



등록특허 10-2179751



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년11월17일

(11) 등록번호 10-2179751

(24) 등록일자 2020년11월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 14/575 (2006.01) C07K 14/605 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 14/575 (2013.01)

A61K 38/26 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7010088

(22) 출원일자(국제) 2013년10월08일

심사청구일자 2018년10월05일

(85) 번역문제출일자 2015년04월20일

(65) 공개번호 10-2015-0064093

(43) 공개일자 2015년06월10일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/070882

(87) 국제공개번호 WO 2014/056872

국제공개일자 2014년04월17일

(30) 우선권주장

12306232.5 2012년10월09일

유럽특허청(EPO)(EP)

13305222.5 2013년02월27일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

US20120178670 A1

US8268781 B1

WO2011016030 A1

(73) 특허권자

사노피

프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54

(72) 발명자

하아크, 토르스텐

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하 내

바그너, 미하엘

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 김경미

(54) 발명의 명칭 이중 GLP1/글루카곤 작용제로서의 엑센딘-4 유도체

(57) 요약

본 발명은 엑센딘-4 웨პ티드 유사체 및 그의 의학적 용도, 예를 들어, 과도한 식품 섭취 감량뿐만 아니라 당뇨와 비만을 포함하는 대사 증후군 장애의 치료에서의 의학적 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 38/28 (2013.01)

C07K 14/605 (2013.01)

(72) 발명자

헨켈, 베른트

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하 내

스텐겔린, 지그프리트

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하 내

에페르스, 안드레아스

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하 내

보싸르트, 마르틴

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하 내

명세서

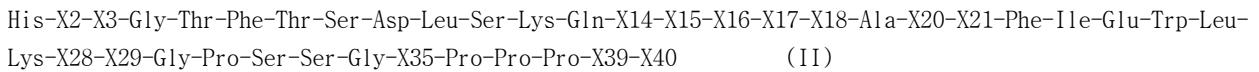
청구범위

청구항 1

화학식 (I)을 가지고 있는 웨타이드 화합물 또는 이의 염 또는 용매 화합물로서, 이러한 화합물은 이중적인 GLP-1 및 글루카곤 수용체 작용제인 화합물:



(화학식 (I)에서, Z는 화학식 (II)를 가지고 있는 웨타이드 모이어티로서,



X2는 Ser, D-Ser 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X3은 Gln, His 및 α -아미노-기능화된 Gln으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내는데, 이때, Gln은 α -NH₂ 기의 H가 (C₁=C₄)-알킬로 치환된다는 점에서 기능화될 수 있고,

X14는 Lys, Orn, Dab 및 Dap으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내는데, 이때, -NH₂ 결사를 기는 -C(O)-R⁵로 기능화되고,

X15는 Glu 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X16은 Ser, Lys 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X17은 Arg, Glu, Gln, Leu 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X18은 Arg 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X20은 Gln, Arg, Lys 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X21은 Asp, Leu 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X28은 Asn, Arg, Lys, Aib, Ser, Glu, Asp 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X29는 Gly, Ala, D-Ala 및 Thr으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X35는 Ala 또는 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X39는 Ser이나 부존재하고,

X40은 부존재하거나 Lys을 나타내는데, 이때, -NH₂ 결사를 기는 -C(O)-R⁵로 기능화될 수 있고,

R⁵는 비고리형의 선형 또는 가지형 (C₄-C₃₀) 포화 또는 불포화 탄화수소 기, 및/또는 고리형 포화, 불포화 또는 방향족 기로부터 선택된 친유성 모이어티로서, 친유성 모이어티는 모든 입체이성질체 형태의 (β-Ala)₁₋₄, (γ -Glu)₁₋₄, (ϵ -Ahx)₁₋₄, 또는 (GABA)₁₋₄로부터 선택된 링커에 의해 -NH₂ 결사를 기에 부착될 수 있고,

R¹은 웨타이드 화합물의 N 말단 기를 나타내고, NH₂이고,

R²는 웨타이드 화합물의 C 말단 기를 나타내고, NH₂이다).

청구항 2

제1항에 있어서,

X14는 Lys, Orn, Dab 및 Dap으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내는데, 이때, -NH₂ 결사를 기는 -C(O)-R⁵로

기능화되고,

일아미노]-부티릴아미노}-에톡시)-에톡시]-아세틸아미노}-에톡시)-에톡시]-아세틸아미노}-부티릴, (S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시}-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시}-4-(7-카르복시-헵타노일아미노)-부티릴아미노}-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노}-부티릴, (S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시}-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시}-4-(11-카르복시-운데카노일아미노)-부티릴아미노}-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노}-부티릴, (S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시}-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시}-4-(13-카르복시-트리데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노}-부티릴, (S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시}-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시}-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노}-부티릴, 및 (S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시}-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시}-4-(19-카르복시-노나데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노}-부티릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

X14는 Lys으로, 이는 $-C(O)R^5$ 기로 기능화되며, R^5 는 제1항 또는 제2항에 기술된 바와 같은 것인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

X14는 Lys으로, 이는 $-C(O)R^5$ 기로 기능화되며, 이때, R^5 는 친유성 모이어티, $-NH_2$ 결사슬 기에 직접적으로 부착된, 또는 모든 입체이성질체 형태의 β -Ala, γ -Glu, β -Ala- β -Ala 및 γ -Glu- γ -Glu의 군으로부터 선택된 링커에 의해 $-NH_2$ 결사슬 기에 부착된, 비고리형의 선형 또는 가지형 (C_{12} - C_{22}) 포화 탄화수소 기를 포함하는 것인 화합물.

청구항 5

제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

X2는 D-Ser 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X3은 Gln을 나타내고,

X14는 Lys 및 Orn으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내는데, 이때, $-NH_2$ 결사슬 기는 $-C(O)R^5$ 로 기능화되고,

X15는 Glu 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X16은 Ser 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X17은 Arg, Gln 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X18은 Arg 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X20은 Gln, Arg, Lys 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X21은 Asp, Leu 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X28은 Asn, Arg, Lys, Aib, Ser 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X29는 Gly, Ala 또는 Thr으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X35는 Ala을 나타내고,

X39는 Ser 또는 부존재하고,

X40은 부존재하거나 Lys을 나타내는데, 이때, $-NH_2$ 결사슬 기는 $-C(O)R^5$ 로 기능화될 수 있고,

$-C(0)-R^5$ 은 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 화합물.

청구항 6

제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

X20은 Gln, Lys 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내는 것인 화합물.

청구항 7

제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

X2는 D-Ser 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X3은 Gln을 나타내고,

X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-NH_2$ 결사슬 기는 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐-아미노)-프로피오닐-, 4-헥사데카노일아미노-부티릴-, 4-{3-[(R) -2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸-트리데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴-, 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, 4-((Z)-옥타데크-9-엔오일아미노)-부티릴-, 헥사데카노일-, (S)-4-카르복시-4-((Z)-옥타데크-9-엔오일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-(4-도데실옥시-벤조일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-헤니코사노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-도코사노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((Z)-노나데크-10-엔오일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-(4-데실옥시-벤조일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-(12-페닐-도데카노일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-{3-[(R) -2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸-트리데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에노일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나로 기능화되고,

X15는 Glu을 나타내고,

X16은 Ser을 나타내고,

X17은 Arg, Gln 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X18은 Ala을 나타내고,

X20은 Gln을 나타내고,

X21은 Asp을 나타내고,

X28은 Ala을 나타내고,

X29는 Gly을 나타내고,

X35는 Ala을 나타내고,

X39는 Ser이고,

X40은 부존재하는 것인 화합물.

청구항 8

제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

X2는 Aib을 나타내고,

X3은 Gln을 나타내고,

X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-NH_2$ 결사슬 기는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로 기능화되고,

X15는 Asp 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X16은 Ser 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X17은 Gln 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X18은 Ala을 나타내고,
 X20은 Gln 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X21은 Asp 및 Leu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X28은 Ala을 나타내고,
 X29는 Gly 및 D-Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X35는 Ala을 나타내고,
 X39는 Ser이고,
 X40은 부존재하는 것인 화합물.

청구항 9

제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서,
 X2는 D-Ser을 나타내고,
 X3은 Gln을 나타내고,
 X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사를 기는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 또는 헥사데카노일-로 기능화되고,
 X15는 Glu 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X16은 Ser 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X17은 Arg, Glu 및 Lys로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X18은 Arg 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X20은 Gln, Lys 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X21은 Asp 및 Leu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X28은 Ala 및 Asn으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X29는 Gly을 나타내고,
 X35는 Ala을 나타내고,
 X39는 Ser이고,
 X40은 부존재하는 것인 화합물.

청구항 10

제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서,
 X2는 Aib 및 D-Ser으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X3은 Gln 및 His으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
 X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사를 기는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐-, 3-(3-헥사데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐-, (S)-4-카르복

시-4-헵타코사노일아미노-부티릴-, 4-헥사데카노일아미노-부티릴- 및 4-옥타데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나로 기능화되고,

X15는 Asp 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X16은 Ser 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X17은 Arg, Gln, Lys 및 Leu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X18은 Arg 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X20은 Gln, Aib 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X21은 Asp 및 Glu로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X28은 Asn, Ser, Aib, Ala 및 Arg으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X29는 Gly, Thr, Ala 및 D-Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X35는 Ala을 나타내고,

X39는 Ser을 나타내고,

X40은 부존재하는 것인 화합물.

청구항 11

제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

14번 위치의 기능화된 Lys은 ϵ -아미노 기에서 $-C(O)-R^5$ 로 기능화되고, $-C(O)-R^5$ 는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일-아미노-부티릴, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴, 헥사데카노일 또는 옥타데카노일인 것인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서,

X2는 Aib 및 D-Ser으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X3은 Gln을 나타내고,

X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-NH_2$ 결사슬 기는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일-아미노-부티릴, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴, 헥사데카노일 및 옥타데카노일로부터 선택된 기 중 하나로 기능화되고,

X15는 Glu을 나타내고,

X16은 Ser을 나타내고,

X17은 Arg, Gln 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X18은 Ala을 나타내고,

X20은 Gln을 나타내고,

X21은 Asp을 나타내고,

X28은 Ala을 나타내고,

X29는 Gly을 나타내고,

X35는 Ala을 나타내고,

X39는 Ser을 나타내고,

X40은 부존재하는 것인 화합물.

청구항 13

제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

X2는 Aib을 나타내고,

X3은 Gln을 나타내고,

X14는 Lys을 나타내는데, 이때, -NH₂ 결사슬 기는 (S)-4-카르복시-4-헵타코사노일아미노-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로 기능화되고,

X15는 Asp을 나타내고,

X16은 Lys 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X17은 Arg 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X18은 Ala 및 Arg으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X20은 Gln 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X21은 Asp 및 Leu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X28은 Ala을 나타내고,

X29는 Gly 및 D-Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X35는 Ala을 나타내고,

X39는 Ser이고,

X40은 부존재하는 것인 화합물.

청구항 14

제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, SEQ ID NO. 4-10, 16-22, 24-81, 84-129, 133-164, 166-181의 화합물, 또는 이의 염 또는 용매 화합물로부터 선택된 화합물.

청구항 15

제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, SEQ ID NO. 4-10, 16-22, 24-81, 84-129, 133-164, 166-181, 196-205, 207-223, 226-229의 화합물, 또는 이의 염 또는 용매 화합물로부터 선택된 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, SEQ ID NO. 24, 또는 이의 염 또는 용매 화합물에 의해 나타내지는 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, SEQ ID NO. 35, 또는 이의 염 또는 용매 화합물에 의해 나타내지는 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, SEQ ID NO. 36, 또는 이의 염 또는 용매 화합물에 의해 나타내지는 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, SEQ ID NO. 44, 또는 이의 염 또는 용매 화합물에 의해 나타내지는 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, SEQ ID NO. 97, 또는 이의 염 또는 용매 화합물에 의해 나타내지는 화합물.

청구항 21

제1항, 제2항, 제4항, 및 제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 25°C에서 pH 4.5에서, 및/또는 25°C에서 pH 7.4에서 높은 용해도를 나타내며, 이때, 상기 pH 값 및/또는 pH 값들에서의 용해도는 적어도 0.5 mg/ml, 또

는 적어도 1.0 mg/ml인 화합물.

청구항 22

고혈당증, 제2형 당뇨병, 글루코오스 내성 손상, 제1형 당뇨병, 비만, 대사 증후군 및 신경퇴행성 장애의 치료 또는 예방, 제2형 당뇨병에서의 질병 진행의 지연 또는 예방, 대사 증후군 치료, 비만 치료 또는 과체중 예방, 식품 섭취 감소, 에너지 소비 증가, 체중 감소, 글루코오스 내성 손상(IGT)으로부터 제2형 당뇨병으로의 진행 지연; 제2형 당뇨병으로부터 인슐린 필요성 당뇨병으로의 진행 지연; 식욕 조절; 포만감 유도; 성공적인 체중 감량 후 체중 회복 방지; 과체중 또는 비만과 관련된 질병 또는 상태 치료; 식욕 이상 항진증 치료; 폭식증 치료; 죽상 동맥 경화증, 고혈압, IGT, 이상지질혈증, 관상 동맥성 질병, 간 지방증 치료, 베타 차단제 중독 치료를 위한 인간 의약에 이용하기 위한 제14항의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 화합물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 약학적 조성물 내에 활성 물질로서 존재하는 것인 약학적 조성물.

청구항 24

제22항에 있어서, 화합물은 적어도 하나의 추가적인, 치료적으로 활성을 나타내는 물질과 함께 사용되고, 추가적인, 치료적으로 활성을 나타내는 물질은 인슐린 및 인슐린 유도체 시리즈, GLP-1, GLP-1 유사체 및 GLP-1 수용체 작용제, 고분자 결합된 GLP-1 및 GLP-1 유사체, 이중적인 GLP1/GIP 작용제, PYY3-36 또는 이의 유사체, 췌장 폴리펩타이드 또는 이의 유사체, 글루카곤 수용체 작용제, GIP 수용체 작용제 또는 길항제, 그렐린 길항제 또는 역 작용제, 제닌 및 이의 유사체, DDP-IV 저해제, SGLT2 저해제, 이중적인 SGLT2 / SGLT1 저해제, 비구아니드 티아졸리딘디온, 이중적인 PPAR 작용제, 설포닐우레아, 메글리티니드, 알파-글루코시다아제 저해제, 아밀린 및 아밀린 유사체, GPR119 작용제, GPR40 작용제, GPR120 작용제, GPR142 작용제, 전신성 또는 저흡수성 TGR5 작용제, 사이클로세트, 11-베타-HSD 저해제, 글루코키나아제 활성화제, DGAT 저해제, 단백질 티로신포스파타아제 1 저해제, 글루코오스-6-포스파타아제 저해제, 프룩토오스-1,6-비스포스파타아제 저해제, 글리코겐 포스포릴라아제 저해제, 포스포에놀 피루브산 카르복시키나아제 저해제, 글리코겐 합성효소 키나아제 저해제, 피루브산 탈수소효소 키나아제 저해제, 알파2-길항제, CCR-2 길항제, 글루코오스 운반체-4의 조절제, 소마토스타틴 수용체 3 작용제, HMG-CoA-환원효소 저해제, 피브레이트, 니코틴산 및 이의 유도체, 니코틴산 수용체 1 작용제, PPAR-(알파, 감마 또는 알파/감마) 작용제 또는 조절제, PPAR-델타 작용제, ACAT 저해제, 콜레스테롤 흡수 저해제, 담즙산 결합 물질, IBAT 저해제, MTP 저해제, PCSK9 조절제, 간 선택적 갑상선 호르몬 수용체 베타 작용제의 LDL 수용체 상향조절제(up-regulator), HDL 상승 화합물, 지질 대사 조절제, PLA2 저해제, ApoA-I 증진제, 갑상선 호르몬 수용체 작용제, 콜레스테롤 합성 저해제, 오메가-3 지방산 및 이의 유도체, 시부트라민, 테소펜신, 오를리스타트, CB-1 수용체 길항제, MCH-1 길항제, MC4 수용체 작용제 및 부분적 작용제, NPY5 또는 NPY2 길항제, NPY4 작용제, 베타-3-작용제, 렙틴 또는 렙틴 미메틱스, 5HT2c 수용체 작용제, 또는 부프로피온/날트렉손(CONTRAVE), 부프로피온/조니사마이드(EMPATIC), 부프로피온/펜터민 또는 프람린타이드/메트레렙틴, QNEXA(펜터민+ 토피라메이트)의 병용과 같은 비만 치료를 위한 활성 물질, 리파아제 저해제, 혈관형성 저해제, H3 길항제, AgRP 저해제, 삼중 모노아민 흡수 저해제(노르에피네프린 및 아세틸콜린), MetAP2 저해제, 칼슘 채널 차단제 딜티아펩의 비강 제형, 섬유모세포 성장인자 수용체 4의 생성에 대한 안티센스, 프로히비틴 표적화 웹타이드-1, 안지오텐신 II 수용체 길항제, ACE 저해제, ECE 저해제, 이뇨제, 베타 차단제, 칼슘 길항제, 중심 작용성 혈압항진제, 알파-2-아드레날린 작용성 수용체 길항제, 중성 엔도펩티다아제 저해제, 혈소판 응집 저해제와 같은, 높은 혈압, 만성 심부전 또는 죽상 동맥 경화증에 영향을 미치는 약물로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 25

제22항에 있어서, 화합물은 적어도 하나의 추가적인, 치료적으로 활성을 나타내는 물질과 함께 사용되고, 추가적인, 치료적으로 활성을 나타내는 물질은 GLP-1 화합물 및/또는 인슐린성 화합물 및/또는 위장 웹타이드인 것인 약학적 조성물.

청구항 26

제22항에 있어서, 화합물은 적어도 하나의 추가적인, 치료적으로 활성을 나타내는 물질과 함께 사용되고, 추가적인, 치료적으로 활성을 나타내는 물질은 인슐린 또는 인슐린 유도체인 것인 약학적 조성물.

청구항 27

제22항에 있어서, 비경구 투여용인 약학적 조성물.

청구항 28

제22항에 있어서, 고혈당증, 제2형 당뇨병, 비만 및 대사 증후군의 치료 또는 예방 또는 체중 감소를 위한 약학적 조성물.

청구항 29

제22항에 있어서, 비만과 당뇨병의 동시 치료를 위한 약학적 조성물.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

본 발명은 순수한 GLP-1 작용제인 엑센딘-4에 대하여 GLP1과 글루카곤 수용체 모두를 활성화하는 엑센딘-4 펩티드 유사체 및 그의 의학적 용도, 예를 들어, 과도한 식품 섭취 감량뿐만 아니라 당뇨와 비만을 포함하는 대사 증후군 장애의 치료에서의 의학적 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

엑센딘-4는 힐라 몬스터(Gila monster, *Heloderma suspectum*)의 침샘에 의해 생성되는 39개 아미노산 펩타이드 유사체이다(Eng, J. et al., *J. Biol. Chem.*, 267:7402-05, 1992). 엑센딘-4는 글루카곤 유사 펩타이드-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1) 수용체의 활성화인자이나, 글루카곤 수용체를 의미있게 활성화하지는 않는다.

[0003]

엑센딘-4는 GLP-1에서 관찰되는 혈당조절 작용의 대부분을 공유한다. 임상연구와 비임상연구는 엑센딘-4가 글루코오스 의존성 인슐린 합성 및 분비의 증진, 글루코오스 의존성 글루카곤 분비의 억제, 위 배출의 둔화, 식품 섭취 및 체중 감량 및 베타 세포 질량의 증가 및 베타 세포 기능을 나타내는 마커들의 증가를 포함하는 여러 가지 유익한 항당뇨 성질을 나타낸다는 점을 보여준 바 있다(Gentilella R et al., *Diabetes Obes Metab.*, 11:544-56, 2009; Norris SL et al., *Diabet Med.*, 26:837-46, 2009; Bunck MC et al., *Diabetes Care.*, 34:2041-7, 2011).

[0004]

이러한 효과는 당뇨뿐만 아니라 비만으로 고통 받는 환자들에게도 유익하다. 비만 환자들은 당뇨병, 고지혈증, 심혈관 질환 및 근골격 질환에 걸릴 위험이 더 높다.

[0005]

GLP-1에 비해, 엑센딘-4는 디펩티딜 펩타디아제(DPP4)에 의한 분할에 대해 저항성을 나타내, 생체 내에서 더 긴 반감기와 작용시간을 나타낸다(Eng J., *Diabetes*, 45 (Suppl 2):152A (abstract 554), 1996).

[0006]

그렇기는 하지만, 엑센딘-4는 14번 위치에서 메티오닌 산화(Hargrove DM et al., *Regul. Pept.*, 141: 113-9, 2007)뿐만 아니라 28번 위치의 아스파라гин의 탈아미드화와 이성질화(WO 2004/035623) 때문에 화학적으로 불안정하다.

[0007]

엑센딘-4의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 1으로 나타내었다:

[0008]

HGEGTFTSDL SKQMEEEAVRL FIEWLKN GG PSSG APPPS-NH₂

[0009]

GLP-1(7-36)-아미드의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 2로 나타내었다:

[0010]

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂

[0011]

리라글루타이드는 유통 중인 화학적으로 개질된 GLP-1 유사체인데, 다른 개질 중에서도, 지방산이 20번 위치의

리신에 연결되어 연장된 작용기간을 초래한다(Drucker DJ et al., *Nature Drug Disc. Rev.* 9, 267-268, 2010; Buse, J.B. et al., *Lancet*, 374:39-47, 2009).

[0012] 리라글루타이드의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 195로 나타내었다.

[0013] HAEGTFTSDVSSYLEGQAAK((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-) EFIAWLVRGRG-OH

[0014] 글루카곤은 순환성 글루코오스가 낮을 때 혈류로 방출되는 29개 아미노산 펩타이드다. 글루카곤의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 3으로 나타내었다.

[0015] HSQGTFTSDY SKYLD SRR AQDF VQW LMNT-OH

[0016] 저혈당증 중에 혈당 수준이 정상 아래로 떨어질 때, 글루카곤은 간이 글리코겐을 분해하여 글루코오스를 방출하도록 신호를 보내어, 혈당 수준을 증가시켜 정상 수준에 이르게 한다. 저혈당증은 인슐린 치료를 받는, 당뇨로 인한 고혈당증(높아진 혈당 수준) 환자들의 일반적인 부작용이다. 따라서, 글루코오스 조절에 있어서의 글루카곤의 가장 두드러진 역할은 인슐린의 작용을 중화하고 혈당 수준을 유지하는 것이다.

[0017] Holst(Holst, J. J. *Physiol. Rev.* 2007, 87, 1409)와 Meier(Meier, J. J. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012, 8, 728)는 GLP-1, 리라글루타이드 및 엑센딘-4와 같은 GLP-1 수용체 작용제는 T2DM 환자에서 공복 혈당(FPG)과 식후 혈당(PPG)을 감소시켜 혈당 조절을 향상시키는 세 가지의 주요한 약리 활성을 나타낸다고 기술하고 있다. (i) 증가된 글루코오스 의존성 인슐린 분비(향상된 1단계 및 2단계), (ii) 저혈당 상태에서 글루카곤 억제 활성, (iii) 식사에서 유래된 글루코오스의 흡수 지체를 초래하는 위 배출 속도의 지연이 그것이다.

[0018] Pocai 등(Obesity 2012;20: 1566-1571; Diabetes 2009, 58, 2258)과 Day 등(Nat Chem Biol 2009;5: 749)은 예컨대, 하나의 분자에 GLP-1과 글루카곤의 작용을 조합하여 GLP-1 수용체와 글루카곤 수용체의 이중적인 활성화를 유발해서 항당뇨 작용과 확연한 체중 감소 효과가 있는 치료 원칙으로 이어진다고 기술하고 있다.

[0019] 글루카곤 및 GLP-1 수용체 둘 다에 결합하여 활성화시키고(Hjort et al., *Journal of Biological Chemistry*, 269, 30121-30124, 1994; Day JW et al., *Nature Chem Biol*, 5: 749-757, 2009) 체중 증가를 억제하고 식품 섭취를 감소시키는 펩타이드는 특허 출원 WO 2008/071972, WO 2008/101017, WO 2009/155258, WO 2010/096052, WO 2010/096142, WO 2011/075393, WO 2008/152403, WO 2010/070251, WO 2010/070252, WO 2010/070253, WO 2010/070255, WO 2011/160630, WO 2011/006497, WO 2011/152181, WO 2011/152182, WO 2011/117415, WO 2011/117416 및 WO 2006/134340호에 기술되어 있으며, 이들의 내용은 본 출원에 참조로 통합된다.

[0020] 또한, GLP-1 및 글루카곤 수용체뿐만 아니라 GIP 수용체도 활성화시키는 삼중 공동 작용제 펩타이드는 WO 2012/088116호와 VA Gault 등(Biochem Pharmacol, 85, 16655-16662, 2013; Diabetologia, 56, 1417-1424, 2013)에 의해 기술되었다.

[0021] Bloom 등(WO 2006/134340)은 글루카곤과 GLP-1 수용체 모두와 결합하고 활성화시키는 펩티드를 글루카곤과 엑센딘-4로부터의 하이브리드 분자로서 구축할 수 있는데, 여기서 N 말단 부분(예컨대, 잔기 1~14 또는 1~24)은 글루카곤으로부터 유래하고, C 말단 부분(예컨대, 잔기 15~39 또는 25~39)은 엑센딘-4로부터 유래한다고 개시하고 있다.

[0022] DE Otzen 등(Biochemistry, 45, 14503-14512, 2006)은 N 말단과 C 말단의 소수성 폐치들이 기초를 이루는 잔기들의 소수성 및/또는 높은 베타-시트 성향 때문에 글루카곤의 피브릴화(fibrillation)와 관련이 있다고 개시하고 있다.

[0023] Krstenansky 등(Biochemistry, 25, 3833-3839, 1986)은 글루카곤의 잔기 10~13이 수용체 상호 작용 및 아데닐레이트 사이클라제의 활성화에 있어서 중요함을 보여준다. 본 발명에 기술된 엑센딘-4 유도체에 있어서, 그 기초를 이루는 잔기를 몇몇은 글루카곤과는 상이하다. 특정 잔기에서는, 글루카곤의 피브릴화의 원인이 된다고 알려져 있는 Tyr10과 Tyr13(DE Otzen, Biochemistry, 45, 14503-14512, 2006)이 10번 위치에서 Leu으로, 13번 위치에서 비 방향족 극성 아미노산인 Gln으로 교체되어, 잠재적으로 향상된 생물 물리학적 성질을 띠는 엑센딘-4 유도체로 이어진다.

[0024] 나아가, 본 발명의 화합물은 14번 위치에 지방산 아실화 잔기가 있는 엑센딘-4 유도체이다. 14번 위치에서의 이러한 지방산 기능화는 상응하는 비 아실화 엑센딘-4 유도체와 비교할 때 GLP-1 수용체뿐만 아니라 글루카곤 수용체에서 높은 활성을 나타내는 엑센딘-4 유도체를 초래한다. 게다가, 이러한 개질은 향상된 약물동력학 프로파

일을 가져온다.

[0025] 본 발명의 화합물은 중성 엔도펩티다아제(NEP)와 디펩ти딜 펩티다아제-4(DPP4)에 의한 분활에 대해 더욱 저항성을 나타내어, GLP-1 및 글루카곤과 비교할 때 더 긴 반감기 및 작용기간을 초래한다. 나아가, 이러한 화합물들은 다른 단백질 분해효소, 그 중에서도 카텝신 D에 대해서 안정되어 있다.

[0026] 본 발명의 화합물은 바람직하게도 중성 pH에서뿐만 아니라 pH 4.5에서도 가용성이다. 이러한 성질은 잠재적으로 인슐린 또는 인슐린 유도체, 그리고 바람직하게는 기저 인슐린 유사 인슐린인 글라진/란투스(Lantus[®])와의 병용 요법을 위한 공동 제형을 가능하게 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

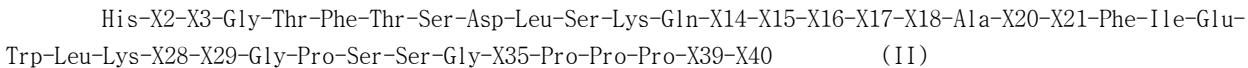
과제의 해결 수단

[0027] GLP1 및 글루카곤 수용체를 강하게 활성화시키는 엑센딘-4 유도체가 본 출원에 제공된다. 이러한 엑센딘-4 유도체에서는, 다른 치환 중에서도, 14번 위치의 메티오닌이 결사슬에 -NH₂ 기를 보유하는 아미노산에 의해 교체되며, 이는 비극성 잔기(예컨대, 선택적으로 링커와 결합된 지방산)로 더 치환된다.

[0028] 본 발명은 화학식 (I)을 가지고 있는 펩타이드 화합물 또는 이의 염 또는 용매 화합물을 제공한다:



이때, Z는 화학식 (II)를 가지고 있는 펩타이드 모이어티로서,



X2는 Ser, D-Ser 및 Aib로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X3은 Gln, His 및 α-아미노-기능화된 Gln으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내는데, 이때, Gln은 α-NH₂ 기의 H가 (C₁-C₄)-알킬로 치환된다는 점에서 기능화될 수 있고,

X14는 -NH₂ 기가 있는 결사슬을 가지고 있는 아미노산 잔기를 나타내는데, 이때, -NH₂ 결사슬 기는 -C(O)-R⁵, -C(O)O-R⁵, -C(O)NH-R⁵, -S(O)₂-R⁵ 또는 R⁵로, 바람직하게는 -C(O)-R⁵로 기능화되고, 이때, R⁵는 최대 50개 또는 최대 100개의 탄소 원자 및 선택적으로 할로겐, N, O, S 및/또는 P로부터 선택된 혼테로원자를 포함하는 모이어티일 수 있고,

X15는 Glu 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X16은 Ser, Glu 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X17은 Arg, Glu, Gln, Leu, Aib 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X18은 Arg, Ala 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X20은 Gln, Arg, Lys, His, Glu 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X21은 Asp, Leu 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X28은 Asn, Arg, Lys, Aib, Ser, Glu, Ala 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X29는 Gly, Ala, D-Ala 및 Thr으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X35는 Ala, Glu, Arg 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

X39는 Ser을 나타내거나 존재하지 않고,

람직하게는 60 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 50 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 40 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 30 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 25 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 20 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 15 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 10 pmol 이하의 EC₅₀을 나타낸다.

[0056] 또 다른 구현예에서, 양 수용체, 즉, hGLP-1 수용체 및 h글루카곤 수용체에 대한 EC₅₀은 100 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 90 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 80 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 70 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 60 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 50 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 40 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 30 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 25 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 20 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 15 pmol 이하, 더욱 바람직하게는 10 pmol 이하이다. hGLP-1 수용체 및 h글루카곤 수용체에 대한 EC₅₀은 본 출원의 방법에 기술된 바와 같이, 그리고 실시예 9에 기술된 결과를 생성하기 위하여 사용된 바와 같이 결정될 수 있다.

[0057] 본 발명의 화합물은 환자의 장 통과 감소, 위 내용물 증가 및/또는 식품 섭취 감소의 능력을 나타낸다. 본 발명의 화합물의 이러한 활성들은 당업자에게 공지된 동물 모델에서 평가될 수 있으며, 본 출원의 방법에도 기술되어 있다. 그러한 실험의 결과는 실시예 11과 실시예 12에 기술되어 있다. 본 발명의 바람직한 화합물은 0.02mg/kg 체중의, 단일 용량, 바람직하게는 피하 용량으로 투여되는 경우, 마우스, 바람직하게는 암컷 NMRI-마우스의 위 내용물을 적어도 25%, 더욱 바람직하게는 적어도 30%, 더욱 바람직하게는 적어도 40%, 더욱 바람직하게는 적어도 50%, 더욱 바람직하게는 적어도 60%, 더욱 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80% 증가시킬 수 있다.

[0058] 바람직하게는, 이러한 결과는 각각의 화합물 투여 후 1시간 및 볼리스 투여 후 30분에 측정되고/측정되거나, 0.02mg/kg 체중의, 단일 용량, 바람직하게는 피하 용량으로 투여되는 경우, 마우스, 바람직하게는 암컷 NMRI-마우스의 장 통과를 적어도 45%; 더욱 바람직하게는 적어도 50%, 더욱 바람직하게는 적어도 55%, 더욱 바람직하게는 적어도 60% 및 더욱 바람직하게는 적어도 65% 감소시키고/감소시키거나; 0.01mg/kg 체중의, 단일 용량, 바람직하게는 피하 용량으로 투여되는 경우, 마우스, 바람직하게는 암컷 NMRI-마우스의 식품 섭취를 적어도 10%, 더욱 바람직하게는 15% 및 더욱 바람직하게는 20% 감소시킨다.

[0059] 본 발명의 화합물은 환자의 혈당 수준 감소 및/또는 HbA1c 수준 감소의 능력을 나타낸다. 본 발명의 화합물의 이러한 활성들은 당업자에게 공지된 동물 모델에서 평가될 수 있으며, 본 출원의 방법에도 기술되어 있다. 그러한 실험의 결과는 실시예 14와 실시예 17에 기술되어 있다.

[0060] 본 발명의 바람직한 화합물은 0.01 mg/kg 체중의, 단일 용량, 바람직하게는 피하 용량으로 투여되는 경우, 24시간에 걸친, 마우스, 바람직하게는 렙틴-수용체 결핍 당뇨성 db/db 마우스의 혈당 수준을 적어도 4 mmol/L; 더욱 바람직하게는 적어도 6 mmol/L, 더욱 바람직하게는 적어도 8 mmol/L 감소시킬 수 있다. 이러한 용량이 0.1 mg/kg 체중까지 증가되면, 단일 용량, 바람직하게는 피하 용량으로 투여되는 경우, 혈당 수준의 더욱 현저한 감소가 24시간에 걸쳐 마우스에서 관찰될 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 화합물은 적어도 7 mmol/L; 더욱 바람직하게는 적어도 9 mmol/L, 더욱 바람직하게는 적어도 11 mmol/L의 감소를 초래한다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 1일 용량 0.01 mg/kg 내지 대략 점화값으로 투여되는 경우, 4주의 기간에 걸쳐, 마우스의 HbA1c 수준의 증가를 감소시킨다.

[0061] 또한, 본 발명의 화합물은 환자의 체중을 감소시키는 능력이 있다. 본 발명의 화합물의 이러한 활성들은 당업자에게 공지된 동물 모델에서 평가될 수 있으며, 본 출원의 방법 및 실시예 13과 실시예 16에도 기술되어 있다.

[0062] 화학식 (I)의 웨타이드 화합물, 특히, 친유성 잔기로 더 치환되는, 14번 위치의 리신이 있는 화합물은 14번 위치에 (엑센딘-4로부터) 본래의 메티오닌을 가지고 있는 유도체에 비해 증가된 글루카곤 수용체 활성화를 보여준다는 점이 밝혀졌다. 나아가, 메티오닌의 (시험관 내 또는 생체 내) 산화는 더 이상 가능하지 않다.

[0063] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 산성 및/또는 생리적 pH 값에서, 예컨대, 25°C에서 pH 4.5 및/또는 pH 7.4에서 높은 용해도를 나타내며, 다른 구현예에서는 적어도 0.5 mg/ml, 그리고 특정 구현예에서는 적어도 1.0 mg/ml를 나타낸다.

[0064] 나아가, 일 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 용액으로 저장 시 높은 안정성을 나타낸다. 안정성을 결정하기 위한 바람직한 분석 조건은 pH 4.5 또는 pH 7에서 용액으로 25°C에서 7일 동안 저장이다. 웨타이드의 잔류양은 실시예에 기술된 바와 같이 크로마토그래피 분석법으로 결정된다. 바람직하게는, pH 4.5 또는 pH 7에서 용액으로 25°C에서 7일 후, 남아 있는 웨타이드 양은 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 85%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 90% 및 훨씬 더 바람직하게는 적어도 95%이다.

- [0065] 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 웹타이드 모이어티 Z (II)를 포함하는데, 이는 39~40개의 아미노 카르복시산, 특히 웹타이드, 즉, 카복스아마이드 결합에 의해 연결된 α -아미노 카르복시산의 선형 서열이다.
- [0066] 일 구현예에서, R^1 은 $-NH_2$, $-NH[(C_1-C_5)알킬]$, $-N[(C_1-C_5)알킬]_2$, $-NH[(C_0-C_4)알킬렌-(C_3-C_8)시클로알킬]$, $NH-C(O)-H$, $NH-C(O)-(C_1-C_5)-알킬$, $NH-C(O)-(C_0-C_3)알킬렌-(C_3-C_8)시클로알킬로부터 선택되고, 이때, 알킬 또는 시클로알킬은 치환되지 않거나 $-OH$ 또는, F, Cl, Br 및 I로부터 선택된 할로겐, 바람직하게는 F로 최대 5배 치환된다.$
- [0067] 일 구현예에서, R^2 는 $-OH$, $-O-(C_1-C_{20})알킬$, $-O(C_0-C_8)알킬렌-(C_3-C_8)시클로알킬$, $-NH_2$, $-NH[(C_1-C_{30})알킬]$, $-N[(C_1-C_{30})알킬]_2$, $-NH[(C_0-C_8)알킬렌-(C_3-C_8)시클로알킬]$, $-N[(C_0-C_8)알킬렌-(C_3-C_8)시클로알킬]_2$, $-NH[(CH_2-CH_2-O)_{1-40}-(C_1-C_4)알킬]$, $-NH-(C_3-C_8)헤테로시클릴$ 또는 $-NH-(C_0-C_8)알킬렌-아릴로부터 선택되고, 이때, 아릴은 페닐 및 나프틸, 바람직하게는 페닐, 또는 1개의 N 원자 및 선택적으로, O, N 또는 S로부터 선택된 두 개의 추가적인 헤테로원자를 함유하는 (C_3-C_8) -헤테로시클릴, 특히, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 및 호모피페리디닐로부터 선택된다. 나아가, 위에서 기술된 알킬 또는 시클로알킬은 치환되지 않거나 $-OH$ 또는, F, Cl, Br 및 I로부터 선택된 할로겐, 바람직하게는 F로 최대 5배 치환된다.$
- [0068] 일 구현예에서, N 말단 기 R^1 은 NH_2 이다. 추가적인 구현예에서, C 말단 기 R^2 는 NH_2 이다. 또 다른 구현예에서, N 말단 기 R^1 과 C 말단 기 R^2 는 NH_2 이다.
- [0069] 일 구현예에서, 위치 X14는 기능화된 Lys, Orn, Dab, 또는 Dap과 같은, 기능화된 $-NH_2$ 결사를 기가 있는 아미노산 잔기를 나타내고, 더욱 바람직하게는 기능화된 Lys을 나타내고, X40은 기능화된 Lys, Orn, Dab, 또는 Dap과 같은, 기능화된 $-NH_2$ 결사를 기가 있는 아미노산 잔기를 나타내고, 더욱 바람직하게는 기능화된 Lys을 나타낸다.
- [0070] $-NH_2$ 결사를 기가 있는 아미노산 잔기, 예컨대, Lys, Orn, Dab 또는 Dap은, $-NH_2$ 결사를 기의 적어도 하나의 H 원자가 $-C(O)-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)NH-R5$, $-S(O)2-R5$ 또는 R^5 에 의해, 바람직하게는 $-C(O)-R^5$ 에 의해 교체된다는 점에서 기능화될 수 있는데, 이때, R^5 는 최대 50개 또는 최대 100개의 탄소 원자 및 선택적으로 할로겐, N, O, S 및/또는 P로부터 선택된 헤테로원자를 포함하는 모이어티일 수 있다.
- [0071] 특정 구현예에서, R^5 는 친유성 모이어티, 예컨대, 비고리형의 선형 또는 가지형 포화 탄화수소 기를 포함할 수 있는데, 이때, R^5 는 특히 비고리형의 선형 또는 가지형 (C_4-C_{30}) 포화 또는 불포화 탄화수소 기, 및/또는 고리형 포화, 불포화 또는 방향족 기, 특히 4 내지 14개의 탄소 원자 및 N, O, 및 S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단일고리, 두고리, 또는 세고리 기, 예컨대, 시클로헥실, 페닐, 비페닐, 크로마닐, 페난트레닐 또는 나프틸을 포함하며, 이때, 비고리형 또는 고리형 기는 치환되지 않거나 예컨대, 할로겐, $-OH$ 및/또는 CO_2H 에 의해 치환될 수 있다.
- [0072] 더욱 바람직한 기 R^5 는 친유성 모이어티, 예컨대, 비고리형의 선형 또는 가지형 ($C_{12}-C_{22}$) 포화 또는 불포화 탄화수소 기를 포함할 수 있다. 이러한 친유성 모이어티는 모든 입체이성질체 형태의 링커, 예컨대, γ -아미노부티르산(GABA), ϵ -아미노헥산산(ϵ -Ahx), γ -Glu 및/또는 β -Ala과 같은 하나 이상의, 예컨대 2개의 아미노산 링커 기를 포함하는 링커에 의해 $-NH_2$ 결사를 기에 부착될 수 있다. 일 구현예에서, 이러한 친유성 모이어티는 링커에 의해 $-NH_2$ 결사를 기에 부착된다. 또 다른 구현예에서, 이러한 친유성 모이어티는 직접적으로 $-NH_2$ 결사를 기에 부착된다. 아미노산 링커 기의 구체적인 예는 $(\beta$ -Ala)₁₋₄, $(\gamma$ -Glu)₁₋₄, $(\epsilon$ -Ahx)₁₋₄, 또는 (GABA)₁₋₄이다. 바람직한 아미노산 링커 기는 β -Ala, γ -Glu, β -Ala- β -Ala 및 γ -Glu- γ -Glu이다.
- [0073] $-C(O)-R^5$ 기에 대한 구체적인 바람직한 예를 다음 표 1에 열거하였는데, 이는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노부티릴-, 4-헥사데카노일아미노-부티릴-, 4-{3-[(R) -2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸-트리테실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로파오닐아미노}-부티

4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-[2-(2-{2-[2-(2-[{S}-4-카르복시-4-(13-카르복시-트리데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노}-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노}-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(19-카르복시-노나데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노}-부티릴-로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

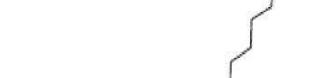
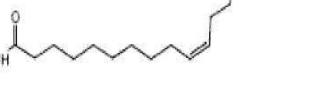
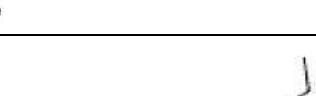
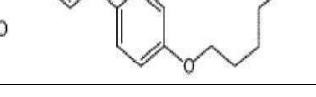
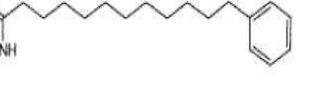
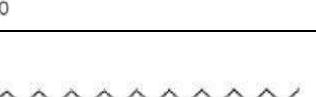
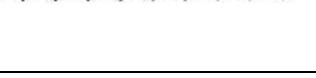
[0074] 이들 기의 입체이성질체, 특히 거울상 이성질체, S- 또는 R-거울상 이성질체가 더 바람직하다. 표 1의 용어 "R"은 켈타이드 주골격의 $-C(O)-R^5$ 의 부착 자리, 즉, 특히 Lys의 ϵ -아미노 기를 의미하고자 한 것이다.

표 1

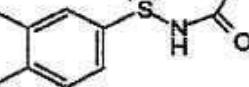
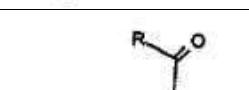
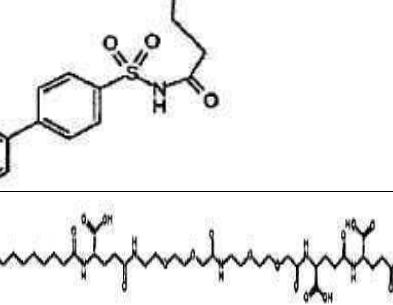
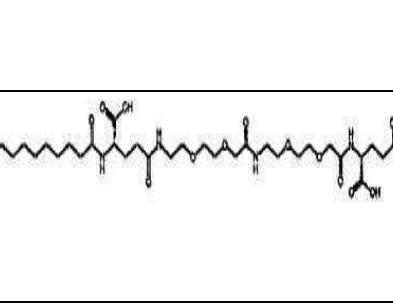
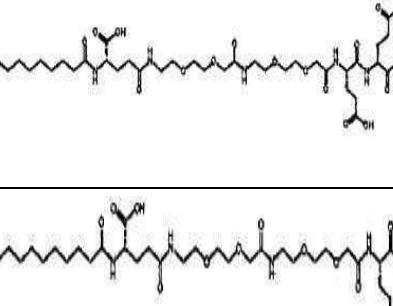
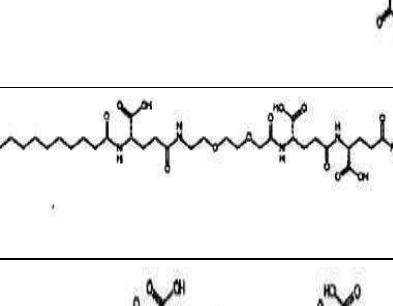
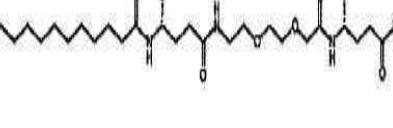
[0075]

구조	IUPAC	명칭
	(S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-	g E-x53
	(S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노부티릴-	g E-x70
	4-헥사데카노일아미노-부티릴-	GABA-x53
	4-{3-[(R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸-트리데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴-	GABA-x60
	4-옥타데카노일아미노-부티릴-	GABA-x70
	4-(Z)-옥타데크-9-엔오일아미노-부티릴-	GABA-x74
	6-[(4,4-디페닐-2-하이드록시-6-헥사노일)포스포릴옥시]-헥사노일-	포스포1
	헥사데카노일-	x53
	(S)-4-카르복시-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부티릴-	x52
	(S)-4-카르복시-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-프로피오닐아미노]-부티릴}-부티릴-	g E-x59

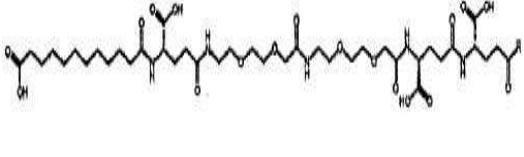
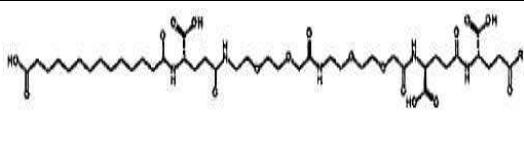
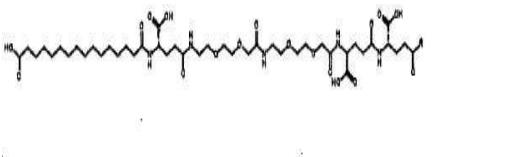
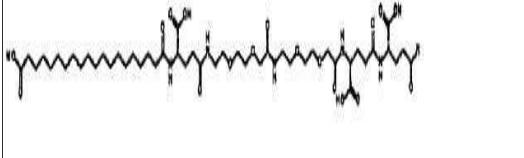
	(S)-4-카르복시-4-((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에노일아미노)-부티릴-	§ E-x61
	(S)-4-카르복시-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-헥사노일아미노]-부티릴-	§ E-x64
	(S)-4-카르복시-4-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-부티릴-	§ E-x65
	(S)-4-카르복시-4-테트라데카노일아미노-부티릴-	§ E-x69
	(S)-4-(11-벤질옥시카르보닐-운데카노일아미노)-4-카르복시-부티릴-	§ E-x72
	(S)-4-카르복시-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시-헥실카르바모일)-운데카노일아미노]-부티릴-	§ E-x73
	(S)-4-카르복시-4-((Z)-옥타데카-9-엔오일아미노)-부티릴-	§ E-x74
	(S)-4-카르복시-4-(4-도데실옥시-벤조일아미노)-부티릴-	§ E-x75
	(S)-4-카르복시-4-해니코사노일아미노-부티릴-	§ E-x76

	(S)-4-카르복시-4-도코사노일아미노-부티릴-	y E-x77
	(S)-4-카르복시-4-((Z)-노나데크-10-엔오일아미노)-부티릴-	y E-x79
	(S)-4-카르복시-4-(4-데실옥시-벤조일아미노)-부티릴-	y E-x80
	(S)-4-카르복시-4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-부티릴-	y E-x81
	(S)-4-카르복시-4-(12-페닐-도데카노일아미노)-부티릴-	y E-x82
	(S)-4-카르복시-4-아이코사노일아미노-부티릴-	y E-x95
	(S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-	y E- y E-x53
	(S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-	y E- y E-x70
	3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐-	β -Ala- β -Ala-x70
	3-(3-헥사데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐-	β -Ala- β -Ala-x53
	3-헥사데카노일아미노-프로피오닐-	β -Ala-x53

	(S)-4-카르복시-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-펜타노일아미노]-부티릴-	γ E-x19
	(S)-4-카르복시-4-((9S,10R)-9,10,16-트리하이드록시-헥사데카노일아미노)-부티릴-	γ E-x25
	테트라데카노일-	x69
	11-카르복시-운데카노일-	x71
	11-벤질옥시카르보닐-운데카노일-	x72
	(S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-테트라데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-	γ E- γ E-x69
	6-[하이드록시-(나프탈렌-2-일옥시)-포스포릴옥시]-헥사노일-	포스포2
	6-[하이드록시-(5-페닐-펜틸옥시)-포스포릴옥시]-헥사노일-	포스포3

	4-(나프탈렌-2-설포닐아미노)-4-옥소-부티릴-	설폰아미드1
	4-(비페닐-4-설포닐아미노)-4-옥소-부티릴-	설폰아미드2
	(S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴-	x100
	(S)-4-카르복시-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴-	x101
	(S)-4-카르복시-2-{(S)-4-카르복시-2-[2-{2-[2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴-	x102
	(S)-4-카르복시-2-[2-{2-[2-{2-[2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴-	x103
	(S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노)-부티릴-	x104
	(S)-4-카르복시-4-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴-	x105

	(S)-4-카르복시-2-{(S)-4-카르복시-2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴-	x106
	(S)-4-카르복시-2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴-	x107
	2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸-	x108
	2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-아세틸	x109
	(S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-(19-카르복시-노나데카노일아미노)-부티릴아미노]-부티릴아미노}-부티릴아미노)-부티릴	x110
	2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(16-1H-테트라졸-5-일-헥사데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸-	x111
	2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(16-카르복시-헥사데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-아세틸-	x112
	(S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시-헵타데카노일아미노)-부티릴아미노}-부티릴아미노)-부티릴-	x113
	(S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-{2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시-페녹시)-데카노일아미노]-부티릴아미노}-에톡시)-에톡시]-아세틸아미노}-에톡시)-에톡시]-아세틸아미노}-부티릴-	x114
	(S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-카르복시-4-(7-카르복시-헵타노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노)-부티릴-	x115

	(S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-[2-(2-[2-(2-[2-[(S)-4-카르복시-4-(11-카르복시-운데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노}-부티릴-	x116
	(S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-[2-(2-[2-(2-[2-[(S)-4-카르복시-4-(13-카르복시-트리데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노}-부티릴-	x117
	(S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-[2-(2-[2-(2-[2-[(S)-4-카르복시-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노}-부티릴-	x118
	(S)-4-카르복시-4-{(S)-4-카르복시-4-[2-(2-[2-(2-[2-[(S)-4-카르복시-4-(19-카르복시-노나데카노일아미노)-부티릴아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-부티릴아미노}-부티릴-	x119

[0076]

일 구현예에 따르면, $-C(O)-R^5$ 는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x53$), (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x70$), 4-헥사데카노일아미노-부티릴 (GABA-x53), 4-{3-[(R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸-트리데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴- (GABA-x60), 4-옥타데카노일아미노-부티릴 (GABA-x70), 4-((Z)-옥타데크-9-엔오일아미노)-부티릴 (GABA-x74), 6-[(4,4-디페닐-시클로헥실옥시)-하이드록시-포스포릴옥시]-헥사노일 (포스포1), 헥사데카노일 (x53), (S)-4-카르복시-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부티릴 (x52), (S)-4-카르복시-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-프로피오닐아미노]-부티릴 ($\gamma E-x59$), (S)-4-카르복시-4-{3-[(R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸-트리데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴 ($\gamma E-x60$), (S)-4-카르복시-4-((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에노일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x61$), (S)-4-카르복시-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-헥사노일아미노]-부티릴 ($\gamma E-x64$), (S)-4-카르복시-4-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x65$), (S)-4-카르복시-4-테트라데카노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x69$), (S)-4-(11-벤질옥시카르보닐-운데카노일아미노)-4-카르복시-부티릴 ($\gamma E-x72$), (S)-4-카르복시-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시-헥실카르바모일)-운데카노일아미노]-부티릴 ($\gamma E-x73$), (S)-4-카르복시-4-((Z)-옥타데크-9-엔오일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x74$), (S)-4-카르복시-4-(4-도데실옥시-벤조일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x75$), (S)-4-카르복시-4-헤니코사노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x76$), (S)-4-카르복시-4-도코사노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x77$), (S)-4-카르복시-4-((Z)-노나데크-10-엔오일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x79$), (S)-4-카르복시-4-(4-데실옥시-벤조일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x80$), (S)-4-카르복시-4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-부티릴 ($\gamma E-x81$), (S)-4-카르복시-4-(12-페닐-도데카노일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x82$), (S)-4-카르복시-4-아이코사노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x95$), (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴 ($\gamma E-\gamma E-x53$), (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴 ($\gamma E-\gamma E-x70$) 및 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐(β -Ala- β -Ala-x70)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0077]

또 다른 구현예에 따르면, $-C(O)-R^5$ 는 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x70$), (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x53$) 및 헥사데카노일 (x53)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0078]

또 다른 구현예에 따르면, $-C(O)-R^5$ 는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x53$)이다.

[0079] 본 발명의 일부 구현예에서, 위치 X14 및/또는 X40은 리신(Lys)을 나타낸다. 일부 구현예에 따르면, 14번 위치 및 선택적으로 40번 위치의 Lys은 위에 기술된 바와 같이, 예컨대, $-C(O)R^5$ 기로 기능화된다. 다른 구현예에서, X40은 부존재하고, X14는 $C(O)-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)NH-R5$, $-S(O)2-R5$ 또는 R5로, 바람직하게는 $-C(O)-R^5$ 로 기능화된 Lys이고, 이때, R^5 는 위에서 정의된 바와 같다. 특히, X14는 $C(O)-R^5$ 로 기능화된 Lys이고, 이때, $C(O)-R^5$ 는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x53$), (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x70$), 4-헥사데카노일아미노-부티릴 (GABA-x53), 4-{3-[(R) -2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸-트리데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴- (GABA-x60), 4-옥타데카노일아미노-부티릴 (GABA-x70), 4-((Z)-옥타데크-9-엔오일아미노)-부티릴 (GABA-x74), 6-[$(4,4-$ 디페닐-시클로헥실옥시)-하이드록시-포스포릴옥시]-헥사노일 (포스포 1), 헥사데카노일 (x53), (S)-4-카르복시-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부티릴 (x52), (S)-4-카르복시-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-프로피오닐아미노]-프로피오닐아미노}-부티릴 ($\gamma E-x59$), (S)-4-카르복시-4-{3-[(R) -2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸-트리데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴 ($\gamma E-x60$), (S)-4-카르복시-4-((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에노일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x61$), (S)-4-카르복시-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-헥사노일아미노]-부티릴 ($\gamma E-x64$), (S)-4-카르복시-4-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x65$), (S)-4-카르복시-4-테트라데카노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x69$), (S)-4-(11-벤질옥시카르보닐-운데카노일아미노)-4-카르복시-부티릴 ($\gamma E-x72$), (S)-4-카르복시-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시-헥실카르바모일)-운데카노일아미노]-부티릴 ($\gamma E-x73$), (S)-4-카르복시-4-((Z)-옥타데크-9-엔오일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x74$), (S)-4-카르복시-4-(4-도데실옥시-벤조일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x75$), (S)-4-카르복시-4-해니코사노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x76$), (S)-4-카르복시-4-도코사노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x77$), (S)-4-카르복시-4-((Z)-노나데크-10-엔오일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x79$), (S)-4-카르복시-4-(4-데실옥시-벤조일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x80$), (S)-4-카르복시-4-[$(4'$ -옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-부티릴 ($\gamma E-x81$), (S)-4-카르복시-4-(12-페닐-도데카노일아미노)-부티릴 ($\gamma E-x82$), (S)-4-카르복시-4-아이코사노일아미노-부티릴 ($\gamma E-x95$), (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴 ($\gamma E-\gamma E-x53$), (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴 ($\gamma E-\gamma E-x70$) 및 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐(β -Ala- β -Ala-x70)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0080] 추가적인 구현예는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,

[0081] R^1 은 NH_2 ,

[0082] R^2 는 NH_2 또는

[0083] R^1 및 R^2 는 NH_2 이다.

[0084] 추가적인 구현예는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,

[0085] X2는 Ser, D-Ser 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

[0086] X3은 Gln, His 및 α -아미노-기능화된 Gln으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내는데, 이때, Gln은 α -NH₂ 기의 H가 (C₁-C₄)-알킬로 치환된다는 점에서 기능화될 수 있고,

[0087] X14는 Lys, Orn, Dab 및 Dap으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내는데, 이때, -NH₂ 결사슬 기는 $-C(O)-R^5$ 로 기능화되고,

[0088] X15는 Glu 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

[0089] X16은 Ser, Lys 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

[0090] X17은 Arg, Glu, Gln, Leu 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

[0091] X18은 Arg 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

[0092] X20은 Gln, Arg, Lys 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

- [0093] X21은 Asp, Leu 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0094] X28은 Asn, Arg, Lys, Aib, Ser, Glu, Asp 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0095] X29는 Gly, Ala, D-Ala 및 Thr으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0096] X35는 Ala 또는 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0097] X39는 Ser이거나 부존재하고,
- [0098] X40은 부존재하거나 Lys을 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사슬 기는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 로 기능화될 수 있고,
- [0099] $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 는 위에 정의된 바와 같다.
- [0100] 추가적인 구현에는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0101] X2는 D-Ser 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0102] X3은 Gln을 나타내고,
- [0103] X14는 Lys 및 Orn으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사슬 기는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 로 기능화되고,
- [0104] X15는 Glu 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0105] X16은 Ser 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0106] X17은 Arg, Gln 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0107] X18은 Arg 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0108] X20은 Gln, Arg, Lys 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0109] X21은 Asp, Leu 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0110] X28은 Asn, Arg, Lys, Aib, Ser 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0111] X29는 Gly, Ala 또는 Thr으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0112] X35는 Ala을 나타내고,
- [0113] X39는 Ser 또는 부존재하고,
- [0114] X40은 부존재하거나 Lys을 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사슬 기는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 로 기능화될 수 있고,
- [0115] $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 는 위에서 정의된 바와 같다.
- [0116] 추가적인 구현에는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0117] X20은 Gln, Lys 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타낸다.
- [0118] 추가적인 구현에는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0119] X2는 D-Ser 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0120] X3은 Gln을 나타내고,
- [0121] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사슬 기는 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐-아미노)-프로피오닐-, 4-헥사데카노일아미노-부티릴-, 4-{3-[(R) -2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸-트리데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴-, 4-옥타데카노일아미노-부티릴-, 4-((Z)-옥타데크-9-엔오일아미노)-부티릴-, 헥사데카노일-, (S)-4-카르복시-4-((Z)-옥타데크-9-엔오일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-(4-도데실옥시-벤조일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-해니코사노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-도코사노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((Z)-노나데크-10-엔오일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-(4-데실옥시-벤조일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-[(4'-옥틸옥시)-비페닐-4-카르보닐]-아미노]-부티릴-, (S)-4-카르복시-

-4-(12-페닐-도데카노일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-{3-[R]-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸-트리데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에노일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나로 기능화되고,

- [0122] X15는 Glu를 나타내고,
- [0123] X16은 Ser을 나타내고,
- [0124] X17은 Arg, Gln 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0125] X18은 Ala을 나타내고,
- [0126] X20은 Gln을 나타내고,
- [0127] X21은 Asp을 나타내고,
- [0128] X28은 Ala을 나타내고,
- [0129] X29는 Gly을 나타내고,
- [0130] X35는 Ala을 나타내고,
- [0131] X39는 Ser을 나타내고,
- [0132] X40은 부존재한다.
- [0133] 추가적인 구현에는 화학식 (I)의 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0134] X2는 Aib를 나타내고,
- [0135] X3는 Gln을 나타내고,
- [0136] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, -NH₂ 결사를 기는, 특히 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로 기능화되며,
- [0137] X15는 Asp 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0138] X16은 Ser 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0139] X17은 Gln 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0140] X18은 Ala을 나타내고,
- [0141] X20은 Gln 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0142] X21은 Asp 및 Leu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0143] X28은 Ala을 나타내고,
- [0144] X29는 Gly 및 D-Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0145] X35는 Ala을 나타내고,
- [0146] X39는 Ser이고,
- [0147] X40은 부존재한다.
- [0148] 추가적인 구현에는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0149] X2는 D-Ser 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0150] X3은 Gln을 나타내고,
- [0151] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, -NH₂ 결사를 기는 특히, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로 기능

화되고,

- [0152] X15는 Asp을 나타내고,
- [0153] X16은 Ser을 나타내고,
- [0154] X17은 Arg을 나타내고,
- [0155] X18은 Arg을 나타내고,
- [0156] X20은 Gln을 나타내고,
- [0157] X21은 Asp을 나타내고,
- [0158] X28은 Ala을 나타내고,
- [0159] X29는 Gly 및 D-Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0160] X35는 Ala을 나타내고,
- [0161] X39는 Ser^o이고,
- [0162] X40은 부존재한다.
- [0163] 추가적인 구현에는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0164] X2는 D-Ser을 나타내고,
- [0165] X3은 Gln을 나타내고,
- [0166] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, -NH₂ 결사슬 기는 특히 (S)-4-카르복시-4-{3-[(R)-2,5,7,8-테트라메틸-2-((4R,8R)-4,8,12-트리메틸-트리데실)-크로만-6-일옥시카르보닐]-프로피오닐아미노}-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에노일아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-테트라데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, 2-((S)-4-카르복시-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-프로피오닐아미노]-프로피오닐아미노}-부티릴-, 2-((S)-4-카르복시-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-헥사노일아미노]-부티릴-, 2-[(S)-4-카르복시-4-((2S,3R,4S,5R)-5-카르복시-2,3,4,5-테트라하이드록시-펜타노일아미노)-부티릴-, 2-[(S)-4-(11-벤질옥시카르보닐-운데카노일아미노)-4-카르복시-부티릴-, 2-((S)-4-카르복시-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시-헥실카르바모일)-운데카노일아미노]-부티릴-로 기능화될 수 있고,
- [0167] X15는 Asp을 나타내고,
- [0168] X16은 Ser을 나타내고,
- [0169] X17은 Arg을 나타내고,
- [0170] X18은 Arg을 나타내고,
- [0171] X20은 Gln을 나타내고,
- [0172] X21은 Asp을 나타내고,
- [0173] X28은 Asn을 나타내고,
- [0174] X29는 Gly을 나타내고,
- [0175] X35는 Ala을 나타내고,
- [0176] X39는 Ser^o이고,
- [0177] X40은 부존재한다.
- [0178] 추가적인 구현에는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0179] X2는 D-Ser을 나타내고,
- [0180] X3은 Gln을 나타내고,

- [0181] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사슬 기는 특히 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 또는 헥사데카노일-로 기능화되고;
- [0182] X15는 Glu 또는 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0183] X16은 Ser을 나타내고,
- [0184] X17은 Arg을 나타내고,
- [0185] X18은 Arg을 나타내고,
- [0186] X20은 Gln을 나타내고,
- [0187] X21은 Asp을 나타내고,
- [0188] X28은 Asn, Arg, Lys, Aib, Ser, Glu 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0189] X29는 Gly, Ala, D-Ala 및 Thr으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0190] X35는 Ala, Glu, Arg 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0191] X39는 Ser이고,
- [0192] X40은 부존재한다.
- [0193] 추가적인 구현예는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0194] X2는 D-Ser을 나타내고,
- [0195] X3은 Gln을 나타내고,
- [0196] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사슬 기는 특히 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 또는 헥사데카노일-로 기능화되고,
- [0197] X15는 Glu 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0198] X16은 Ser 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0199] X17은 Arg, Glu, Lys 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0200] X18은 Arg, Lys 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0201] X20은 Gln, Lys 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0202] X21은 Asp 및 Leu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0203] X28은 Ala 및 Asn으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0204] X29는 Gly을 나타내고,
- [0205] X35는 Ala을 나타내고,
- [0206] X39는 Ser이고,
- [0207] X40은 부존재한다.
- [0208] 추가적인 구현예는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0209] X2는 D-Ser을 나타내고,
- [0210] X3은 Gln을 나타내고,
- [0211] X14는 Orn 또는 Dab을 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사슬 기는 특히 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-로 기능화되고,
- [0212] X15는 Glu을 나타내고,
- [0213] X16은 Ser을 나타내고,

- [0214] X17은 Arg을 나타내고,
- [0215] X18은 Arg을 나타내고,
- [0216] X20은 Gln을 나타내고,
- [0217] X21은 Asp을 나타내고,
- [0218] X28은 Ala을 나타내고,
- [0219] X29는 Gly을 나타내고,
- [0220] X35는 Ala을 나타내고,
- [0221] X39는 Ser이 고,
- [0222] X40은 부존재한다.
- [0223] 추가적인 구현에는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0224] X2는 D-Ser을 나타내고,
- [0225] X3은 Gln을 나타내고,
- [0226] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사슬 기는 특히 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 또는 헥사데카노일-로 기능화되고,
- [0227] X15는 Glu 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0228] X16은 Ser를 나타내고,
- [0229] X17은 Arg 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0230] X18은 Arg 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0231] X20은 Gln을 나타내고,
- [0232] X21은 Asp 및 Leu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0233] X28은 Ala 및 Asn으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0234] X29는 Gly을 나타내고,
- [0235] X35는 Ala을 나타내고,
- [0236] X39는 Ser을 나타내거나 부존재하고,
- [0237] X40은 부존재하거나 Lys을 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사슬 기는 특히 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-로 선택적으로 기능화되고,
- [0238] R^2 는 NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{18})$ 알킬로서, 이는 비치환 또는 OH로 단일치환 또는 F, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{-}\text{CH}_2\text{-O})_{1-24}\text{-}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 알킬-COOH, NH -페롤리딘(N-페롤리딘-1-일-아미도), NH -벤질(N-벤질-아미도) 또는 N-모르폴린(1-모르풀린-4-일)로 3배 치환되고, 특히 NH_2 , $\text{NH}-\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$, $\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{NH}-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{12}\text{-OH}$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{13}\text{-CH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{14}\text{-CH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{15}\text{-CH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{17}\text{-CH}_3$, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_{24}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $\text{NH-N}(\text{CH}_2)_4$, $\text{NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{O}$ 로 3배 치환된다.
- [0239] 추가적인 구현에는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0240] X2는 Ser, D-Ser 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0241] X3은 Gln, His, Asn 및 N^{α} -메틸화 Gln[Gln(α -NHCH₃)]으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0242] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사슬 기는 특히 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 또는 헥사데카노일-로 기능화되고,

- [0243] X15는 Glu 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0244] X16은 Ser 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0245] X17은 Arg 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0246] X18은 Arg 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0247] X20은 Gln, Arg 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0248] X21은 Asp 및 Leu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0249] X28은 Ala 및 Asn으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0250] X29는 Gly을 나타내고,
- [0251] X35는 Ala을 나타내고,
- [0252] X39는 Ser이고,
- [0253] X40은 부존재한다.
- [0254] 추가적인 구현예는 화학식 (I)의 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0255] X2는 Ser, D-Ser 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0256] X3은 Gln, His 및 N^a-메틸화 Gln[Gln(α-NHCH₃)]으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0257] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, -NH₂ 결사를 기는 특히 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴- 또는 헥사데카노일-로 기능화되고,
- [0258] X15는 Glu 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0259] X16은 Ser 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0260] X17은 Arg를 나타내고,
- [0261] X18은 Arg 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0262] X20은 Gln 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0263] X21은 Asp 및 Leu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0264] X28은 Ala 및 Asn으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0265] X29는 Gly을 나타내고,
- [0266] X35는 Ala을 나타내고,
- [0267] X39는 Ser이고,
- [0268] X40은 부존재한다.
- [0269] 추가적인 구현예는 화학식 (I)의 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0270] X2는 D-Ser 및 Aib으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0271] X3은 Gln 및 His으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0272] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, -NH₂ 결사를 기는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시 헥사데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, 또는 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일-아미노-부티릴-로 기능화되고,
- [0273] X15는 Glu 및 Asp으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0274] X16은 Glu을 나타내고,
- [0275] X17은 Glu을 나타내고,

- [0276] X18은 Ala을 나타내고,
- [0277] X20은 Arg 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0278] X21은 Leu을 나타내고,
- [0279] X28은 Ala을 나타내고,
- [0280] X29는 Gly을 나타내고,
- [0281] X35는 Ala을 나타내고,
- [0282] X39는 Ser이 고,
- [0283] X40은 부존재한다.
- [0284] 추가적인 바람직한 구현에는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0285] X40은 부존재한다.
- [0286] 추가적인 바람직한 구현에는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0287] 14번 위치의 기능화된 Lys은 ϵ -아미노 기에서 $-C(O)-R^5$ 로 기능화되고, $-C(O)-R^5$ 는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일-아미노-부티릴, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴, 헥사데카노일 또는 옥타데카노일이다.
- [0288] 추가적인 바람직한 구현에는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0289] X2는 Aib 및 D-Ser으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0290] X3은 Gln 및 His으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0291] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-NH_2$ 결사를 기는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, (S)-4-카르복시-4-((S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴아미노)-부티릴-, 3-(3-옥타데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐-, 3-(3-헥사데카노일아미노-프로피오닐아미노)-프로피오닐-, (S)-4-카르복시-4-헤니코사노일아미노-부티릴-, 4-헥사데카노일아미노-부티릴- 및 4-옥타데카노일아미노-부티릴-로부터 선택된 기 중 하나로 기능화되고,
- [0292] X15는 Asp 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0293] X16은 Ser 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0294] X17은 Arg, Gln, Lys, Aib 및 Leu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0295] X18은 Arg 및 Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0296] X20은 Gln, Aib 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0297] X21은 Asp, Glu 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0298] X28은 Asn, Ser, Aib, Ala 및 Arg으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0299] X29는 Gly, Thr, Ala 및 D-Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0300] X35는 Ala을 나타내고,
- [0301] X39는 Ser을 나타내고,
- [0302] X40은 부존재한다.
- [0303] 추가적인 바람직한 구현에는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,
- [0304] X2는 Aib 및 D-Ser으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,
- [0305] X3은 Gln을 나타내고,
- [0306] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-NH_2$ 결사를 기는 (S)-4-카르복시-4-헥사데카노일-아미노-부티릴, (S)-4-카르복

시-4-옥타데카노일아미노-부티릴, 혼사데카노일 및 옥타데카노일로부터 선택된 기 중 하나로 기능화되고,

[0307] X15는 Glu을 나타내고,

[0308] X16은 Ser을 나타내고,

[0309] X17은 Arg, Gln 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

[0310] X18은 Ala을 나타내고,

[0311] X20은 Gln을 나타내고,

[0312] X21은 Asp을 나타내고,

[0313] X28은 Ala을 나타내고,

[0314] X29는 Gly을 나타내고,

[0315] X35는 Ala을 나타내고,

[0316] X39는 Ser을 나타내고,

[0317] X40은 부존재한다.

[0318] 추가적인 구현예는 화합물 군에 관한 것으로, 이때,

[0319] X2는 Aib을 나타내고,

[0320] X3은 Gln을 나타내고,

[0321] X14는 Lys을 나타내는데, 이때, $-\text{NH}_2$ 결사슬 기는 특히 (S)-4-카르복시-4-헵나코사노일아미노-부티릴- 및 (S)-4-카르복시-4-옥타데카노일아미노-부티릴-로 기능화되고,

[0322] X15는 Asp을 나타내고,

[0323] X16은 Lys 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

[0324] X17은 Arg 및 Glu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

[0325] X18은 Ala 및 Arg으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

[0326] X20은 Gln 및 Lys으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

[0327] X21은 Asp 및 Leu으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

[0328] X28은 Ala을 나타내고,

[0329] X29는 Gly 및 D-Ala으로부터 선택된 아미노산 잔기를 나타내고,

[0330] X35는 Ala을 나타내고,

[0331] X39는 Ser이고,

[0332] X40은 부존재한다.

[0333] 일 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)을 가지고 있는 웨타이드 화합물을 제공한다:

[0334] $\text{R}^1 - \text{Z} - \text{R}^2$ (I),

[0335] 이때, Z는 화학식 (IIa)를 가지고 있는 웨타이드 모이어티이다

[0336] H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-K-A-Aib-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-NH₂ (IIa).

[0337] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)을 가지고 있는 웨타이드 화합물을 제공한다:

[0338] $\text{R}^1 - \text{Z} - \text{R}^2$ (I),

[0339] 이때, Z는 화학식 (IIb)를 가지고 있는 웨타이드 모이어티이다

- [0340] H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-K-A-S-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂ (IIb).
- [0341] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)을 가지고 있는 웨타이드 화합물을 제공한다:
- [0342] R¹ - Z - R² (I),
- [0343] 이 때, Z는 화학식 (IIc)를 가지고 있는 웨타이드 모이어티이다
- [0344] H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-K-A-L-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂ (IIc).
- [0345] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)을 가지고 있는 웨타이드 화합물을 제공한다:
- [0346] R¹ - Z - R² (I),
- [0347] 이 때, Z는 화학식 (IId)를 가지고 있는 웨타이드 모이어티이다
- [0348] H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-K-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂ (IId).
- [0349] 본 발명의 웨타이드 화합물의 구체적인 예는 SEQ ID NO: 4~181의 화합물뿐만 아니라, 이의 염 및 용매 화합물이다.
- [0350] 본 발명의 웨타이드 화합물의 추가적인 구체예는 SEQ ID NO: 4~181 및 196~223의 화합물뿐만 아니라, 이의 염 및 용매 화합물이다.
- [0351] 본 발명의 웨타이드 화합물의 추가적인 구체예는 SEQ ID NO: 7, 11~13, 22, 24~31, 34~39, 44~48, 86, 97, 123~124, 130~159, 164, 166, 173~176의 화합물뿐만 아니라, 이의 염 및 용매 화합물이다.
- [0352] 또한, 화학식 (I)의 웨타이드 화합물의 추가적인 구체예는 SEQ ID NO: 7, 11~13, 22, 24~31, 34~39, 44~48, 86, 97, 123~124, 130~159, 164, 166, 173~176, 196~223, 226~229의 화합물뿐만 아니라, 이의 염 및 용매 화합물이다.
- [0353] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 SEQ ID NO: 25, 31, 133, 148, 153, 155 및 158로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 SEQ ID NO: 209, 210, 211, 212 및 213으로부터 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0354] 하나의 특정 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 SEQ ID NO: 97로 표현된다(표 10 참조). 또 다른 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 SEQ ID NO: 24로 표현된다(표 10 참조).
- [0355] 특정 구현예에서, 즉, 화학식 (I)의 화합물이 유전적으로 암호화된 아미노산 잔기로 구성될 때, 본 발명은 상기 화합물을 암호화하는 핵산(이는 DNA 또는 RNA일 수 있다), 그러한 핵산을 포함하는 발현 벡터, 및 그러한 핵산 또는 발현 벡터를 함유하는 숙주 세포를 추가로 제공한다.
- [0356] 추가적인 양태에서, 본 발명은 담체와 혼합된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 바람직한 구현예에서, 이러한 조성물은 약학적으로 허용 가능한 조성물이고, 이러한 담체는 약학적으로 허용 가능한 담체이다. 본 발명의 화합물은 염, 예컨대, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화합물, 예컨대, 수화물 형태일 수 있다. 또 다른 추가적인 양태에서, 본 발명은 의학적 치료의 방법, 특히 인간 의학에 사용하기 위한 조성물을 제공한다.
- [0357] 특정 구현예에서, 이러한 핵산 또는 이러한 발현 벡터는 예컨대, 유전자 치료법에서 치료제로서 이용될 수 있다.
- [0358] 화학식 (I)의 화합물은 추가적으로 치료적으로 유효한 물질 없이 치료적으로 적용하기에 적합하다. 그러나 다른 구현예에서는, 이러한 화합물은 "병용 요법"에 기술된 바와 같이, 적어도 하나의 추가적인, 치료적으로 활성이 있는 물질과 함께 이용된다.
- [0359] 화학식 (I)의 화합물은 탄수화물 및/또는 지질 대사의 교란에 의해 유발, 이와 관련이 있고/있거나 이를 수반하는 질병 또는 장애의 치료 또는 예방, 예컨대, 고혈당증, 제2형 당뇨병, 글루코오스 내성 순상, 제1형 당뇨병, 비만 및 대사 증후군의 치료 또는 예방에 특히 적합하다. 또한, 본 발명의 화합물은 퇴행성 질병, 특히 신경퇴행성 질병의 치료 또는 예방에 특히 적합하다.
- [0360] 기술된 화합물은 그 중에서도 체중 증가 방지 또는 체중 감소 촉진에서 용도를 찾는다. "방지"는 치료 부재 시

와 비교할 때 억제 또는 감소시킴을 의미하며, 반드시 장애를 완전히 중단시킴을 의미하는 것은 아니다.

[0361] 본 발명의 화합물은 식품 섭취 감량 및/또는 에너지 소비의 증가를 유발하여, 체중에 대해 이러한 관측 결과를 초래할 수 있다.

[0362] 체중에 미치는 그것들의 효과와는 별도로, 본 발명의 화합물은 순환하는 콜레스테롤 수준에 유익한 효과를 나타낼 수 있어, HDL 수준(예컨대, 증가한 HDL / LDL 비율) 뿐만 아니라 특히 LDL, 지질 수준을 개선할 수 있다.

[0363] 따라서, 본 발명의 화합물은 비만, 병적 비만, 비만과 관련된 염증, 비만과 관련된 담낭 질병, 비만 유도성 수면 무호흡증의 치료 및/또는 예방과 같은, 과도한 체중에 의해 유발되거나 이를 특징으로 하는 임의의 병태의 직접적인 또는 간접적인 치료법에 이용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 대사 증후군, 당뇨병, 고혈압, 죽상 경화성 이상지질혈증, 죽상 동맥 경화증, 동맥 경화증, 관상 동맥성 심장 질병, 또는 뇌졸중의 치료 및 예방에 이용될 수 있다. 이러한 병태에서 본 발명의 화합물의 효과는 체중에 미치는 본 발명의 화합물의 영향의 결과일 수 있거나, 그것과 관련이 있을 수 있거나, 그와는 독립적일 수 있다.

[0364] 바람직한 의학적 용도로는 제2형 당뇨병에서의 질병 진행의 지연 또는 예방, 대사 증후군 치료, 비만 치료 또는 과체중 예방, 식품 섭취 감소, 에너지 소비 증가, 체중 감소, 글루코오스 내성 손상(IGT)으로부터 제2형 당뇨병으로의 진행 지연; 제2형 당뇨병으로부터 인슐린 필요성 당뇨병으로의 진행 지연; 식욕 조절; 포만감 유도; 성공적인 체중 감량 후 체중 회복 방지; 과체중 또는 비만과 관련된 질병 또는 상태 치료; 식욕 이상 항진증 치료; 폭식증 치료; 죽상 동맥 경화증, 고혈압, 제2형 당뇨병, IGT, 이상지질혈증, 관상 동맥성 질병, 간 지방증 치료, 베타 차단제 중독 치료, 기법, 예컨대, X선, CT 스캐닝 및 NMR 스캐닝을 이용한 위장관 조사와 연결하여 유용한, 위장관의 운동성 억제를 위한 사용을 포함한다.

[0365] 또한, 바람직한 의학적 용도는 퇴행성 장애, 특히 신경퇴행성 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 실조, 예컨대, 척수소뇌증 실조증, 케네디병, 근육긴장 디스트로피, 레비소체 치매, 다계통 위축증, 근육 위축 가쪽 경화증, 원발 가쪽 경화증, 척수 근육 위축증, 프라이언 관련 질병, 예컨대, 크로이츠펠트-야콥 병, 다발성 경화증, 모세혈관확장증, 배튼병, 괴질기저 퇴행, 아급성 연합성 척수 변성증, 척수로, 테이색스 병, 중독성 뇌병증, 유아기 레프슘 병, 레프슘 병, 유극적혈구신경증, 니만-피크 병, 라임병, 마카도-조셉병, 잔트호프병, 샤이드레거 증후군, 불안정 고슴도치 증후군(wobbly hedgehog syndrome), 프로테오패시(proteopathy), 뇌의 β -아밀로이드 맥관병증, 녹내장에서 망막 신경절 세포 퇴행, 시누클레인병증(synucleinopathies), 타우병증(tauopathies), 전측두엽 변성(FTLD), 치매, 카다실 증후군, 아밀로이드증성 유전성 뇌일혈, 알렉산더 병, 세이피노패시(seipinopathies), 가족성 아밀로이드 신경병, 노인성 전신성 아밀로이드증, 세르피노패시(serpinopathies), AL(경쇄) 아밀로이드증(1차 전신성 아밀로이드증), AH(중쇄) 아밀로이드증, AA(2차) 아밀로이드증, 대동맥판막 내측 아밀로이드증, ApoAI 아밀로이드증, ApoAII 아밀로이드증, ApoAIV 아밀로이드증, 편란드형 가족성 아밀로이드증(FAF), 리소자임 아밀로이드증, 괴브리노겐 아밀로이드증, 투석 아밀로이드증, 포함체 근육염/근육병증, 백내장, 로돕신 돌연변이성 망막 색소 변성증, 갑상선 수질 암종, 심장 심방 아밀로이드증, 뇌하수체 프로락틴분비종양, 유전성 격자 각막 이상증, 괴부 태선 아밀로이드증, 맘로리 소체, 각막 락토페린 아밀로이드증, 폐포단백질증, 치원성(핀드버그) 종양 아밀로이드, 낭성 섬유증, 겹상 적혈구병 또는 종종 질환 근육병증(critical illness myopathy, CIM)의 치료 또는 예방을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0366] 도 1. 암컷 NMRI-마우스에서 위 배출 및 장 통과에 미치는 화합물 SEQ ID NO: 97 및 비교물질들의 피하 투여 효과. 데이터는 평균 + SEM이다. "*"와 "#"은 각각 용제와 비교물질에 대한 통계적 유의도를 나타낸다.

a) (위 배출에 대한 지표로서) 잔류 위 내용물에 미치는 SEQ ID NO: 97 및 리라글루타이드(모두 0.02 mg/kg, 피하)의 효과

b) 소장 이동성에 미치는 SEQ ID NO: 97 및 리라글루타이드(모두 0.02 mg/kg, 피하)의 효과

c) (위 배출에 대한 지표로서) 잔류 위 내용물에 미치는, 0.02 및 0.002 mg/kg, 피하에서의 SEQ ID NO: 97의 효과

d) 소장 이동성에 미치는, 0.02 및 0.002 mg/kg, 피하에서의 SEQ ID NO: 97의 효과

도 2. 암컷 NMRI-마우스에서 22시간 식품 섭취에 미치는, 0.1 및 0.01 mg/kg, 피하에서의 SEQ ID NO: 97의 효과. 데이터는 평균 + SEM이다. *p<0.05.

도 3. 암컷의 식이로 유도한 비만 C57BL/6NCrl 마우스(고지방 식이 9개월)의 혈당에 미치는 SEQ ID NO: 97의 피하 투여의 급성 효과. 데이터는 평균 + SEM이다. *p<0.05.

도 4. 암컷의 렙틴-수용체 결핍 당뇨성 db/db 마우스의 혈당에 미치는 SEQ ID NO: 97의 피하 투여의 급성 효과. 데이터는 평균 + SEM이다. *p<0.05.

도 5. 암컷의 렙틴-수용체 결핍 당뇨성 db/db 마우스에서 4주간의 SEQ ID NO: 97을 이용한 피하 치료 전과 후의 글루코오스 수준. 데이터는 평균 + SEM이다.

도 6. 암컷의 렙틴-수용체 결핍 당뇨성 db/db 마우스에서 4주간의 SEQ ID NO: 97을 이용한 피하 치료 전과 후의 HbA1c 수준. 데이터는 평균 + SEM이다.

도 7. 수컷의 고지방 급이 C57BL/6N Cr1 마우스에서 3주간의 SEQ ID NO: 24를 이용한 피하 치료 중의 체중 발달. 데이터는 평균 + SEM이다.

도 8. 수컷의 고지방 급이 C57BL/6N Cr1 마우스에서 3주간의 SEQ ID NO: 24를 이용한 피하 치료 중의 상대적인 체중 변화 %. 데이터는 평균 + SEM이다.

도 9. 수컷의 고지방 급이 C57BL/6N Cr1 마우스에서 3주간의 SEQ ID NO: 24를 이용한 치료 전과 후의, 브루커(Bruker) 미니스펙을 이용하여 핵자기 공명(NMR)으로 측정한 총 지방 질량의 결정. 데이터는 평균 + SEM이다.

도 10. 암컷의 렙틴-수용체 결핍 당뇨성 db/db 마우스의 혈당에 미치는 SEQ ID NO: 24의 피하 투여의 급성 효과. 데이터는 평균 + SEM이다.

도 11. 암컷의 렙틴-수용체 결핍 당뇨성 db/db 마우스에서 4주간의 SEQ ID NO: 24를 이용한 피하 치료 전과 후의 글루코오스 수준. 데이터는 평균 + SEM이다.

도 12. 암컷의 렙틴-수용체 결핍 당뇨성 db/db 마우스에서 4주간의 SEQ ID NO: 24를 이용한 피하 치료 전과 후의 HbA1c 수준. 데이터는 평균 + SEM이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0367] 정의

본 발명의 아미노산 서열은 종래의 하나의 문자 및 자연적으로 발생하는 아미노산에 대한 세 개의 문자 부호뿐만 아니라, Aib(α -아미노이소부티르산), Orn(오르니틴), Dab(2,4-디아미노 부티르산), Dap(2,3-디아미노 프로피온산), Nle(노르류신), Abt(γ -아미노부티르산) 또는 Ahx(ϵ -아미노헥산산)과 같이 기타 아미노산에 대해 일반적으로 받아들여지는 세 개의 문자 부호를 함유한다.

[0369] 용어 "고유(native) 엑센딘-4"는 서열 HGEGTFTSDL SKQ MEEEAVRL FIEWL KNGGPSSG APPPS-NH₂(SEQ ID NO: (1))을 가지고 있는 고유 엑센딘-4를 지칭한다.

[0370] 본 발명은 위에 정의된 바와 같은 웹타이드 화합물을 제공한다.

[0371] 본 발명의 웹타이드 화합물은 웹타이드, 즉, 카복스아마이드 결합에 의해 연결된 아미노 카르복시산의 선형 주골격을 포함한다. 바람직하게는, 아미노 카르복시산은 달리 명시되지 않는 한 α -아미노 카르복시산이고, 더욱 바람직하게는 L- α -아미노 카르복시산이다. 웹타이드 화합물은 바람직하게는 39~40개 아미노 카르복시산의 주골격 서열을 포함한다.

[0372] 웹타이드 화합물은 N 말단, C 말단 및/또는 적어도 하나의 결사슬에서 화학적 모이어티로 기능화(공유적으로 결합)될 수 있다. 웹타이드 화합물의 N 말단은 개질되지 않을 수 있거나, 즉, NH₂ 기이거나, 단일 또는 이기능화 NH₂ 기일 수 있다.

[0373] C 말단에서, 웹타이드 화합물은, 위에 기술된 바와 같이, 개질되지 않을 수 있거나 즉, OH 기를 가지고 있을 수 있거나, 예컨대, 기능화된 OH 기 또는 NH₂ 기 또는 단일 기능화 또는 이기능화된 NH₂ 기로 개질될 수 있다(R 참조).

[0374] 본 출원에 사용된 용어 "알킬"은 포화된 1가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬 기는 선형, 즉 직쇄형 또는 가지형일 수 있다.

[0375] 본 출원에 사용된 용어 "알칸디일(alkanediyl)" 또는 "알킬렌"은 포화된 2가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 적

용되는 범위 내에서는, 알킬 기에 관한 이전의 설명은 알칸디일 기에 준용되며, 따라서 이는 마찬가지로 선형 및 가지형일 수 있다. 2가 알킬 기의 예는 $-\text{CH}_2-$ (= 메틸렌), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{o}$ 다.

[0376] 본 출원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 달리 지시되지 않는 한 포화된 또는 부분적으로 포화된 탄화수소 고리 시스템의 1가 라디칼을 지칭하며, 이는 단일고리형일 수 있다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로-옥틸이다.

[0377] 본 출원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클릴"은 달리 지시되지 않는 한 위에 정의된 시클로 알킬을 지칭하는데, 이러한 헤테로시클로알킬 시스템이 안정적이고, 약물로서의 용도와 같이 화학식 (I)의 화합물의 원하는 목적을 위한 하위 군으로서 적절하다면, 1개, 2개 또는 3개의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 원자로 교체된다. 각각의 헤테로고리 기의 정의에 따라, 본 발명의 일 구현예에서는, 헤테로고리 기에 존재할 수 있는 헤테로원자의 수는, 임의의 다른 헤테로고리 기의 고리 헤테로원자의 수와 관계없이 1개, 2개, 3개 또는 4개이고, 또 다른 구현예에서는 1개, 2개 또는 3개이고, 또 다른 구현예에서는 1개 또는 2개이고, 또 다른 구현 예에서는 2개이고, 또 다른 구현예에서는 1개이며, 이때, 고리 헤테로원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로시클로알킬 기는 임의의 고리 탄소 원자 또는 포화 고리 질소 원자에 의해 부착될 수 있다.

[0378] 할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

[0379] 본 발명의 웨타이드 화합물은 개질되지 않은 결사슬을 가지고 있거나, 결사슬 중 하나에 적어도 하나의 개질을 보유할 수 있다.

[0380] 의심의 여지를 없애기 위해, 본 출원에 제공된 정의에서는, 일반적으로 웨타이드 모이어티 (II)의 서열이 적어도 변형을 허용한다고 명시된 위치 중 하나에서 고유 엑센딘-4와 상이하다는 점을 의도하였다. 웨타이드 모이어티 (II) 내의 아미노산은 종래의 N 말단에서 C 말단 방향으로 0부터 40까지 연속하여 번호가 매겨진다고 간주될 수 있다. 웨타이드 모이어티 (II) 내의 "위치"에 대한 언급은 고유 엑센딘-4 및 기타 분자 내의 위치에 대해 언급해야 하므로, 이에 따라 구성되어야 한다.

[0381] $-\text{NH}_2$ 기가 있는 결사슬을 가지고 있는, 14번 위치 및 선택적으로 40번 위치의 아미노산 잔기, 예컨대, Lys, Orn, Dab 또는 Dap은 기능기, 예컨대, 아실 기에 콘쥬게이트된다. 따라서, 본 발명의 웨타이드의 하나 이상의 선택된 아미노산은 그 결사슬에 공유 부착을 수반할 수 있다. 일부 사례에서, 그러한 부착은 친유성일 수 있다. 이러한 친유성 결사슬 부착은 웨타이드의 생체 내 제거율을 감소시켜, 생체 내 반감기를 증가시킬 잠재력을 가지고 있다.

[0382] 친유성 부착은 가지형 또는 비 가지형, 지방족 또는 불포화 비고리형 모이어티 및/또는 하나 또는 여러 개의 지방족 또는 불포화 호모사이클 또는 헤테로사이클, 방향족 응축 또는 비응축 호모사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택된 고리형 모이어티, 에테르 결합, 불포화 결합 및 치환기, 예컨대, 하이드록시 및/또는 카르복시 기로 이루어질 수 있다. 친유성 모이어티는 알킬화, 환원성 아미노화에 의해 또는 그 결사슬에 아미노 기를 수반하는 아미노산의 경우 아미드 결합 또는 셀론아미드 결합에 의해, 그 결사슬에 하이드록시 기를 수반하는 아미노산의 경우 에스테르 결합에 의해, 그 결사슬에 티올 기를 수반하는 아미노산의 경우 티오에테르 또는 티오에스테르 결합에 의해 웨타이드에 부착될 수 있거나, 아미노산의 개질된 결사슬에 부착될 수 있어 클릭 화학 또는 미카엘 첨가에 의해 친유성 모이어티의 도입을 가능하게 할 수 있다.

[0383] 아미노산 결사슬에 부착될 수 있는 친유성 모이어티의 비제한적인 예로는 지방산, 예컨대, 팔미트산, 미리스트산, 스테아르산 및 올레산과 같은 C_{8-30} 지방산, 및/또는 위에 기술된 고리형 기 또는 이의 유도체를 포함한다.

[0384] 웨타이드의 아미노산과 친유성 부착 사이에는 하나 또는 여러 개의 링커가 있을 수 있다. 그러한 링커의 비제한적인 예는 β -알라닌, γ -글루탐산, γ -아미노부티르산 및/또는 ϵ -아미노헥산산 또는 β -Ala- β -Ala 및/또는 γ -Glu- γ -Glu와 같은 디웨타이드이다.(이러한 모든 입체-이성체 형태(S 및 R 거울상 이성질체)에서)

[0385] 따라서, 결사슬 부착의 한 가지 비제한적인 예는 글루탐산의 아미노 기에 공유적으로 연결되어 아미드 결합을 형성하는 팔미트산이다. 이러한 치환된 글루탐산의 γ -카르복시 기는 웨타이드 내에서 리신의 결사슬 아미노 기와 아미드 결합을 형성할 수 있다.

[0386] 추가적인 양태에서, 본 발명은 담체와 혼합된 상태의 본 출원에 기술된 본 발명의 화합물, 또는 이의 염 또는 용매 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

- [0387] 본 발명은 또한 특히 아래에 기술된 병태의 치료용 의약으로 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0388] 본 발명은 또한 조성물을 제공하는데, 이때, 이러한 조성물은 약학적으로 허용 가능한 조성물이고, 담체는 약학적으로 허용 가능한 담체이다.
- [0389] 웹타이드 합성
- [0390] 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명에 기술된 웹타이드를 제조하는 여러 가지 상이한 방법을 안다. 이러한 방법은 합성 접근법 및 재조합 유전자 발현을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 따라서, 이러한 웹타이드를 제조하는 한 가지 방법은 용액에서 또는 고체 지지체 상에서의 합성 및 이후의 분리 및 정제이다. 웹타이드를 제조하는 다른 방법은 웹타이드를 부호화하는 DNA 서열이 도입된 숙주 세포에서의 유전자 발현이다. 대안적으로, 유전자 발현은 세포 시스템을 활용하지 않고도 달성될 수 있다. 위에 기술된 방법들은 임의의 방식으로 조합될 수도 있다.
- [0391] 본 발명의 웹타이드를 제조하는 바람직한 방법은 적절한 수지 상에서의 고체상 합성이다. 고체상 웹타이드 합성은 잘 확립된 방법론이다(예를 들어, Stewart and Young, Solid Phase Peptide Synthesis, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984; E. Atherton and R. C. Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach, Oxford-IRL Press, New York, 1989 참조). 고체상 합성은 카르복시 말단이 있는, N 말단이 보호된 아미노산을 분해 가능한 연결기를 수반하는 불활성 고체 지지체에 부착함으로써 개시된다. 이러한 고체 지지체는 예컨대, 트리틸 수지, 클로로트리틸 수지, 왕(Wang) 수지 또는 링크(Rink) 수지, 초기의 아미노산의 결합을 가능하게 하는 임의의 고분자일 수 있는데, 이때, 수지에 대한 카르복시 기(또는 링크 수지의 경우 카복스아마이드 기)의 연결은 산에 민감하다(Fmoc 전략이 이용될 때). 고분자 지지체는 웹타이드 합성 중에 α -아미노 기를 탈보호하는 데 이용되는 조건 하에서 안정적이어야 한다.
- [0392] 제1 아미노산이 고체 지지체에 결합된 후, 이러한 아미노산의 α -아미노 보호기는 제거된다. 그런 다음, 나머지 보호된 아미노산은 적당한 아미드 결합 시약을 이용하여, 예를 들어, BOP(벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄), HBTU(2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸-우로늄), HATU(0-(7-아자벤즈트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄) 또는 DIC(N,N'-디이소프로필카보디이미드)/HOEt(1-하이드록시벤조트리아졸)(이때, BOP, HBTU 및 HATU는 3차 아민 염기와 함께 이용된다)를 이용하여 웹타이드 서열에 의해 표현된 순서대로 줄줄이 결합된다. 대안적으로, 자유로운 N 말단은 아미노산 외의 기, 예를 들어, 카르복시산으로 기능화 등으로 될 수 있다.
- [0393] 대개, 아미노산의 반응성 결사를 기는 적절한 차단 기로 보호된다. 이러한 보호기는 원하는 웹타이드가 조립된 후에는 제거된다. 이러한 보호기는 동일한 조건 하에서 수지로부터 부수적으로 원하는 생성물의 분할과 함께 제거된다. 보호 기 및 보호 기를 도입하는 절차는 Protective Groups in Organic Synthesis, 3d ed., Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Wiley & Sons (New York: 1999)에서 찾아볼 수 있다.
- [0394] 일부 사례에서, 다른 결사를 보호 기가 온전하게 남아있는 동안 선택적으로 제거될 수 있는 결사를 보호 기를 보유하는 것은 바람직할 수 있다. 이러한 경우, 자유로운 기능성은 선택적으로 기능화될 수 있다. 예를 들어, 리신은 매우 친핵성의 염기, 예를 들어, DMF(디메틸 포름아마이드) 내의 4% 하이드라진에 불안정한 ivDde 보호기(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)로 보호될 수 있다. 따라서, N 말단 아미노 기 및 모든 결사를 기능성이 산에 불안정한 보호 기로 보호된다면, ivDde([1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥스-1-일리텐)-3-메틸부틸] 기는 DMF 내의 4% 하이드라진을 이용하여 선택적으로 제거될 수 있고, 그런 다음, 상응하는 유리 아미노기는 예컨대, 아실화에 의해 추가로 개질될 수 있다. 리신은 대안적으로 보호된 아미노산에 결합될 수 있고, 그러면 이러한 아미노산의 아미노 기는 탈보호될 수 있어, 아실화되거나 추가적인 아미노산에 부착될 수 있는 또 다른 유리 아미노 기를 생성한다.
- [0395] 최종적으로, 이러한 웹타이드는 수지로부터 분할된다. 이는 킹의 캐터일(King's cocktail, D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Protein Res. 36, 1990, 255-266)을 이용하여 달성될 수 있다. 그런 다음, 필요하다면 이러한 원료는 크로마토그래피, 예컨대 RP-HPLC의 준비과정에 의해 정제할 수 있다.
- [0396] 효능
- [0397] 본 출원에 사용된 용어 "효능" 또는 "시험관 내 효능"은 세포 기반의 분석법에서 화합물이 GLP-1 또는 글루카곤에 대한 수용체를 활성화시키는 능력에 대한 측정치이다. 수치적으로, 그것은 "EC50 값"으로 표현되는데, 이는

용량-반응 실험에서 반응(예컨대, 세포 내 cAMP의 형성)의 최대치의 절반의 증가를 유도하는 화합물의 유효 농도이다.

[0398] 치료적 용도

[0399] 일 양태에 따르면, 본 발명의 화합물은 의약용, 특히 인간 의약용이다.

[0400] 본 발명의 화합물은 GLP-1 및/또는 글루카곤(예컨대, "이중적인 작용제")에 대한 수용체에 대한 작용제이고, 비만 및 당뇨병의 동시 치료를 가능하게 함으로써 대사 증후군을 표적으로 하는 매력적인 선택권을 제공할 수 있다.

[0401] 대사 증후군은 함께 발생할 때 제2형 당뇨병뿐만 아니라 죽상 경화성 혈관 질병, 예컨대, 심장병 및 뇌졸중을 발달시킬 위험을 증가시키는 의학적 장애들의 조합이다. 대사 증후군에 대한 의학적 매개 변수를 정의하는 것은 당뇨병, 글루코오스 내성 손상, 공복 시 글루코오스 상승, 인슐린 저항성, 소변 일부분 분비, 중심성 비만, 고혈압, 트리글리세라이드 상승, LDL 콜레스테롤 상승 및 HDL 콜레스테롤 감소를 포함한다.

[0402] 비만은 과도한 체지방이 건강 및 기대 수명에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 정도까지 축적되었으며, 성인 및 아동에서 그 발병률이 증가하고 있어서 현대에서 대표적인 예방 가능한 사망 원인 중 하나가 된 의학적 상태이다. 비만은 심장병, 제2형 당뇨병, 폐쇄성 수면 무호흡, 특정 유형의 암뿐만 아니라, 골관절염을 포함하는 다양한 기타 질병의 가능성성을 증가시키며, 과도한 식품 섭취, 에너지 소비 감소뿐만 아니라 유전적 감수성의 조합에 의해 가장 흔히 유발된다.

[0403] 종종 간단히 당뇨병이라 불리는 진성 당뇨병은 신체가 충분한 인슐린을 생산하지 않기 때문에 또는 세포들이 생산되는 인슐린에 반응하지 않기 때문에 높은 혈당 수준을 나타내는 대사 질병군이다. 가장 흔한 유형의 당뇨병은 (1) 신체가 인슐린을 생산하지 못하는 제1형 당뇨병, (2) 시간이 흐름에 따른 인슐린 결핍 증가와 함께, 신체가 인슐린을 적절히 이용하지 못하는 제2형 당뇨병, 및 (3) 여성이 임신으로 인해 당뇨병을 발달시키는 임신성 당뇨병이다. 모든 유형의 당뇨병은 장기적인 합병증의 위험을 증가시키며, 이는 전형적으로 수년 후에 발전한다. 이러한 장기적인 합병증 대부분은 혈관에 대한 손상을 기초로 하고 있고, 두 개의 카테고리, 큰 혈관의 죽상 경화증으로부터 발생하는 "큰 혈관(macrovascular)" 질병과 작은 혈관의 손상으로부터 발생하는 "미세혈관" 질병으로 나눌 수 있다. 큰 혈관 질병 상태의 예는 혀혈성 심장 질병, 심근 경색, 뇌졸중 및 말초 혈관 질병이다. 미세혈관 질병의 예는 당뇨성 망막증, 당뇨성 신장병 및 당뇨성 신경병이다.

[0404] GLP-1 및 글루카곤에 대한 수용체는 모두 G-단백질 결합 수용체의 B형 패밀리의 구성원이다. 그들은 서로와 매우 관련이 있으며, 상당한 수준의 서열 동일성을 공유할 뿐만 아니라 비슷한 리간드 인식 메커니즘 및 세포 내 신호 전달 경로를 보유한다.

[0405] 마찬가지로, 웨타이드 GLP-1과 글루카곤은 비슷한 길이와 높은 서열 동일성 영역을 나타내며, 서로 상동적이다. 양자는 공통적인 전구물질인 프리프로글루카곤으로부터 생산되는데, 이는 별도로 예컨대, 장의 내분비 세포에서 GLP-1를, 췌장도의 알파 세포에서 글루카곤을 얻기 위하여 조직 특이적인 방식으로 가공된다.

[0406] 인크레틴 호르몬 GLP-1은 식품에 반응하여 장의 내분비 세포에 의해 분비되어 식사에 의해 자극되는 인슐린 분비를 촉진한다. 증거에 따르면, GLP-1 분비는 글루코오스 내성 손상 또는 제2형 당뇨병을 앓는 대상자에서 감소되는 반면, GLP-1에 대한 반응성은 이들 환자에서 여전히 보존되는 것으로 나타났다. 따라서, 적절한 작용제로 GLP-1 수용체를 표적화하는 것은 당뇨병을 포함하는 대사 장애 치료에 매력적인 접근법을 제공한다. GLP-1에 대한 수용체는 널리 분포되어 있고, 췌장도, 뇌, 심장, 신장 및 위장관에서 주로 발견되고 있다. 췌장에서, GLP-1은 베타 세포로부터 인슐린의 분비를 증가시킴으로써 엄격하게 글루코오스 의존적인 방식으로 작용한다. 이러한 글루코오스 의존도는 GLP-1 수용체의 활성화가 저혈당증을 유발할 가능성이 없음을 보여준다.

[0407] 베타 세포 수준에서, GLP-1은 글루코오스 민감성, 신생, 증식, 프로인슐린의 전사 및 비대증뿐만 아니라 항세포 사멸을 촉진하는 것으로 나타났다. GLP-1의 췌장을 넘어서는 기타 관련 있는 효과로는 위 배출 지연, 포만도 증가, 식품 섭취량 감소, 체중 감소뿐만 아니라, 신경 보호 및 심장 보호 효과를 포함한다. 제2형 당뇨병 환자에서, 비만 및 심장 혈관 질병과 같이 동시 이환의 높은 비율을 고려하면 그러한 췌장 외 효과는 특히 중요할 수 있다.

[0408] 글루카곤은 췌장 알파 세포에 의해 생산되어, 순환하는 글루코오스가 낮을 때 혈류로 방출되는 29개 아미노산 웨타이드 호르몬이다. 글루카곤의 중요한 생리적인 역할은 간에서의 글루코오스 생산을 자극하는 것으로, 이는 생체 내에서 글루코오스 항상성을 유지하는 데 있어서 인슐린에 대한 메이저(major) 대응 조절 메커니즘을 제공

하는 과정이다.

[0409] 그러나, 글루카곤 수용체는 또한 신장, 심장, 지방 세포, 림포 아세포, 뇌, 망막, 부신 및 위장관과 같은 간 외 조직에서도 발현되어, 글루코오스 항상성을 넘어선, 더 넓은 생리학적 역할을 시사한다. 따라서, 최근 연구는 글루카곤이 식품 섭취 감량 및 체중 감량을 수반하는, 에너지 소비 자극 및 열 발생을 포함하는 에너지 관리에 대해 치료적으로 긍정적인 영향을 미친다고 보고한 바 있다. 종합하자면, 글루카곤 수용체의 자극은 비만 및 대사 증후군의 치료에 유용할 수 있다.

[0410] 옥신토모듈린은 C 말단 연장을 포함하는 8개의 아미노산과 함께 글루카곤으로 이루어지는 37개 아미노산 웹타이드 호르몬이다. GLP-1 및 글루카곤과 마찬가지로, 옥신토모듈린은 프리프로글루카곤으로 미리 형성되고, 쪼개져, 소장의 내분비 세포에 의해 조직 특이적인 방식으로 분비된다. 옥신토모듈린은 GLP-1 및 글루카곤에 대한 수용체 모두를 자극하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 이중적인 작용제의 원형이다.

[0411] GLP-1은 항당뇨 효과가 알려져 있고, GLP-1과 글루카곤은 모두 식품 섭취 억제 효과가 알려져 있으며, 글루카곤은 추가적인 에너지 소비의 매개자이기도 하므로, 하나의 분자에 두 가지 호르몬 활성을 조합하면 대사 증후군 및 특히 그 요소인 당뇨병과 비만의 치료를 위한 강력한 의약을 생산할 수 있으리라는 점을 생각할 수 있다.

[0412] 따라서, 본 발명의 화합물은 글루코오스 불내성, 인슐린 저항성, 전 당뇨병, 공복 시 글루코오스 상승, 제2형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 동맥 경화증, 관상 심장 질병, 말초 동맥 질병, 뇌졸중 또는 이러한 개별적인 질병 요소들의 임의의 조합의 치료에 이용될 수 있다.

[0413] 또한, 본 발명의 화합물은 식욕, 섭식 및 칼로리 섭취의 제어, 에너지 소비 증가, 체중 증가 억제, 체중 감량 촉진, 과도한 체중 감소 및 전체로서 병적 비만을 포함하는 비만 치료에 이용될 수 있다.

[0414] 나아가, 본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 질병 상태 및 건강 상태는 비만과 관련된 염증, 비만과 관련된 담낭 질병 및 비만에 의해 유도된 수면 무호흡증이다.

[0415] 모든 이러한 상태가 비만과 직접적으로 또는 간접적으로 관련이 있을 수 있지만, 본 발명의 화합물의 효과는 전적으로 또는 부분적으로 체중에 미치는 영향을 통해, 또는 그와 무관하게 매개될 수 있다.

[0416] 나아가, 치료되는 질병은 알츠하이머 병 또는 파킨슨 병과 같은 신경퇴행성 질병, 또는 위에 기술된 기타 퇴행성 질병이다.

약학적 조성물

[0418] 용어 "약학적 조성물"은 혼합될 때 양립 가능한 성분을 함유하며, 투여될 수 있는 혼합물을 나타낸다. 약학적 조성물은 하나 이상의 의학적 약물을 포함할 수 있다. 추가적으로, 약학적 조성물은 활성 성분이라고 간주되는 불활성 성분이라고 간주되는 담체, 완충액, 산성화제, 알칼리화제, 용매, 보조제, 긴장성 조정제, 완화제, 중량제, 보존제, 물리적 및 화학적 안정제, 예컨대, 계면활성제, 항산화제 및 기타 성분을 포함할 수 있다. 약학적 조성물을 제조하는 데 있어서 당업자를 위한 지침은 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed.) ed. A. R. Gennaro A. R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins 및 R.C.Rowe et al (Ed), Handbook of Pharmaceutical Excipients, PhP, May 2013 update에서 찾을 수 있다.

[0419] 본 발명의 엑센틴-4 웹타이드 유사체 또는 이의 염은 허용 가능한 약학적 담체, 희석제, 또는 부형제와 함께 약학적 조성물의 일부분으로서 투여된다. "약학적으로 허용 가능한 담체"는 함께 투여되는 물질의 치료적 성질을 보유하는 한편, 생리학적으로 허용 가능한 (예컨대, 생리적으로 허용 가능한 pH) 담체이다. 일반적인 허용 가능한 약학적 담체 및 그 제형은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려져 있으며, 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed.) ed. A. R. Gennaro A. R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins 및 R.C.Rowe et al (Ed), Handbook of Pharmaceutical excipients, PhP, May 2013 update에 기술되어 있다. 한 가지 예시적인 약학적으로 허용 가능한 담체는 생리 식염수 용액이다.

[0420] 일 구현예에서, 담체는 완충액(예컨대, 시트르산염/시트르산), 산성화제(예컨대, 염산), 알칼리화제(예컨대, 수산화나트륨), 보존제(예컨대, 페놀), 공용매(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 400), 긴장성 조정제(예컨대, 만니톨), 안정제(예컨대, 계면활성제, 항산화제, 아미노산)의 군으로부터 선택된다.

[0421] 사용되는 농도는 생리적으로 허용 가능한 범위 내이다.

[0422] 허용 가능한 약학적 담체 또는 희석제는 경구, 직장, 비강 또는 (피하, 근육 내, 정맥 내, 피내, 및 경피를 포함하는) 비경구 투여에 적합한 제형에 사용되는 것들을 포함한다. 본 발명의 화합물은 전형적으로 비경구적으로

투여될 것이다.

[0423] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 포유동물에 이용하기에 안전하고 효과적인 본 발명의 화합물의 염을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 산 부가염 및 염기 염을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 산 부가염의 예로는 염화물, 황산염, 황산 수소염, 인산 (수소)염, 아세트산염, 시트르산염, 토실산염 또는 메실산염을 포함한다. 염기 염의 예로는 무기 양이온과의 염, 예컨대, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염 또는 칼슘염과 같은 알칼리 또는 알칼리 토금속염 및 아민염과 같은 유기 양이온과의 염을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 추가적인 예는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed.) ed. A. R. Gennaro A. R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins 또는 Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, e.d. P. H. Stahl, C. G. Wermuth, 2002(Verlag Helvetica Chimica Acta(스위스 취리히)와 Wiley-VCH(독일 바인하임) 공동 출판)에 기술되어 있다.

[0424] 용어 "용매 화합물"은 용매 분자, 예컨대, 유기 용매 분자 및/또는 물과본 발명의 화합물 또는 이의 염의 복합체를 의미한다.

[0425] 약학적 조성물에서, 엑센던-4 유도체는 모노머 또는 올리고머 형태일 수 있다.

[0426] 용어 화합물의 "치료적으로 유효한 양"은 무독성의, 원하는 효과를 제공하는 데 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 화학식 I의 화합물의 원하는 생물학적 효과를 달성하는 데 필요한 양은 다수의 인자, 예를 들어, 선택된 구체적인 화합물, 의도된 용도, 투여 방식 및 환자의 임상적인 상태에 달려 있다. 임의의 개별적인 사례에서 적당한 "유효한" 양은 일상적인 실험을 이용하여 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 결정할 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 "치료적으로 유효한 양"은 약 0.01 내지 50 mg/용량, 바람직하게는 0.1 내지 10 mg/용량이다.

[0427] 본 발명의 약학적 조성물은 비경구(예를 들어, 피하, 근육 내, 피내 또는 정맥 내), 구강, 직장, 국소 및 경구(예를 들어, 설하) 투여에 적합한 것들이지만, 가장 적합한 투여 방식은 각각의 개별적인 사례에서 치료되는 병태의 특징 및 중증도에 의존하고, 각각의 사례에 사용된 화학식 I의 화합물의 특징에 의존한다.

[0428] 적절한 약학적 조성물은 별도의 단위 형태, 예를 들어, 캡슐제, 정제 및 바이알 또는 앰플 내의 분말제일 수 있는데, 이들 각각은 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비수성 액체 내의 용액 또는 혼탁액으로서; 또는 수중유적 또는 유중수적 유화제로서 한정된 또는 다수의 양의 화합물을 함유한다. 그것은 단일 용량의 주사 가능한 형태, 예를 들어, 펜의 형태로 제공될 수 있다. 조성물은 이미 언급된 바와 같이 활성 성분 및 (하나 이상의 추가적인 성분들로 이루어질 수 있는) 담체가 접촉하게 되는 단계를 포함하는 임의의 적합한 약학적 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0429] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 적용 장치와 함께, 예를 들어, 시린지, 주사 펜 또는 자동주사기와 함께 제공될 수 있다. 그러한 장치는 약학적 조성물과 별도로 제공되거나 약학적 조성물을 사전에 충전하여 제공될 수 있다.

병용 요법

[0431] 본 발명의 화합물인 GLP-1 및 글루카곤 수용체에 대한 이중적인 작용제는 Rote Liste 2012 및/또는 the Rote Liste 2013에 언급된 모든 약물과 같은 기타 약물학적으로 활성이 있는 화합물, 예컨대, Rote Liste 2012의 12장 및/또는 the Rote Liste 2013의 12장에 언급된 모든 항당뇨병약, Rote Liste 2012의 1장, 및/또는 the Rote Liste 2013의 1장에 에 언급된 모든 체중 감소제 또는 식욕 억제제, Rote Liste 2012의 58장, 및/또는 the Rote Liste 2013의 58장에 언급된 모든 지질 저하제, Rote Liste 2012 및/또는 the Rote Liste 2013에 언급된 모든 항고혈압제 및 신장보호제, 또는 Rote Liste 2012의 36장, 및/또는 the Rote Liste 2013의 36장에 언급된 모든 이뇨제와 널리 병용될 수 있다.

[0432] 활성 성분 조합물은 특히 작용에 상승적인 향상을 위해 이용될 수 있다. 활성 성분 조합물은 환자에 활성 성분들을 별도 투여하거나 복수의 활성 성분들이 하나의 약학적 제제에 존재하는 조합 제품의 형태로 적용될 수 있다. 활성 성분들이 활성 성분의 별도 투여에 의해 투여될 때, 이는 동시에 또는 연속적으로 이루어질 수 있다.

[0433] 이하에 언급된 활성 성분 대부분은 USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2011에 개시되어 있다.

[0434] 그러한 병용에 적합한 기타 활성 물질들로는 특히, 예를 들어, 언급된 지시 중 하나에 대하여 하나 이상의 활성 물질들의 치료적 효과를 강화하고/강화하거나 하나 이상의 활성 물질들의 투여량이 줄어들게 하는 것들을 포함

한다.

[0435] 병용에 적합한 치료제로는 예를 들어,

[0436] 인슐린 및 인슐린 유도체, 예를 들어, 글라진/란투스(Lantus®), 270 ~ 330 U/mL의 인슐린 글라진(EP 2387989 A), 300 U/mL의 인슐린 글라진(EP 2387989 A), 글루리신/애피드라(Apidra®), 데테미르/레베미르(Levemir®), 리스프로/휴마로그(Humalog®)/리프롤로그(Liprolog®), 데글루텍/데글루텍플러스, 아스파르트, 기저 인슐린 및 유사체(예컨대, LY-2605541, LY2963016, NN1436), 폐길화 인슐린 리스프로, 휴물린(Humulin®), 린제타, 술리젠(SuliXen®), NN1045, 인슐린 플러스 심린, PE0139, 속성 작용 및 단기 작용 인슐린(예컨대, 린제타, PH20, NN1218, 힌스벳), (APC-002)하이드로겔, 경구, 흡입성, 경피 및 설하 인슐린(예컨대, 익쥬베라(Exubera®), 나술린(Nasulin®), 아프레자, 트레고필, TPM 02, 캡슐린, 오랄린(Oral-lyn®), 코발아민(Cobalamin®) 경구 인슐린, ORMD-0801, NN1953, NN1954, NN1956, 비아탭(VIAstab), 오샤디(Oshadi) 경구 인슐린). 또한, 이기능성 링커에 의해 알부민 또는 또 다른 단백질에 결합되는 인슐린 유도체도 추가적으로 포함된다;

[0437] GLP-1, GLP-1 유사체 및 GLP-1 수용체 작용제, 예를 들어, 릭시세나타이드(Lixisenatide) / AVE0010 / ZP10 / 럭수미아, 엑세나타이드 / 엑센딘-4 / 바이에타 / 바이두레온 / ITCA 650 / AC-2993, 리라글루타이드 / 박토자, 세마글루타이드, 타스포글루타이드, 신크리아 / 알비글루타이드, 둘라글루타이드, r엑센딘-4, CJC-1134-PC, PB-1023, TTP-054, 란글레나타이드(Langlenatide) / HM-11260C, CM-3, GLP-1 엘리젠, ORMD-0901, NN-9924, NN-9926, NN-9927, 노텍센, 비아도르-GLP-1, CVX-096, ZYOG-1, ZYD-1, GSK-2374697, DA-3091, MAR-701, MAR709, ZP-2929, ZP-3022, TT-401, BHM-034. MOD-6030, CAM-2036, DA-15864, ARI-2651, ARI-2255, 엑세나타이드-XTEN 및 글루카곤-Xten;

[0438] DPP-4 저해제, 예를 들어, 알로글립틴 / 네시나, 트라젠타 / 리나글립틴 / BI-1356 / 온데로 / 트라젠타 / 트라드젠타 / 트라엔타 / 트라드젠타, 삭사글립틴 / 온글리자, 시타글립틴 / 자누비아 / 젤레비아 / 테사베 / 자누멧 / 벨메티아, 갈부스(Galvus) / 빌다글립틴, 아나글립틴, 제미글립틴, 테네글립틴, 멜로글립틴, 트렐라글립틴, DA-1229, 오마리글립틴 / MK-3102, KM-223, 에보글립틴, ARI-2243, PBL-1427, 피녹사신(Pinoxacin);

[0439] SGLT2 저해제, 예를 들어, 인보카나 / 카나글리포진, 포시가(Forxiga) / 다파글리풀로진, 레모글리포진, 세르글리풀로진, 엠파글리풀로진, 이프라글리풀로진, 토포글리풀로진, 루세오글리풀로진, LX-4211, 얼투글리포진 / PF-04971729, RO-4998452, EGT-0001442, KGA-3235 / DSP-3235, LIK066, SBM-TFC-039;

[0440] 비구아니드(예컨대, 메트포르민, 부포르민, 펜포르민), 티아졸리딘디온 (예컨대, 피오글리타존, 리보글리타존, 로시글리타존, 트로글리타존), 이중적인 PPAR 작용제(예컨대, 알레글리타자르, 무라글리타자르, 테사글리타자르), 설포닐우레아(예컨대, 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리메피리드/아마릴, 글리피지드), 메글리티니드(예컨대, 나태글리니드, 레파글리니드, 미티글리니드), 알파-글루코시아다제 저해제(예컨대, 아카보즈, 미글리톨, 보글리보스), 아밀린 및 아밀린 유사체(예컨대, 프람린티드, 심린);

[0441] GPR119 작용제(예컨대 GSK-263A, PSN-821, MBX-2982, APD-597, ZYG-19, DS-8500), GPR40 작용제(예컨대 파시글리팜/TAK-875, TUG-424, P-1736, JTT-851, GW9508):

[0442] 와 같은 항당뇨병제를 포함한다.

[0443] 기타 적절한 병용 파트너는 사이클로세트, 11-베타-HSD 저해제(예컨대, LY2523199, BMS770767, RG-4929, BMS816336, AZD-8329, HSD-016, BI-135585), 글루코키나아제 활성화제(예컨대 TTP-399, AMG-151, TAK-329, GKM-001), DGAT 저해제(예컨대, LCQ-908), 단백질 티로신포스파타아제 1 저해제(예컨대, 트로두스퀘민), 글루코오스-6-포스파타아제 저해제, 프룩토오스-1,6-비스포스파타아제 저해제, 글리코겐 포스포릴라아제 저해제, 포스포에놀 피루브산 카르복시키나아제 저해제, 글리코겐 합성효소 키나아제 저해제, 피루브산 디하이드로키나아제 저해제, 알파2-길항제, CCR-2 길항제, SGLT-1 억제제 (예컨대 LX-2761)이다.

[0444] 또한, 예를 들어, HMG-CoA-환원효소 저해제(예컨대, 심바스타틴, 아토바스타틴), 피브레이트(예컨대, 베자피브레이트, 페노피브레이트), 니코틴산 및 이의 유도체(예컨대, 니아신), PPAR-(알파, 감마 또는 알파/감마) 작용제 또는 조절제(예컨대, 알레글리타자르), PPAR-엘타 작용제, ACAT 저해제(예컨대, 아바시마이브), 콜레스테롤 흡수 저해제(예컨대, 애제티마이브), 담즙산 결합 물질(예컨대, 콜리스티라민), 회장 담즙산 수송 저해제, MTP 저해제, 또는 PCSK9 조절제와 같은 하나 이상의 지질 저해제;

[0445] CETP 저해제(예컨대 토르세트라펩, 아나세트라피드, 달세트라피드, 에바세트라피드, JTT-302, DRL-17822, TA-

8995) 또는 ABC1 조절제와 같은 HDL 상승 화합물은 병용 파트너로 적합하다.

[0446] 기타 적절한 병용 파트너는 예를 들어, 시부트라민, 테소펜신, 오를리스타트, 카나비노이드-1 수용체 길항제, MCH-1 수용체 길항제, MC4 수용체 작용제, NPY5 또는 NPY2 길항제(예컨대, 벨네페리트), 베타-3-작용제, 렙틴 또는 렙틴 미메틱스, 5HT2c 수용체 작용제(예컨대, 로카세린), 또는 부프로피온/날트렉손, 부프로피온/조니사마이드, 부프로피온/펜터민 또는 프람린타이드/메트레펩틴의 병용과 같은 비만 치료를 위한 하나 이상의 활성 물질이다.

[0447] 기타 적절한 병용 파트너는

[0448] 웨타이드 YY 3-36 (PYY3-36) 또는 이의 유사체, 췌장 폴리펩타이드(PP) 또는 이의 유사체와 같은 추가적인 위장의 웨타이드;

[0449] 글루카곤 수용체 작용제 또는 길항제, GIP 수용체 작용제 또는 길항제, 그렐린 길항제 또는 역 작용제, 제닌(Xenin) 및 이의 유사체이다.

[0450] 나아가, 예컨대, 안지오텐신 II 수용체 길항제(예컨대, 텔미사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 로사르탄, 에프로사르탄, 일베사르탄, 올메사르탄, 타소사르탄, 아질사르탄), ACE 저해제, ECE 저해제, 이뇨제, 베타 차단제, 칼슘길항제, 중심 작용성 혈압항진제, 알파-2-아드레날린 작용성 수용체 길항제, 중성 엔도펩티다아제 저해제, 혈소판 응집 저해제 및 기타 또는 이의 병용과 같이, 높은 혈압, 만성 심부전 또는 죽상 동맥 경화증에 영향을 미치는 약물의 병용이 적절하다.

[0451] 또 다른 양태에서, 본 발명은 병용 파트너로서 위에 기술된 활성 물질들 중 적어도 하나와 병용된 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 생리적으로 허용 가능한 염의, GLP-1 및 글루카곤에 대한 수용체에 결합하여 그것들의 활성을 조절하는 것에 의하여 영향을 받을 수 있는 질병 또는 병태의 치료 또는 예방에 적합한 의약을 제조하기 위한 용도와 관련이 있다. 이것은 바람직하게는 대사 증후군의 맥락 내의 질병, 특히 위에 열거된 질병 또는 병태 중 하나, 가장 특별하게는 당뇨병 또는 비만 또는 이의 합병증이다.

[0452] 하나 이상의 활성 물질과 병용하는, 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 생리적으로 허용 가능한 염의 이용은 동시에, 별도로 또는 연속적으로 일어날 수 있다.

[0453] 또 다른 활성 물질과 병용하는, 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 생리적으로 허용 가능한 염의 이용은 동시에 또는 시간차를 두어, 그러나 특히 짧은 시간 내에 일어날 수 있다. 그것들이 동시에 투여되는 경우, 두 가지 활성 물질들은 환자에 함께 제공된다. 그것들이 시간차를 두어 이용되는 경우, 두 가지 활성 물질들은 12시간 이하, 특히 6시간 이하의 기간 내에 환자에 제공된다.

[0454] 결과적으로, 또 다른 양태에서, 본 발명은 선택적으로 하나 이상의 불활성 담체 및/또는 희석제와 함께, 본 발명에 따른 화합물 또는 그러한 화합물의 생리적으로 허용 가능한 염 및 병용 파트너로서 위에 기술된 활성 물질들 중 적어도 하나를 포함하는 의약에 관한 것이다.

[0455] 본 발명에 따른 화합물, 또는 이의 생리적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화합물, 및 함께 병용되는 추가적인 활성 물질은 예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 하나의 제형에 함께, 또는 두 개의 동일하거나 상이한 제형, 예를 들어, 소위 부부품 키트에 별도로 존재할 수 있다.

[0456] 방법

[0457] 사용된 약어는 다음과 같다:

[0458] ivDde: 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥실리덴)3-메틸-부틸

[0459] Dde: 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥실리덴)-에틸

[0460] TFA: 트리플루오로아세트산

[0461] BOP 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[0462] HBTU 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸-우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0463] HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0464] DIC N,N'-디이소프로필카보디이미드

- [0465] HOEt 1-하이드록시벤조트리아졸
- [0466] DMF 디메틸 포름아미드
- [0467] EDT 에탄디티올
- [0468] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0469] Boc tert-부틸옥시카르보닐
- [0470] Fmoc 플루오레닐옥시카르보닐
- [0471] PEG 폴리에틸렌 글리콜
- [0472] HTRF 균일한 시간차 형광
- [0473] BSA 소 혈청 알부민
- [0474] FBS 소 태아 혈청
- [0475] DMEM 둘베코 변형 이글 배지
- [0476] PBS 인산염 완충 식염수
- [0477] HEPES 2-[4-(2-하이드록시에틸)페페라진-1-일]에탄설휠산
- [0478] IBMX 3-օ]소부틸-1-메틸잔틴
- [0479] 펩타이드 화합물의 일반적인 합성
- [0480] 재료:
- [0481] 펩타이드 아미드의 합성에 0.3~0.4 mmol/g 범위의 로딩으로 상이한 링크-아미드 수지들((4-(2',4'-디메톡시페닐)-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지, 머크 바이오사이언스(Merck Biosciences); 4-[(2,4-디메톡시페닐)(Fmoc-아미노)메틸]페녹시 아세트아미도 메틸 수지, 애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies))를 이용하였다. 공급업체는 머크 바이오사이언스와 애질런트 테크놀로지스였다. 동일한 공급업체로부터 최대 1.4 mmol/g의 로딩의 염화 2-클로로-트리틸 폴리스티렌 수지를 구매하여, 펩타이드 산의 합성에 이용하였다.
- [0482] Fmoc 보호된 천연 아미노산을 프로테인 테크놀로지사(Protein Technologies Inc.), 센 케미컬즈(Senn Chemicals), 머크 바이오사이언스(Merck Biosciences), 노바바이오켐(Novabiochem) 아이리스 바이오텍(Iris Biotech) 또는 Bachem로부터 구매하였다. 다음과 같은 표준 아미노산을 합성 전반에 걸쳐 이용하였다: Fmoc-L-Ala-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Cys(Trt)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Pro-OH, Fmoc-L-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-Thr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-L-Val-OH.
- [0483] 또한, 다음과 같은 특별한 아미노산을 위의 동일한 공급업체로부터 구매하였다: Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-D-Ser(tBu)-OH, Fmoc-D-Ala-OH, Boc-L-His(Boc)-OH (톨루엔 용매화물로서 사용가능한) 및 Boc-L-His(Trt)-OH.
- [0484] 표준 Fmoc 화학 및 HBTU/DIPEA 활성화를 이용하여 고체상 펩타이드 합성을 프렐류드 펩타이드 합성기(Prelude Peptide Synthesizer)(프로테인 테크놀로지사(Protein Technologies Inc)) 상에서 수행하였다. DMF를 용매로 이용하였다. 틸보호: 20% 페페리딘/DMF, 2 x 2.5분. 세척: 7 x DMF. 결합(Coupling) 2:5:10 200mM AA / 500mM HBTU / 2M DMF 내 DIPEA 2 x 20분. 세척: 5 x DMF.
- [0485] Lys 결사슬이 개질되는 경우, 상응하는 위치에 Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH를 이용하였다. 합성 완료 후, 변경된 문현의 절차에 따라 DMF에서 4 % 히드라진 수화물을 사용하는 ivDde 기를 제거하였다(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603). 수지를 원하는 산의 N-하이드록시 석신이미드 에스테르로 처리하거나 HBTU/DIPEA 또는 HOEt/DIC와 같은 결합 시약을 이용하여 다음과 같은 아실화를 수행하였다.
- [0486] 합성된 모든 펩타이드를 82.5% TFA, 5% 페놀, 5% 물, 5% 티오아니솔, 2.5% EDT로 이루어지는 킹 절단 각테일(King's cleavage cocktail)로 수지로부터 분리하였다. 그런 다음, 미정제 펩타이드를 디에틸 또는 디이소프로

필 에테르에 침전시키고, 원심분리시키고, 동결건조시켰다. 분석 HPLC로 펩타이드를 분석하고, ESI 질량 분광분석법으로 확인하였다. 미정제 펩타이드를 종래의 예비적 HPLC 정제 절차로 정제하였다.

[0487] 유속 0.5mL/분의 기울기 용리로 40°C에서 워터스(Waters) XBridge BEH130 3.5 μ m C18 컬럼(2.1 x 150mm)를 이용하여 애질런트(Agilent) 1100 시리즈 HPLC 시스템 상에서 분석적 HPLC를 수행하고, 215 및 280nm에서 모니터링하였다. 기울기는 15분에 걸쳐 10% B에서 90% B로, 그런 다음, 1분 동안 90% B로 설정하거나, 12.5분에 걸쳐 15% B에서 50% B로, 그런 다음, 3분에 걸쳐 50% B에서 90% B로 설정하였다. 완충액 A = 물 내 0.1% 포름산, B = 아세토나이트릴 내 0.1% 포름산.

[0488] 일반적인 예비적 HPLC 정제 절차:

[0489] 액타(Δ kta) 정제기 시스템 또는 채스코(Jasco) 세미프렙 HPLC 시스템에서 미정제 펩타이드를 정제하였다. 상이한 크기 및 상이한 유속을 나타내는 예비적 RP-C18-HPLC 컬럼을 정제할 미정제 펩타이드 양에 따라 이용하였다. 아세토나이트릴 + 0.1% TFA(B) 및 물 + 0.1% TFA(A)를 용리액으로 이용하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 동결 건조시켜 정제된 생성물을 수득하였다.

[0490] 액센딘-4 유도체의 용해도 및 안정성 시험

[0491] 펩타이드 배치의 용해도 및 안정성 시험 전에, 그 함량을 확인하였다. 따라서, 순도(HPLC-UV)와 배치의 염 부하량(이온 크로마토그래피)의 두 가지 매개변수를 조사하였다. 합성된 펩타이드는 주로 트리플루오로아세트산염 음이온을 함유하므로, 음이온 크로마토그래피만 수행하였다.

[0492] 용해도 시험을 위해, 표적 농도는 1.0mg/mL 순수한 화합물이었다. 따라서, 고체 시료로부터의 용액을 이전에 결정한 함량을 기초로 하여 1.0mg/mL 화합물 농도와 함께 상이한 완충액 시스템에 제조하였다. 상층액으로부터 2시간의 조심스러운 교반 후에 HPLC-UV를 수행하였는데, 이러한 상층액은 4000rpm에서 20분의 원심분리에 의해 얻어졌다. 그런 다음, 순수한 물 내의 2mg/mL의 농도의 펩타이드 모액 또는 가변적인 양의 아세토나이트릴(화합물 모두가 용해되는 광학적 대조군)으로 얻어진 UV 피크 면적과의 비교를 통해 용해도를 결정하였다. 이러한 분석은 안정성 시험을 위한 출발점(t0)로도 쓰였다.

[0493] 안정성 시험을 위해, 용해도를 위해 얻어진 상층액의 분취액을 25°C에서 7일 동안 보관하였다. 그 시간이 경과한 후, 시료를 4000rpm에서 20분 동안 원심분리하고, 상층액을 HPLC-UV로 분석하였다.

[0494] 나머지 펩타이드의 양을 확인하기 위하여, t0와 t7에서 표적 화합물의 피크 면적을 비교하여, 다음 식에 따라 "잔여 펩타이드 %"를 얻었다:

[0495] 잔여 펩타이드 % = [(t7에서 펩타이드 피크 면적) x 100]/t0에서 펩타이드 피크 면적.

[0496] t0에서 관찰된 피크 면적의 합으로 출인, 모든 관찰된 불순물로부터의 피크 면적의 합을 비교하여 가용성 있는 분해 생성물의 양을 계산하였다(즉, 새롭게 형성된 펩타이드 관련 종의 양을 결정하기 위하여). 이러한 값을 t0에서의 펩타이드의 초기 양에 대한 퍼센트로 연관지어 다음 식에 따라 제공하였다:

[0497] 가용성 분해 생성물 % = {[(t7에서 불순물의 피크 면적의 합) - (t0에서 불순물의 피크 면적의 합)] x 100}/t0에서 펩타이드 피크 면적

[0498] "잔여 펩타이드 %"와 "가용성 분해 생성물 %"의 합으로부터 100%까지의 잠재적인 차이는 다음 식에 따라 응력 조건 하에서 가용성 있게 남아있지 않은 펩타이드의 양을 반영한다:

[0499] 침전물 % = 100 - ([잔여 펩타이드 %] + [가용성 분해 생성물 %])

[0500] 이러한 침전물은 불용성 분해 생성물, 고분자 및/또는 소섬유를 포함하며, 이것들은 원심분리에 의해 분석으로부터 제거되었다.

[0501] 음이온 크로마토그래피

[0502] 계측기: 디오넥스(Dionex) ICS-2000, 프리/컬럼: Ion Pac AG-18 2 x 50 mm (디오넥스)/AS18 2 x 250 mm (디오넥스), 용리액: 수성 수산하나트륨, 유속: 0.38mL/분, 기울기: 0~6분: 22mM KOH, 6~12분: 22~28mM KOH, 12~15분: 28~50mM KOH, 15~20분: 22mM, 억제제: ASRS 300 2mm, 검출: 전도도.

[0503] HPLC-UV

[0504] 계측기: 애질런트(Agilent) 1100, 컬럼: X-Bridge C18 3.5 μ m 2,1 x 150mm (워터스(Waters)), 용리액: A: H2O

+ 500ppm TFA/ B: 메탄올, 유속: 0.55mL/분, 기울기: 0~5분: 10 ~ 60% B; 5 ~ 15분: 60 ~ 99% B; 검출: 214nm.

[0505] GLP-1 수용체 및 글루카곤 수용체 효능에 대한 시험관 내 세포 분석법

[0506] 인간 GLP-1 또는 글루카곤 수용체를 안정적으로 발현하는 HEK-293 세포주의 cAMP 반응을 측정하는 기능적 분석 법에 의해 두 수용체에 대한 화합물의 길항작용을 결정하였다.

[0507] HTRF(Homogeneous Time Resolved Fluorescence, 균일한 시간차 형광)을 기초로 한 시스바이오사(Cisbio Corp.)의 키트(카탈로그 번호 62AM4PEC)를 이용하여 세포의 cAMP 함량을 결정하였다. 준비를 위해, 세포를 T175 배양 플라스크에 분주하고, 배지(DMEM / 10% FBS)에서 혼류에 가깝게 밤새 성장시켰다. 그런 다음, 배지를 제거하고, 세포를 칼슘과 마그네슘이 결여된 PBS로 세척한 다음, 아큐타아제(시그마 알드리치(Sigma-Aldrich) 카탈로그 번호 A6964)로 단백질 가수분해효소 처리를 하였다. 분리된 세포를 세척하고, 분석 완충액(1 x HBSS; 20mM HEPES, 0.1% BSA, 2mM IBMX)에 재현탁시키고 세포 밀도를 결정하였다. 그런 다음, 그것들을 400000개 세포/ml로 희석시키고, 25 μl의 분취액을 96웰 플레이트의 웰로 분주하였다. 측정을 위해, 분석 완충액 내의 시험 화합물 25 μl를 웰에 첨가한 다음, 실온에서 30분 동안 항온배양하였다. 용해 완충액에 희석시킨 HTRF 시약(키트 성분)을 첨가한 후, 플레이트를 1시간 동안 항온배양하고, 665 / 620nm에서 형광 비율을 측정하였다. 최대 반응의 50% 활성화를 유발하는 농도(EC50)를 결정하여 작용제의 시험관 내 효능을 정량하였다.

[0508] 마우스에서 펩타이드 GLP1-GCG 수용체 작용제의 정량을 위한 생물분석적 스크리닝 방법

[0509] 피하(s.c.)로 1 mg/kg을 마우스에 투약하였다. 마우스를 희생시키고, 적용 후 0.25시간, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 16시간 및 24시간 후에 혈액 샘플을 채취하였다. 단백질 침전 후 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법 (LC/MS)을 통해 혈장 샘플을 분석하였다. WinonLin 버전 5.2.1(비구획 모델)을 이용하여 PK 매개변수 및 반감기를 산출하였다.

[0510] 마우스에서의 위 배출 및 장 통과

[0511] 20 내지 30g 체중의 암컷 NMRI 마우스를 이용하였다. 마우스는 적어도 1주일 동안 사육 조건에 적응시켰다.

[0512] 마우스를 밤새 단식시켰는데, 물은 항상 이용할 수 있게 하였다. 연구 당일, 마우스의 체중을 재고, 단일 케이지에 넣고, 30분 동안 500mg의 사료에 접근할 수 있게 하였으나 물은 제거하였다. 30분의 금이 기간 종료 시, 잔여 사료를 제거하고 무게를 쟀다. 60분 후, 유색의 칼로리가 없는 볼러스를 위관을 통해 위장으로 주입하였다. 유색의 볼러스를 투여할 때 Cmax에 도달하도록 시험 생성물/ 기준 생성물 또는 대조군에서는 그 용제를 피하로 투여하였다. 또 다른 30분 후, 동물들을 희생시키고, 위장과 소장을 준비하였다. 채워진 위장을 무게를 재고, 비우고, 조심스럽게 세정하고, 건조시켜, 다시 무게를 쟀다. 계산된 위장 함량은 위 배출 정도를 나타내었다. 소장은 완력을 사용하지 않고 곧게 하여, 길이를 측정하였다. 그런 다음, 소화관의 위의 시작부터 가장 멀리 이동된 장 내용물 볼러스의 끝까지의 거리를 측정하였다. 후자의 거리와 소장의 총 길이의 백분율과 관련하여 장 통과를 제공하였다.

[0513] 한방향 ANOVA에 이어, 사후 검정으로 각각 던넷 또는 뉴먼-쿨스 검정에 의해 Everstat 6.0으로 통계 분석을 수행하였다. 차이는 $p < 0.05$ 수준에서 통계적으로 유의미한 것으로 간주하였다. 오로지 용제 대조군에 대해 비교하기 위하여 사후 검정 시험으로 던넷 검정을 적용하였다. 모든 쌍별 비교(즉, 용제군 및 참조군에 대해)에는 뉴먼-쿨스 검정을 적용하였다.

[0514] 마우스에서 식품 섭취량의 자동화 평가

[0515] 20 내지 30g 체중의 암컷 NMRI 마우스를 이용하였다. 마우스는 적어도 1주일 동안 사육 조건에 적응시켰고, 적어도 1일 동안 평가 장비의 단일 케이지에 넣었으며, 이때, 동시에 기초 데이터를 기록하였다. 연구 당일, 차광기(12시간 차광기)에 가까운 시점에 시험 생성물을 피하 투여하고, 그 후 사료 소비 평가를 곧바로 개시하였다. 평가는 22시간에 걸친 지속적인 모니터링(매 30분)을 포함하였다. 며칠 동안 이러한 절차를 반복하는 것이 가능했다. 22시간으로 평가를 제한한 것은 동물 체중 재측정, 사료 및 물의 재충전 및 절차 사이의 약물 투여를 가능하게 하고자 하는 실질적인 이유들에서였다. 결과는 22시간에 걸쳐 축적된 데이터로 평가할 수 있거나 30분 간격으로 구별지을 수 있었다.

[0516] 반복 측정치에 대한 양방향 ANOVA 및 던넷 사후 분석에 의해 Everstat 6.0으로 통계 분석을 수행하였다. 차이는 $p < 0.05$ 수준에서 통계적으로 유의미한 것으로 간주하였다.

[0517] 피하 처리 후 암컷의 식이 유도성 비만(DIO) C57BL/6NCrl 마우스(10개월 고지방 식이)의 혈당 및 체중에 미치는

엑센딘-4 유도체의 급성 및 아만성 효과

- [0518] 12시간 명암 주기의 특정 병원균 부재 장벽 시설에 암컷 C57BL/6NCrl 마우스를 군별로 수용시키고, 물과 고지방 식이에 자유롭게 접근하도록 하였다. 고지방 식이 10개월 후, 각 군이 비슷한 평균 체중을 나타내도록 마우스를 처리군으로 나누었다($n = 8$).
- [0519] 표준 식단에 자유롭게 접근하도록 한 연령을 매치시킨 군을 표준 대조군으로 포함시켰다.
- [0520] 실험 전에, 마우스에 용제 용액을 피하(s.c.) 주사하고, 3일 동안 체중을 측정하여 절차에 순응시켰다.
- [0521] 1) 급이한 DIO 마우스에서 혈당에 미치는 급성 효과: 용제(인산염 완충 용액) 또는 각각 (인산염 완충액에 용해시킨) 3, 10 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 용량의 엑센딘-4 유도체를 최초 투여(s.c.)하기 직전에 처음의 혈액 샘플을 채취하였다. 투여 부피는 5 mL/kg이었다. 동물들은 실험 중에 물과 해당하는 식이에 접근할 수 있었고, 모든 채혈 시점에서 식품 소비량을 확인하였다. 혈당 수준은 $t = 0.5 \text{ h}$, $t = 1 \text{ h}$, $t = 2 \text{ h}$, $t = 4 \text{ h}$, $t = 6 \text{ h}$, $t = 8 \text{ h}$ 및 $t = 24 \text{ h}$ 에서 측정하였다(방법: d-글루코오스 혼소키나아제, 용혈물, AU640 베크만 쿨터(Beckman Coulter)). 채혈은 마취 없이 꼬리 절개에 의해 수행하였다.
- [0522] 비슷한 데이터를 수컷 마우스를 이용할 때에도 얻을 수 있다.
- [0523] 2) 체중에 미치는 아만성 효과: 4주 동안 용제 또는 위에 언급된 용량의 엑센딘-4 유도체로, 명기(12시간 점등) 시작 시, 아침에 1일 1회 모든 동물에 피하 처리하였다. 매일 체중을 기록하였다. 6일과 28일에 브루커 미니스펙(독일 에틀링겐)을 이용하여 핵자기 공명(NMR)으로 총 지방 질량을 측정하였다.
- [0524] 비슷한 데이터를 암컷 및 수컷 마우스에 대해 얻을 수 있다.
- [0525] 반복 측정 양방향 ANOVA 및 던넷 사후 분석(글루코오스 프로파일) 및 한방향 ANOVA에 이은 던넷 사후 검정(체중, 체지방)에 의해 Everstat 6.0으로 통계 분석을 수행하였다. 용제 처리된 DIO 대조군 마우스에 대한 차이는 $p < 0.05$ 수준에서 통계적으로 유의미한 것으로 간주하였다.
- [0526] 피하 처리 후 암컷의 랙틴-수용체 결핍 당뇨 db/db 마우스의 혈당 및 HbA1c에 미치는 엑센딘-4 유도체의 급성 및 아만성 효과
- [0527] 암컷 BKS.Cg-m +/+ Leprdb/J (db/db) 및 BKS.Cg-m +/+ Leprdb/+ (정상 대조군)을 9~10주령에 독일 찰스 리버 연구소(Charles River Laboratories)로부터 얻었다. 12시간 명암 주기의 특정 병원균 부재 장벽 시설에 동물들을 군별로 수용시키고, 물과 설치류 표준 식단에 자유롭게 접근하도록 하였다. 1주일의 순응 후, 마취 없이 꼬리로부터 혈액 샘플을 채취하고, 혈당(방법: d-글루코오스 혼소키나아제, 용혈물, AU640 베크만 쿨터) 및 HbA1c 수준(방법: 용혈물, 코바스(Cobas)6000 c501, 로슈 진단(Roche Diagnostics), 독일)을 결정하였다.
- [0528] HbA1c은 혜모글로빈의 당화형으로, 그 수준은 적혈구의 생애 중에 적혈구가 노출되었던 혈당의 평균 수준을 반영한다. 마우스에서는 HbA1c는 이전 4주 동안의 평균 혈당 수준에 대한 유의미한 바이오마커이다(마우스의 적혈구 수명 약 47일).
- [0529] Db/db 마우스를 각 군이 비슷한 기초 혈당 및 HbA1c 수준을 나타내도록 처리군으로 나누었다($n = 8$).
- [0530] 1) 급이한 db/db 마우스에서 혈당에 미치는 급성 효과: 용제(인산염 완충 용액) 또는 각각 (인산염 완충액에 용해시킨) 3, 10 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 용량의 엑센딘-4 유도체를 최초 피하 투여하기 직전에 처음의 혈액 샘플을 채취하였다. 투여 부피는 5 mL/kg이었다. 동물들은 실험 중에 물과 식단에 접근할 수 있었고, 모든 채혈 시점에서 식품 소비량을 확인하였다. 혈당 수준은 $t = 0.5 \text{ h}$, $t = 1 \text{ h}$, $t = 2 \text{ h}$, $t = 4 \text{ h}$, $t = 6 \text{ h}$, $t = 8 \text{ h}$ 및 $t = 24 \text{ h}$ 에서 측정하였다. 채혈은 마취 없이 꼬리 절개에 의해 수행하였다.
- [0531] 비슷한 데이터를 수컷 마우스를 이용할 때에도 얻을 수 있다.
- [0532] 2) 혈당 및 HbA1c에 미치는 아만성 효과: 4주 동안 용제 또는 위에 언급된 용량의 엑센딘-4 유도체로 1일 1회 모든 동물에 피하 처리하였다. 연구 종료 시, 혈액 샘플(꼬리, 무 마취)을 글루코오스 및 HbA1c에 대해 분석하였다.
- [0533] 비슷한 데이터를 암컷 및 수컷 마우스에 대해 얻을 수 있다.
- [0534] 반복 측정 양방향 ANOVA 및 던넷 사후 분석에 의해 Everstat 6.0으로 통계 분석을 수행하였다. 용제 처리된 db/db 대조군 마우스에 대한 차이는 $p < 0.05$ 수준에서 통계적으로 유의미한 것으로 간주하였다.

- [0535] 실시예
- [0536] 본 발명을 다음의 실시예에 의해 더 설명한다.
- [0537] 실시예 1:
- [0538] SEQ ID NO: 4의 합성
- [0539] 100~200 메시, 0.34 mmol/g의 부하량의 노바바이오켐(Novabiochem) 링크-아미드 수지(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지) 상에서 고체상 합성을 수행하였다. Fmoc 합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 14번 위치에 Fmoc-Lys(ivDde)-OH과 1번 위치에 Boc-His(Boc)-OH를 고체상 합성 프로토콜에 이용하였다. 변형된 문헌 절차(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 웨타이드로부터 DMF 내의 4% 하이드라진 수화물을 이용하여 ivDde 기를 분할하였다. 이후, Palm-Glu(γ OSu)-OtBu를 자유로운 아미노 기에 결합시켰다. 수지로부터 킹 칵테일(King's cocktail, D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266)로 웨타이드를 분리하였다. 아세토니트릴/물 기울기(둘 다 0.1% TFA로 완충함)를 이용하여 워터스(Waters) 컬럼(Sunfire, Prep C18) 상에서 예비적 HPLC를 통해 미정제 생성물을 정제하였다.
- [0540] 최종적으로, 정제된 웨타이드의 분자량을 LC-MS로 확인하였다.
- [0541] 실시예 2:
- [0542] SEQ ID NO: 5의 합성
- [0543] 100~200 메시, 0.34 mmol/g의 부하량의 노바바이오켐 링크-아미드 수지(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지) 상에서 고체상 합성을 수행하였다. Fmoc 합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 14번 위치에 Fmoc-Lys(ivDde)-OH과 1번 위치에 Boc-His(Boc)-OH를 고체상 합성 프로토콜에 이용하였다. 변형된 문헌 절차(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 웨타이드로부터 DMF 내의 4% 하이드라진 수화물을 이용하여 ivDde 기를 분할하였다. 이후, Palm(γ OSu)를 자유로운 아미노 기에 결합시켰다. 수지로부터 킹 칵테일(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266)로 웨타이드를 분리하였다. 아세토니트릴/물 기울기(둘 다 0.1% TFA로 완충함)를 이용하여 워터스 컬럼(Sunfire, Prep C18) 상에서 예비적 HPLC를 통해 미정제 생성물을 정제하였다.
- [0544] 최종적으로, 정제된 웨타이드의 분자량을 LC-MS로 확인하였다.
- [0545] 실시예 3:
- [0546] SEQ ID NO: 6의 합성
- [0547] 100~200 메시, 0.34 mmol/g의 부하량의 노바바이오켐 링크-아미드 수지(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지) 상에서 고체상 합성을 수행하였다. Fmoc 합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 14번과 40번 위치에 Fmoc-Lys(ivDde)-OH과 1번 위치에 Boc-His(Boc)-OH를 고체상 합성 프로토콜에 이용하였다. 변형된 문헌 절차(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 웨타이드로부터 DMF 내의 4% 하이드라진 수화물을 이용하여 ivDde 기를 분할하였다. 이후, Palm-Glu(γ OSu)-OtBu를 자유로운 아미노 기에 결합시켰다. 수지로부터 킹 칵테일(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266)로 웨타이드를 분리하였다. 아세토니트릴/물 기울기(둘 다 0.1% TFA로 완충함)를 이용하여 워터스 컬럼(Sunfire, Prep C18) 상에서 예비적 HPLC를 통해 미정제 생성물을 정제하였다.
- [0548] 최종적으로, 정제된 웨타이드의 분자량을 LC-MS로 확인하였다.
- [0549] 실시예 4:
- [0550] SEQ ID NO: 7의 합성
- [0551] 100~200 메시, 0.34 mmol/g의 부하량의 노바바이오켐 링크-아미드 수지(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지) 상에서 고체상 합성을 수행하였다. Fmoc 합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 14번 위치에 Fmoc-Lys(ivDde)-OH과 1번 위치에 Boc-His(Boc)-OH를 고체상 합성 프로토콜에 이용하였다. 변형된 문헌 절차(S.R. Chhabra et al.,

Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603에 따라 수지 상의 펩타이드로부터 DMF 내의 4% 하이드라진 수화물을 이용하여 ivDde 기를 분할하였다. 이후, 결합 시약 HBTU/DIPEA를 이용하여 Fmoc-GABA를 자유로운 아미노기에 결합시키고, 이어서 DMF 내 20% 피페리딘으로 Fmoc 탈보호를 수행하였다. 마지막으로, HBTU/DIPEA를 이용하여 팔미트산을 GABA의 아미노기에 결합시켰다. 수지로부터 킹 칵테일(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266)로 펩타이드를 분리하였다. 아세토니트릴/물 기울기(둘 다 0.1% TFA로 완충함)를 이용하여 워터스 컬럼(Sunfire, Prep C18) 상에서 예비적 HPLC를 통해 미정제 생성물을 정제하였다.

[0552] 최종적으로, 정제된 펩타이드의 분자량을 LC-MS로 확인하였다.

[0553] 실시예 5:

[0554] SEQ ID NO: 8의 합성

[0555] 75~150 mm, 0.38 mmol/g의 부하량의 애질런트 테크놀로지스 링크-아미드 수지(4-[(2,4-디메톡시페닐)(Fmoc-아미노)메틸]페녹시아세트아미도메틸 수지) 상에서 고체상 합성을 수행하였다. Fmoc 합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 14번 위치에 Fmoc-Lys(ivDde)-OH과 1번 위치에 Boc-His(Boc)-OH를 고체상 합성 프로토콜에 이용하였다. 변형된 문헌 절차(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 펩타이드로부터 DMF 내의 4% 하이드라진 수화물을 이용하여 ivDde 기를 분할하였다. 이후, 활성화를 위해 HBTU/DIPEA를 이용하여 Fmoc-Glu-OtBu를 자유로운 아미노기에 결합시키고, 이어서 DMF 내 20% 피페리딘으로 Fmoc 기를 제거하였다. HBTU/DIPEA으로 활성화 후, 스테아르산을 생성된 아미노기에 결합시켰다. 수지로부터 킹 칵테일(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266)로 펩타이드를 분리하였다. 아세토니트릴/물 기울기(둘 다 0.1% TFA로 완충함)를 이용하여 워터스 컬럼(Sunfire, Prep C18) 상에서 예비적 HPLC를 통해 미정제 생성물을 정제하였다.

[0556] 최종적으로, 정제된 펩타이드의 분자량을 LC-MS로 확인하였다.

[0557] 실시예 6:

[0558] SEQ ID NO: 9의 합성

[0559] 75~150 mm, 0.38 mmol/g의 부하량의 애질런트 테크놀로지스 링크-아미드 수지(4-[(2,4-디메톡시페닐)(Fmoc-아미노)메틸]페녹시아세트아미도메틸 수지) 상에서 고체상 합성을 수행하였다. Fmoc 합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 14번 위치에 Fmoc-Lys(ivDde)-OH과 1번 위치에 Boc-His(Boc)-OH를 고체상 합성 프로토콜에 이용하였다. 변형된 문헌 절차(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 펩타이드로부터 DMF 내의 4% 하이드라진 수화물을 이용하여 ivDde 기를 분할하였다. 이후, 활성화를 위해 HBTU/DIPEA를 이용하여 Fmoc-Glu-OtBu를 자유로운 아미노기에 결합시키고, 이어서 DMF 내 20% 피페리딘으로 Fmoc 기를 제거하였다. HBTU/DIPEA으로 활성화 후, 4-도데실옥시벤조산을 생성된 아미노기에 결합시켰다. 수지로부터 킹 칵테일(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266)로 펩타이드를 분리하였다. 아세토니트릴/물 기울기(둘 다 0.1% TFA로 완충함)를 이용하여 워터스 컬럼(Sunfire, Prep C18) 상에서 예비적 HPLC를 통해 미정제 생성물을 정제하였다.

[0560] 최종적으로, 정제된 펩타이드의 분자량을 LC-MS로 확인하였다.

[0561] 실시예 7:

[0562] SEQ ID NO: 10의 합성

[0563] 75~150 mm, 1.4 mmol/g의 부하량의 애질런트 테크놀로지스 Cl-Trt-Cl 수지(디비닐벤젠으로 가교된 2, α-디클로로벤즈하이드릴-폴리스티렌) 상에서 고체상 합성을 수행하였다. Fmoc-Ser-0알릴을 문헌(S. Ficht, R.J.Payne, R.T. Guy, C.-H. Wong, Chem. Eur. J. 14, 2008, 3620-3629)에 따라 합성하고, 디클로로메탄 내의 DIPEA를 이용하여 Cl-Trt-Cl-수지 상에 결사슬의 하이드록실 기능을 통해 결합시켰다. Fmoc 합성 전략을 HBTU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 14번 위치에 Fmoc-Lys(ivDde)-OH과 1번 위치에 Boc-His(Boc)-OH를 고체상 합성 프로토콜에 이용하였다. 변형된 문헌 절차(S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603)에 따라 수지 상의 펩타이드로부터 DMF 내의 4% 하이드라진 수화물을 이용하여 ivDde 기를 분할하였다. 이후, 활성화를 위해 HBTU/DIPEA를 이용하여 Fmoc-Glu-OtBu를 자유로운 아미노기에 결합시키고, 이어서 DMF 내 20% 피페리딘으로 Fmoc 기를 제거하였다. HBTU/DIPEA으로 활성화 후, 팔미트산을 생성된 아미노기에 결합시켰다. 문헌(S. Ficht, R.J.Payne, R.T. Guy, C.-H. Wong, Chem. Eur. J. 14, 2008, 3620-3629)에 기술된 절차를 이용하여 알릴-에스

테르 기를 제거하고, 이어서 DMF 내 HOBt/DIC로 C 말단을 활성화하고, n-프로필아민을 첨가하였다. 수지로부터 킹 칙테일(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266)로 펩티드를 분리하였다. 아세토니트릴/물 기울기(둘 다 0.1% TFA로 완충함)를 이용하여 워터스 컬럼(Sunfire, Prep C18) 상에서 예비적 HPLC를 통해 미정제 생성물을 정제하였다.

[0564] 최종적으로, 정제된 펩타이드의 분자량을 LC-MS로 확인하였다.

[0565] 비슷한 방식으로, 표 2에 열거된 다른 펩타이드를 합성하였다.

표 2

[0566]

합성된 펩타이드의 목록 및 계산된 분자량 대 발견된 분자량의 비교		
SEQ ID NO	계산된 질량	발견된 질량
4	4553.1	4552.4
5	4422.0	4421.4
6	5046.9	5046.8
7	4396.0	4395.1
8	4610.2	4609.8
9	4518.1	4518.2
10	4624.2	4624.6
11	4425.0	4424.4
12	4352.0	4351.2
13	4395.0	4394.1
14	4396.9	4396.0
15	4395.0	4394.4
16	4483.0	4482.0
17	4483.0	4483.2
18	4439.9	4439.1
19	4481.1	4480.5
20	4440.9	4440.0
21	4439.0	4438.2
22	4468.0	4467.9
23	4537.2	4536.5
24	4440.0	4439.5
25	4438.0	4437.4
26	4468.1	4467.2
27	4466.1	4465.3
28	4454.0	4454.0
29	4438.1	4437.3
30	4426.0	4425.9
31	4424.0	4423.9
32	4310.9	4310.3
33	4308.9	4308.3
34	4468.0	4467.9
35	4439.9	4439.4
36	4438.0	4437.3
37	4454.0	4453.9
38	4452.0	4451.9
39	4425.9	4425.9
40	4468.0	4467.4
41	4466.0	4465.4
42	4310.8	4310.3
43	4308.9	4308.3
44	4468.0	4467.4
45	4494.1	4493.4
46	4423.0	4422.3
47	4482.0	4482.0
48	4466.1	4465.4

49	4597.1	4596.4
50	4424.0	4423.5
51	4496.1	4495.2
52	4625.2	4626.0
53	4452.1	4452.0
54	4509.1	4509.0
55	4494.0	4493.7
56	4450.0	4449.6
57	4742.4	4741.6
58	4698.4	4698.0
59	4538.2	4538.3
60	4552.2	4552.1
61	4508.1	4507.7
62	4490.0	4490.2
63	4474.0	4474.3
64	4474.0	4474.3
65	4496.1	4495.5
66	4338.9	4338.4
67	4496.1	4495.7
68	4551.2	4550.5
69	4422.1	4421.5
70	4466.1	4465.5
71	4539.1	4538.8
72	4525.0	4524.8
73	4562.1	4561.5
74	4539.1	4538.4
75	4510.1	4509.4
76	4381.0	4380.3
77	4551.1	4550.5
78	4553.1	4552.7
79	4567.1	4566.7
80	4583.1	4582.4
81	4454.0	4453.5
82	4696.3	4695.8
83	4567.1	4566.7
84	4596.2	4595.4
85	4610.2	4609.7
86	4513.0	4512.8
87	4624.2	4623.4
88	4623.2	4622.5
89	4856.5	4856.3
90	4554.1	4553.7
91	4646.1	4645.8
92	4626.2	4625.5
93	4596.1	4595.4
94	4596.1	4595.3
95	4610.2	4609.5
96	4640.2	4639.8
97	4582.1	4581.7
98	4651.3	4651.1
99	4672.3	4672.1
100	4638.3	4638.0
101	4638.3	4638.2
102	4652.2	4652.2
103	4664.2	4663.7
104	4830.4	4830.3
105	5711.5	5711.2
106	4806.6	4806.5

107	4766.5	4766.0
108	4792.6	4792.6
109	4834.6	4834.5
110	4778.5	4778.9
111	4724.3	4723.9
112	4595.2	4594.7
113	4637.2	4636.7
114	4508.1	4507.7
115	4580.1	4579.4
116	4596.1	4595.4
117	4594.2	4593.4
118	4539.1	4538.6
119	4424.0	4423.4
120	4553.1	4552.5
121	4466.1	4466.0
122	4337.0	4336.5
123	4511.0	4511.0
124	4525.1	4525.0
125	4624.2	4623.7
126	4652.2	4651.7
127	4638.2	4637.7
128	4555.1	4554.3
129	4569.1	4568.6
131	4381.0	4380.9
133	4506.2	4505.4
134	4470.0	4470.0
135	4484.0	4484.0
136	4468.1	4468.0
137	4463.0	4462.4
138	4475.2	4475.8
139	4495.2	4495.6
140	4555.1	4554.0
142	4482.1	4481.4
143	4468.0	4467.0
144	4440.0	4439.1
145	4442.0	4440.0
146	4468.0	4466.1
147	4441.0	4438.8
148	4464.1	4462.2
149	4506.2	4505.4
150	4453.1	4453.6
151	4468.0	4467.9
152	4593.2	4592.1
153	4506.2	4505.1
155	4423.9	4423.9
156	4452.0	4451.9
157	4454.0	4453.9
158	4464.1	4462.8
159	4506.2	4504.8
161	4581.2	4580.7
162	4565.2	4564.2
163	4567.1	4566.4
164	4468.1	4468.0
166	4541.1	4540.8
173	4442.0	4441.9
174	4609.2	4608.3
175	4595.2	4594.8
183	4214.6	4214.1

184	4188.6	4190.7
185	4259.7	4259.0
186	4231.7	4231.0
187	4188.6	4188.4
188	4174.6	4172.0
189	4075.5	4074.8
190	4145.6	4145.1
191	4057.4	4056.2
192	4043.4	4043.4
193	4043.4	4043.2
196	4496.1	4494.4
197	4577.3	4575.6
198	4563.2	4561.2
199	4593.2	4591.2
200	4591.3	4589.7
201	4548.3	4546.2
202	4536.2	4534.0
203	4534.2	4532.4
204	4548.3	4546.2
205	4591.3	4590.4
206	4565.3	4567.0
207	4710.3	4710.6
208	4562.1	4559.6
209	4620.3	4618.8
210	4618.4	4616.1
211	4533.3	4532.4
212	4575.3	4573.5
213	4493.1	4493.4
214	4521.1	4523.4
215	4535.2	4536.9
217	4544.2	4545.0
219	4546.2	4545.3
221	4495.1	4494.4
222	4523.1	4522.4
226	4622.2	4621.6
227	4631.2	4629.6

[0567] 비슷한 방식으로, 표 3의 다음 웹타이드를 합성할 수 있다.

표 3

비슷한 방식으로 합성될 수 있는 웹타이드의 목록	
SEQ	ID NO
	130
	132
	141
	154
	160
	165
	167
	168
	169
	170
	171
	172
	176
	177
	178

179
180
181
182
218
223
228
229

[0569] 실시예 8: 화학적 안정성 및 용해도

[0570] 펩타이드 화합물의 용해도 및 화학적 안정성을 방법에 기술된 바와 같이 평가하였다. 결과를 표 4에 제공하였다.

표 4

[0571]

SEQ ID NO	화학적 안정성 및 용해도		용해도 [mg/ml]	
	pH4.5	pH7.4	pH4.5	pH7.4
35	100	100	>1000	>1000
36	99.7	100	>1000	>1000
44	99.1	99.4	>1000	>1000
24	100	100	>1000	>1000
25	99.6	99.6	>1000	>1000
66	100	98.1	>1000	>1000
82	98.4	99.9	>1000	>1000
126	99.5	91.4	>1000	>1000
85	95.9	85.8	>1000	>968.6
97	99.5	96.5	>2000	>2000
70	98.2	97.5	>1000	>1000
4	99.5	98.8	>815	>910
117	98.3	87.2	>1000	>1000
121	100	90.5	>1000	>980
195			0	>985

[0572] 실시예 9: GLP-1 및 글루카곤 수용체에 대한 시험관 내 데이터

[0573] 방법에 기술된 바와 같이, 인간 글루카곤 수용체(h글루카곤R) 또는 인간 GLP-1 수용체(hGLP-1 R)를 발현하는 세포를 증가시키는 농도의 열거된 화합물에 노출시키고 형성된 cAMP를 측정하여 GLP-1 및 글루카곤 수용체에서 펩타이드 화합물의 효능을 결정하였다.

[0574]

결과를 표 5에 나타내었다.

표 5

[0575]

GLP-1 및 글루카곤 수용체에서 엑센딘-4 유도체의 EC50 값(pM로 나타냄)		
SEQ ID NO	EC50 hGLP-1R	EC50 h글루카곤-R
2	0.7	> 10000000
3	56.6	1.0
4	5	4
5	11	109
6	141	18.9
7	3.5	20.7
8	6.3	2.3
9	2.2	4.1
10	9.2	1.7
11	3.6	25.7

12	4.6	263
13	3.1	281
14	4.6	94.7
15	6.6	176
16	2.8	117
17	1.7	93.1
18	2.6	152
19	1.9	104
20	3.8	104
21	3.8	144
22	1.1	2.4
23	5.6	126
24	1.9	9.4
25	4.2	40.6
26	5.1	5.4
27	7.7	25.1
28	5.5	12.6
29	5.9	87.9
30	3.2	7
31	1.7	9.3
32	10.2	188
33	11.2	473
34	1.5	6.7
35	1.5	14.2
36	2.7	45.9
37	1.5	12.9
38	2.9	53.1
39	2.7	7.6
40	2.6	4.8
41	3.3	20.7
42	10.2	199
43	4.1	443
44	2.7	12
45	7.5	19.9
46	3.2	25.1
47	2.2	10.3
48	5.9	53.6
49	1.1	2.9
50	3.3	11.1
51	2.7	3
52	1.9	2
53	5.4	6.5
54	4.8	4
55	5.4	15.8
56	4.5	29.3
57	45	8
58	45.6	15.1
59	7.9	6.8
60	38.4	19.3
61	5.3	16
62	3.9	10.6
63	4.9	8.4
64	3.1	6.9
65	5	5.6
66	8.4	113
67	15.7	3
68	7.9	5.7
69	44.8	52.4

70	6.5	40.9
71	20.5	5.6
72	25.9	386
73	4.1	1.7
74	4.2	1.3
75	11.1	12.5
76	44.9	162
77	4.3	11.9
78	17.8	1.6
79	23.3	7.5
80	5.8	1
81	48	7.1
82	11.7	4.7
83	53.9	41.3
84	8.1	4.3
85	8.1	10.4
86	4.9	3.5
87	3	1.3
88	2.4	1.6
89	35.6	13.7
90	8.8	3.7
91	15.1	8.9
92	26	1
93	10.7	2.6
94	5.2	2.1
95	20.6	9.2
96	74.3	3.4
97	3.5	1
98	9.6	1.4
99	15.9	2.6
100	13.5	2
101	9.8	1.7
102	7.2	1.1
103	10.1	1.7
104	6.5	1.1
105	7.9	1
106	210	10.5
107	188	37.8
108	197	9
109	430	28.6
110	213	7.2
111	8.1	2.5
112	33.6	21.1
113	11.4	5.4
114	62.3	31.1
115	2.4	1.9
116	6	3.6
117	3.8	16.5
118	15.3	4.3
119	30.8	41.2
121	6.1	23.7
122	24.9	156
123	2.6	9.7
124	3	8.4
125	31.4	6.9
126	6.6	6.8
127	14.7	9.4
128	6.2	1.6

129	14.8	4.1
131	9.1	24.9
138	5.5	9.2
140	1.3	1.5
142	4.1	2.1
150	6	35.5
152	3.2	2.3
155	2.5	25.1
156	2.9	12.5
161	5	2.4
162	3.1	2.4
173	5.7	5.9
174	2.6	1.9
175	2.5	3.1
196	7.8	1.8
197	6.8	5.8
198	8.2	2.4
199	10.1	7.2
200	4.6	4.4
201	22.7	29.6
202	26.2	6.9
203	34.9	13.1
204	34.1	12.5
205	12.3	5.2
206	3.2	12.5
207	1.1	1.2
208	2.0	1.3
209	5.4	1.9
210	6.7	3.0
211	15.5	26.4
212	14.1	6.6
213	2.7	59.1
214	4.2	16.0
215	5.3	42.6
216	4.7	19.5
217	4.3	2.1
219	2.1	3.7
220	2.0	2.3
221	1.5	9.2
222	1.8	2.9
226	1.4	19.1
227	1.4	1.1

[0576] 실시예 10: 약물동력학 시험

[0577] 방법에 기술된 바와 같이, 약물동력학 프로파일을 결정하였다. 계산된 $T_{1/2}$ 및 C_{max} 값을 표 6에 나타내었다.

표 6

액센딘-4 유도체의 약물동력학 프로파일		
SEQ ID NO	$T_{1/2}$ [h]	C_{max} [ng/ml]
35	3.6	4910
36	3.8	5260
44	3.4	2450
24	3.7	6560
8	3.3	2680
126	1.5	3160
97	3.2	2000

4	2.8	3590
117	2.7	5000
5	1.7	3180

[0579] 실시예 11: 암컷 NMRI-마우스에서 위 배출 및 장 통과에 미치는 SEQ ID NO: 97의 영향

평균 25 ~ 30g 체중의 암컷 NMRI-마우스는 유색의 볼러스를 투여하기 30분 전에 0.02 mg/kg의 SEQ ID NO: 97, 참조 화합물로서 리라글루타이드(SEQ ID NO: 195), 또는 인산염 완충 식염수(용제 대조군)를 피하로 제공받았다. 30분 후에, 위 내용물 및 장 통과를 평가하였다(도 1a, 도 1b).

또 다른 연구에서, 평균 25 ~ 30g 체중의 암컷 NMRI-마우스에 유색의 볼러스를 투여하기 30분 전에 0.02 및 0.002 mg/kg의 SEQ ID NO: 97 또는 인산염 완충 식염수(용제 대조군)를 피하로 투여하였다. 30분 후에, 위 내용물 및 장 통과를 평가하였다(도 1c, 도 1d).

참조 화합물 리라글루타이드와 함께 한 연구에서, SEQ ID NO: 97은 장 통과를 67%(각각 44%와 34%에 대하여) 감소시키고, 위 내용물을 90%(각각 19%와 21%에 대하여) 증가시켰다(1-W-ANOVA에 이어서, 뉴먼-쿨스 사후 검정에 의해, 용제 대조군에 대해, 그리고 비교물질에 대해 $p<0.0001$)(도 1a, 도 1b).

PBS 대조군에 대해 SEQ ID NO: 97을 0.02 및 0.002 mg/kg, 피하에서 시험하였을 때, 장 통과는 각각 43%와 63% 감소되었고, 위 내용물은 각각 37%와 47% 증가되었다(1-W-ANOVA에 이어 던넷 사후 검정, 용제 대조군에 대해, $p<0.0001$)(도 1c, 도 1d).

[0584] 실시예 12: 암컷 NMRI-마우스에서 22시간 식품 섭취에 미치는 SEQ ID NO: 97의 영향

평균 25~30g 체중의 급이한 암컷 NMRI-마우스에 급이 모니터링 시작 직전에(시간 = 0 h) 0.01 또는 0.1 mg/kg의 SEQ ID NO: 97 또는 인산염 완충 식염수(용제 대조군)를 피하로 투여하였다. 차광기(암기)를 4시간 후에 시작하였다.

시험 용량에서, SEQ ID NO: 97은 용량 의존적인 식품 섭취량 감소를 나타내어, 각각 연구 종료 시에 23%($p<0.0001$)와 66%($p<0.0001$, 2-W-ANOVA-RM, 사후 던넷 검정)에 달했다(도 2).

[0587] 실시예 13: 피하 처리 후 암컷의 식이 유도성 비만(DIO) C57BL/6NCrl 마우스(10개월 고지방 식이)의 혈당 및 체중에 미치는 SEQ ID NO: 97의 급성 및 아만성 효과

1) 글루코오스 프로파일

혈당 기초 수준을 결정하기 위한 채혈 후, 급이한 식이 유도성 비만 암컷 C57BL/6NCrl 마우스에게 3, 10 또는 100 μ g/kg의 SEQ ID NO: 97 또는 인산염 완충 용액(표준 또는 고지방 식이에 대한 용제 대조군)을 피하로 투여하였다. 소정의 시점에서, 혈당 측정 및 24시간의 혈당 프로파일을 생성하고자 더 많은 혈액 샘플을 채취하였다.

시험한 용량에서, SEQ ID NO: 97은 DIO 대조군 마우스에 비해 유의미한 용량 의존적인 혈당 감소를 나타냈으며, 저용량군 및 중간 용량군에서 적어도 8시간, 그리고 고용량군에서 > 24시간 지속되었다(2-W-ANOVA-RM, 사후 던넷 검정, $p < 0.0001$; 도 3, 평균 \pm SEM).

2) 체중

암컷 비만 C57BL/6NCrl 마우스에 4주 동안 3, 10 또는 100 μ g/kg SEQ ID NO: 97 또는 용제로 평기(12시간 점등) 시작 시, 아침에 1일 1회 피하 처리하였다. 체중을 매일 기록하였고, 처리 시작 전과 4주의 처리 후에 체지방 함량을 결정하였다.

SEQ ID NO: 97로 치료 시 체중을 감소시켰으나, 고지방 식이 대조군에서는 체중 증가가 관찰될 수 있었다. 이러한 변화는 체지방 함량의 절대적인 변화에 의해 나타내어진 바와 같이, 체지방의 감소(또는 HFD 대조군에서의 증가)로부터 기인하였다. 이러한 변화는 중간 용량군 및 고용량군에서 통계적 유의도에 이르렀다(1-W-ANOVA, 사후 던넷 검정, *: $p < 0.05$, 표 7).

표 7

4주 치료 기간에 걸친 DIO 마우스의 체중 변화(평균 \pm SEM)		
예(용량)	전체 체중 변화(g)	체지방 변화(g)

표준 식이 대조군	-0.7 ± 0.5	-1.1 ± 0.5
고지방 식이 대조군	1.3 ± 0.5	1.0 ± 0.4
SEQ ID NO: 97 (3 µg/kg)	-0.9 ± 1.0	-0.5 ± 0.8
SEQ ID NO: 97 (10 µg/kg)	-3.0 ± 1.4*	-2.5 ± 1.0*
SEQ ID NO: 97 (100 µg/kg)	-2.3 ± 0.9*	-2.4 ± 0.8*

[0595] 실시예 14: 피하 처리 후 암컷의 렙틴-수용체 결핍 당뇨성 db/db 마우스의 혈당 및 HbA1c에 미치는 SEQ ID NO: 97의 급성 및 아만성 효과

[0596] 1. 글루코오스 프로파일

[0597] 혈당 기초 수준을 결정하기 위한 채혈 후, 급이한 당뇨성 암컷 db/db 마우스에게 3, 10 또는 100 µg/kg의 SEQ ID NO: 97 또는 인산염 완충 용액(용제 처리된 db/db 대조군)을 피하로 투여하였다. 소정의 시점에서, 혈당 측정 및 24시간의 혈당 프로파일을 생성하고자 더 많은 혈액 샘플을 채취하였다.

[0598] 시험한 용량에서, SEQ ID NO: 97은 db/db 대조군 마우스에 비해 유의미한 혈당 감소를 나타냈으며, 저용량군 및 중간 용량군에서 최대 8시간, 그리고 고용량군에서 > 24시간 지속되었다(정상 대조군 마우스에 대해 $p < 0.0001$; 저용량 및 중간 용량에 대해 처리 후 1 ~ 8시간 $p < 0.01$, 고용량에 대해 4~24시간 $p \leq 0.0002$, 사후 던넷 검정; 도 4, 평균 ± SEM).

[0599] 2. 혈당 & HbA1c

[0600] 암컷 당뇨 마우스에 4주 동안 3, 10 또는 100 µg/kg SEQ ID NO: 97 또는 용제로 1일 1회 피하 처리하였다. 처리 시작 전과 4주의 처리 후 연구 종료 시에 혈당 및 HbA1c를 결정하였다.

[0601] 처리가 시작되기 전에, 혈당 수준의 유의미한 차이는 db/db군들 사이에서 검출되지 않았고, 정상 대조군 동물들만 유의미하게 낮은 글루코오스 수준을 나타냈다. 4주의 치료 중, 글루코오스 수준은 용제 처리된 db/db 대조군에서 증가되어, 당뇨 상황이 악화되고 있음을 나타내었다. SEQ ID NO: 97가 처리된 모든 동물들은 연구 종료 시에 db 대조군 마우스보다 유의미하게 낮은 혈당 수준을 나타냈다(정상 대조군 마우스에 대해 $p < 0.0001$; SEQ ID NO: 97 군에서 $p < 0.01$; 2-W-ANOVA-RM, 사후 던넷 검정; 도 5, 평균 ± SEM).

[0602] 혈당과 상응하여, 연구 시작 시에는, HbA1c 수준의 유의미한 차이가 db/db군들 사이에서 검출되지 않았고, 정상 대조군 동물들만 유의미하게 낮은 수준을 나타냈다. 4주의 치료 중, HbA1c은 용제 처리된 db/db 대조군에서 증가되어, 증가하는 혈당 수준과 일치하였다. 고용량의 SEQ ID NO: 97로 처리된 동물들은 연구 종료 시에 db 대조군 마우스보다 유의미하게 낮은 HbA1c 수준을 나타냈다($p < 0.0001$, 2-W-ANOVA-RM, 사후 던넷 검정; 도 6, 평균 ± SEM).

[0603] 실시예 15: 비교 시험

[0604] 14번 위치에 기능화된 아미노산을 포함하는 엑센딘-4 유도체의 선택을, 14번 위치에 '비 기능화된' 아미노산을 가지고 있는 상응하는 화합물에 대해 본 발명의 시험하였다. GLP-1 및 글루카곤 수용체에서의 참조 쌍 화합물 및 상응하는 EC50 값(pM로 나타냄)을 표 8에 제시하였다. 나타난 바와 같이, 본 발명의 엑센딘-4 유도체는 14번 위치에 '비 기능화된' 아미노산이 있는 화합물과 비교하여 우수한 활성을 나타낸다.

표 8

14번 위치에 비 기능화된 아미노산을 포함하는 엑센딘-4 유도체 대 14번 위치에 기능화된 아미노산을 포함하는 엑센딘-4 유도체의 비교. GLP-1 및 글루카곤 수용체에서의 EC50 값을 pM로 나타내었다(M=메티오닌, K=리신, Nle=노르류신, x E-x53=(S)-4-카르복시-4-헥사데카노일 아미노-부티릴-, Ac=아세테이트)			
SEQ ID NO	EC50 hGLP-1R	EC50 h글루카곤-R	14번 위치의 잔기
182	5.8	419.0	M
115	2.4	1.9	K(x E-x53)
183	1020.0	916.0	K
97	6.8	1.2	K(x E-x53)
194	159.0	1290.0	K(Ac)
184	85.7	991.0	M

4	5.0	4.0	K(y E-x53)
185	75.7	262.0	M
125	31.4	6.9	K(y E-x53)
186	102.0	590.0	M
84	8.1	4.3	K(y E-x53)
187	152.0	195.0	M
78	17.8	1.6	K(y E-x53)
188	89.6	186.0	M
74	4.2	1.3	K(y E-x53)
189	5.6	1680.0	M
24	2.0	9.8	K(y E-x53)
190	21.3	1560.0	M
75	11.1	12.5	K(y E-x53)
192	6.8	478	Nle
30	3.2	7.0	K(y E-x53)
224	1.3	2930	L
216	4.7	19.5	K(y E-x70)
225	0.7	2870	L
215	5.3	42.6	K(y E-x70)

[0606] 실시예 16: 피하 처리 후 수컷의 식이 유도성 비만(DIO) C57BL/6NCrl 마우스에서 체중에 미치는 SEQ ID NO: 24의 급성 및 아만성 효과

[0607] 체중

[0608] 수컷 비만 C57BL/6NCrl 마우스에 3주 동안 0.5, 1.5, 5 또는 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ SEQ ID NO: 24 또는 용제로 1일 2회 피하 처리하였다. 체중을 매일 기록하였고, 처리 시작 전과 처리 3주 후에 체지방 함량을 결정하였다.

[0609] SEQ ID NO: 24로 치료 시 1.5, 5 및 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 투여량에서 체중을 유의미하게 감소시켰다(*: $p < 0.05$, 1-W-ANOVA, 사후 던넷 검정, 표 9, 도 7 및 도 8). 체지방 함량의 절대적인 변화에 의해 나타난 바와 같이, 이러한 변화는 체지방의 감소로부터 기인하였다(표 9, 도 9).

표 9

3주 처리 기간에 걸친 DIO 마우스의 체중 변화		
예 (용량)	전체 체중 변화(g)	체지방 변화(g)
표준 식이 대조군	0.02 ± 0.2	-0.02 ± 0.22
고지방 식이 대조군	-0.5 ± 0.3	-0.8 ± 0.3
SEQ ID NO: 24 (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1일 2회)	-0.9 ± 0.4	-0.09 ± 0.3
SEQ ID NO: 24 (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1일 2회)	-6.9 ± 0.7	-3.9 ± 0.5
SEQ ID NO: 24 (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1일 2회)	-7.4 ± 0.8	-4.4 ± 0.7
SEQ ID NO: 24 (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1일 2회)	-9.1 ± 0.7	-6.7 ± 0.4

[0611] 실시예 17: 피하 처리 후 암컷의 렙틴-수용체 결핍 당뇨성 db/db 마우스의 혈당 및 HbA1c에 미치는 SEQ ID NO:

24의 급성 및 아만성 효과

[0612] 1. 글루코오스 프로파일

[0613] 혈당 기초 수준을 결정하기 위한 채혈 후, 급이한 당뇨성 암컷 db/db 마우스에게 50 µg/kg의 SEQ ID NO: 24 또는 인산염 완충 용액(용제 처리된 db/db 대조군)을 1일 2회 피하로 투여하였다. 소정의 시점에서, 혈당 측정 및 24시간의 혈당 프로파일을 생성하고자 더 많은 혈액 샘플을 채취하였다.

[0614] 시험한 용량에서, SEQ ID NO: 24는 db/db 대조군 마우스에 비해 유의미한 혈당 감소를 나타냈으며, > 24시간 지속되었다($p < 0.001$; 2-W-ANOVA-RM, 사후 던넷 검정; 도 10, 평균 ± SEM).

[0615] 2. 혈당 & HbA1c

[0616] 암컷 당뇨 마우스에 4주 동안 50 µg/kg SEQ ID NO: 24 또는 용제로 1일 2회 피하 처리하였다. 처리 시작 전과 4주의 처리 후 연구 종료 시에 혈당 및 HbA1c를 결정하였다.

[0617] 처리가 시작되기 전에, 혈당 수준의 유의미한 차이가 db/db군들 사이에서 검출되지 않았고, 정상 대조군 동물들만 유의미하게 낮은 글루코오스 수준을 나타냈다. 4주의 치료 중, 글루코오스 수준은 용제 처리된 db/db 대조군에서 증가되어, 당뇨 상황이 악화되고 있음을 나타내었다. SEQ ID NO: 24가 처리된 모든 동물들은 연구 종료 시에 db 대조군 마우스보다 유의미하게 낮은 혈당 수준을 나타냈다(SEQ ID NO: 24 군에서 $p < 0.01$; 2-W-ANOVA-RM, 사후 던넷 검정; 도 11, 평균 ± SEM).

[0618] 혈당과 상응하여, 연구 시작 시에는, HbA1c 수준의 유의미한 차이가 db/db군들 사이에서 검출되지 않았고, 정상 대조군 동물들만 유의미하게 낮은 수준을 나타냈다. 4주의 치료 중, HbA1c은 용제 처리된 db/db 대조군에서 증가되어, 증가하는 혈당 수준과 일치하였다. SEQ ID NO: 24로 처리된 동물들은 연구 종료 시에 db 대조군 마우스보다 유의미하게 낮은 HbA1c 수준을 나타냈다($p < 0.001$, 2-W-ANOVA-RM, 사후 던넷 검정; 도 12, 평균 ± SEM).

표 10**서열**

SEQ. ID	서열
1	H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
2	H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-I-A-W-L-V-K-G-R-NH2
3	H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-V-Q-W-L-M-N-T-OH
4	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
5	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
6	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-L-F-I-E-

[0619]

	W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K(v E-x53)-NH2
7	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(GABA-x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
8	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
9	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x75)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
10	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH(n-프로필)
11	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-E-S-Aib-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
12	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-Aib-A-A-Aib-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
13	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-Aib-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
14	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-Aib-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
15	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-Aib-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
16	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-E-E-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
17	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-E-E-A-A-K-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
18	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-E-E-A-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
19	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-E-E-A-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
20	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-E-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
21	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-E-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
22	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-E-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
23	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-E-K-K-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
24	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0620]

25	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
26	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
27	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-E-S-K-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0621]

28	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-K-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
29	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-K-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
30	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
31	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
32	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
33	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
34	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-E-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
35	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
36	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
37	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-Q-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
38	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-Q-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
39	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
40	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
41	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
42	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
43	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
44	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
45	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-E-S-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0622]

46	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-A-A-Aib-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
47	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
48	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
49	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-v E-x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0623]

50	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(GABA-x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
51	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x70)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
52	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-γ E-x70)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
53	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(GABA-x70)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
54	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(β A-β A-x70)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
55	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x74)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
56	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(GABA-x74)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
57	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x60)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
58	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(GABA-x60)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
59	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x76)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
60	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x77)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
61	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x79)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
62	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x80)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
63	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x81)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
64	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x82)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
65	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x70)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
66	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
67	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

68	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
69	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
70	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
71	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-Orn(γ E-x53)-E-S-R-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0624]

[0625]

[0626]	72	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-Dab(v E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	73	H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	74	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	75	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	76	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	77	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	78	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-Aib-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	79	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-Aib-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	80	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-D-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	81	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-D-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	82	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-E-G-G-P-S-S-G-R-P-P-P-S-NH2
	83	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-E-G-G-P-S-S-G-R-P-P-P-S-NH2
	84	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	85	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	86	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	87	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-E-R-R-A-K-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	88	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-K-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	89	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x60)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	90	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x69)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
[0627]	91	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x72)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	92	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
	93	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-A-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

94	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
95	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-A-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
96	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
97	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
98	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH(파롤리딘)
99	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH(벤질)
100	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH(tert.부틸)
101	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-N(디에틸)
102	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-N(모르폴린)
103	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH(CH2-CP3)
104	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH2-CH2-O)4-CH2-CH2-COOH]
105	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH2-CH2-O)24-CH2-CH2-COOH]
106	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH2)15-CH3]
107	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH2)12-OH]
108	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH2)14-CH3]
109	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH2)17-CH3]
110	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH2)13-CH3]
111	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K-NH2
112	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K-NH2

113	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-K-NH2
114	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-K-NH2
115	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0628]

[0629]

116	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
117	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
118	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
119	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
120	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
121	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-A-A-Aib-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
122	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-A-A-Aib-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
123	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
124	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-A-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
125	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
126	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
127	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
128	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
129	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
130	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-E-S-Aib-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
131	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(GABA-x70)-E-S-Aib-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
132	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-Aib-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
133	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-D-E-K-A-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0630]

134	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x52)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
135	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x52)-E-S-K-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
136	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x52)-E-S-K-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
137	H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-X70)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0631]

138	H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-S-K-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
139	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x76)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
140	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E- γ E-x53)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
141	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(포스포 1)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
142	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X95)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
143	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
144	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-K-A-Aib-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
145	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-K-A-S-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
146	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-K-A-L-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
147	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-K-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
148	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x70)-D-S-K-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
149	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x76)-D-S-K-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
150	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-L-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
151	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-E-Q-A-A-K-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
152	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-E-Q-R-A-K-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
153	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x70)-D-E-Q-A-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
154	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x70)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
155	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0632]

156	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
157	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
158	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x70)-D-S-Q-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
159	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x76)-D-S-Q-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0633]

160	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x61)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
161	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
162	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
163	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
164	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-Aib-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
165	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-E-G-G-P-S-S-G-K-P-P-P-S-NH2
166	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
167	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x59)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
168	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x61)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
169	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x64)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
170	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x65)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
171	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x73)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
172	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-G-G-P-S-S-G-E-P-P-P-S-NH2
173	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
174	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-E-Q-R-A-K-E-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
175	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-E-Q-R-A-K-D-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
176	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-X70)-D-E-Q-R-A-K-E-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
177	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH ₂ -CH ₂ -O)24-CH ₂ -CH ₂ -COOH]
178	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH ₂ -CH ₂ -O)4-CH ₂ -CH ₂ -COOH]

179	H-S-MeQ-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
180	H-S-MeQ-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
181	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0634]

[0635]

182	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
183	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
184	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
185	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
186	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
187	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-Aib-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
188	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
189	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
190	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-S-R-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
191	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-N1e-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
192	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-N1e-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
193	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-N1e-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
194	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(Ac)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
195	H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K(v E-x53) -E-I-A-W-L-V-R-G-R-G-OH
196	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70) -D-S-K-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
197	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70) -D-E-Q-R-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
198	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70) -D-S-R-R-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
199	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70) -D-E-Q-R-A-K-D-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

200	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70) -D-E-Q-R-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
201	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x76) -D-E-Q-A-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
202	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x76) -E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
203	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x76) -E-S-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

[0636]

[0637]

204	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x76)-E-S-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
205	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-E-S-R-R-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
206	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-D-E-Q-K-A-K-L-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
207	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E- v E-x53)-D-E-Q-R-A-K-E-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
208	H-S-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
209	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-D-K-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
210	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-D-K-R-R-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
211	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-D-K-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
212	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x76)-D-K-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
213	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-D-E-E-A-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
214	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-X70)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
215	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-X70)-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
216	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-X70)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
217	H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-X70)-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
218	H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-X70)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
219	H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-X70)-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
220	H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-X70)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
221	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x53)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

222	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-X70)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
223	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E-x70)-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
224	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-L-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
225	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-L-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

226	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E- v E-x53)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
227	H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E- v E-x53)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
228	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E- v E-x53)-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
229	H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(v E- v E-x53)-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

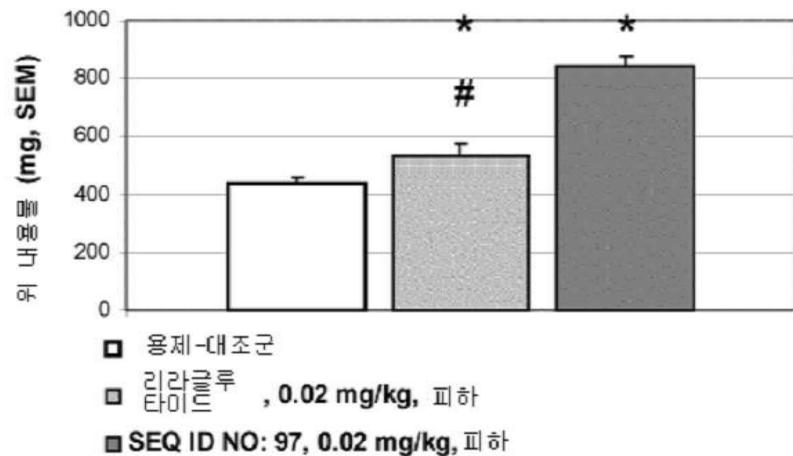
[0638]

[0639]

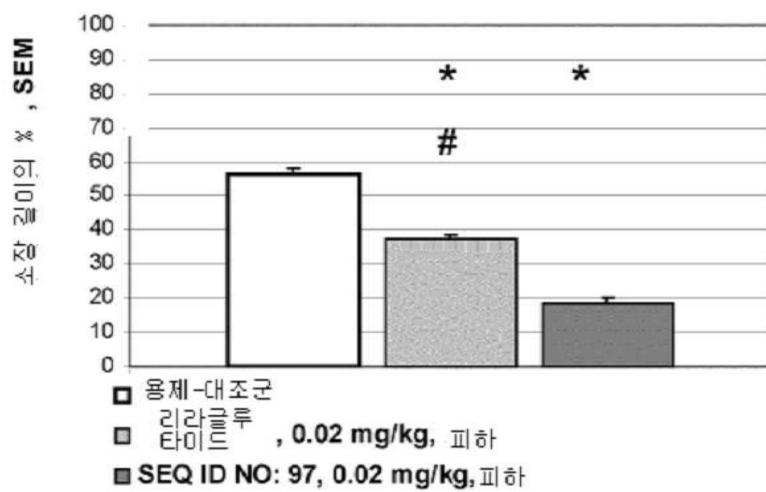
[0640]

도면

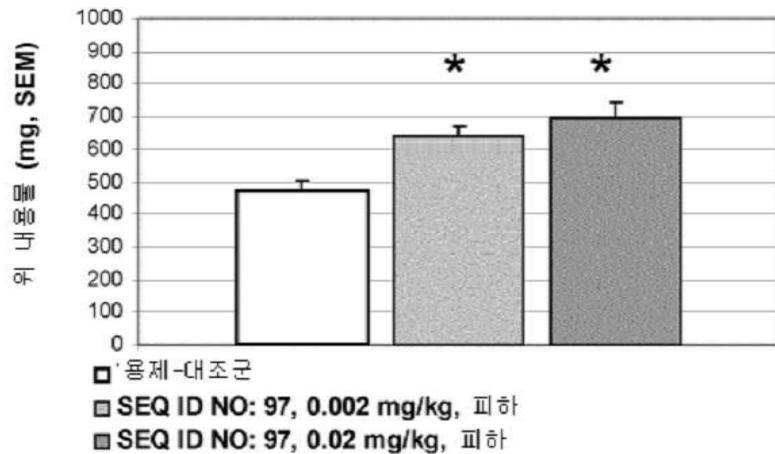
도면 1a



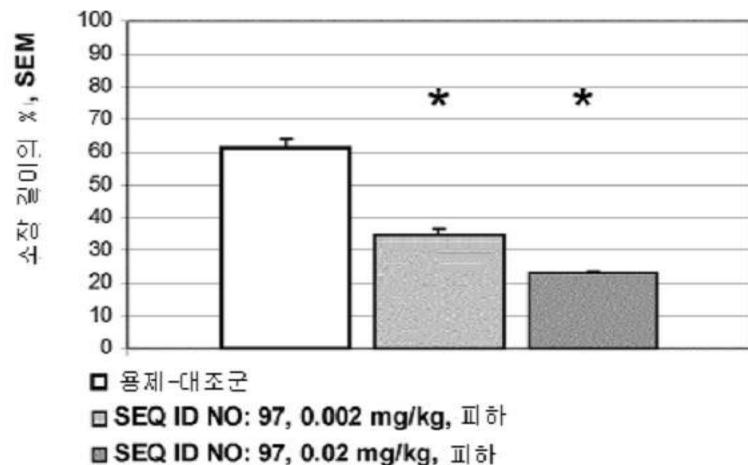
도면 1b



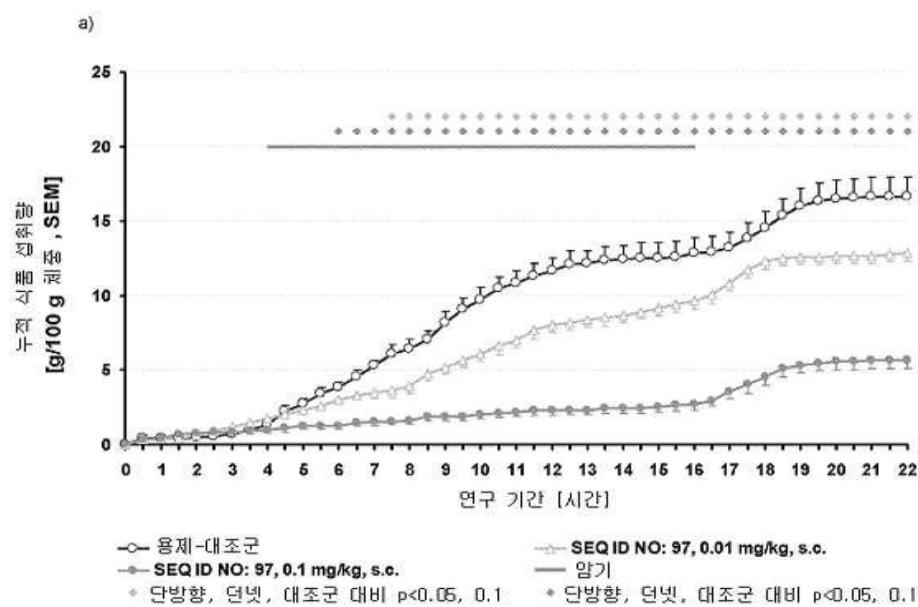
도면 1c



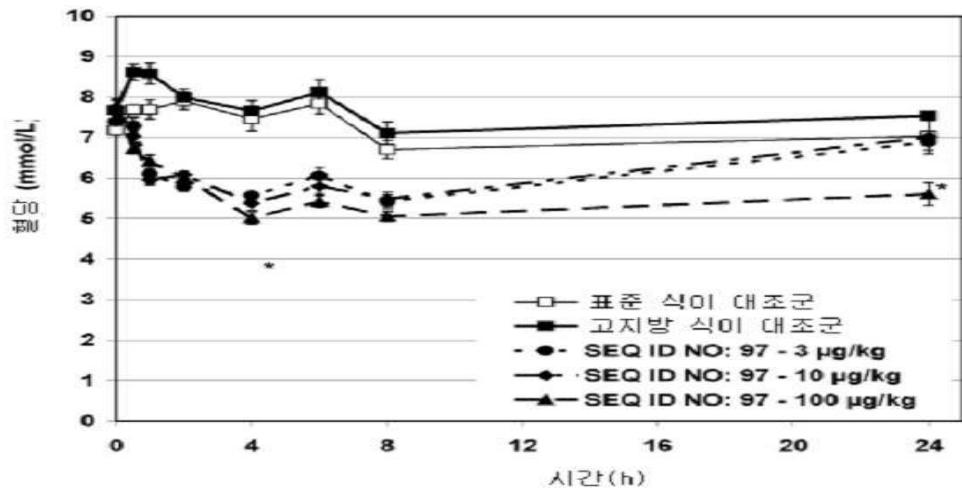
도면1d



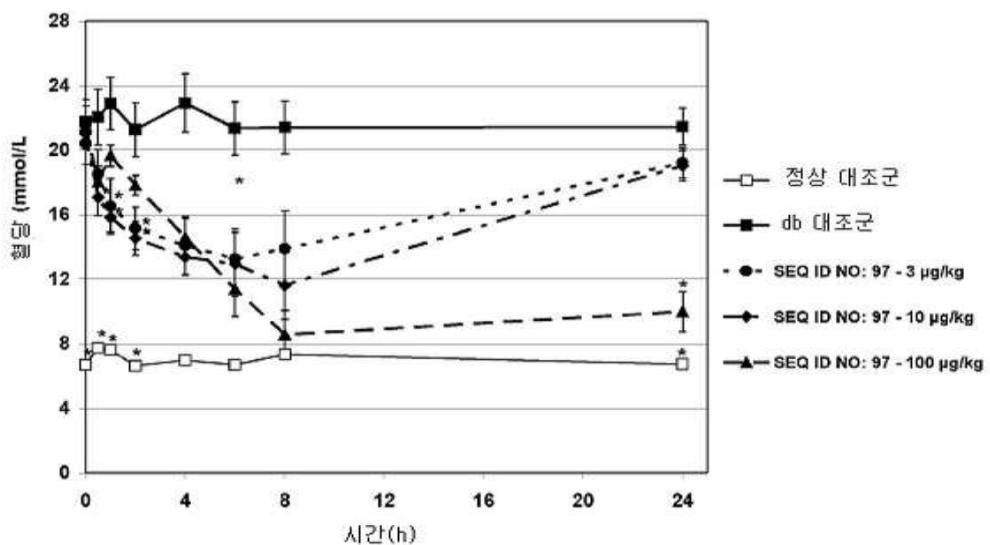
도면2



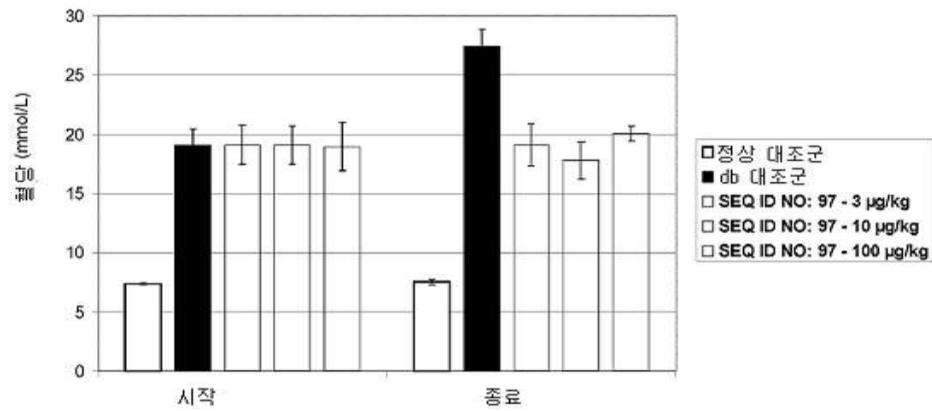
도면3



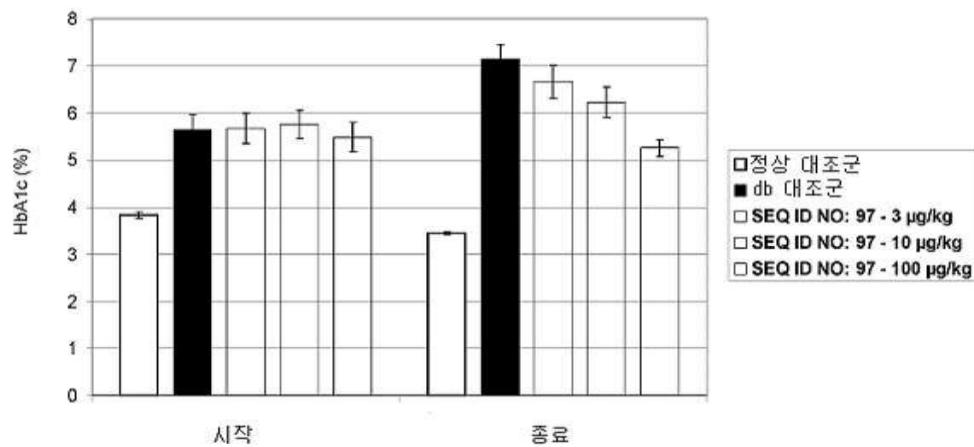
도면4



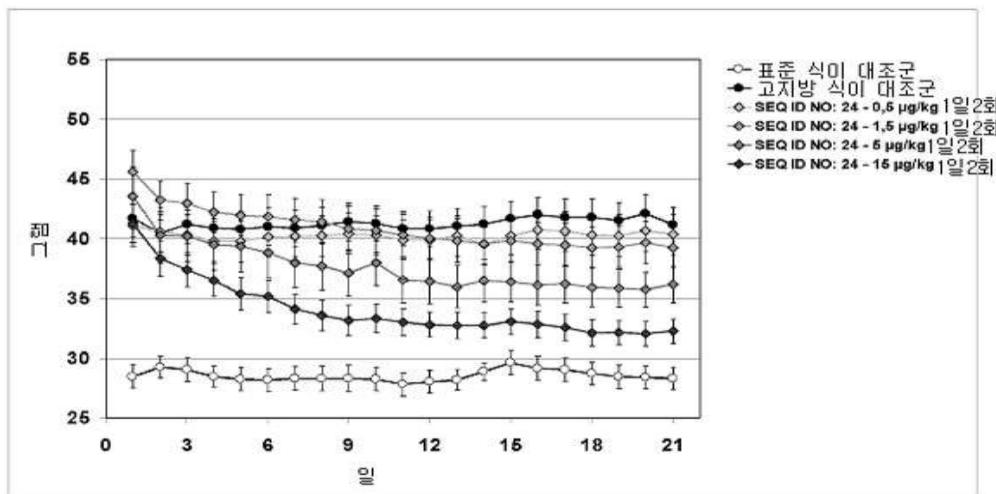
도면5



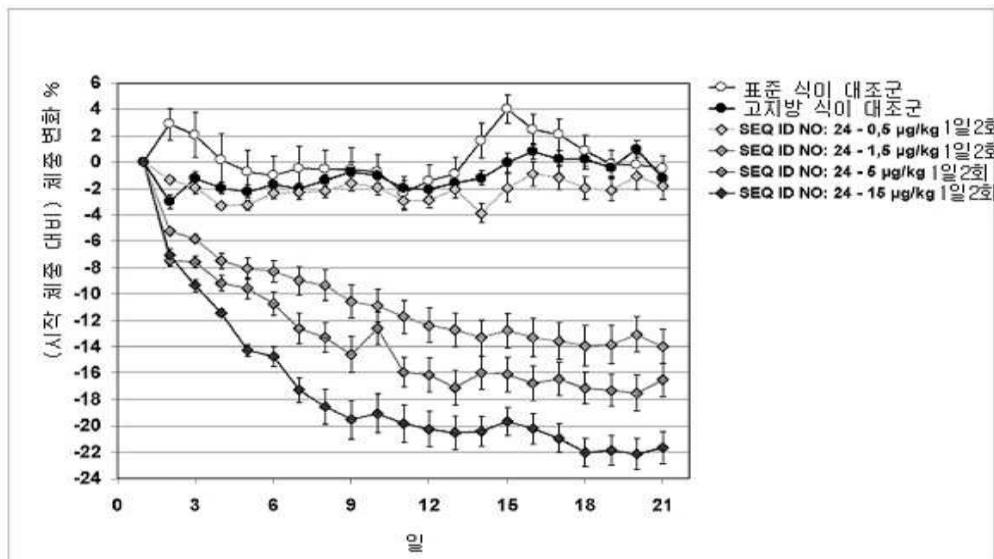
도면6



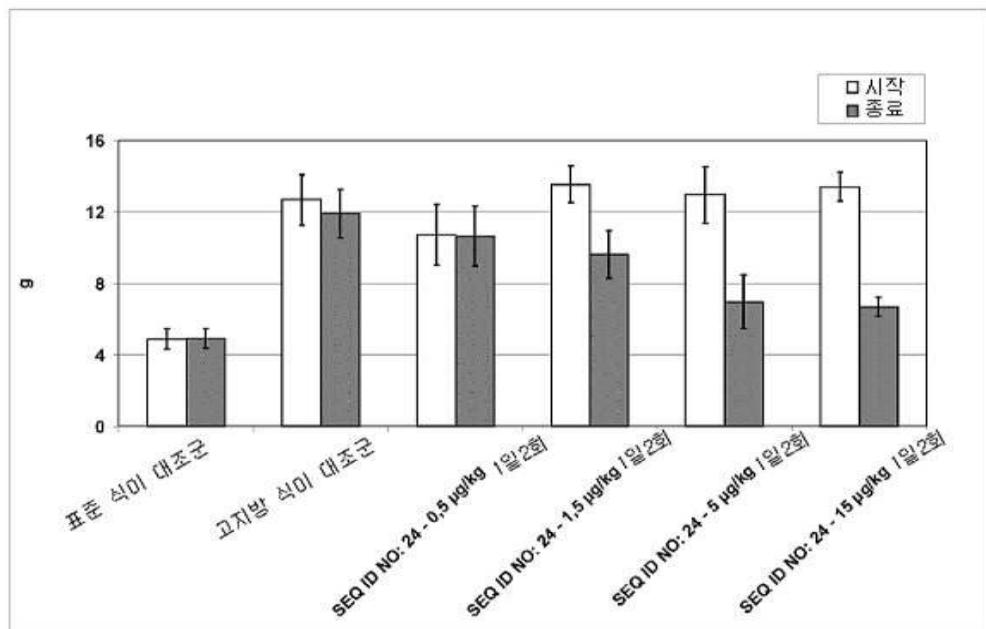
도면7



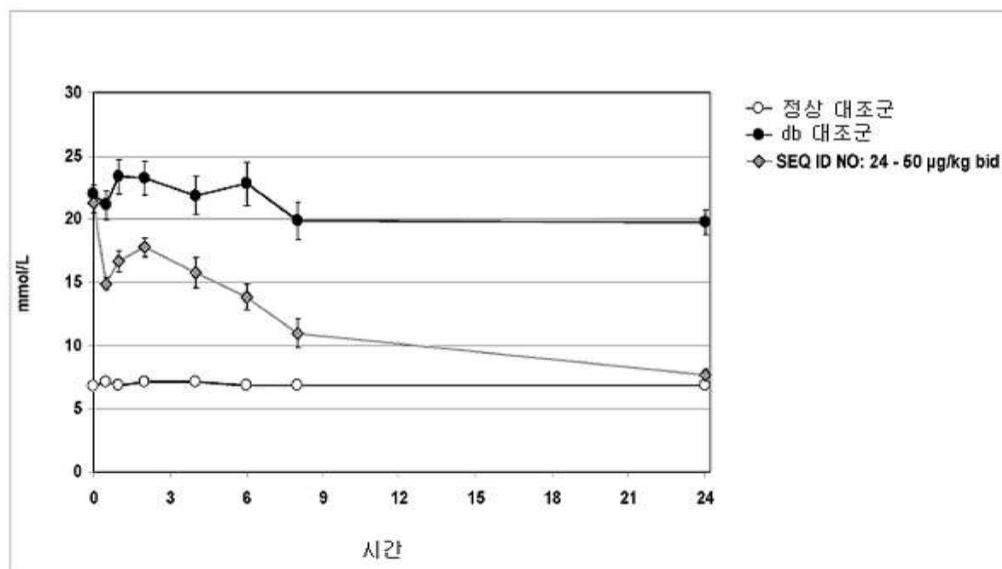
도면8



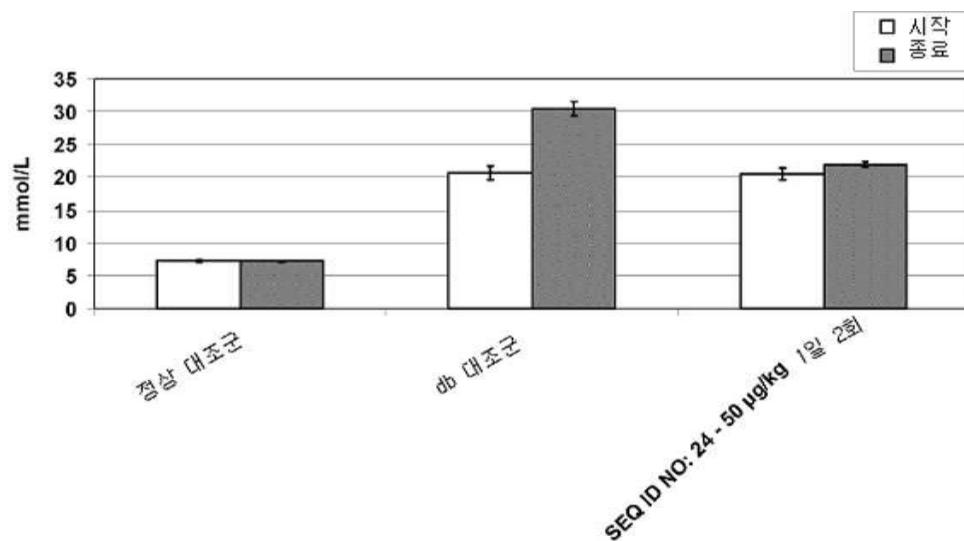
도면9



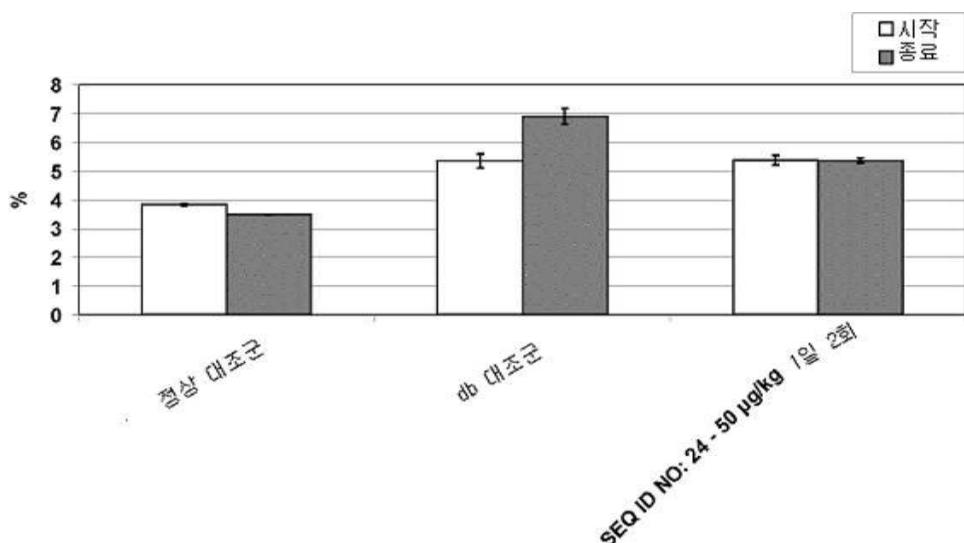
도면10



도면11



도면12



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Sanofi

<120> Exendin-4 Derivatives as Dual GLP1/Glucagon Agonists

<130> DE2012/151WOPCT

<150> EP12306232

<151> 2012-10-09

<150> EP13305222

<151> 2013-02-27

<160> 229

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 39

<212> PRT

<213> Heloderma suspectum

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 1

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 2

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Arg is modified with an NH2 group

<400> 2

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

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

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

20	25
----	----

<210> 3

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Thr is modified with an OH group

<400> 3

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

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

Arg Arg Ala Gln Asp Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20	25	
----	----	--

<210> 4

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 4

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 5

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 5

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 6

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Lys is modified with an NH₂ group

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 7

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalised at the amino side chain group as

Lys(4-hexadecanoylamino-butyryl)

<

220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 8

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 8

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 9

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4(4-dodecyloxy-benzoylamino)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 9

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 10

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-n-propyl group

<400> 10

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 11
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Exendin-4-analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is a D-Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys((S)-4-carboxy-4-octadecanoylamino-butyryl)
<220><221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Xaa is an Aib amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 11
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Glu Ser
1 5 10 15
Xaa Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 12
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Exendin-4-analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 12

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 13

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 13

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 14

<

211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 14

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

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

35

<210> 15
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Exendin-4-analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is a D-Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Xaa is an Aib amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser is modified with an NH₂ group
<400> 15

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

35

<210> 16
<211> 39
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 16

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

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

20	25	30
Ser	Gly	Ala
Gly	Ala	Pro
Ala	Pro	Pro
Pro	Pro	Ser

35

<210> 17

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 17

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

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

Glu Ala Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly 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> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 18

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

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

Glu Ala Ala Xaa Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly 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> Exendin-4-analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is a D-Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser is modified with an NH₂ group
<400> 19
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Ala Lys Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly 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> Exendin-4-analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is a D-Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 20

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 21

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 21

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 22
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is a D-Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser is modified with an NH₂ group
<400> 22
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Glu
1 5 10 15
Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 23
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Exendin-4-analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is a D-Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 24

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 25

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 26

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 26

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 27

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino acid side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 27

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 28

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 28

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 29

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 30

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 30

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 31

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<

220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 31

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 32

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 32

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

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser			
20	25	30	

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 33

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 33

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

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser			
20	25	30	

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 34

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 35

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 36

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<

220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 37

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 38

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 39

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 39

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35		
----	--	--

<210> 40

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 40

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35		
----	--	--

<210> 41

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 41

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 42

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino acid chain group as

Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400

> 42

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

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 43

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino acid chain group as
Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 44

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 44

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 45

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 45

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

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 46

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 47

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as Lys

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 47

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 48

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 49

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyrylami

no)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 50

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(4-hexadecanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 50

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 51

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 52

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-octadecanoylamino-butyrylamo
no)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 53

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(4-octadecanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 53

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 54

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(3-(3-octadecanoylamino-propionylamino)-propionyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 55

<211> 39

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((Z)-octadec-9-enoylamino)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 56

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(4-((Z)-octadec-9-enoylamino)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 56

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 57

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-(3-[R]-2,5,7,8-tetramethyl-2-((4R,8R)-4,8,12

-trimethyl-tridecyl)-chroman-6-yloxycarbonyl]-propionylamino]-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 57

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 58

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(4-(3-[(R)-2,5,7,8-tetramethyl-2-((4R,8R)-4,8,12-trimethyl-tridecyl)-chroman-6-yloxycarbonyl]-propionylamino}-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 58

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 59

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 59

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 60

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys((S)-4-carboxy-4-docosanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 60

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 61

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino acid side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((Z)-nonadec-10-enoylamino)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 61

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

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 62

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-(4-decyloxy-benzoylamino)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 63

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-[(4'-octyloxy-biphenyl-4-carbonyl)-amino]-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 63

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 64

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-(12-phenyl-dodecanoylamino)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 64

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

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

35

<210> 65

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 66

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 66

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 67

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 67

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 68

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 68

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 69

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400

> 69

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 70

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 70

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 71

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is an Orn amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Orn is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 71

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 72
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is a D-Ser
<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)
<223> Xaa is an alpha,gamma-diaminobutyricacid (Dab) amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)

<223> Dab is functionalized at the amino side chain group as
Dab(S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl

<220><221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser is modified with an NH₂ group
<400> 72

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Xaa Glu Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 73
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Exendin-4-analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 74

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 74

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 75

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 76

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 76

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

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

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly 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> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 77

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 78

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 78

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 79

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 79

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 80

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 80

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 81

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 81

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35		
----	--	--

<210> 82

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 82

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

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

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

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

Ser Gly Arg Pro Pro Pro Ser

35		
----	--	--

<210> 83

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 83

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

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

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

20	25	30	35
----	----	----	----

Ser Gly Arg Pro Pro Pro Ser

35

<210> 84

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 84

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 85

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 85

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 86

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 86

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 87

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified withn an NH₂ group

<400> 87

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

<210> 88

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 88

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Glu Lys
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Pro Ser

20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 89

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-(3-[(R)-2,5,7,8-tetramethyl-2-((4R,8R)-4,8,12-trimethyl-tridecyl)-chroman-6-yloxycarbonyl]-propionylamino)-but

ryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 89

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 90

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-tetradecanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 90

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 91

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-(11-benzyloxycarbonyl-undecanoylamino)-4-carboxy-butyry

1)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 91

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 92

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 92

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35			
----	--	--	--

<210> 93

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 93

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 94

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is a D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 94

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 95

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 95

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 96

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 96

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 97

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 97

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 98

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butytyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-pyrrolidin group

<400> 98

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 99

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-benzyl group

<400> 99

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 100

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-tert.butyl group

<400> 100

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 101

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221

> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an N-diethyl group

<400> 101

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 102

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an N-morpholin group

<400> 102

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 103

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-CH2-CF3 group

<400> 103

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 104

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-(CH₂-CH₂-O)4-CH₂-CH₂-COOH group

<400> 104

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 105

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-(CH₂-CH₂-O)24-CH₂-CH₂-COOH group

<400> 105

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 106

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-(CH₂)15-CH₃ group

<400> 106

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 107

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-(CH₂)₁₂-OH group

<400> 107

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 108

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221>

> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-(CH₂)₁₄-CH₃ group

<400> 108

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 109

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-(CH₂)₁₇-CH₃ group

<400> 109

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

35

<210> 110

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-(CH₂)₁₃-CH₃ group

<400> 110

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 111

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 111

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35	40	
----	----	--

<210> 112

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 112

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

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

<210> 113
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220>

><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys

35

<210> 114

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400

> 114

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Lys

35

<210> 115

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220

><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 115

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 116

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> SITE

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 116

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 117

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 117

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 118

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 118

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 119

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 119

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

<210> 120
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Exendin-4-analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is a D-Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl)
<220><221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa is an Aib amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser is modified with an NH₂ group
<400> 120

1	5	10	15												
Arg	Arg	Ala	Xaa	Asp	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 12

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-

<220><221> MOD

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 121

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 122

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 123

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 123

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 124

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 124

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 125

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 125

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 126

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is a D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 126

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 127

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 127

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 128

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 128

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 129

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 129

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

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 130

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221

> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 130

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 131

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys(4-octadecanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 131

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 132

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 132

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 133

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is a D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 133

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

1	5	10	15
Lys Ala Ala Lys Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Xaa Gly Pro Ser			
	20	25	30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser			
	35		
<210> 134			
<211> 39			

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys((S)-4-carboxy-4-(15-carboxy-pentadecanoylamino)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 134

1	5	10	15
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Glu Ser			

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

20	25	30	
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser			
	35		

<210> 135

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-(15-carboxy-pentadecanoylamino)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 135

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 136

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-(15-carboxy-pentadecanoylamino)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 136

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

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

35

<210> 137

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys((S)-4-carboxy-4-octadecanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 137

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

35

<210> 138

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221>

> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is a D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 138

His Xaa His Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 139

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 139

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 140

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221

> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyrylamo
no)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 140

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 141

<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Exendin-4-analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is a D-Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys(6-[(4,4-diphenyl-cyclohexyloxy)-hydroxy-phosphoryloxy]-hexano
y1)
<220><221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser is modified with an NH₂ group
<400> 141

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

<210> 142
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Exendin-4-analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is a D-Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-icosanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 142

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 143

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is a D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400>

143

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 144

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 144

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 145

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 145

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 146

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221>

> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 146

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 147

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 147

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 148

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is a D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 148

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 149

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is a D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 149

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 150

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221>

> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 150

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 151

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 151

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 152

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 152

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 153

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is a D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 153

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

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

35

<210> 154

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 154

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 155

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 155

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 156

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 156

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

35

<210> 157

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 157

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 158

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is a D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 158

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 159

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is a D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 159

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 160

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoylamino)-butyryl

)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 160

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 161

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is a D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 161

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 162

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 162

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 163

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 163

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 164

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 164

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 165

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 165

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

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

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

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

Ser Gly Lys Pro Pro Pro Ser

35

<210> 166

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 166

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 167

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221

> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-(3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxy-2,3,4,5-tetrahydroxy-pentanoylamino)-propionylamino]propionylamino)butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 167

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 168

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoylamino)-butyryl
)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 168

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 169

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxy-2,3,4,5-tetrahydr
oxy-pentanoylamino)-hexanoylamino)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 169

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 170

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxy-2,3,4,5-tetrahydroxy
-pentanoylamino)-butyryl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 170

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 171

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexylcarbamoyl)-undecanoylamino]-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 171

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 172

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 172

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

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

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

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

Ser Gly Glu Pro Pro Pro Ser

35

<210> 173

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 173

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 174

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 175

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 175

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 176

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 176

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

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

35

<210> 177

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-(CH₂-CH₂-O)24-CH₂-CH₂-COOH group

<400> 177

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 178

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH-(CH₂-CH₂-O)4-CH₂-CH₂-COOH group

<400> 178

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35	30	25
----	----	----

<210> 179

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln is an alpha-N-MeGln

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 179

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

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

35

<210> 180

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln is an alpha-N-MeGln

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 181

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 181

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 182

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 182

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 183

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 183

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 184

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 185

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 185

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 186

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 186

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 187

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 187

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 188

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400

> 188

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 189

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 189

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 190

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221>

MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an Aib amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 190

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 191

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is an Nle amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 191

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 192

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is a Nle amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 192

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Xaa Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 193

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is an Nle amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 193

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Xaa Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 194

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221>

MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is a D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is an alpha-N-AcLys

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 194

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

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 195

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Liraglutide

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Gly is modified with an OH group

<400> 195

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 196

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 196

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 197

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 197

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

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 198

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 198

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 199

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 199

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 200

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 200

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 201

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 201

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 202

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 202

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 203

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as
Lys((S)-4-carboxy-4-henicosanoylamino-butyryl)

<220><

221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 203

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 204

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220

><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 205

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><

221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 205

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 206

<211> 39

<212>

PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 206

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 207

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyrylami

no)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 207

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 208

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 208

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 209

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 209

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Lys

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 210

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 210

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Lys

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 211

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 211

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Lys

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

35

<210> 212

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 212

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 213

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 213

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

1	5	10	15
Glu	Ala	Ala	Lys
Leu	Phe	Ile	Glu
		Trp	Leu
			Lys
			Ala
			Gly
			Gly
			Pro
			Ser

20	25	30
Ser	Gly	Ala
Gly	Ala	Pro
Ala	Pro	Pro
Pro	Pro	Ser

35

<210> 214

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 214

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 215

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 215

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 216

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 216

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 217

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 217

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 218

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 218

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 219

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220

><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 219

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 220

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<

220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 220

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 221

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 221

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 222

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 222

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 223

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

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

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 223

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 224

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH2 group

<400> 224

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 225

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 225

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 226

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyrylami

no)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 226

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 227

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyrylamo
no)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 227

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 228

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyrylamin
o)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 228

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

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 229

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223

> Exendin-4-analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys is functionalized at the amino side chain group as

Lys((S)-4-carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-hexadecanoylamino-butyrylamin
o)-butyryl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser is modified with an NH₂ group

<400> 229

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35