라고 하는,  $\Psi$  또는  $Z^2$ 에 연결부를 갖는 지방 쇠이다.  $-\text{X}-$ 는, 예를 들면, 결합, 아실( $-\text{CO}-$ ), 설피닐( $-\text{SO}-$ ), 또는 설포닐( $-\text{SO}_2-$ )일 수 있다.  $Z^1$ 이  $\Psi$ 에 직접 결합되는 경우, 즉,  $Z^2$ 가 존재하지 않는 경우, 바람직하게는  $-\text{X}-$ 는 아실( $-\text{CO}-$ ), 설피닐( $-\text{SO}-$ ), 또는 설포닐( $-\text{SO}_2-$ )이다. 가장 바람직하게는,  $-\text{X}-$ 는 아실( $-\text{CO}-$ )이다.

[0400]

$Z^1$ 은 추가로 극성 그룹을 가질 수 있으며, 상기 극성 그룹은 연결부  $-\text{X}-$ 로부터 쇠 원위의 말단에 위치한다. 즉, 연결부는 극성 그룹에 대해 w-위치에 위치한다. 극성 그룹은 지방 쇠의 말단에 직접 결합될 수 있거나, 링 커를 통해 결합될 수 있다.

[0401]

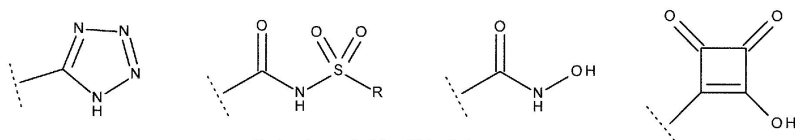
바람직하게는, 극성 그룹은 산성 또는 약산성 그룹, 예를 들면 카복실산 또는 카복실산 생체등배전자체, 포스포네이트, 또는 설포네이트이다. 극성 그룹은 물 중에서 -2 내지 12, 보다 바람직하게는 1 내지 7, 더 바람직하게는 3 내지 6의  $\text{pK}_a$ 를 가질 수 있다. 특정의 바람직한 극성 그룹은 4 내지 5의  $\text{pK}_a$ 를 갖는다.

[0402]

예를 들면, 이에 한정되지는 않지만, 극성 그룹은 카복실산( $-\text{COOH}$ ) 또는 카복실산 생체등배전자체, 포스폰산( $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ), 또는 설폰산( $-\text{SO}_2\text{OH}$ ) 그룹을 포함할 수 있다.

[0403]

바람직하게는 극성 그룹은, 존재하는 경우, 카복실산 또는 카복실산 생체등배전자체를 포함한다. 적합한 카복실산 생체등배전자체는 당업계에 공지되어 있다. 바람직하게는 생체등배전자체는 상응하는 카복실산에 유사한  $\text{pK}_a$ 를 갖는 양성자를 갖는다. 적합한 생체등배전자체의 예는 아래에 나타난 바와 같이, 이에 한정되지는 않지만, 테트라졸, 아실설포미드, 아실하이드록실아민, 및 스쿠아르산 유도체를 포함할 수 있다(---는 부착 지점을 나타낸다):



[0404]

R은 예를들면 Me,  $\text{CF}_3$ 이다.

[0405]

본원에서 사용되는 지방 쇠는 수소 또는 수소-유사 원자로 주로 치환되는 탄소 원자의 쇠, 예를 들면, 탄화수소 쇠를 포함하는 모이어티를 나타낸다. 치환이 전체 분자의 친유성 특성을 변화시킬 수 있는 것으로 인지되지만, 이러한 지방 쇠를 종종 친유성이라고 한다.

[0406]

지방 쇠는 지방족일 수 있다. 이는 전적으로 포화될 수 있거나 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다. 각각의 이중 결합은, 존재하는 경우, E 또는 Z 배위일 수 있다. 지방 쇠는 또한 이의 길이에 하나 이상의 사이클로알킬렌 또는 헤테로사이클로알킬렌 모이어티를 가질 수 있으며, 추가로 또는 대안적으로 이의 길이에 하나 이상의 아릴렌 또는 헤테로아릴렌 모이어티를 가질 수 있다. 예를 들면, 지방 쇠는, 예를 들면, 아래에 나타난 바와 같이 이의 길이에 페닐렌 또는 피페라지닐렌 모이어티를 함유할 수 있다(여기서, ---는 쇠 내의



부착 지점을 나타낸다).



[0407]

[0408]

지방쇄는 지방산으로부터 유도될 수 있으며, 예를 들면, 이는 6 내지 12개 탄소 원자의 지방족 꼬리를 갖는 중간쇄 지방산(MCFA), 13 내지 21개 탄소 원자의 지방족 꼬리를 갖는 장쇄 지방산(LCFA), 또는 22개 이상의 탄소 원자의 지방족 꼬리를 갖는 초장쇄 지방산(LCFA)으로부터 유도될 수 있다. 적합한 지방쇄가 유도될 수 있는 선형 포화 지방산의 예는 트리데실산(트리데칸산), 미리스트산(테트라데칸산), 펜타데실산(펜타데칸산), 팔미트산(헥사데칸산), 및 마르가르산(헵타데칸산)을 포함한다. 적합한 지방쇄가 유도될 수 있는 선형 불포화 지방산의 예는 미리스트올레산, 팔미트올레산, 사피엔산 및 올레산을 포함한다.

[0409]

지방쇄는 아마이드 연결부, 설핀아미드 연결부, 설포아미드 연결부에 의해, 또는 에스테르 연결부에 의해, 또는 에테르, 티오에테르 또는 아민 연결부에 의해  $\Psi$  또는  $Z^2$ 에 연결될 수 있다. 따라서, 지방쇄는  $\Psi$  또는  $Z^2$ 에 대한 결합 또는 아실(-CO-), 설피닐(-SO-), 또는 설포닐(-SO<sub>2</sub>-) 그룹을 가질 수 있다. 바람직하게는, 지방쇄는 아실(-CO-) 그룹을 갖는 말단을 갖고 아마이드 또는 에스테르 연결부에 의해  $\Psi$  또는  $Z^2$ 에 연결된다.

[0410]

몇몇 양태에서,  $Z^1$ 은 화학식 A-B-Alk-X-의 그룹이고, 여기서,

[0411]

A는 수소 또는 카복실산, 카복실산 생체등배전자체, 포스폰산, 또는 설포산 그룹이고;

[0412]

B는 결합 또는 링커이고;

[0413]

X는 결합, 아실(-CO-), 설피닐(-SO-), 또는 설포닐(-SO<sub>2</sub>-)이고;

[0414]

Alk는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 지방쇄이다. 지방쇄는 바람직하게는 길이 6 내지 28의 탄소 원자(예를 들면 C<sub>6-28</sub>알킬렌), 보다 바람직하게는, 길이 12 내지 26의 탄소 원자(예를 들면 C<sub>12-26</sub>알킬렌), 보다 바람직하게는, 길이 16 내지 22의 탄소 원자(예를 들면 C<sub>16-22</sub>알킬렌)이고, 포화 또는 불포화될 수 있다. 바람직하게는, Alk는 포화되며, 즉, 바람직하게는 Alk는 알킬렌이다.

[0415]

지방쇄 상의 임의의 치환체는 플루오로, C<sub>1-4</sub>알킬, 바람직하게는 메틸; 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸, 아미노, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알콕시, 바람직하게는 메톡시; 옥소, 및 카복실로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 쇠를 따라 임의의 위치에 독립적으로 위치할 수 있다. 몇몇 양태에서, 각각의 임의의 치환체는 플루오로, 메틸, 및 하이드록실로부터 선택된다. 하나 이상의 치환체가 존재하는 경우, 치환체는 동일하거나 상이할 수 있다. 바람직하게는, 치환체의 수는 0 내지 3이고; 보다 바람직하게는 지방쇄는 치환되지 않는다.

[0416]

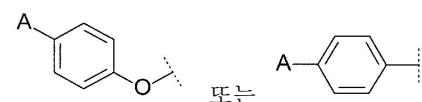
B는 결합 또는 링커일 수 있다. B가 링커인 경우, 이는 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, C<sub>6</sub>아릴렌, 또는 C<sub>5-6</sub>헤테로아릴렌, 또는 C<sub>6</sub>아릴렌-O- 또는 C<sub>5-6</sub>헤테로아릴렌-O-일 수 있다.

[0417]

B가 페닐렌인 경우, 이는, 예를 들면, 1,2-페닐렌, 1,3-페닐렌, 1,4-페닐렌, 바람직하게는 1,4-페닐렌(A-B가 4-벤조산 치환체 또는 4-벤조산 생체등배전자체로 되도록)으로부터 선택될 수 있다. B가 페닐렌-O-인 경우, 이는, 예를 들면, 1,2-페닐렌-O-, 1,3-페닐렌-O-, 1,4-페닐렌-O-, 바람직하게는 1,4-페닐렌-O로부터 선택될 수 있다. B의 각각의 페닐렌은 플루오로, 메틸, 트리플루오로메틸, 아미노, 하이드록실, 및 C<sub>1-4</sub>알콕시, 바람직하게는 메톡시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 치환체 정체 및 위치는 극성 그룹의 pK<sub>a</sub>를 미묘하게 변화시키도록 선택될 수 있음을 인지할 것이다. 적합한 유도적 또는 공명적 전자-구인 또는 공여 그룹 및 이들의 위치적 효과는 당업계에 공지되어 있다. 몇몇 양태에서, B는 C<sub>5-6</sub>헤테로아릴렌, 예를 들면, 피리디닐렌 또는 티오푸라닐렌일 수 있고, 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0418]

예를 들면, 몇몇 양태에서, A-B-는 다음으로부터 선택될 수 있다:



[0419]

- [0420] 바람직하게는, A는 H- 또는 H<sub>3</sub>C-이고 B는 결합이다.
- [0421] A가 수소인 경우, B는 결합이고 Alk는 비치환된 알킬렌이고, A-B-Alk-는 화학식 H<sub>3</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-의 알킬 쇠인 것으로 이해될 것이다.
- [0422] 몇몇 양태에서, Z<sup>1</sup>은 화학식 A-B-Alk-(CO)-의 아실 그룹 또는 화학식 A-B-Alk-(SO<sub>2</sub>)-의 설포닐 그룹이다.
- [0423] 바람직하게는, Z<sup>1</sup>은 화학식 A-B-알킬렌-(CO)-의 아실 그룹이고, 여기서, A 및 B는 상기 정의된 바와 같다.
- [0424] 몇몇 양태에서, A는 -COOH이고 B는 결합이다. 따라서, 특정의 바람직한 Z<sup>1</sup>은 화학식 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>12-22</sub>-COOH의 장쇄 포화 α, ω-디카복실산, 바람직하게는, 지방족 쇠에 짝수 개의 탄소 원자를 갖는 장쇄 포화 α, ω-디카복실산으로부터 유도된다. 몇몇 다른 양태에서, A는 H이고 B는 결합이다. 따라서, 특정의 바람직한 Z<sup>1</sup>은 화학식 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>12-22</sub>-CH<sub>3</sub>의 장쇄 포화 카복실산, 바람직하게는, 지방족 쇠에 짝수 개의 탄소 원자를 갖는 장쇄 포화 카복실산으로부터 유도된다.
- [0425] 예를 들면, 이에 한정되지는 않지만, Z<sup>1</sup>은 다음과 같을 수 있다:
- [0426] A-B-C<sub>16-20</sub>알킬렌-(CO)- (여기서, A는 H 또는 -COOH이고 B는 결합이다), 예를 들면, 17-카복시-헵타데카노일 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-(CO)-; 19-카복시-노나데카노일 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-(CO)-; 옥타데카노일 H<sub>3</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-(CO)-; 에이코사노일 H<sub>3</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-(CO)-.
- [0427] 카복실산 그룹은, 존재하는 경우, 본원에 상세된 바와 같은 생체등배전자체로 대체될 수 있다.
- [0428] 그룹 Z<sup>2</sup>
- [0429] Z<sup>2</sup>는 Ψ의 아미노산 성분의 측쇄에 Z<sup>1</sup>을 연결하는 임의의 스페이서이다. 가장 일반적으로, Z<sup>2</sup>는, 존재하는 경우, 하나의 말단에서 Y에 의해 그리고 다른 말단에서 X에 의해 결합된 스페이서이며, 여기서 Y는 질소, 산소 또는 황 원자일 수 있고, X는 결합이거나, 아실(-CO-), 설피닐(-S-), 설포닐(-SO<sub>2</sub>-)이거나, 부재한다. 따라서, Z<sup>2</sup>는 하기 화학식(---는 부착 지점을 나타낸다)의 스페이서일 수 있으며:
- [0430] 
$$\text{---} \left[ \text{Y}-\text{V}-\text{X} \right]_n \text{---}$$
- [0431] 여기서,
- [0432] Y는 -NH-, -NR-, -S 또는 -O일 수 있고, 여기서, R은 알킬, 보호 그룹일 수 있거나 스페이서의 다른 부분에 연결부를 형성할 수 있고, 나머지 원자는 Z<sup>1</sup>에 연결부를 형성하고;
- [0433] X는 결합, CO-, SO-, 또는 SO<sub>2</sub>-일 수 있고, 나머지 원자는 Ψ의 아미노산 성분의 측쇄에 연결부를 형성하고;
- [0434] V는 Y와 X를 연결하는 2가의 유기 모이어티이고;
- [0435] n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 수 있다. n이 2 이상인 경우, 각각의 Y, V, 및 X는 모든 다른 Y, V, 및 X와는 독립적이다.
- [0436] 따라서, Z<sup>2</sup>는 Y 및 X의 성질 및 Z<sup>1</sup> 상의 상응하는 연결 그룹 및 측쇄에 따라 아미드, 설피나미드, 설포아미드, 또는 에스테르 연결부에 의해 또는 아미노, 에테르, 또는 티오에테르 연결부에 의해 각 측면에 결합될 수 있다. n이 2 이상인 경우, 각각의 V는 또한 기재된 바와 같은 연결부에 의해 각각의 인접 V에 결합될 수 있다. 바람직하게는, 연결부는 아미드, 에스테르 또는 설포아미드, 가장 바람직하게는 아미드이다. 따라서, 몇몇 양태에서, 각각의 Y는 -NH 또는 -NR이고 각각의 X는 CO- 또는 SO<sub>2</sub>-이다. 가장 바람직하게는, -X-는 아실(-CO-)이다.
- [0437] 몇몇 양태에서, Z<sup>2</sup>는 화학식 -S<sub>A</sub>-, -S<sub>B</sub>-, -S<sub>A</sub>-S<sub>B</sub>- 또는 -S<sub>B</sub>-S<sub>A</sub>-의 스페이서이고, 여기서, S<sub>A</sub> 및 S<sub>B</sub>는 아래 정의된 바와 같다.

[0438] 몇몇 양태에서,  $Z^2$ 는  $-S_A-$  또는  $-S_B-S_A-$ 로부터 선택되며, 즉,  $[측쇄]-Z^2Z^1$ 는  $[측쇄]-S_A-Z^1$  또는  $[측쇄]-S_B-S_A-Z^1$ 이다.

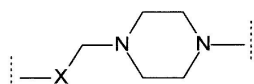
[0439] 그룹  $S_A$

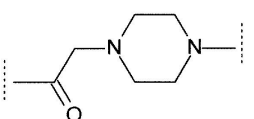
[0440]  $S_A$ 는 단일 아미노산 잔기 또는 아미노산 유도체의 잔기, 특히 C 말단에 카복시 모이어티 대신에 설피닐 또는 설포닐을 갖는 아미노산 유도체 잔기일 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 단일 아미노산 잔기는 N 말단에 질소 원자 대신에 산소 또는 황 원자를 가질 수 있다.

[0441]  $S_A$ 는 질소-함유 헤테로사이클일 수 있거나 이를 포함할 수 있으며, 상기 질소-함유 헤테로사이클은 하나의 말단에서 결합, 카복시, 설피닐, 또는 설포닐 그룹을 통해 그리고 다른 말단에서 환 질소 원자를 통해 친유성 그룹 내에서 결합된다. 예를 들면,  $S_A$ 는 피페라진 환을 포함할 수 있다.

[0442] 적합하게는,  $S_A$ 는 1 또는 2개의 질소 원자를 갖고 X 그룹으로 치환되는 5원 내지 8원 헤테로사이클이고, 여기서, X는 결합,  $CO-$ ,  $SO-$ , 또는  $SO_2-$ 이고, L은, 존재하는 경우,  $C_{1-4}$ 알킬렌이다(는 친유성 그룹 내의 부착 지점을 나타낸다).

[0443] 바람직하게는,  $S_A$ 는 1 또는 2개, 바람직하게는 2개의 질소 원자를 가지며  $-CH_2CO-$ ,  $-CH_2SO-$ , 또는  $-CH_2SO_2-$  그룹으로 치환된 6원 헤테로사이클이다.

[0444] 예를 들면,  $S_A$ 는  일 수 있다.

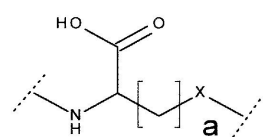
[0445] 예를 들면,  $S_A$ 는  일 수 있다(본원에서 피페라진-1-일-아세틸이라고 함).

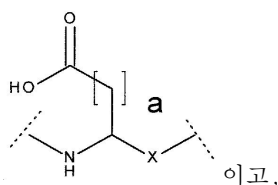
[0446] 바람직하게는,  $S_A$ 는 단일 아미노산 잔기 또는 피페라진-1-일-아세틸이다. 보다 바람직하게는  $S_A$ 는 단일 아미노산 잔기이다.

[0447] 몇몇 양태에서, 아미노산은  $\gamma$ -Glu,  $\alpha$ -Glu,  $\alpha$ -Asp,  $\beta$ -Asp, Ala,  $\beta$ -Ala(3-아미노프로판산), Dapa(2,3-디아미노프로판산), Dab(2,4-디아미노부탄산), 및 Gaba(4-아미노부탄산)로부터 선택될 수 있다. 하나 이상의 카복실산 또는 아미노 모이어티가 존재하는 경우, 연결은 경우에 따라 임의의 모이어티에 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 잔기 내에 결합되지 않은 임의의 카복실산 또는 아미노 잔기는 유리 상태, 즉, 유리 카복실산 또는 1차 아민으로서 존재할 수 있거나, 유도체화될 수 있다. 적합한 유도체화는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 카복실산 모이어티는  $S_A$  아미노산 잔기에 에스테르로서, 예를 들면, 메틸 에스테르로서 존재할 수 있다. 아미노 모이어티는 알킬화 아민, 예를 들면, 메틸화 아민으로서 존재할 수 있거나 아마이드 또는 카바메이트 모이어티로서 보호될 수 있다. 다른 적합한 아미노산은  $\beta$ -Ala(3-아미노프로판산) 및 Gaba(4-아미노부탄산) 및 유사한  $\omega$  아미노산을 포함한다.

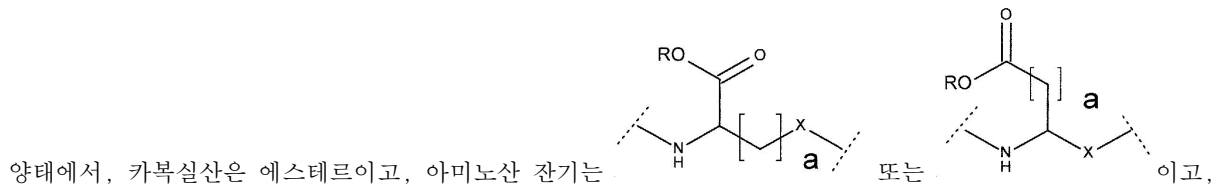
[0448] 아미노산은 D 또는 L, 또는 라세미 또는 거울상이성체풍부(enantioenriched) 혼합물일 수 있는 것으로 이해될 것이다. 몇몇 양태에서, 아미노산은 L-아미노산이다. 몇몇 양태에서, 아미노산은 D-아미노산이다.

[0449] 몇몇 바람직한 양태에서,  $S_A$ 는 카복실산 치환체를 가지며,  $\gamma$ -Glu,  $\alpha$ -Glu,  $\alpha$ -Asp 및  $\beta$ -Asp, 및 이들의 설피

닐 및 설포닐 유도체가 바람직하다. 따라서, 몇몇 양태에서, 아미노산 잔기는  또는



[0450] 여기서, -X-는 -CO-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, 바람직하게는 -CO-이고, a는 1 또는 2, 바람직하게는 2이다. 몇몇



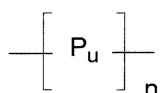
[0451] 여기서, -X-는 -CO-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, 바람직하게는 -CO-이고, a는 1 또는 2, 바람직하게는 2이며, R은 C<sub>1-4</sub>알킬 또는 C<sub>6</sub>아릴이다. 바람직하게는 R은 C<sub>1-4</sub>알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸, 보다 바람직하게는 에틸이다.

[0452] 카복실산을 갖는 바람직한 S<sub>A</sub> 그룹은 γ-Glu이다.

[0453] 바람직하게는, S<sub>A</sub>는 Dapa 또는 γ-Glu로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, S<sub>A</sub>는 γ-Glu이다.

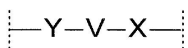
[0454] 그룹 S<sub>B</sub>

[0455] S<sub>B</sub>는 다음 화학식의 링커일 수 있으며:



[0456] 여기서, P<sub>u</sub>는 중합체성 단위이고 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 링커 S<sub>B</sub>의 하나의 말단은 -NH, -NR, -S 또는 -O이고, 여기서, R은 알킬, 보호 그룹일 수 있거나 중합체성 단위의 다른 부분에 연결부를 형성할 수 있는 반면; 다른 말단은 결합 또는 CO-, SO- 또는 SO<sub>2</sub>-이다. 따라서, 각각의 중합체성 단위 P<sub>u</sub>는 Y 및 X의 성질 및 Z<sup>1</sup>, S<sub>A</sub>, 및 Lys 상의 상응하는 연결 그룹에 따라 각 측면에 아마이드, 설펜아미드, 설펜아미드, 또는 에스테르 연결부에 의해 또는 아마노, 에테르, 또는 티오에테르 연결부에 의해 결합될 수 있다.

[0457] 몇몇 양태에서, 각각의 P<sub>u</sub>는 독립적으로 다음의 화학식의 단위일 수 있으며:



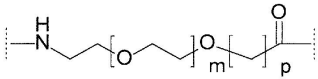
[0458] 여기서,

[0459] Y는 -NH, -NR, -S 또는 -O일 수 있고, 여기서, R은 알킬, 보호 그룹일 수 있거나 스페이서의 다른 부분에 연결부를 형성할 수 있고, 나머지 원자가는 Z<sup>1</sup>에 연결부를 형성하고;

[0460] X는 결합, CO-, SO-, 또는 SO<sub>2</sub>-일 수 있고, 나머지 원자가는 Ψ 측쇄에 연결부를 형성할 수 있으며;

[0461] V는 Y 및 X를 연결하는 2가 유기 모이어티이다.

[0462] 몇몇 양태에서, V는 천연 또는 비천연 아미노산의 α-탄소이고, 즉 V는 -CHR<sup>AA</sup>-이며, 여기서, R<sup>AA</sup>는 아미노산 측쇄이거나; 또는 V는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬렌이거나, 또는 V는 PEG 쇠로도 공지되어 있는, 일련의 에틸렌 글리콜의 하나 이상의 단위를 포함하는 쇠, 예를 들면, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-이고, 여기서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, p는 1, 2, 3, 4, 또는 5이며; X가 CO-인 경우, p는 바람직하게는 1, 3, 4, 또는 5이다. 임의의 알킬렌 치환체는 플루오로, 메틸, 하이드록시, 하이드록시메틸, 및 아마노를 포함한다.

- [0465] 바람직한  $P_U$  단위는 다음을 포함하며 이는 임의의 조합 또는 순서로 존재할 수 있다:
- [0466] (i). 단일 아미노산 잔기:  $P_U^i$ ;
- [0467] (ii). 디펩타이드 잔기:  $P_U^{ii}$ ; 및
- [0468] (iii). 아미노-(PEG)<sub>m</sub>-카복실산 잔기:  $P_U^{iii}$
- [0469] 예를 들면,  $S_B$ 는 각각의  $P_U^i$ ,  $P_U^{ii}$ , 및  $P_U^{iii}$  중의 하나 이상을 임의의 순서로 포함할 수 있거나,  $P_U^i$ ,  $P_U^{ii}$ , 및  $P_U^{iii}$  중의 하나 이상의 단위만을 포함할 수 있거나, 또는  $P_U^i$ 와  $P_U^{ii}$ ,  $P_U^i$ 와  $P_U^{iii}$ , 또는  $P_U^{ii}$ 와  $P_U^{iii}$ 로부터 선택된 하나 이상의 단위를 포함할 수 있다.
- [0470] (i).  $P_U^i$  단일 아미노산 잔기
- [0471] 각각의  $P_U^i$ 는 임의의 천연 또는 비천연 아미노산 잔기로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 예를 들면, Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α-Glu, γ-Glu, Asp, Ser, Thr, Dapa, Gaba, Aib, β-Ala, 5-아미노펜타노일, 6-아미노헥사노일, 7-아미노헵타노일, 8-아미노옥타노일, 9-아미노노나노일, 및 10-아미노데카노일로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는,  $P_U^i$  아미노산 잔기는 Gly, Ser, Ala, Thr, 및 Cys로부터, 보다 바람직하게는 Gly 및 Ser로부터 선택된다.
- [0472] 몇몇 양태에서,  $S_B$ 는  $-(P_U^i)_n$ -이고, 여기서, n은 1 내지 8, 보다 바람직하게는 5 내지 7, 가장 바람직하게는 6이다. 몇몇 바람직한 양태에서,  $S_B$ 는  $-(P_U^i)_n$ -이고, n은 6이고, 각각의  $P_U^i$ 는 Gly 또는 Ser로부터 독립적으로 선택되고, 바람직한 서열은 -Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Gly-이다.
- [0473] (ii).  $P_U^{ii}$  디펩타이드 잔기
- [0474] 각각의  $P_U^{ii}$ 는 아미드 연결부에 결합된 2개의 천연 또는 비천연 아미노산 잔기를 포함하는 임의의 디펩타이드 잔기로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 바람직한  $P_U^{ii}$  디펩타이드 잔기는 Gly-Gly, Gly-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala, Ala-Gly, 및 Ala-Ala, 보다 바람직하게는 Gly-Ser 및 Gly-Gly를 포함한다.
- [0475] 몇몇 양태에서,  $S_B$ 는  $-(P_U^{ii})_n$ -이고, 여기서, n은 2 내지 4, 보다 바람직하게는 3이며, 각각의  $P_U^{ii}$ 는 Gly-Ser 및 Gly-Gly로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 바람직한 양태에서  $S_B$ 는  $-(P_U^{ii})_n$ -이고, n은 3이며, 각각의  $P_U^{ii}$ 는 Gly-Ser 및 Gly-Gly로부터 독립적으로 선택되고, 바람직한 서열은 -(Gly-Ser)-(Gly-Ser)-(Gly-Gly)이다.
- [0476]  $P_U^i$  및  $P_U^{ii}$  내에 입체 중심을 갖는 아미노산은 라세미체, 거울상이성체 풍부 또는 거울상이성체 순수한 아미노산일 수 있다. 몇몇 양태에서, 상기 아미노산 또는 각각의 아미노산은 독립적으로 L-아미노산이다. 몇몇 양태에서, 상기 아미노산 또는 각각의 아미노산은 독립적으로 D-아미노산이다.
- [0477] (iii).  $P_U^{iii}$  아미노-(PEG)<sub>m</sub>-카복실산 잔기
- [0478] 각각의  $P_U^{iii}$ 은 독립적으로 다음 화학식의 잔기일 수 있으며:
- [0479] 
- [0480] 여기서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5, 바람직하게는 1 또는 2이고, p는 1, 3, 4, 또는 5, 바람직하게는 1이다.

[0481] 몇몇 양태에서,  $m$ 은 1이고  $p$ 는 1이며, 즉,  $P_U^{iii}$ 은 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(이는 {2-[2-아미노에톡시]에톡시}아세트산 및  $H_2N-PEG_3-COOH$ 로도 공지됨)의 잔기이다. 이 잔기를 본원에서는  $-PEG_3-$ 이라고 한다.

[0482] 다른 더 긴 PEG 쇠가 또한 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 11-아미노-3,6,9-트리옥사운데칸산(이는  $H_2N-PEG_4-COOH$  또는  $-PEG_4-$ 로도 공지됨)이 있다.

[0483] 몇몇 양태에서,  $S_B$ 는  $-(P_U^{iii})_n-$ 이고, 여기서,  $n$ 은 1 내지 3, 보다 바람직하게는 2이다.

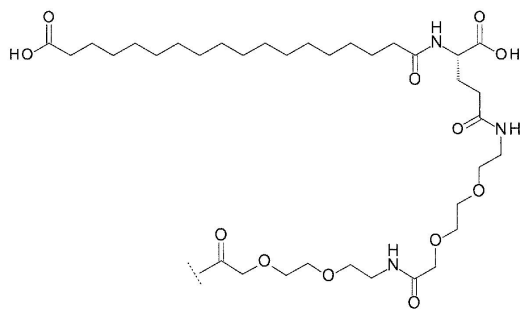
[0484] 가장 바람직하게는,  $S_B$ 는  $-PEG_3-PEG_3-$ 이다.

[0485] *바람직한 조합*

[0486] 상기 선택사항들이 독립적으로 조합되어 바람직한  $-Z^1$  및  $-Z^2-Z^1$  모이어티를 제공할 수 있음을 이해할 것이다.

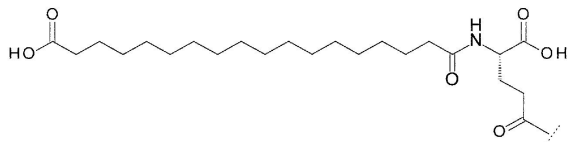
[0487] 몇몇 바람직한  $-Z^1$  및  $-Z^2-Z^1$  모이어티가 아래에 나타내어져 있다(각 경우에, ---은 썸의 아미노산 성분의 측쇄로의 부착 지점을 나타낸다):

[0488] (i) [17-카복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3



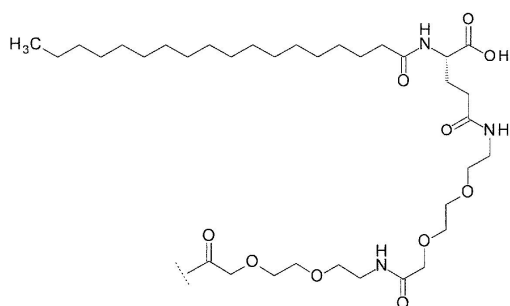
[0489]

[0490] (ii) [17-카복시-헵타데카노일]-이소Glu



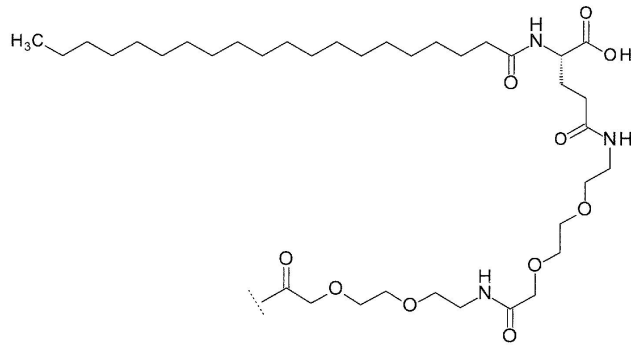
[0491]

[0492] (iii) 옥타데카노일-이소Glu-Peg3-Peg3



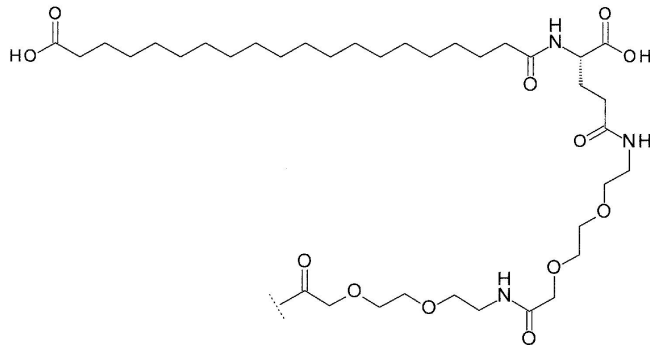
[0493]

[0494] (iv) 에이코사노일-이소Glu-Peg3-Peg3



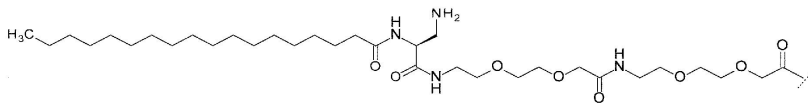
[0495]

[0496] (v) [19-카복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3



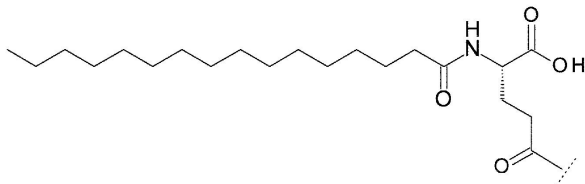
[0497]

[0498] (vi) 옥타데카노일-Dapa-Peg3-Peg3



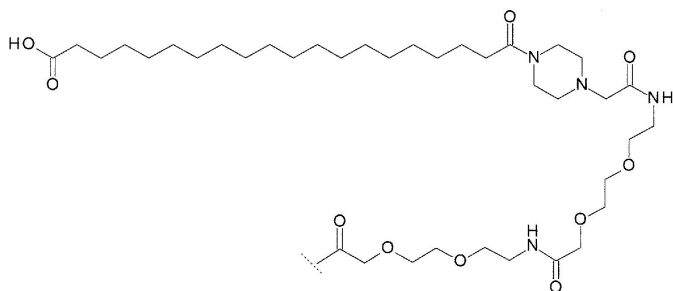
[0499]

[0500] (vii) 헥사데카노일-이소Glu



[0501]

[0502] (viii) (19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3



[0503]

[0504] 숙련가는 본 발명의 맥락에서 사용되는 화합물을 제조하는데 적합한 기술을 익히 알 것이다. 적합한 화학의 예에 대해, 예를 들면, 제WO 98/08871호, 제WO 00/55184호, 제WO 00/55119호, 문헌[Madsen et al. (*J. Med. Chem.* 2007, 50, 6126-32), and Knudsen et al. 2000 (*J. Med Chem.* 43, 1664-1669)]을 참고한다.

[0505] 임상적 유용성



- [0506] 본 발명의 맥락에서 사용되는 GIP 유사체 화합물은 비만, 진성 당뇨병(당뇨병), 비만-관련 장애 및 당뇨병-관련 장애를 포함하는 대사 질환에 대한 매력적인 치료 선택을 제공할 수 있다. 본 발명의 GIP 유사체 화합물은 GLP-1 수용체 효능제와 함께 (동일한 약제학적 제형의 일부로서 또는 별도의 제형으로서) 투여되는 경우 혈당 조절을 개선시키고 체중을 감소시키는데 특히 효과적일 수 있다.
- [0507] GLP-1 수용체 효능제로도 공지된 글루카곤-유사 펩타이드-1 수용체 효능제 또는 인크레틴 모방체는 GLP-1 수용체의 효능제이다. 설포닐우레아 또는 메글리티니드와 같은 노인 인슐린 분비촉진제를 능가하는 이점 중의 하나는 이들이 저혈당을 유발할 위험이 낮다는 것이다.
- [0508] GLP-1 효능제의 예는 엑세나티드(exenatide)(Byetta®/Bydureon®), 리라글루티드(Victoza®), 세마글루티드(semaglutide), 리시세나티드(lixisenatide)(Lyxumia®), 알비글루티드(albiglutide)(Tanzeum®) 및 타스포글루티드(Taspoglutide)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0509] 당뇨병은 인슐린 분비, 인슐린 작용 또는 둘 다의 결함으로부터 초래되는 고혈당증(hyperglycemia)을 특징으로 하는 대사 질환의 그룹을 포함한다. 당뇨병은 병인적 특징에 기초하여 1형 당뇨병, 2형 당뇨병 및 임신성 당뇨병으로 분류된다. 1형 당뇨병은 전체 당뇨병 사례의 5 내지 10%를 차지하며 이는 인슐린-분비성 췌장  $\beta$ -세포의 자가-면역 파괴에 의해 야기된다. 당뇨병의 급성 징후로는 과도한 뇨 생산이 포함되고, 이는 보상적 갈증 및 증가된 수분 섭취, 흐린 시야, 설명되지 않는 체중 감소, 무기력 및 에너지 대사의 변화를 초래한다. 그러나, 2형 당뇨병에서 증상은 흔히 심각하지 않거나 부재할 수 있다. 당뇨병의 만성 고혈당증은 장기간 손상, 기능장애 및 각종 기관, 주로 눈, 신장, 신경, 심장 및 혈관의 부전과 관련되어 있다.
- [0510] 2형 당뇨병은 당뇨병 사례의 90 내지 95%를 차지하며 이는 복잡한 대사 장애 세트의 결과이다. 그러나, 증상은 흔히 심각하지 않거나 부재할 수 있다. 2형 당뇨병은 진단학적 역치 미만의 혈장 포도당 수준을 유지하기에 불충분해지는 내인성 인슐린 생산의 결과이다.
- [0511] 임신성 당뇨병은 임신 동안 확인되는 임의의 정도의 포도당 불내성을 나타낸다.
- [0512] 전-당뇨병은 손상된 공복 혈당 및 손상된 포도당 불내성을 포함하고, 혈중 포도당 수준이 상승하지만 당뇨병에 대한 임상적 진단을 위해 확립된 수준 미만인 경우에 발생하는 상태를 나타낸다.
- [0513] 2형 당뇨병 및 전-당뇨병에 걸린 사람들의 많은 비율은 복부 비만(복부 내장 기관 주변의 과도한 지방 조직), 동맥경화성 이상지질혈증(동맥벽내 플라크 축적을 조장하는 고 트리글리세라이드, 저 HDL 콜레스테롤 및/또는 고 LDL 콜레스테롤을 포함하는 혈액 지방 장애), 상승된 혈압(고혈압), 전혈전 상태(예를 들면, 혈액 중의 고 피브리노겐 또는 플라스미노겐 활성인자 억제제-1) 및/또는 전염증 상태(예를 들면, 혈액 중의 상승된 C-반응성 단백질)를 포함하는 추가의 대사 위험 인자들의 높은 출현율(prevalence)로 인한 이환율 및 사망율 증가의 위험에 처해 있다.
- [0514] 역으로, 비만은 전-당뇨병, 2형 당뇨병, 및 예를 들면, 특정 유형의 암, 폐쇄성 수면 무호흡증 및 당뇨병 질환의 발병 증가의 위험을 제공한다. 이상지질혈증은 심혈관 질환의 증가된 위험과 관련된다. 고밀도 지단백질(HDL)은 혈장 HDL 농도와 죽상동맥경화성 질환의 위험 사이에 역 상관관계가 존재하므로 임상적으로 중요하다. 죽상동맥경화성 플라크 내에 저장된 콜레스테롤의 대부분은 LDL로부터 기원하므로 저밀도 지단백질(LDL)의 상승된 농도는 죽상동맥경화증과 밀접하게 관련된다. HDL/LDL 비는 죽상동맥경화증 및 특히 관상 죽상동맥경화증에 대한 임상적 위험 지표이다.
- [0515] 본 발명의 GIP 유사체는 체중 증가를 방지하고, 체중 감량을 촉진하며, 과체중을 감소시키거나, 병적 비만 뿐만 아니라 비만 관련 염증, 비만 관련 당뇨병 질환 및 비만 유도 수면 무호흡증을 포함하지만 이에 한정되지 않는 관련 질환 및 건강 상태를 포함하는 비만을 (예를 들면, 식욕, 급식, 음식 섭취, 칼로리 섭취 및/또는 에너지 소비 및 지질분해의 조절에 의해) 치료하기 위한 약제학적 제제로서 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 맥락에서 사용되는 GIP 유사체는 인슐린 내성, 포도당 불내성, 전-당뇨병, 증가된 공복 혈당, 2형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증(또는 이들 대사 위험 인자들의 조합), 죽상동맥경화증, 동맥경화증, 관상 심장 질환, 말초 동맥 질환 및 뇌졸중의 치료에 사용될 수 있다. 이들은 비만과 관련될 수 있는 모든 병태이다. 그러나, 본 발명의 맥락에서 사용되는 화합물의 효과는 전체적으로 또는 부분적으로 체중에 대한 효과를 통해 매개될 수 있거나, 이들은 과는 독립적일 수 있다.
- [0516] 따라서, 본 발명의 GIP 유사체는 인슐린 내성, 포도당 불내성, 증가된 공복 혈당, 전-당뇨병, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신성 당뇨병 고혈압, 이상지질혈증 또는 이들의 조합을 포함하는 본원에 기술되는 질환, 장애 또는



병태 중 임의의 것의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 당뇨병 관련 장애는 죽상동맥 경화증, 동맥경화증, 관상 심장 질환, 말초 동맥 질환 및 뇌졸중으로부터 선택되거나; 또는 동맥경화성 이상지질혈증, 혈액 지방 장애, 증가된 혈압, 고혈압, 전혈전 상태, 및 전염증 상태, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 병태와 관련된다. 특정 양태에서, 혈액 지방 장애는 고 트리글리세라이드, 저 HDL 콜레스테롤, 고 LDL 콜레스테롤, 동맥 벽내 플라크 축적, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 특정 양태에서, 전혈전 상태는 혈중 높은 피브리노겐 수준 및 혈중 높은 plasminogen 활성인자 억제제-1 수준으로부터 선택된다. 특정 양태에서, 전염증 상태는 혈중 증가된 C-반응성 단백질 수준이다. 특정 양태에서, 비만 관련 장애는 비만 관련 염증, 비만 관련 담낭 질환 및 비만 유도 수면 무호흡증으로부터 선택된다.

[0517] 본 발명의 GIP 유사체는 또한 증가된 골절 위험(risk of bone fractures)을 포함하는 당뇨병 관련 골다공증과 관련된 질환, 장애 또는 병태 중 임의의 것의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있다(Khazai N.B. et al, 2009, Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, vol. 16, no. 6, 435-445). 골절 위험의 증가는 골 무기질 밀도(bone mineral density)보다는 오히려 손상된 골질(bone quality)과 관련되는 것 같다. 적어도 부분적으로 고혈당증, 신경병증 및 비타민 D 부족증의 보다 높은 발병률로 인해 관련 메커니즘은 아직 완전히 이해되어 있지 않다(Takiishi T et al, 2010, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, vol. 39, no. 2, 419-446).

[0518] 몇몇 양태에서, 본 발명은 또한 본 발명의 GIP 유사체(예를 들면, GIP 효능제 화합물)를 임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 치료학적 키트를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명은 대상체에게 GIP 유사체를 전달하기 위한 본 발명의 GIP 유사체를 포함하는 장치를 제공한다.

[0519] 약제학적 조성물

[0520] 본 발명의 GIP 유사체(예를 들면, GIP 효능제 화합물), 또는 이의 염 또는 용매화물은 보관 또는 투여용으로 제조된 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있고, 이는 전형적으로 약제학적으로 허용되는 담체 중에 본 발명의 맥락에서 사용된 화합물, 또는 이의 염 또는 용매화물의 치료학적 유효량을 포함한다. 몇몇 양태에서, 약제학적 조성물은 주사 또는 주입에 의해 투여하기에 적합한 액체로서 제형화되거나, GIP 유사체의 서방출을 야기하도록 제형화된다.

[0521] 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량은, 예를 들면, 투여 경로, 치료되는 포유동물의 유형, 및 고려중인 특정 포유동물의 신체적 특성에 따라 좌우될 것이다. 이러한 양을 결정하기 위한 이들 인자 및 이들의 관계는 의학 분야의 숙련가에게 익히 공지되어 있다. 이러한 양 및 투여 방법은 최적 효능을 달성하도록 조정될 수 있고, 체중, 식이, 병행 의약 및 의학 분야의 숙련가에게 익히 공지되어 있는 다른 인자들과 같은 인자들에 따라 좌우될 수 있다. 사람용으로 가장 적절한 용량 크기 및 투약 섭생은 본 발명에 의해 수득된 결과에 의해 안내될 수 있으며, 적절하게 설계된 임상 시험에서 확인될 수 있다.

[0522] 유효량 및 치료 프로토콜은 실험실 동물에서 저 용량으로 출발한 후 효과를 모니터링하면서 용량을 증가시키고, 또한 투약 섭생을 전신적으로 변화시킴으로써 결정할 수 있다. 소정의 대상체에 대한 최적의 용량을 결정하는 경우 다수의 인자들이 임상적에 의해 고려될 수 있다. 이러한 고려사항은 숙련가에게 공지되어 있다. 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 표준 약제학적 담체 중 임의의 것을 포함한다. 치료학적 용도를 위한 약제학적으로 허용되는 담체는 약제 분야에 익히 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)]에 기재되어 있다. 예를 들면, 약산성 또는 생리학적인 pH의 멸균 염수 및 포스페이트-완충 염수를 사용할 수 있다. 적합한 pH 완충제는, 예를 들면, 포스페이트, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 말레이트, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS), N-트리스(하이드록시메틸)메틸-3-아미노프로판설폰산(TAPS), 중탄산암모늄, 디에탄올아민, 특정 양태에서 바람직한 완충제일 수 있는 히스티딘, 아르기닌, 라이신, 또는 아세테이트 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 당해 용어는 사람을 포함하는 동물에서 사용하기 위한 US 약전에 나열된 임의의 제제를 추가로 포함한다.

[0523] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 화합물의 염을 나타낸다. 염은 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 산 부가염 및 염기성 염을 포함한다. 산 부가염의 예는 하이드로클로라이드 염, 시트레이트 염 및 아세테이트 염을 포함한다. 염기성 염의 예는 양이온이 나트륨 및 칼륨과 같은 알칼리 금속, 칼슘과 같은 알칼리 토금속, 및 암모늄 이온  $N(R^3)_3(R^4)$ (여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$ -알케닐, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 나타낸다)으로부터 선택되는 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염의 또 다른 예는 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition. Ed. Alfonso R.

Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, U.S.A., 1985 및 더욱 최근의 판; and the Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology]에 기재되어 있다.

[0524] "치료"는 유리하거나 바람직한 임상적 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적을 위해, 유리하거나 바람직한 임상적 결과는, 검출 가능하거나 검출 불가능한지에 관계없이, 증상의 완화, 질환 정도의 축소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지체 또는 지연, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화, 및 차도(부분적이든 또는 전체적이든)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 투여받지 않은 경우에 예측된 생존과 비교하여 연장된 생존을 의미할 수 있다. "치료"는 장애의 병리의 발달을 예방하거나 변경시킬 의도로 수행되는 개입이다. 따라서, "치료"는 특정 양태에서 치료학적 치료 및 예방 또는 방지 조치 둘 다를 나타낸다. 치료를 필요로 하는 이들은, 장애가 예방되어야 하는 이들 및 이미 장애를 가진 이들을 포함한다. 치료는, 치료의 부재와 비교하는 경우 병리 또는 증상의 증가(예를 들면, 체중 증가, 고혈당증)를 저해하거나 감소시킴을 의미하며, 관련 병태의 완전한 중지를 내포하는 것을 반드시 의미하지는 않는다.

[0525] 본 발명의 약제학적 조성물은 단위 투여형 중에 존재할 수 있다. 이러한 형태에서, 당해 조성물은 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 분할된다. 단위 투여형은 패키징된 제제일 수 있으며, 당해 패키지는 이산량의 제제, 예를 들면, 패키징된 정제, 캡슐제, 및 바이알 또는 앰플 중의 산제를 함유한다. 단위 투여형은 또한 캡슐제, 사체제, 또는 정제 자체일 수 있거나, 이는 이들 패키징된 형태 중 적절한 수의 임의의 것일 수 있다. 이는, 예를 들면, 주사 펜(injection pen) 형태의 주사가 가능한 단일 투여형으로 제공될 수 있다. 조성물은 임의의 적합한 경로 및 투여 수단을 위해 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제는 경구, 직장, 비강 또는 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 피내, 및 경피를 포함함) 투여에 적합한 제형으로 사용되는 것들을 포함한다. 제형은 편리하게는 단위 투여형으로 제시될 수 있고 약제 분야에 익히 공지되어 있는 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 피하 또는 경피 투여 방식이 본원에 기술된 특정 화합물에 특히 적합할 수 있다.

[0526] 조합 요법

[0527] 특정 양태에서, 본 발명의 맥락에서 사용된 GIP 유사체는 당뇨병, 비만, 이상지질혈증 또는 고혈압의 치료를 위한 적어도 하나의 다른 제제와의 조합 요법의 일부로서 투여될 수 있다.

[0528] 이러한 경우, 적어도 2개의 활성제가 함께 또는 별도로, 및 동일한 약제학적 제형의 일부로서 또는 개별적인 제형으로서 제공될 수 있다. 따라서, 본 발명의 맥락에서 사용된 GIP 유사체(또는 이의 염 또는 용매화물)는 글루카곤-유사 펩타이드 수용체 1 효능제, 메트포르민, 설폰닐우레아, 글리니드, DPP-IV 저해제, 글리타존 또는 인슐린을 포함하지만 이에 한정되지 않는 항당뇨병제와 함께 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 당해 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물은 적당한 혈당 조절을 달성하기 위해, 인슐린, DPP-IV 저해제, 설폰닐우레아 또는 메트포르민, 특히 설폰닐우레아 또는 메트포르민과 함께 사용된다. 특정의 바람직한 양태에서, 당해 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물은 적당한 혈당 조절을 달성하기 위해 인슐린 또는 인슐린 유사체와 함께 사용된다. 인슐린 유사체의 예는 Lantus®, NovoRapid®, Humalog®, NovoMix®, Actraphane HM®, Levemir® 및 Apidra®를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0529] 특정 양태에서, GIP 유사체 또는 이의 염 또는 용매화물은 글루카곤-유사 펩타이드 수용체 1 효능제, 펩타이드 YY 또는 이의 유사체, 칸나비노이드 수용체 1 길항제, 리파제 저해제, 멜라노코르틴 수용체 4 효능제 또는 멜라닌 농축 호르몬 수용체 1 길항제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 항-비만제와 함께 추가로 사용될 수 있다.

[0530] 특정 양태에서, GIP 유사체 또는 이의 염 또는 용매화물은 안지오텐신-전환 효소 저해제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이노제, 베타-차단제 또는 칼슘 채널 차단제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 항-고혈압제와 함께 사용될 수 있다.

[0531] 특정 양태에서, GIP 유사체 또는 이의 염은 스타틴, 피브레이트, 니아신 및/또는 콜레스테롤 흡수 저해제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 항-이상지질혈증제와 함께 사용될 수 있다.

[0532] 본 발명의 화합물의 합성

[0533] 핵산 분자는 화학식 I 내지 III의 아미노산 서열 또는 이의 전구체를 암호화할 수 있다. 암호화된 아미노산 서열은 본 발명의 화합물의 전구체로서 간주될 수 있다.

[0534] 전형적으로, 이러한 핵산 서열은 발현 작제물로서 제공될 것이며, 여기서, 암호화 핵산은 이의 발현을 지시하는

적절한 제어 서열과 기능적으로 연결되어 있다. 발현 작제물은 아미노산 전구체를 발현(및 또한 임의로 분비)할 수 있는 숙주 세포의 맥락에서 또는 세포-비함유 발현 시스템으로 제공될 수 있다.

[0535] 본 발명은 본 발명의 GIP 유사체의 제조방법을 제공하며, 상기 방법은 GIP 유사체의 아미노산 전구체를 발현시키고 상기 전구체를 변형시켜 GIP 유사체를 제공함을 포함한다. 상기 변형은 친유성 모이어티를 도입하기 위한 위치 17에 존재하는 Lys, Arg 또는 Cys 잔기의 화학적 변형, (예를 들면, 비-천연 발생 아미노산 잔기를 도입하기 위한) N-말단 또는 C-말단의 변형 및/또는 분자 내의 임의의 다른 아미노산 측쇄의 변형을 포함할 수 있다.

[0536] 본 발명의 화합물은 또한 표준 펩타이드 합성 방법에 의해, 예를 들면, 표준 고체-상 또는 액체-상 방법에 의해, 단계별로 또는 단편 어셈블리, 및 최종 펩타이드 화합물 생성물의 단리 및 정제에 의해, 또는 재조합 및 합성 방법의 임의의 조합에 의해 제조될 수 있다.

[0537] 본 발명의 펩타이드 화합물은 고체-상 또는 액체-상 펩타이드 합성 수단에 의해 합성하는 것이 바람직할 수 있다. 이와 관련하여, 제WO 98/11125호 또는 특허 문헌[Fields, G.B. et al., "Principles and Practice of Solid-Phase Peptide Synthesis"; Synthetic Peptides, Gregory A. Grant (ed.), Oxford University Press (2nd edition, 2002)] 및 본원의 합성 실시예를 참고할 수 있다.

#### [0538] 실시예

[0539] 하기 실시예는 본 발명의 특정 양태를 입증한다. 그러나, 이들 실시예는, 이들이 본 발명의 조건 및 범위에 대해 전체적으로 정의되는 것을 의도하거나 주장하는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 실시예는 달리 상세히 설명하지 않는 한 당업계의 숙련가에게 익히 공지되어 있고 통상적인 표준 기술을 사용하여 수행하였다. 하기 실시예는 예시의 목적으로만 제시되며, 임의의 방식으로 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0540] 신호전달 선택성을 나타내는 GIP 유사체, 및 이들 화합물을 스크리닝하는 방법이 개시되어 있다. 신호전달 선택성은, 예를 들면, 우선적인 경로 활성화 또는 우선적인 경로 저해 또는 이들 둘 다일 수 있다. 단독으로 또는 GLP-1 효능제와 함께 투여되는 유사체는, 비만, 병적 비만, 비만 관련 염증, 비만 관련 담낭 질환, 비만 유도 수면 무호흡증, 대사 증후군, 전-당뇨병, 인슐린 내성, 포도당 불내성, 2형 당뇨병, 1형 당뇨병, 고혈압, 동맥경화성 이상지질혈증, 죽상동맥경화증, 동맥경화증, 관상 심장 질환, 말초 동맥 질환, 및 뇌졸중 또는 미세혈관 질환을 포함하지만 이에 한정되지 않는 과체중에 의해 야기되거나 이러한 과체중을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다.

[0541] 본 발명의 몇몇 양태가 예시적인 방식으로 기술되었지만, 본 발명은 본 발명의 취지로부터 벗어나 있거나 청구 범위의 범위를 넘어서지 않으면서 당업계의 숙련가의 영역 내에 있는 다수의 등가물 또는 대안의 해결책을 사용하여, 다수의 상이한 변형, 변화 및 적응으로 실시할 수 있음이 자명할 것이다.

[0542] 본원에 언급된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 공보, 특허 또는 특허 출원이 이의 전문을 참고로 포함하는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 나타낸 경우와 동일한 정도로 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0543] 본 발명에서 사용되는 방법은 달리 명백하게 나타내는 경우를 제외하고는 아래에 기술된다.

#### [0544] 실시예 1

#### [0545] 아실화 GIP 유사체의 일반적인 합성

[0546] 표준 Fmoc 화학을 사용하여 CEM 리버티 펩타이드 합성기(CEM Liberty Peptide Synthesizer)에서 고체 상(solid phase) 펩타이드 합성을 수행하였다. TentaGel S Ram 수지(1g; 0.25mmol/g)을 사용 전에 NMP(10ml) 중에서 팽윤시키고, DCM 및 NMP를 사용하여 튜브와 반응 용기 사이를 이동시켰다.

#### [0547] 커플링

[0548] DMF/DCM(2:1; 0.2M; 5ml) 중 Fmoc-아미노산을 CEM 디스커버 초음파 유닛 내의 수지에 HATU/DMF 또는 COMU/DMF(0.5M; 2ml) 및 DIPEA-DMF/DCM(2:1)(2.0M; 1ml)과 함께 첨가하였다. 커플링 혼합물을 통해 질소를 버블링하면서 상기 혼합물을 75℃로 5분 동안 가열하였다. 이어서, 상기 수지를 DMF(4×10ml)로 세척하였다.

#### [0549] 탈보호

[0550] 초기 탈보호를 위해 상기 수지에 피페리딘/DMF(20%; 10ml)를 첨가하고 상기 혼합물을 초음파(30초; 40℃)로 가열하였다. 상기 반응 용기를 배수하고, 피페리딘/NMP의 제2 부분(20%; 10ml)을 첨가하고 다시 가열(75℃; 3

분)하였다. 이어서, 상기 수지를 DMF(6×10ml)로 세척하였다.

- [0551] 측쇄 아실화
- [0552] Fmoc-Lys(ivDde)-OH 또는 대안으로는 각각의 측쇄 보호 그룹을 가진 다른 아미노산을 아실화 위치에 도입하였다. 이어서, 펩타이드 주쇄의 N-말단을, Boc2O를 사용하거나 대안으로는 Boc-보호된 아미노산을 마지막 커플링에서 사용함으로써 Boc-보호하였다. 펩타이드를 여전히 수지에 부착한 채로, 각각의 측쇄 보호 그룹을 NMP 중의 새롭게 제조된 하이드라진 수화물(2 내지 4%)을 2×15분 동안 사용하여 선택적으로 개열(cleave)시켰다. 보호되지 않은 라이신 측쇄를 Fmoc-Glu-OtBu 또는 다른 스페이서 아미노산과 먼저 커플링시켰고, 이를 피페리딘으로 탈보호하고, 상기한 바와 같이 펩타이드 커플링 방법을 이용하여 친유성 모이어티로 아실화하였다.
- [0553] 사용되는 약어는 다음과 같다:
- [0554] COMU: 1-[(1-(시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)-디메틸아미노-모르폴리노메틸렌)]메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트
- [0555] ivDde: 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)3-메틸-부틸
- [0556] Dde: 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)-에틸
- [0557] DCM: 디클로로메탄
- [0558] DMF: N,N-디메틸포름아미드
- [0559] DIPEA: 디이소프로필에틸아민
- [0560] EtOH: 에탄올
- [0561] Et<sub>2</sub>O: 디에틸 에테르
- [0562] HATU: N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N- 메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드
- [0563] MeCN: 아세토니트릴
- [0564] NMP: N-메틸피롤리돈
- [0565] TFA: 트리플루오로아세트산
- [0566] TIS: 트라이소프로필실란
- [0567] 개열
- [0568] 수지를 EtOH(3×10ml) 및 Et<sub>2</sub>O(3×10ml)로 세척하고 실온(r.t.)에서 항량(constant weight)으로 되도록 건조시켰다. TFA/TIS/물(95/2.5/2.5; 40ml, 2h; r.t.)로의 처리에 의해 상기 수지로부터 조 펩타이드를 개열시켰다. 대부분의 TFA를 감압하에 제거하고 상기 조 펩타이드를 침전시키고 디에틸에테르로 3회 세척하고 실온에서 항량으로 되도록 건조시켰다.
- [0569] 조 펩타이드의 HPLC 정제
- [0570] 조 펩타이드를 C-18 컬럼(5cm; 10 $\mu$ m) 및 분획 수집기가 장착된 PerSeptive Biosystems VISION 워크스테이션을 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 90% 초과로 되도록 정제하고, 완충제 A(0.1% TFA, aq.) 및 완충제 B(0.1% TFA, 90% MeCN, aq.)의 농도구배를 사용하여 35ml/분으로 실행시켰다. 분획을 분석용 HPLC 및 MS로 분석하고 관련 분획을 혼주(pooling)시키고 동결건조시켰다. 최종 생성물을 HPLC 및 MS에 의해 특성확인하였다.
- [0571] 합성된 화합물이 표 1에 나타내어져 있다.

표 1

화합물 번호	서열
1	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K(헥사데카노일-이소 Glu)- HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
2	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELD-K(헥사데카노일-이소 Glu)- IHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
3	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K(헥사데카노일-이소 Glu)- HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
4	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-K([19- 카복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-NH <sub>2</sub>
5	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS- K(헥사데카노일-이소 Glu)-NH <sub>2</sub>
6	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQ-K(헥사데카노일-이소 Glu)- NH <sub>2</sub>
7	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIHQQDFVNWLLAQKG-K(헥사데카노일-이소 Glu)- NH <sub>2</sub>
8	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3- Peg3)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
9	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3- Peg3)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
10	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3- Peg3)-AAQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
11	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3- Peg3)-AAKEFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
12	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3- Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
13	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEKIAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-K([19- 카복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-NH <sub>2</sub>
14	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEKIAQRAFVEWLLAQ-K([19-카복시- 노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-NH <sub>2</sub>
15	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3- Peg3)-AAQDFVNWLLAGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
16	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDKIAAQDFVNWLLAGPSSGAPPPS-K([19-카복시- 노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-NH <sub>2</sub>
17	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3- Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
18	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3- Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
19	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-[(피페라진-1-일)- 아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
20	H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K([19-카복시-노나데카노일]-[(피페라진-1-일)- 아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>

[0572]



21	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
22	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
23	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDKIAQRAFIWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-NH <sub>2</sub>
24	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDKIAQKEFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-NH <sub>2</sub>
25	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-NH <sub>2</sub>
26	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-NH <sub>2</sub>
27	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-NH <sub>2</sub>
28	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDKIAQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-NH <sub>2</sub>
29	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AAQAFVNWLLAGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
30	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFVNWLLAAGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
31	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFINWLLAGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
32	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
33	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
34	H-Y-Aib-EGTFISDYIELD-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-IAQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
35	H-Y-Aib-EGTFISDYIS-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-ELDKIAQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
36	H-Y-DAla-EGTFISDYIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
37	H-Y-DAla-EGTFISDYIELDKIAAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-NH <sub>2</sub>
38	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
39	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AAQDFINWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
40	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
41	H-Y-Aib-EGTFISDYIELDK-K((19-카복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>

[0573]

[0574]

#### 화합물 9번의 합성

[0575]

표준 Fmoc 화학을 사용하여 CEM 리버티 펩타이드 합성기 상에서 고체 상 펩타이드 합성을 수행하였다. TentaGel S Ram S 수지(1.05g; 0.23mmol/g)를 사용 전에 DMF(10ml) 중에서 팽윤시키고 DCM 및 DMF를 사용하여 튜브와 반응 용기 사이를 이동시켰다.

[0576]

#### 커플링

[0577]

DMF/DCM(2:1; 0.2M; 5ml) 중 Fmoc-아미노산을 CEM 디스커버 초음파 유닛 내의 수지에 COMU/DMF(0.5M; 2ml) 및 DIPEA-DMF/DCM(2:1)(2.0M; 1ml)과 함께 첨가하였다. 커플링 혼합물을 통해 질소를 버블링하면서 상기 혼합물을 75℃로 5분 동안 가열하였다. 이어서, 상기 수지를 DMF(4×10ml)로 세척하였다. Fmoc-Tyr(OtBu)-Ser(Psi Me, Me)-OH 슈도폴리온을 C-말단으로부터 계수하여 29번째 및 30번째 아미노산에 대해 사용하였다. Lys17을 직 각 커플링을 위해 Fmoc-Lys(Dde)-OH로서 혼입하였다. 처음 9개의 아미노산 및 24번 아미노산(C-말단으로부터 계수)은 2배 커플링되었으며, 이는 구성 블록이 탈보호 전에 2배 커플링되었음을 의미한다. Boc-Tyr(tBu)-OH는 N-말단에서 최종 구성 블록으로서 혼입하였다.

[0578]

#### 탈보호

- [0579] 초기 탈보호를 위해 수지에 피페리딘/DMF(20%; 10ml)를 첨가하고 상기 혼합물을 초음파(30초; 40℃)로 가열하였다. 상기 반응 용기를 배수하고, 피페리딘/DMF의 제2 부분(20%; 10ml)을 첨가하고 다시 가열(75℃; 3분)하였다. 이어서, 상기 수지를 DMF(6×10ml)로 세척하였다.
- [0580] **측쇄 아실화**
- [0581] 펩타이드를 여전히 수지에 부착한 채로, 각각의 측쇄 보호 그룹을 NMP 중의 새롭게 제조된 하이드라진 수화물(2 내지 4%)을 2×15분 동안 사용하여 선택적으로 개열시켰다. 표준 커플링 및 상기 설명된 탈보호 조건을 이용하여 보호되지 않은 라이신 측쇄를 Fmoc-Glu-OtBu 및 2개의 Peg3 구성블록과 먼저 커플링시켰다. 마지막으로 표준 커플링 조건을 이용하여 친유성 모이어티를 19-카복시-노나데칸산 모노 3급 부틸 에스테르로서 혼입하였다.
- [0582] **개열**
- [0583] 수지를 EtOH(3×10ml) 및 Et<sub>2</sub>O(3×10ml)로 세척하고 실온(r.t.)에서 향량으로 되도록 건조시켰다. TFA/TIS/H<sub>2</sub>O(95/2.5/2.5; 60ml, 2h; r.t.)로의 처리에 의해 상기 수지로부터 조 펩타이드를 개열시켰다. 대부분의 TFA를 감압하에 제거하고 상기 조 펩타이드를 침전시키고 디에틸에테르로 3회 세척하고 실온에서 향량으로 되도록 건조시켰다.
- [0584] **조 펩타이드의 HPLC 정제**
- [0585] Gemini NX 5μ C-18 110A, 10×250mm 컬럼이 장착된 Gilson GX281 분획 수집기를 갖는 Gilson 331 펌프를 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 30%로부터 먼저 정제하고, 완충제 A(0.1% TFA, aq.) 및 완충제 B(0.1% TFA, 90% MeCN, aq.)의 농도구배를 사용하여 47ml/분으로 실행시켰다. 분획을 분석용 HPLC 및 MS로 분석하고 관련 분획을 혼주시키고 동결건조시켰다. 2차 정제를 동일한 방법으로 수행하여 HPLC 및 MS로 특성화하여 96% 순도(53mg)로 생성물을 수득하였다. 단일동위원소 질량 계산치 = 5025.54 실측치 5025.72.
- [0586] **실시예 2**
- [0587] **사람 GIP 수용체(GIP R) 활성 검증**
- [0588] 본 발명의 펩타이드 접합체의 *시험관내* 효과는 본 발명에서 요약한 바와 같이 지침에 따라 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer)로부터의 AlphaScreen® cAMP 키트를 사용하여, GIP 또는 이의 유사체에 의한 각각의 수용체의 자극 후 cAMP의 도입을 측정함으로써 평가하였다. 간략하게, 사람 GIP R을 발현하는 HEK293 세포(사람 GIP R에 대한 cDNA의 형질감염 및 안정한 클론의 선택을 통해 생성된 안정한 세포주)를 0.01% 폴리-L-라이신이 피복된 96-웰 미세역가 플레이트에 30,000개 세포/웰로 시딩하고, 200μl의 성장 배지(DMEM, 10% FCS, 페니실린(100IU/ml), 스트렙토마이신(100μg/ml)) 중의 배양물에서 1일 동안 성장시켰다. 분석 당일에, 성장 배지를 제거하고 세포를 150μl의 타이로드(Tyrod) 완충제[타이로드 염(9.6g/l), 10mM HEPES, pH 7.4]로 1회 세척하였다. 이어서, 증가하는 농도의 대조군 및 시험 화합물을 함유하는 100μl의 검정 완충제(0.1% W/V 알칼리-처리된 카제인 및 티로이드 완충제 중의 100 μM IBMX)에서 세포를 37℃에서 15분 동안 항온배양하였다. 상기 검정 완충제를 제거하고 세포를 웰당 80μl의 용해 완충제(0.1% w/v BSA, 5mM HEPES, 0.3% v/v Tween-20)에서 용해시켰다. 각각의 웰로부터 10μl의 용해된 세포를 384-웰 플레이트로 이동시키고 15μl의 비드-믹스(검정 완충제 중의 1 단위/15μl의 항-cAMP 수용체 비드(Acceptor Bead), 1 단위/15μl의 공여체 비드(Donor Bead), 및 1 단위/15μl의 비오틴화된 cAMP)와 혼합하였다. 플레이트를 혼합하고 실온에서 암흑에서 1시간 동안 항온배양한 후 Envision™ 플레이트 판독기(Perkin-Elmer)를 사용하여 측정하였다. 0.1%(v/v) DMSO를 함유하는 KRBH 완충제에서 작성된 cAMP 표준 곡선을 이용하여 상기 결과들을 cAMP 농도로 변환시켰다. 얻어진 cAMP 곡선을 로그(시험 화합물 농도)에 대한 절대 cAMP 농도(nM)로서 플롯팅하고 곡선 맞춤 프로그램 XLfit를 이용하여 분석하였다.
- [0589] 수용체에 대한 각각의 시험 화합물의 효력 및 효능제 활성 둘 다를 설명하기 위해 계산된 파라미터들은, EC<sub>50</sub>, 시험 화합물의 효력을 반영하는 cAMP의 최대 상승 수준의 절반을 초래하는 농도였다. 결과가 표 2에 요약되어 있다.

표 2

대조군 펩타이드와 비교한 GIP-R 에 대한 화합물의 EC<sub>50</sub> 평균 값.

화합물	cAMP 의 hGIP-R 수준 (nM)
hGIP	0.003
1	0.008
2	0.013
3	0.014
4	0.013
5	0.014
6	0.032
7	0.018
8	0.009
9	0.008
10	0.007
11	0.009
12	0.009
13	0.014
14	0.024
15	0.012
16	0.016
17	0.007
18	0.006
19	0.006
20	0.007
21	0.007
22	0.005
23	0.010
24	0.008
25	0.032
26	0.017
27	0.013
28	0.007
29	0.014
30	0.009
31	0.012
32	0.020
33	0.014
34	0.011
35	0.008
36	0.006
37	0.016
38	0.001
39	0.007
40	0.010
41	0.014

[0590]

[0591]

실시예 3

[0592]

사람 GIP 수용체(GIP R) 및 사람 GLP-1 수용체(GLP-1R)에서의 활성 검정

[0593]

펩타이드 접합체의 시험관내 효과는 지침에 따라 퍼킨-엘머로부터의 AlphaSceen® cAMP 키트를 사용하여, 각각의 수용체의 자극 후 cAMP의 도입을 측정함으로써 평가하였다. 간략하게, GIP R 또는 GLP-1R을 발현하는 HEK293 세포(해당 수용체에 대한 cDNA를 함유하는 발현 벡터의 형질감염 및 안정한 클론의 선택을 통해 생성된 안정한 세포주)를 0.01% 폴리-L-라이신이 피복된 96-웰 미세역가 플레이트에 30,000개 세포/웰로 시딩하고, 200  $\mu$ l의 성장 배지(DMEM, 10% FCS, 페니실린(100IU/ml), 스트렙토마이신(100 $\mu$ g/ml)) 중의 배양물에서 1일 동안 성장시켰다. 분석 당일에, 성장 배지를 제거하고 세포를 150 $\mu$ l의 타이로드 완충제[타이로드 염(9.6g/ℓ), 10mM HEPES, pH 7.4]로 1회 세척하였다. 이어서, 증가하는 농도의 대조군 및 시험 화합물을 함유하는 100 $\mu$ l의 검정 완충제(0.05% W/V 알칼리-처리된 카제인 및 티로이드 완충제 중의 100  $\mu$ M IBMX)에서 세포를 37℃에서 15분 동안 항온배양하였다. 상기 검정 완충제를 제거하고 세포를 웰당 80 $\mu$ l의 용해 완충제(0.1% w/v BSA, 5mM HEPES, 0.3% v/v Tween-20)에서 용해시켰다. 각각의 웰로부터 10 $\mu$ l의 용해된 세포를 384-웰 플레이트로 이동시키고 15  $\mu$ l의 비드-믹스(검정 완충제 중의 1 단위/15 $\mu$ l의 항-cAMP 수용체 비드, 1 단위/15 $\mu$ l의 공여체 비드, 및 1 단위/15 $\mu$ l의 비오틴화 cAMP)와 혼합하였다. 플레이트를 혼합하고 실온에서 암흑에서 1시간 동안 항온배양한 후



Envision™ 플레이트 판독기(Perkin-Elmer)를 사용하여 측정하였다.

[0594] cAMP 반응을 양성 및 음성 대조군(각각 기준 효능제(0.1nM 사람 GIP 또는 1nM 엑센딘-4) 및 검정 완충제)에 대해 정규화하여 곡선 맞춤을 위해 4 파라미터 로지스틱(4 parameter logistic)(4PL) 비선형 회귀 모델을 사용하여 농도 반응 곡선으로부터 EC50 및 최대 반응을 계산하였다.

[0595] 시험 효능제 화합물의 효능을 반영하는, cAMP의 최대 상승 수준의 절반을 초래하는 농도인 EC50이 표 2a에 요약되어 있다.

[0596] [표 2a]

대조군 펩타이드와 비교한 화합물의 EC<sub>50</sub> 평균 값.  
NT = 시험되지 않음, NA = 활성 없음

화합물	EC50 hGIP R (nM)	EC50 hGLP1 R (nM)
엑센딘-4	NT	0,004
hGIP	NT	>100
1	0,003	NA
2	0,008	NT
3	0,014	NA
4	0,014	NT
5	0,014	NT
6	0,014	NT
7	0,032	NA
8	0,019	>10
9	0,009	>3
10	0,008	>10
11	0,008	>3
12	0,009	>3
13	0,008	>10
14	0,014	>10
15	0,024	>100
16	0,012	>10
17	0,016	>3
18	0,007	>3
19	0,005	>3
20	0,006	>3
21	0,006	>3
22	0,007	>10
23	0,005	>10
24	0,010	>10
25	0,008	>100
26	0,032	>10
27	0,017	>10
28	0,013	>3
29	0,007	>100
30	0,014	>10
31	0,009	>100
32	0,012	>100
33	0,020	>10
34	0,017	>10
35	0,011	>3

[0597]

36	0,006	>10
37	0,006	>10
38	0,017	>100
39	0,001	>100
40	0,007	>10
41	0,010	>10

[0598]

[0599] 실시예 4

[0600] 마우스에서의 선택된 화합물의 약동학

[0601] 방법

[0602] C57BL/6J 마우스(대략 25g의 체중을 갖는 수컷)에게 시험할 펩타이드의 단일 피하(s.c.) 농축괴(bolus) 또는 단일 정맥내(i.v.) 농축괴를 제공하였다.

[0603] 선택된 화합물의 피하 투여(50, 100 또는 200nmol/kg) 후, 혈액 샘플을 투약후 96시간까지 8개 시점에서 채취하였다. 선택된 화합물의 정맥내 투여(50, 100 또는 200nmol/kg) 후, 혈액 샘플을 투약후 72시간까지 8개 시점에서 채취하였다. 혈액 샘플은 설하 채혈로 채취하였다. 투약 비히클은 만니톨을 함유하는 포스페이트 완충제(pH 7.5)이었다.

[0604] 각각의 샘플링 시점에서, 2마리의 마우스로부터 샘플을 채취하였고, 즉, 각각의 화합물 및 각각의 투여 경로에 대해 16마리의 마우스가 포함되었다. 혈액 샘플링 직후에 마우스를 경추 과열(cervical dislocation)에 의해 희생시켰다. 혈장 샘플을 고체 상 추출(SPE) 또는 단백질을 침전 후 액체 크로마토그래피 질량 분광법(LCMS/MS)에 의해 분석하였다. Phoenix WinNonlin 6.3에서의 비-구획적 접근법을 이용한 약동학적 파라미터의 계산을 위해 평균 혈장 농도를 사용하였다. 혈장 말단 제거 반감기( $T_{1/2}$ )는  $\ln(2)/\lambda_z$ 로서 측정하였고, 여기서,  $\lambda_z$ 는 종료 기간 동안 시간 프로파일에 대한 로그 농도의 로그 선형 회귀의 기울기 크기이다. 생체 이용률은  $AUC_{inf}(s.c.)/AUC_{inf}(i.v.) \times 100$ 으로서 결정하였고, 여기서,  $AUC_{inf}$ 는 무한대로 추론된 혈장 농도 - 시간 곡선 아래 면적( $AUC_{inf} = AUC_{last} + C_{last}/\lambda_z$ , 여기서,  $C_{last}$ 는 마지막으로 관찰된 혈장 농도)이다.  $T_{max}$ 는 최대 혈장 농도가 관찰되었던 투약후 시간이다. 결과는 표 3에 요약되어 있다.

표 3

선택된 화합물의 피하 및 정맥내 투여 후 마우스에서의 말단 제거 반감기(h) 및 생체이용율

화합물	$T_{1/2}$ (h.)		$T_{max}$ (h.)	생체이용율
	정맥내	피하	피하	피하
hGIP	0.1	-	-	-
10	16.9	21.1	4	100% <sup>*^</sup>
12	14.7	16.8	8	77% <sup>^</sup>
15	19.2	16.7	8	87%
16	23.3	23.6	8	81%
13	14.4	13.7	8	75%
16	19.2	16.7	8	88%
17	16.3	19.9	8	56%
18	17.6	15.1	4	78%
21	24.8	21.0	8	67%
33	21.7	18.7	8	78%
35	14.5	14.5	4	73%
41	17.6	16.5	8	70%

\*: 생체이용율은 100%를 상한으로 하였다.

<sup>^</sup>: 반복된 시험에서 화합물 10의 생체이용율은 77%이었고 화합물 12의 생체이용율은 98%이었다.

[0605]

[0606] 실시예 5

[0607] 정상 마우스에서의 OGTT(경구 포도당 부하 시험)

[0608] 수컷 C57BL/6J 마우스(샤를 리버(Charles River), 프랑스)를 정상의 사료(알트로민 1324(Altromin 1324), 브로 가르덴 에이/에스(Brogaarden A/S), 겐토프트(Gentofte), 덴마크) 및 pH ~3.6까지 시트르산을 첨가한 가정용 품질의 물에서 유지시켰다. 동물을 광, 온도, 및 습도 조절된 실내(12:12h 명-암 주기, 0.600 내지 18.00시간에서 조명; 21±1°C; 50 내지 80%의 상대 습도)에 n = 3의 그룹으로 수용하였다. 10 내지 12주령의 마우스를 OGTT 전에 5시간 동안 공복시켰다. GIP 수용체 효능제(3 및 300nmol/kg), GLP-1 유사체 리라글루티드(10nmol/kg) 및 비히클을 포도당의 경구 위관급식(t = 0분; 2g/kg; 5mL/kg) 4시간 전에 피하 투여하였다. 꼬리 정맥 혈액을 t = 0(포도당 투여 전), 15, 30, 60, 및 120분째에 혈중 포도당의 측정을 위해 샘플링하였다.

2가지 실험으로부터의 결과(혈중 포도당 수준 및 혈중 포도당 곡선하 면적(AUC). 데이터는 평균±SEM이다; n = 6)는 도 1(a 내지 d) 및 도 2(a 내지 e)에 나타내어져 있다.

[0609] 그래프 패드 프리즘(Graph Pad Prism) 버전 5를 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 혈중 포도당 AUC를 일원 ANOVA에 이어 각각 비히클 그룹에 대한 던넛(Dunnett's) 다중 비교 시험을 이용하여 비교하였다. 차이는  $p < 0.05$ 에서 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다. 통계적 차이 vs 비히클: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

[0610] 실시예 6

[0611] 식이-유도된 비만(DIO) C57BL/6J 마우스에서의 체중에 대한 GIP 수용체 효능제 및 GLP-1 수용체 효능제의 공동-치료의 아-만성 효과

[0612] 고지방 식이(총 에너지의 45%가 지방으로부터 옴, D12451 리서치 다이어트 인코포레이티드(Research Diet Inc.))를 대략 4개월간 공급한 수컷 C57BL/6J (JAX) 마우스(찰스 리버(Charles River), 영국)를 사용하였다. 동물을 광, 온도, 및 습도 조절된 실내(12:12h 명-암 주기, 07.00 내지 19.00시간에서 조명;  $21 \pm 2^\circ\text{C}$ ; 55 내지 20%의 상대 습도)에  $n = 3$ 의 그룹으로 수용하였다. 마우스를 모의 단계 시작 전에 2주간 단일-수용하였다. 모든 마우스를 1주 동안 모의-치료(비히클의 1일 1회 피하 주사)하여 동물을 취급 및 주사에 익숙해지도록 하였다. 후속적으로, 마우스를 체중에 따라 치료 그룹( $n = 8$  내지 9)으로 계층화하였다. 평균 출발 체중은 39 내지 40그램이었다. 그 후, 동물을 1일 내지 22일까지 2회의 별개 피하 주사(3mL/kg의 각 주사)로 1일 1회 치료하였다. 1차 주사는 비히클 1(25mM 포스페이트, 125mM 염화나트륨 완충제, pH 7.4) 또는 GLP-1 유사체 리라글루티드(20nmol/kg)로 실시하였다. 2차 주사는 비히클 2(25mM 포스페이트, 205mM D-만니톨, pH 7.5) 또는 GIP 효능제(3 및 30nmol/kg)로 실시하였다. GIP 효능제는 단지 연구 3일째마다 투약하였다(1일째에 개시). 다른 날에는, GIP 효능제를 비히클 2로 대체하였다. 아침(9.00 내지 10.00)에 매일 주사를 제공하였다. 체중은 연구 전반에 걸쳐 매일 측정하였다. 연구 동안의 체중 변화가 도 3에 나타내어져 있다(델타  $\Delta$  = 각 연구일에서의 체중 - 1일에서의 체중. 데이터는 평균±SEM이다).

[0613] 그래프 패드 프리즘 버전 5를 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 리라글루티드-처리된 마우스의 체중 변화를 이원 ANOVA에 이어 본페로니 후시험(Bonferroni posttest)에 의해 리라글루티드 및 GIP 효능제 공동-투여된 마우스와 비교하였다.  $p < 0.05$ 가 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다. 비히클-처리 대조군 마우스의 체중 변화를 이원 ANOVA에 이어 본페로니 후시험에 의해 화합물-처리된 마우스와 비교하였다; \*\*\* $p < 0.001$  vs. 비히클. 통계적 차이 vs 비히클이 22일 동안 도 3에 나타내어져 있다.

[0614] 실시예 7

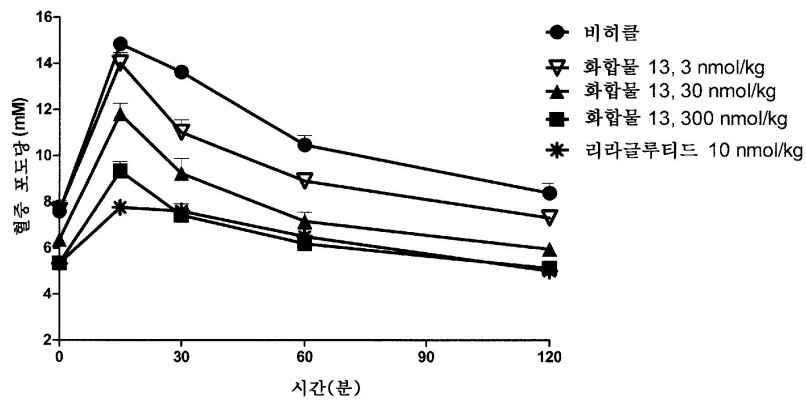
[0615] 식이-유도된 비만(DIO) C57BL/6J 마우스에서의 체중에 대한 GIP 수용체 효능제 및 GLP-1 수용체 효능제의 공동-치료의 아-만성 효과

[0616] 고지방 식이(총 에너지의 60%가 지방으로부터 유래됨, DIO 로덴트 퓨리파이드 58Y1 - 58126(DIO Rodent Purified 58Y1 - 58126), 제조원; 테스트다이어트(TestDiet))를 대략 5개월간 공급한 수컷 C57BL/6J 마우스(찰스 리버, 영국)를 사용하였다. 동물을 광, 온도, 및 습도 조절된 실내(12:12h 명-암 주기, 06.00 내지 18.00시간에서 조명;  $21 \pm 1^\circ\text{C}$ ;  $65 \pm 15\%$ 의 상대 습도)에  $n = 3$ 의 그룹으로 수용하였다. 모든 마우스를 1주 동안 모의-치료(비히클의 1일 1회 피하 주사)하여 동물을 취급 및 주사에 익숙해지도록 하였다. 후속적으로, 마우스를 체중에 따라 치료 그룹( $n = 9$ )으로 계층화하였다. 평균 출발 체중은 40 내지 41그램이었다. 그 후, 동물을 0일 내지 27일까지 2회의 별개 피하 주사(5mL/kg의 각 주사)로 1일 1회 치료하였다. 1차 주사는 비히클 1(25mM 포스페이트, 125mM 염화나트륨 완충제, pH 7.4) 또는 GLP-1 유사체 리라글루티드(20nmol/kg)로 실시하였다. 2차 주사는 비히클 2(25mM 포스페이트, 205mM D-만니톨, pH 7.5) 또는 GIP 효능제(30 및 300nmol/kg)로 실시하였다. GIP 효능제는 단지 연구 3일째마다 투약하였다(0일째에 개시). 다른 날에는, GIP 효능제를 비히클 2로 대체하였다. 아침(9.00-10.00)에 매일 주사를 제공하였다. 체중은 연구 전반에 걸쳐 매일 측정하였다. 연구 동안의 체중 변화(델타  $\Delta$  체중 = 각 연구일에서의 체중 - 0일에서의 체중. 데이터는 평균±SEM이다)가 도 4a(화합물 10 및 12), 4b(화합물 17), 4c(화합물 18), 4d(화합물 35) 및 4e(화합물 41)에 나타내어져 있다.

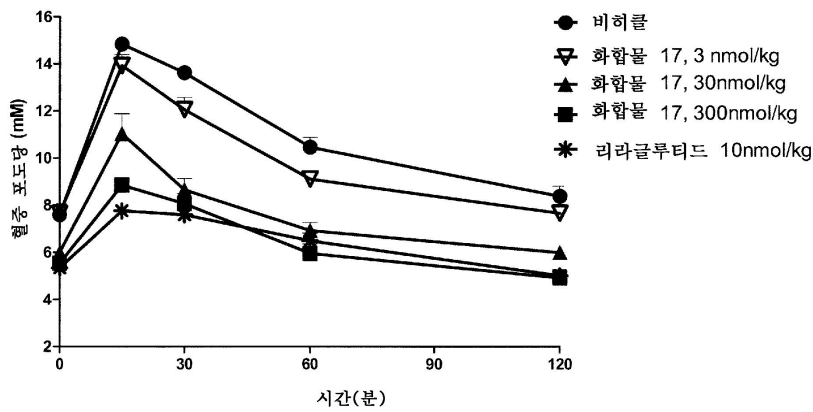
[0617] 그래프 패드 프리즘 버전 5를 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 리라글루티드-처리된 마우스의 체중 변화를 이원 ANOVA에 이어 본페로니 후시험에 의해 리라글루티드 및 GIP 효능제 공동-투여된 마우스와 비교하였다.  $p < 0.05$ 가 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다(체중 곡선 아래 선으로 예시됨). 비히클-처리 대조군 마우스의 체중 변화를 이원 ANOVA에 이어 본페로니 후시험에 의해 화합물-처리된 마우스와 비교하였다; \*\*\* $p < 0.001$  vs. 비히클. 통계적 차이 vs 비히클이 27일 동안 나타내어져 있다(도 4a 내지 4e).

도면

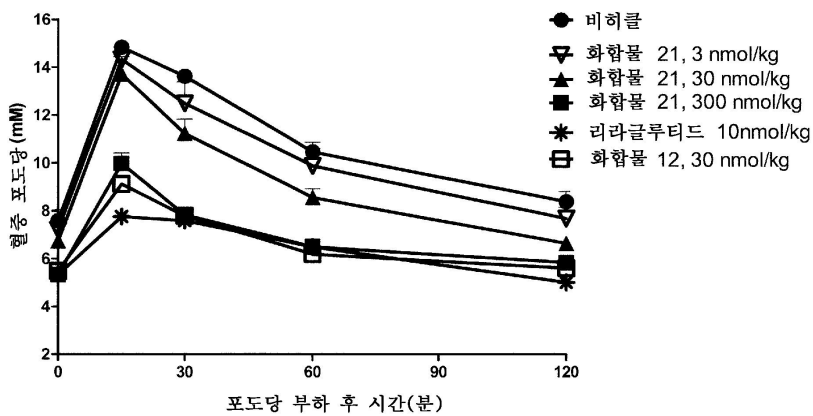
도면1a



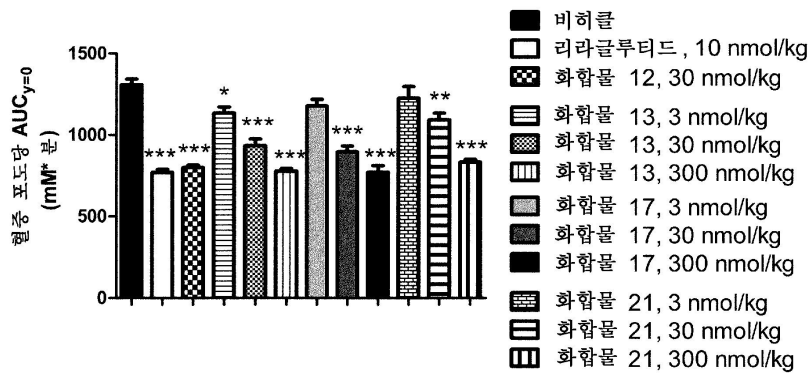
도면1b



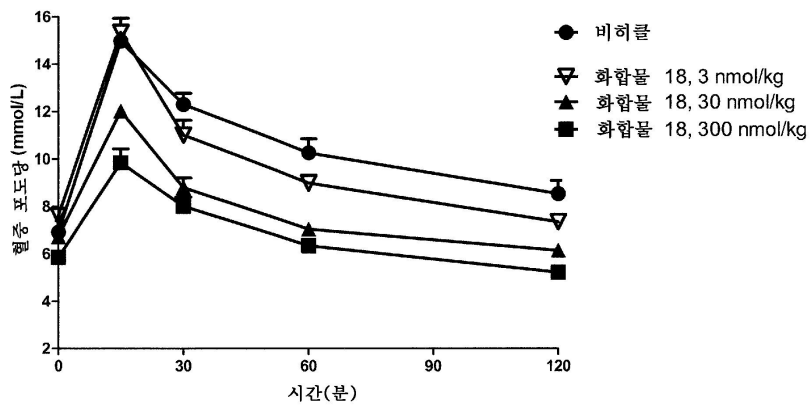
도면1c



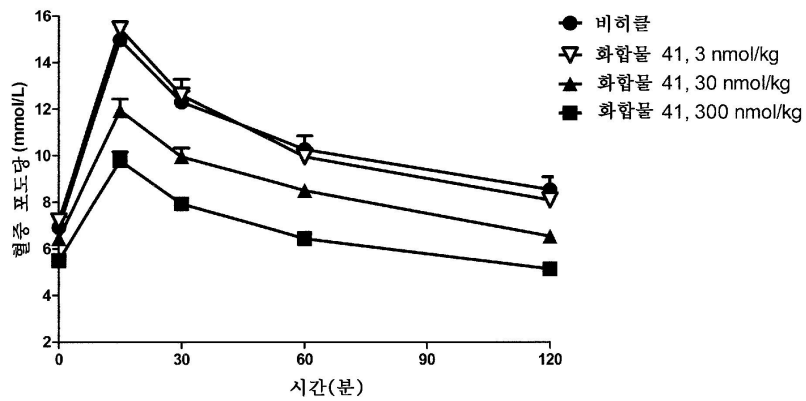
도면1d



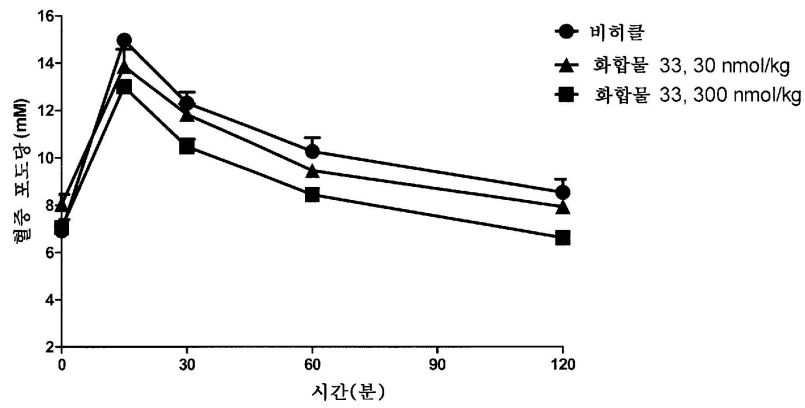
도면2a



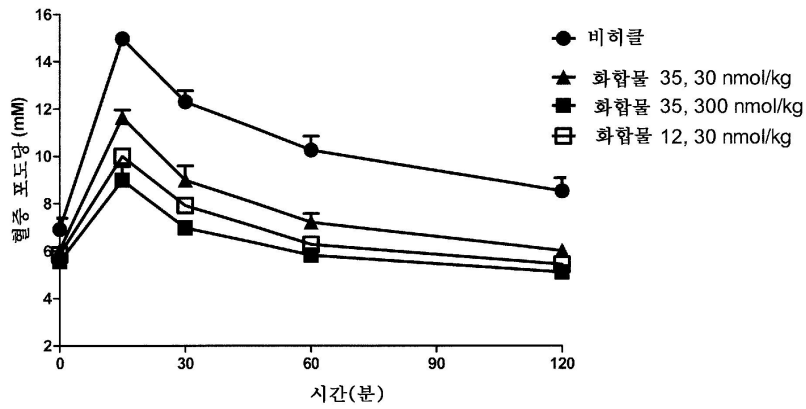
도면2b



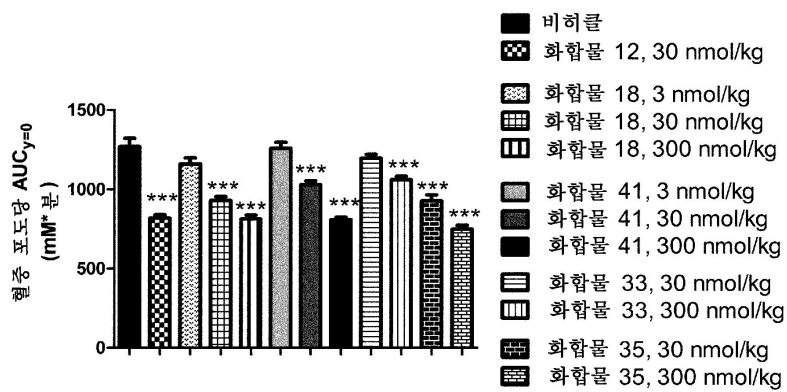
도면2c



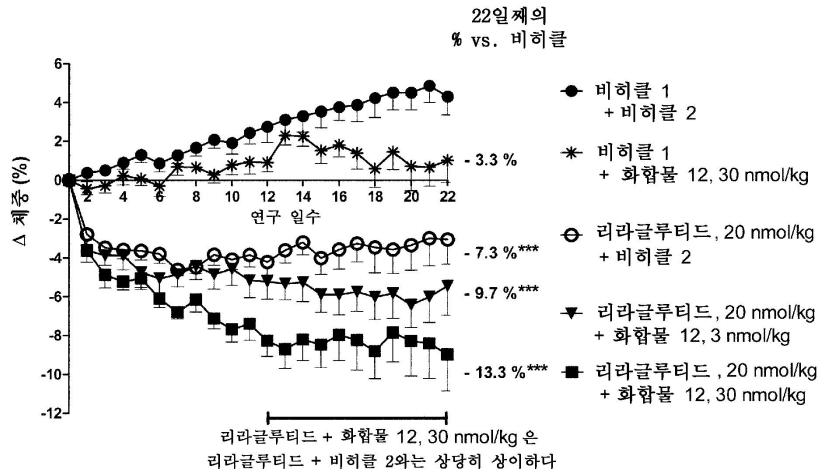
도면2d



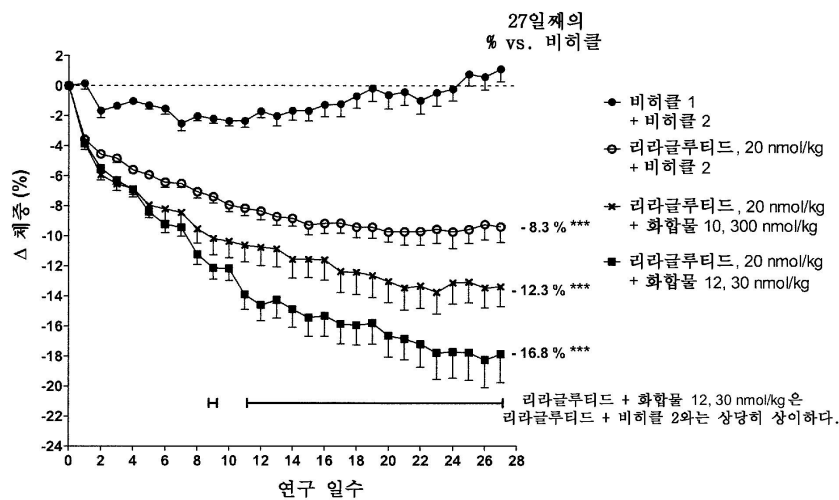
도면2e



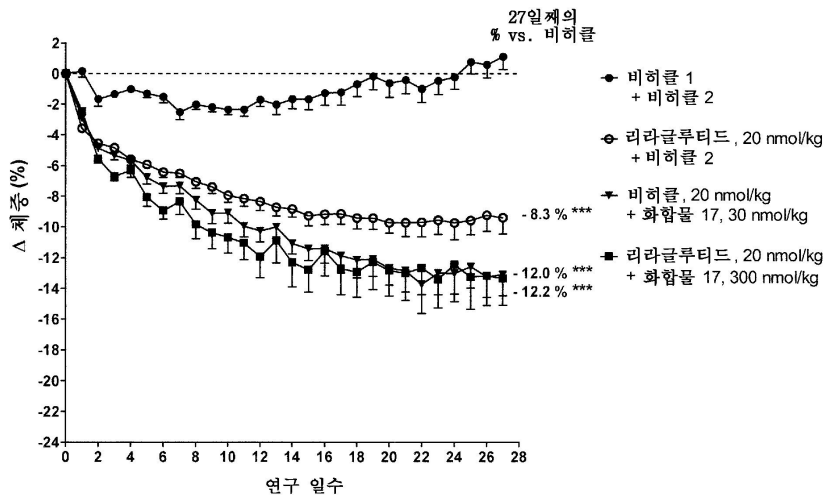
도면3



도면4a

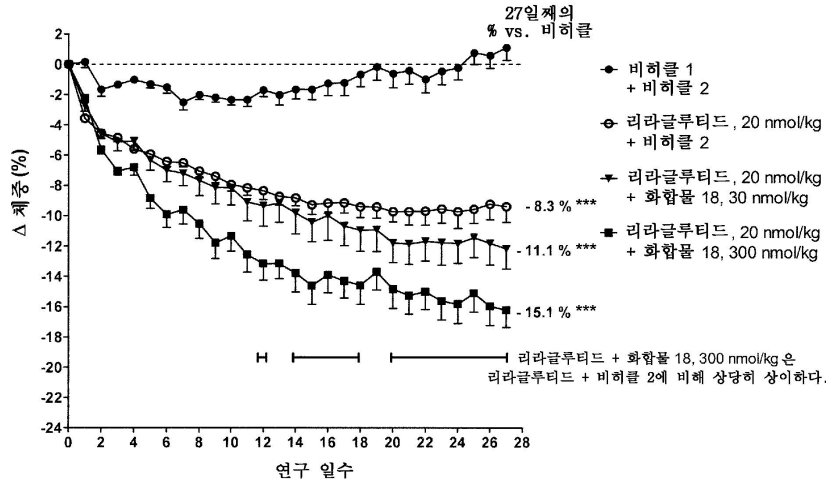


도면4b

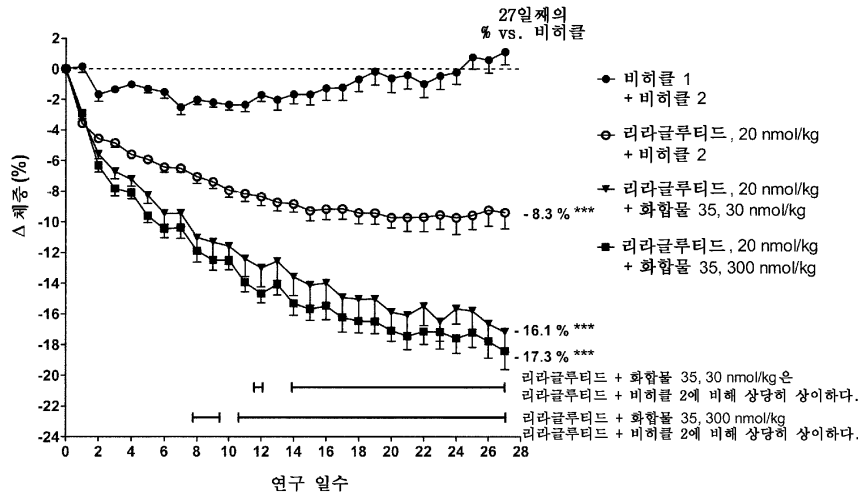




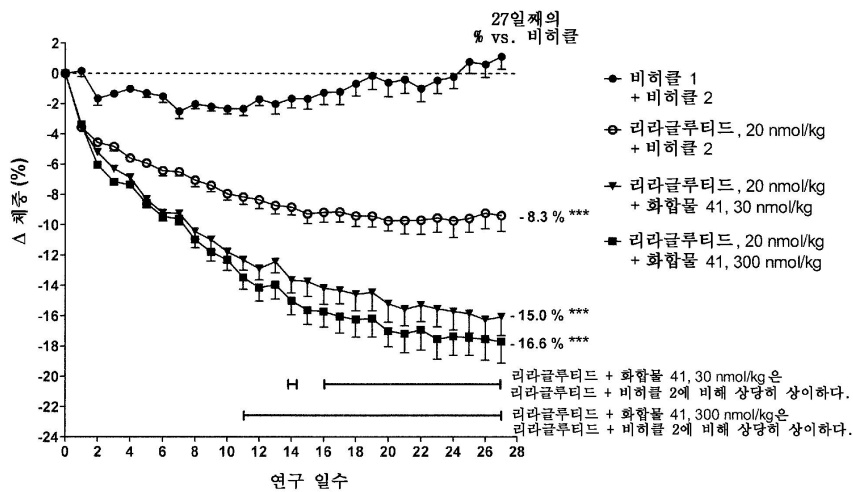
도면4c



도면4d



도면4e



서열 목록



SEQUENCE LISTING

<110> Zealand Pharma A/S

<120> GIP AGONIST COMPOUNDS AND METHODS

<130> GRF/FP7161581

<150> DK PA 2014 00629

<151> 2014-10-29

<150> DK PA 2015 00381

<151> 2015-07-04

<160> 89

<170> KopatentIn 3.0

<210> 1

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys(Hexadecanoyl-isoGlu)

<400> 1

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

1 5 10 15

Lys His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (16)..(16)

<223> Lys(Hexadecanoyl-isoGlu)

<400> 2

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

1 5 10 15  
Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser  
20 25 30  
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 3

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys(Hexadecanoyl-isoGlu)

<400> 3

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

1 5 10 15  
Lys His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser  
20 25 30  
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 4

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (40)..(40)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<

400> 4

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

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 5

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (40)..(40)

<223> Lys(Hexadecanoyl-isoGlu)

<400> 5

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

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 6

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (30)..(30)

<223> Lys(Hexadecanoyl-isoGlu)

<400> 6

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

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys

20 25 30

<210> 7

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (32)..(32)

<223> Lys(Hexadecanoyl-isoGlu)

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 8

<211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic GIP analogue  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220><221  
 > SITE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)  
 <400> 8  
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Glu Leu Asp Lys  
 1 5 10 15  
 Lys His Gln Gln Asp Phe Val Asn Tyr Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue  
  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220><221> SITE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)  
 <400> 9  
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Glu Leu Asp Lys  
 1 5 10 15  
 Lys His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 10

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

1 5 10 15

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 11

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

1                    5                    10                    15  
Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue  
<220><221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Aib  
<220><221> SITE  
<222> (17)..(17)  
<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)  
<400> 12

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

1                    5                    10                    15  
Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35  
<210> 13  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial sequence  
<220><223> Synthetic GIP analogue  
<220><221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Aib  
<220><221> SITE  
<222> (40)..(40)



<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 14

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (30)..(30)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 15

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 15

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

1 5 10 15  
Lys Ala Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Pro Ser Ser

20 25 30  
Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 16

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (39)..(39)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 16

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

1 5 10 15  
Ile Ala Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Pro Ser Ser

20 25 30  
Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35

<210> 17

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 17

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 18

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-Carboxy-nonadecanoyl)-((Piperazine-1-yl)-acetyl)-Peg3-Peg  
3)

<400> 19

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-Carboxy-nonadecanoyl)-((Piperazine-1-yl)-acetyl)-Peg3-Peg  
3)

<400> 20

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-Carboxy-nonadecanoyl)-((Piperazine-1-yl)-acetyl)-Peg3-Peg3)

3)

<400> 21

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Ala 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> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 22

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

1 5 10 15  
Lys Ala Gln Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Ala 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> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (39)..(39)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 23

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

35

<210> 24

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (39)..(39)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35

<210> 25

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (39)..(39)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35

<210> 26

<211> 39

<

212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (39)..(39)

<223> Lys((19-Carboxy-nonadecanoyl)-(Piperazine-1-yl)-acetyl)-Peg3-Peg3)

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35

<210> 27

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (39)..(39)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 27

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

1 5 10 15

Ile Ala Ala Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gly Pro Ser Ser

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35



<210> 28

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (40)..(40)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 29

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 29

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

1 5 10 15

Lys Ala Ala Gln Ala Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Pro Ser Ser

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 30

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 30

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

1 5 10 15

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Ala Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 31

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 31

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Glu Leu Asp Lys  
 1                      5                      10                      15  
 Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Asn Trp Leu Leu Ala Gly Pro Ser Ser  
                     20                      25                      30  
 Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35  
 <210> 32  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic GIP analogue  
 <220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220><221> SITE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)  
 <400> 32

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Glu Leu Asp Lys  
 1                      5                      10                      15  
 Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gly Pro Ser Ser  
                     20                      25                      30  
 Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35  
 <210> 33  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
  
 <220><223> Synthetic GIP analogue  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-Carboxy-nonadecanoyl)-((Piperazine-1-yl)-acetyl)-Peg3-Peg3)

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 34

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (16)..(16)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 34

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

1 5 10 15

Ile Ala Gln Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 35

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

1 5 10 15

Ile Ala Gln Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is DAla

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 36

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue  
 <220><221> SITE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa is DAla  
 <220><221> SITE  
 <222> (39)..(39)  
 <223> Lys((19-Carboxy-nonadecanoyl)-((Piperazine-1-yl)-acetyl)-Peg3-Peg  
 3)  
 <400> 37

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

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

<210> 38  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic GIP analogue  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220><221> SITE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 38  
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Glu Leu Asp Lys  

1	5	10	15
Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 39

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

1 5 10 15

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Asn Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys((19-carboxy-nonadecanoyl)-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 40

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

1                    5                    10                    15  
 Lys Ala Ala Gln Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln 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> Synthetic GIP analogue  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220><221> SITE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Lys((19-Carboxy-nonadecanoyl)-((Piperazine-1-yl)-acetyl)-Peg3-Peg  
                     3)  
 <400> 41  
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Glu Leu Asp Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Ala Ala Gln Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser  
                     20                    25                    30  
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35  
 <210> 42  
 <211> 42  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic GIP analogue of general Formula I  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Linked to R1, wherein R1 is H-, Ac or pGlu  
 <220><221> VARIANT



<222> (1)..(42)

<223> The GIP analogue contains one and only one residue Psi; wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a

lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib, Ala, D-Ala, Gly, Ser, N-Me-Ser, Ac3c, Ac4c or Ac5c

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Tyr, Leu or Ser

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ser or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Lys, Psi or Ile; wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Ser, Glu, Lys or Psi; wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Ile, Lys, Gln, Arg or Psi; wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the

side chain of said residue is conjugated to a lipophilic  
substituent

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is His, Arg or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Gln, Lys, Ala or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Gln, Lys, Ala, His or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Ala, Leu, Asp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Val or Ile

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Asn or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (25)..(25)

<223> Xaa is Tyr or Trp

<220><221> VARIANT

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Leu, Glu, Ser, Lys or Val

<220><221> VARIANT

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Ala, Ser or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Aib, Gly, Ala, Gln, Thr, Ser or Lys or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(41)

<223> Y1, which may be absent. If present, up to 10 Xaas may be present or absent, and Y1 is Lys-Gly, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO:

44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, or SEQ ID NO: 47.

<220><221> VARIANT

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is Psi or is absent; wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 42

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Xaa Xaa Xaa Glu Leu Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence Y1 in SEQ ID NOs: 42, 50, 87, & 89

<400> 43

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence Y1 in SEQ ID NOs: 42, 48, 50, & 87 - 89

<400> 44

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Ser

1 5

<210> 45

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic sequence Y1 in SEQ ID NOs: 42, 48, 50, & 87 - 89  
 <400> 45  
 Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 1 5  
 <210> 46  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic sequence Y1 in SEQ ID NOs: 42, 48, 50, & 87 - 89  
 <400> 46  
 Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Ser  
 1 5  
  
 <210> 47  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic sequence Y1 in SEQ ID NOs: 42, 48, 50, & 87 - 89  
 <400> 47  
 Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln  
 1 5 10  
 <210> 48  
 <211> 42  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic GIP analogue of general Formula II  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Linked to R1, wherein R1 is H-, Ac or pGlu  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (1)..(42)

<223> The GIP analogue contains one and only one residue Psi; wherein

Psi is a Lys residue wherein the side chain of said Lys residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib, Ala, D-Ala, Gly

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Lys, Psi or Ile; wherein Psi is a Lys residue wherein the  
side chain of said Lys residue is conjugated to a lipophilic  
substituent

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Ser, Glu, Lys or Psi; wherein Psi is a Lys residue wherein  
the side chain of said Lys residue is conjugated to a lipophilic  
substituent

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Ile, Lys, Gln, Arg or Psi; wherein Psi is a Lys residue  
wherein the side chain of said Lys residue is conjugated to a  
lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is His, Arg or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Gln or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Gln, Lys, Ala, His or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Ala, Asp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Ile or Val

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Asn or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (25)..(25)

<223> Xaa is Tyr or Trp

<220><221> VARIANT

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Leu, Glu, Ser, Lys or Val

<220><221> VARIANT

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Ala, Ser or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Aib, Gly, Ala, Gln, Thr, Ser or Lys or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(41)

<223> Y1, which may be absent. If present, up to 10 Xaas may be present or absent, and Y1 is Lys-Gly, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, or SEQ ID NO: 49.

<220><221> VARIANT

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is Psi or is absent; wherein Psi is a Lys residue wherein the side chain of said Lys residue is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 48

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Xaa Glu Leu Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence Y1 in SEQ ID NOs: 48 & 88

<400>

49

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro

1 5

<210> 50

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue of general Formula III

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(42)

<223> The GIP analogue contains one and only one residue Psi; wherein

Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and

Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a

lipophilic substituent

<220><221>

SITE

<222> (1)..(1)

<223> Linked to R1, wherein R1 is H-, Ac or pGlu

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys or Psi; wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Ile or Psi; wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is His or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Gln or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Gln, Lys or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Ala, Asp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Asn or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (25)..(25)

<223> Xaa is Tyr or Trp

<220><221> VARIANT

<222>

> (29)..(29)

<223> Xaa is Gln or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(41)

<223> Y1, which may be absent. If present, up to 10 Xaas may be present or absent, and Y1 is Lys-Gly, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO:



44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, or SEQ ID NO: 47.

<220><221> VARIANT

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is Psi or is absent. Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 50

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

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Val Xaa Xaa Leu Leu Ala Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40

<210> 51

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 51

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

1 5 10 15

Xaa His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 52

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 52

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

1	5	10	15
Ile	His	Gln	Gln
Asp	Phe	Val	Asn
Trp	Leu	Leu	Ala
Gln	Gly	Pro	Ser
20	25	30	
Ser	Gly	Ala	Pro
Pro	Pro	Ser	

35

<210> 53

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from

Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue

is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 53

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

1 5 10 15

Xaa His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 54

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 54

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

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 55

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 55

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

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 56

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221>

VARIANT

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 56

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

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa

20 25 30

<210> 57

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (32)..(32)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 57

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

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Xaa

20 25 30

<210> 58

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 58

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

1 5 10 15

Xaa His Gln Gln Asp Phe Val Asn Tyr Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 59

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 59

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

1 5 10 15

Xaa His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 60

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 60

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

1 5 10 15

Xaa Ala Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 61

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue

is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 61

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

1 5 10 15

Xaa Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 62

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 62

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 63

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent



<400> 63

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

1	5	10	15
Ile	Ala	Gln	Arg
Ala	Phe	Val	Glu
Trp	Leu	Leu	Ala
Gln	Gly	Pro	Ser
20	25	30	
Ser	Gly	Ala	Pro
Pro	Pro	Ser	Xaa
35	40		

<210> 64

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from

Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 64

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

1	5	10	15
Ile	Ala	Gln	Arg
Ala	Phe	Val	Glu
Trp	Leu	Leu	Ala
Gln	Xaa		
20	25	30	

<210> 65

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<

222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 65

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

1 5 10 15

Xaa Ala Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Pro Ser Ser

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 66

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (39)..(39)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 66

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

1 5 10 15

Ile Ala Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Pro Ser Ser

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35

<210> 67  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic GIP analogue  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from

Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
 is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 67  
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Glu Leu Asp Lys  
 1 5 10 15  
 Lys Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro  
 20 25 30  
 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35 40

<210> 68  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213>  
 > Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic GIP analogue  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
 Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
 is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 68

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35 40

<210> 69

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Xaa

35 40

<210> 70

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221>

VARIANT

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Xaa

35 40

<210> 71

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Xaa

35 40

<210> 72

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue

is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 72

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

1 5 10 15

Ile Ala Ala Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gly Pro Ser Ser

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Xaa

35 40

<210> 73

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (41)..(41)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from

Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Xaa

35 40

<210> 74

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 74

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

1 5 10 15

Lys Xaa Ala Ala Gln Ala Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 75

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from

Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
 is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 75

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

1 5 10 15

Lys Xaa Ala Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Ala Gly Pro

20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35 40

<210> 76

<211> 39

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
 Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
 is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 76

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

1 5 10 15



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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 77

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 78

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 79

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 79

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

1 5 10 15

Xaa Ile Ala Gln Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro

20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35 40

<210> 80  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic GIP analogue  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
 Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue

is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 80  
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Xaa Glu Leu Asp  
 1 5 10 15  
 Lys Ile Ala Gln Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro  
 20 25 30  
 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35 40

<210> 81  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic GIP analogue  
 <220><221> SITE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa is DAla  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
 Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
 is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35 40

<210> 82

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is DAla

<220><221> SITE

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Xaa

35 40

<210> 83

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from

Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue

is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 83

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

1 5 10 15

Lys Xaa Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro

20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35 40

<210> 84

<211> 40

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from

Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue

is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 84

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

1 5 10 15

Lys Xaa Ala Ala Gln Asp Phe Ile Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro

20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35 40

<210> 85

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue independently selected from  
Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue  
is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 85

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

1 5 10 15

Lys Xaa Ala Ala Gln Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro

20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35 40

<210> 86

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic linker

<400> 86

Gly Ser Gly Ser Gly Gly

1 5

<210>

87

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue of general Formula I

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is H-, Ac or pGlu

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(43)

<223> The GIP analogue contains one and only one residue Psi; wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Aib, Ala, D-Ala, Gly, Ser, N-Me-Ser, Ac3c, Ac4c or Ac5c

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Tyr, Leu or Ser

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Ser or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is Lys, Psi or Ile; wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223>

> Xaa is Asp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Ser, Glu, Lys or Psi; wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a lipophilic

substituent

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is Ile, Lys, Gln, Arg or Psi; wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a lipophilic

substituent

<220><221> VARIANT

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is His, Arg or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Gln, Lys, Ala or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Gln, Lys, Ala, His or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Ala, Leu, Asp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Val or Ile

<220><221> VARIANT

<222> (25)..(25)

<223> Xaa is Asn or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (26)..(26)

<223> Xaa is Tyr or Trp

<220><221> VARIANT

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Leu, Glu, Ser, Lys or Val

<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)



<223> Xaa is Ala, Ser or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is Aib, Gly, Ala, Gln, Thr, Ser or Lys or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (31)..(42)

<223> Y1, which may be absent. If present, up to 10 Xaas may be present or absent, and Y1 is Lys-Gly, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, or SEQ ID NO: 47.

<220><221> VARIANT

<222> (43)..(43)

<223> Xaa is Psi or is absent; wherein Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 87

Xaa Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Xaa Xaa Xaa Glu Leu Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40

<210> 88

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue of general Formula II

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is H-, Ac or pGlu

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(43)

<223> The GIP analogue contains one and only one residue Psi; wherein Psi is a Lys residue wherein the side chain of said Lys residue

is conjugated to a lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Aib, Ala, D-Ala, Gly

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is Lys, Psi or Ile; wherein Psi is a Lys residue wherein the side chain of said Lys residue is conjugated to a lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Ser, Glu, Lys or Psi; wherein Psi is a Lys residue wherein the side chain of said Lys residue is conjugated to a lipophilic

substituent

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is Ile, Lys, Gln, Arg or Psi; wherein Psi is a Lys residue wherein the side chain of said Lys residue is conjugated to a lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is His, Arg or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Gln or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Gln, Lys, Ala, His or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Ala, Asp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Ile or Val

<220><221> VARIANT

<222> (25)..(25)

<223> Xaa is Asn or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (26)..(26)

<223> Xaa is Tyr or Trp

<220><221> VARIANT

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Leu, Glu, Ser, Lys or Val

<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Ala, Ser or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is Aib, Gly, Ala, Gln, Thr, Ser or Lys or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (31)..(42)

<223> Y1, which may be absent. If present, up to 10 Xaas may be present or absent, and Y1 is Lys-Gly, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, or SEQ ID NO: 49.

<220><221> VARIANT

<222> (43)..(43)

<223> Xaa is Psi or is absent; wherein Psi is a Lys residue wherein the side chain of said Lys residue is conjugated to a lipophilic substituent

<400> 88

Xaa Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Xaa Glu Leu Xaa

1

5

10

15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20

25

30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35

40

<210> 89

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic GIP analogue of general Formula III

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is H-, Ac or pGlu

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(43)

<223> The GIP analogue contains one and only one residue Psi; wherein

Psi is a residue independently selected from Lys, Arg, Orn and

Cys and wherein the side chain of said residue is conjugated to a

lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Lys or Psi; wherein Psi is a residue independently

selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of

said residue is conjugated to a lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is Ile or Psi; wherein Psi is a residue independently

selected from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of

said residue is conjugated to a lipophilic substituent

<220><221> VARIANT

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is His or Ala  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Xaa is Gln or Ala  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Xaa is Gln, Lys or Arg  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (22)..(22)  
 <223> Xaa is Ala, Asp or Glu  
 <  
 220><221> VARIANT  
 <222> (25)..(25)  
 <223> Xaa is Asn or Glu  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (26)..(26)  
 <223> Xaa is Tyr or Trp  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (30)..(30)  
 <223> Xaa is Gln or is absent  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (31)..(42)  
 <223> Y1, which may be absent. If present, up to 10 Xaas may be  
 present or absent, and Y1 is Lys-Gly, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO:  
 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, or SEQ ID NO: 47.  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (43)..(43)  
 <223> Xaa is Psi or is absent. Psi is a residue independently selected  
 from Lys, Arg, Orn and Cys and wherein the side chain of said  
 residue is conjugated to a lipophilic substituent  
 <400> 89  
 Xaa Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Glu Leu Xaa  
 1 5 10 15  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Val Xaa Xaa Leu Leu Ala Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40