



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0029079
(43) 공개일자 2016년03월14일

- (51) 국제특허분류(Int. C1.)
C07K 14/605 (2006.01) **A61K 47/48** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/605 (2013.01)
A61K 47/48038 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7002151
- (22) 출원일자(국제) 2014년07월02일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년01월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/064033
- (87) 국제공개번호 WO 2015/000942
국제공개일자 2015년01월08일
- (30) 우선권주장
13175094.5 2013년07월04일
유럽특허청(EPO)(EP)
61/845,646 2013년07월12일 미국(US)
- (71) 출원인
노보 노르디스크 에이/에스
덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레
- (72) 발명자
렛츠-룽게 스테펜
덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레
코포드 야콥
덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
송봉식, 정삼영

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 GLP-1 유사 웨პ티드의 유도체 및 그것의 사용

(57) 요 약

본 발명은 천연 GLP-1의 C-말단 쪽으로 연장된 유사체인 GLP-1 유사 웨პ티드의 유도체에 관한 것이다. 유도체는 두 개의 측쇄를 포함하는데, 하나는 위치 42에 해당하는 위치에 있고, 하나는 위치 18, 23, 27, 31, 36, 또는 38에 해당하는 위치에 있으며, 두 위치는 모두 GLP-1(7-37)에 비교된다. 측쇄는 C19, C20, 또는 C22 2산 연장 모이어티 및 임의로 링커를 포함한다. 본 발명은 또한 본 발명의 유도체에 통합되는 새로운 GLP-1 유사체 형태의 중간 생성물, 뿐만 아니라 유도체의 약학적 조성물, 및 의학적 사용에 관한 것이다. 유도체는 만족스러운 효능을 유지하면서 매우 긴 반감기를 갖는데, 이는 유도체들을 한 달에 1회 투여에 잠재적으로 적합하게 만든다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/48061 (2013.01)

(72) 발명자

토노 크리스티안 벤젠클
덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레

사우어베르그 페르
덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레

명세서

청구범위

청구항 1

GLP-1 유사 웨티드의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 식 I의 웨티드를 포함하는 유도체.

식 I: Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂,

상기 식에서,

Xaa₇은 L-히스티딘, (S)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로페온산, D-히스티딘, 데스아미노-히스티딘, 호모히스티딘, N^a-아세틸-히스티딘, N^a-포르밀-히스티딘, N^a-메틸-히스티딘, 3-파리딜알라닌, 2-파리딜알라닌, 또는 4-파리딜알라닌이고;

Xaa₈은 Ala, Gly, Ser, Aib, (1-아미노사이클로프로필) 카르복실산, 또는 (1-아미노사이클로부틸) 카르복실산이며;

Xaa₁₂는 Phe 또는 Leu이고;

Xaa₁₆은 Val 또는 Leu이며;

Xaa₁₈은 Ser, Arg, Lys, Val, 또는 Leu이고;

Xaa₁₉는 Tyr 또는 Gln이며;

Xaa₂₀은 Leu 또는 Met이고;

Xaa₂₂는 Gly 또는 Glu이며;

Xaa₂₃은 Gln, Glu, Lys, 또는 Arg이고;

Xaa₂₅는 Ala 또는 Val이며;

Xaa₂₆은 Arg 또는 Lys이고;

Xaa₂₇은 Glu, Lys, 또는 Leu이며;

Xaa₃₀은 Ala, Glu, 또는 Arg이고;

Xaa₃₁은 Trp, Lys, 또는 His이며;

Xaa₃₃은 Val, Lys, 또는 Arg이고;

Xaa₃₄은 Lys, Arg, His, Asn, 또는 Gln이며;

Xaa₃₅는 Gly 또는 Ala이고;

Xaa₃₆은 Arg, Lys, 또는 Gly이며;

Xaa₃₇은 Gly 또는 Pro이고;

Xaa₃₈은 Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, 또는 Lys이며;

Xaa₃₉는 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고;

Xaa₄₀은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이며;

Xaa₄₁은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고;

Xaa₄₂는 Lys이며;

단 Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 적어도 하나는 Lys인데;

Xaa₄₂에서 Lys은 제1 K 잔기이고, Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 하나에서 Lys은 제2 K 잔기이며

이 유도체는 각각 상기 제1 및 제2 K 잔기에 연결된 제1 및 제2 연장 모이어티를 포함하며, 제1 및 제2 연장 모이어티는 Chem. 1, Chem. 1a, 및 Chem. 1b:

Chem. 1: HOOC-(CH₂)₁₈-CO-*,

Chem. 1a: HOOC-(CH₂)₁₇-CO-*, 및

Chem. 1b: HOOC-(CH₂)₂₀-CO-*;

또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터로부터 선택된다.

청구항 2

제1 항에 있어서, Xaa₈은 Aib인 것을 특징으로 하는 유도체.

청구항 3

제1 항 또는 제2 항에 있어서, Xaa₂₂는 Glu인 것을 특징으로 하는 유도체.

청구항 4

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₂₆은 Arg인 것을 특징으로 하는 유도체.

청구항 5

제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₃₄는 Arg인 것을 특징으로 하는 유도체.

청구항 6

제1 항 내지 제5 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 I에서 Xaa₇는 L-히스티딘, (S)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로파온산, D-히스티딘, 데스아미노-히스티딘, N^a-아세틸-히스티딘, N^a-포르밀-히스티딘, N^a-메틸-히스티딘이고; Xaa₈은 Ala, Gly, Ser, Aib, (1-아미노사이클로프로필) 카르복실산, 또는 (1-아미노사이클로부틸) 카르복실산이며; Xaa₁₂는 Phe이고; Xaa₁₆은 Val 또는 Leu이며; Xaa₁₈은 Ser, Arg, 또는 Lys이고; Xaa₁₉는 Tyr 또는 Gln이며; Xaa₂₀은 Leu 또는 Met이고; Xaa₂₂는 Gly 또는 Glu이며; Xaa₂₃은 Gln, Glu, Lys, 또는 Arg이고; Xaa₂₅는 Ala 또는 Val이며; Xaa₂₆은 Arg 또는 Lys이고; Xaa₂₇은 Glu, Lys, 또는 Leu이며; Xaa₃₀은 Ala 또는 Glu이고; Xaa₃₁은 Trp, Lys, 또는 His이며; Xaa₃₃은 Val, Lys, 또는 Arg이고; Xaa₃₄는 Lys, Arg, 또는 Asn이며; Xaa₃₅는 Gly이고; Xaa₃₆은 Arg, Lys, 또는 Gly이며; Xaa₃₇은 Gly 또는 Pro이고; Xaa₃₈은 Gly, Ala, Glu, Pro, 또는 Lys이며; Xaa₃₉은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고; Xaa₄₀은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이며; Xaa₄₁은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고; Xaa₄₂는 Lys인 것을 특징으로 하는 유도체.

청구항 7

제1 항 내지 제6 항 중 어느 한 항에 있어서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교할 때, 최대 12개의 아미노산 변화를 갖는 것을 특징으로 하는 유도체.

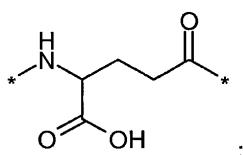
청구항 8

제1 항 내지 제7 항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각은, 각각 제1 및 제2 링커를 통해, 각각 제1 및 제2 K 잡기에 부착되는 것을 특징으로 하는 유통체.

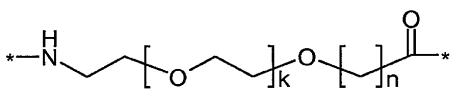
청구항 9

제8 항에 있어서, 제1 및 제2 링커 각각은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 링커 엘레먼트를 포함하는 것을 특징으로 하는 유도체.

Chem. 2:

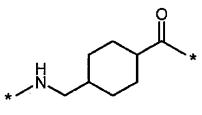


Chem. 3:



상기 식에서 k 는 1-5의 범위의 정수이고, n 은 1-5의 범위의 정수이다;

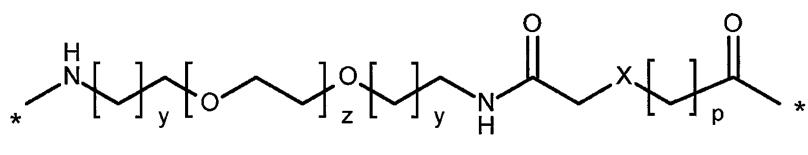
Chem. 4:



Chem. 5: $-\text{NH}-\text{(CH}_2\text{)}_q-\text{CH}[\text{(CH}_2\text{)}_w-\text{NH}_2]-\text{CO}-*$,

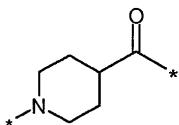
상기 식에서 q 는 0-5의 범위의 정수이고, w 는 0-5의 범위의 정수이며, 단 w 가 0일 때 q 는 1 내지 5의 범위의 정수이고, q 가 0일 때 w 는 1 내지 5의 범위의 정수이다;

Chem. 6:



상기 식에서 y 는 1 또는 2이고, z 는 1 또는 2이고, p 는 0 또는 1이고, X 는 탄소 원자 또는 산소 원자를 지정한다;

Chem. 10:



청구항 10

하기로부터 선택된 GLP-1 유도체, 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터: Chem. 21, Chem. 22, Chem. 23, Chem. 24, Chem. 25, Chem. 26, Chem. 27, Chem. 28, Chem. 29, Chem. 30, Chem. 31,

Chem. 32, Chem. 33, Chem. 34, Chem. 35, Chem. 36, Chem. 37, Chem. 38, Chem. 39, Chem. 40, Chem. 41, Chem. 42, Chem. 43, Chem. 44, Chem. 45, Chem. 46, Chem. 47, 및 Chem. 48.

청구항 11

제1 항 내지 제10 항 중 어느 한 항의 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 12

의약으로 사용되는, 제1 항 내지 제10 항 중 어느 한 항의 유도체.

청구항 13

- (i) 모든 형태의 당뇨병, 예를 들어 고혈당증, 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소;
- (ii) 당뇨성 질병 진전, 예를 들어 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 예방, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연, 인슐린 저항의 지연 또는 예방, 및/또는 비-인슐린 요구성 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;
- (iii) β -세포 기능의 개선, 예를 들어 β -세포 아폽토시스의 감소, β -세포 기능 및/또는 β -세포 질량의 증가, 및/또는 β -세포에 대한 글루코오스 민감성의 복원;
- (iv) 인지 장애 및/또는 퇴행성 신경장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 및/또는 다발성 경화증의 예방 및/또는 치료;
- (v) 예를 들어 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예를 들어 비만의 예방 및/또는 치료; 항정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 위 공복의 지연; 신체 운동의 증가; 및/또는 비만과의 공존이 환, 예를 들어 골관절염 및/또는 요실금의 예방 및/또는 치료;
- (vi) 당뇨병 합병증, 예를 들어 맥관장애; 말초 신경병증을 포함한 신경병증; 신장병; 및/또는 망막증의 예방 및/또는 치료;
- (vii) 지질 변수들의 개선, 예를 들어 이상지질증, 총 혈청 지질의 감소의 예방 및 치료; HDL의 증가; 작고 조밀한 LDL의 저하; VLDL의 저하; 트라이글리세리드의 저하; 콜레스테롤 저하; 인간의 리포단백질 a (Lp(a))의 혈장 수준의 저하; 시험관 내 및/또는 생체에서 아포리포단백질 a (apo(a))의 생성의 억제;
- (viii) 심혈관 질병, 예를 들어 X 증후군, 아테로스clerosis 경화증, 심근경색, 관상 심장 질환, 재관류 손상, 뇌출증, 뇌허혈증, 초기 심장 또는 초기 심혈관 질병, 좌심실 비대증, 관상 동맥 질병, 고혈압, 본태성 고혈압, 급성 고혈압 위기, 심근증, 심부전, 운동 불내성, 급성 및/또는 만성 심부전, 부정맥, 심부정맥, 실신, 협심증, 심장 우회 및/또는 스텐트 재폐색, 간헐성 과행증 (동맥경화성 동맥폐쇄증), 이완기 기능장애, 및/또는 수축기 기능장애; 및/또는 혈압의 감소, 예를 들어 수축기 혈압의 감소의 예방 및/또는 치료;
- (ix) 위장 질병, 예를 들어 염증성 장 질병, 단기 장 증후군, 또는 크론병 또는 대장염; 소화불량, 및/또는 위궤양; 및/또는 염증, 예를 들어 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 및/또는 전신성 홍반성 낭창의 예방 및/또는 치료;
- (x) 위독한 질병의 예방 및/또는 치료, 예를 들어 위독하게 아픈 환자, 위독한 질병 다중-신장병 (CIPNP) 환자 및/또는 잠재적인 CIPNP 환자의 치료; 위독한 질병 또는 CIPNP의 발달의 예방; 환자의 전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 입원 중 균혈증, 패혈증 및/또는 패혈성 쇼크로 고통받는 환자의 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는 혈당, 인슐린 균형 및 임의로 급성 질병에 걸린 집중 치료실 환자들의 대사의 안정화;
- (xi) 다낭성 난소 증후군 (PCOS)의 예방 및/또는 치료;
- (xii) 뇌질병, 예를 들어 뇌허혈, 뇌출혈 및/또는 외상성 뇌 손상의 예방 및/또는 치료;
- (xiii) 수면 무호흡증의 예방 및/또는 치료; 및/또는
- (xiv) 남용, 예를 들어 알코올 남용 및/또는 약물 남용의 예방 및/또는 치료

에 사용되는, 제1 항 내지 제10 항 중 어느 한 항의 유도체.

청구항 14

- (i) 모든 형태의 당뇨병, 예를 들어 고혈당증, 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소;
- (ii) 당뇨성 질병 진전, 예를 들어 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 예방, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연, 인슐린 저항의 지연 또는 예방, 및/또는 비-인슐린 요구성 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;
- (iii) β -세포 기능의 개선, 예를 들어 β -세포 아폽토시스의 감소, β -세포 기능 및/또는 β -세포 질량의 증가, 및/또는 β -세포에 대한 글루코오스 민감성의 복원;
- (iv) 인지 장애 및/또는 퇴행성 신경장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 및/또는 다발성 경화증의 예방 및/또는 치료;
- (v) 예를 들어 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예를 들어 비만의 예방 및/또는 치료; 항경신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 위 공복의 지연; 신체 운동의 증가; 및/또는 비만과의 공존이 환, 예를 들어 골관절염 및/또는 요실금의 예방 및/또는 치료;
- (vi) 당뇨병 합병증, 예를 들어 맥판장애; 말초 신경병증을 포함한 신경병증; 신장병; 및/또는 망막증의 예방 및/또는 치료;
- (vii) 지질 변수들의 개선, 예를 들어 이상지질혈증, 총 혈청 지질의 감소의 예방 및 치료; HDL의 증가; 작고 조밀한 LDL의 저하; VLDL의 저하; 트라이글리세리드의 저하; 콜레스테롤 저하; 인간의 리포단백질 a (Lp(a))의 혈장 수준의 저하; 시험관 내 및/또는 생체에서 아포리포단백질 a (apo(a))의 생성의 억제;
- (viii) 심혈관 질병, 예를 들어 X 증후군, 아테로스 경화증, 심근경색, 관상 심장 질환, 재관류 손상, 뇌졸중, 뇌허혈증, 초기 심장 또는 초기 심혈관 질병, 좌심실 비대증, 관상 동맥 질병, 고혈압, 본태성 고혈압, 급성 고혈압 위기, 심근증, 심부전, 운동 불내성, 급성 및/또는 만성 심부전, 부정맥, 심부정맥, 실신, 협심증, 심장 우회 및/또는 스텐트 재폐색, 간헐성 과행증 (동맥경화성 동맥폐쇄증), 이완기 기능장애, 및/또는 수축기 기능 장애; 및/또는 혈압의 감소, 예를 들어 수축기 혈압의 감소의 예방 및/또는 치료;
- (ix) 위장 질병, 예를 들어 염증성 장 질병, 단기 장 증후군, 또는 크론병 또는 대장염; 소화불량, 및/또는 위 궤양; 및/또는 염증, 예를 들어 건선, 건선성 관절염, 류머티스성 관절염, 및/또는 전신성 홍반성 낭창의 예방 및/또는 치료;
- (x) 위독한 질병의 예방 및/또는 치료, 예를 들어 위독하게 아픈 환자, 위독한 질병 다증-신장병 (CIPNP) 환자 및/또는 잠재적인 CIPNP 환자의 치료; 위독한 질병 또는 CIPNP의 빨달의 예방; 환자의 전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 입원 중 균혈증, 패혈증 및/또는 패혈성 쇼크로 고통받는 환자의 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는 혈당, 인슐린 균형 및 임의로 급성 질병에 걸린 집중 치료실 환자들의 대사의 안정화;
- (xi) 다낭성 난소 증후군 (PCOS)의 예방 및/또는 치료;
- (xii) 뇌질병, 예를 들어 뇌허혈, 뇌출혈 및/또는 외상성 뇌 손상의 예방 및/또는 치료;
- (xiii) 수면 무호흡증의 예방 및/또는 치료; 및/또는
- (xiv) 남용, 예를 들어 알코올 남용 및/또는 약물 남용의 예방 및/또는 치료

에 대한 의약의 제조에서 제1 항 내지 제10 항 중 어느 한 항의 유도체의 사용.

청구항 15

- (i) 모든 형태의 당뇨병, 예를 들어 고혈당증, 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소;
- (ii) 당뇨성 질병 진전, 예를 들어 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 예방, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린

린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 자연, 인슐린 저항의 자연 또는 예방, 및/또는 비-인슐린 요구성 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 자연;

(iii) β -세포 기능의 개선, 예를 들어 β -세포 아폽토시스의 감소, β -세포 기능 및/또는 β -세포 질량의 증가, 및/또는 β -세포에 대한 글루코오스 민감성의 복원;

(iv) 인지 장애 및/또는 퇴행성 신경장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 및/또는 다발성 경화증의 예방 및/또는 치료;

(v) 예를 들어 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예를 들어 비만의 예방 및/또는 치료; 항정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 위 공복의 자연; 신체 운동의 증가; 및/또는 비만과의 공존이 환, 예를 들어 골관절염 및/또는 요실금의 예방 및/또는 치료;

(vi) 당뇨병 합병증, 예를 들어 맥관장애; 말초 신경병증을 포함한 신경병증; 신장병; 및/또는 망막증의 예방 및/또는 치료;

(vii) 지질 변수들의 개선, 예를 들어 이상지질혈증, 총 혈청 지질의 감소의 예방 및 치료; HDL의 증가; 작고 조밀한 LDL의 저하; VLDL의 저하; 트라이글리세리드의 저하; 콜레스테롤 저하; 인간의 리포단백질 a (Lp(a))의 혈장 수준의 저하; 시험관 내 및/또는 생체에서 아포리포단백질 a (apo(a))의 생성의 억제;

(viii) 심혈관 질병, 예를 들어 X 증후군, 아데롭성 경화증, 심근경색, 관상 심장 질환, 재관류 손상, 뇌졸중, 뇌허혈증, 초기 심장 또는 초기 심혈관 질병, 좌심실 비대증, 관상 동맥 질병, 고혈압, 본태성 고혈압, 급성 고혈압 위기, 심근증, 심부전, 운동 불내성, 급성 및/또는 만성 심부전, 부정맥, 심부정맥, 실신, 협심증, 심장 우회 및/또는 스텐트 재폐색, 간헐성 과행증 (동맥경화성 동맥폐쇄증), 이완기 기능장애, 및/또는 수축기 기능장애; 및/또는 혈압의 감소, 예를 들어 수축기 혈압의 감소의 예방 및/또는 치료;

(ix) 위장 질병, 예를 들어 염증성 장 질병, 단기 장 증후군, 또는 크론병 또는 대장염; 소화불량, 및/또는 위궤양; 및/또는 염증, 예를 들어 건선, 건선성 관절염, 류머티스성 관절염, 및/또는 전신성 홍반성 낭창의 예방 및/또는 치료;

(x) 위독한 질병의 예방 및/또는 치료, 예를 들어 위독하게 아픈 환자, 위독한 질병 다증-신장병 (CIPNP) 환자 및/또는 잠재적인 CIPNP 환자의 치료; 위독한 질병 또는 CIPNP의 발달의 예방; 환자의 전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 입원 중 균혈증, 패혈증 및/또는 패혈성 쇼크로 고통받는 환자의 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는 혈당, 인슐린 균형 및 임의로 급성 질병에 걸린 집중 치료실 환자들의 대사의 안정화;

(xi) 다낭성 난소 증후군 (PCOS)의 예방 및/또는 치료;

(xii) 뇌질병, 예를 들어 뇌허혈, 뇌출혈 및/또는 외상성 뇌 손상의 예방 및/또는 치료;

(xiii) 수면 무호흡증의 예방 및/또는 치료; 및/또는

(xiv) 남용, 예를 들어 알코올 남용 및/또는 약물 남용의 예방 및/또는 치료

를 위한 방법으로서, 제1 항 내지 제10 항 중 어느 한 항의 유도체의 약학적으로 활성인 양이 투여되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

기술 분야

[0001] 본 발명은 GLP-1 유사 웨პ티드의 유도체에 관한 것인데, 이것은 글루카곤-유사 웨პ티드 1 (GLP-1)의 C-말단 쪽으로 연장된 유사체로서 한정될 수도 있다. 유도체는 이중-아실화되며, 아실 측쇄 중 하나는 GLP-1 유사 웨პ티드의 C-말단 아미노산에 부착된다. 본 발명은 또한 이 유도체들의 약학적 사용에 관한 것이다.

서열 목록의 참조 통합

[0004] "SEQUENCE LISTING"이라는 제목의 서열 목록은 6802 바이트이며, 2014년 6월 16일에 생성되었고 본원에 참고로 통합된다.

배경기술

- [0005] WO 2009/030771 A1 및 WO 2011/080102는 C12-C20 지방 2산으로 아실화된 일부를 포함하는 많은 단일-아실화된 GLP-1 유도체를 개시한다.
- [0006] WO 2012/140117 A1, WO 2012/062803 A1 및 WO 2012/062804 A1은 C12-C18 지방 2산으로 아실화된 일부를 포함하는 많은 이중-아실화된 GLP-1 유도체를 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 리라글루타이드는 매일 1회 투여를 위한 GLP-1 유도체이다. 그것은 노보 노르디스크 에이/에스 (Novo Nordisk A/S)에 의해 상표명 VICTOZA[®]로 시판된다.
- [0008] 세마글루타이드는 주 1회 투여를 위한 GLP-1 유도체이다. 그것은 노보 노르디스크 에이/에스에 의해 개발 중이다. 이 화합물은 WO 2006/097537의 실시예 4에서 개시된다.
- [0009] 본 발명은 월 1회 투여를 위한 가능성을 가지는 GLP-1 웨პ티드의 유사체들에 관한 것이다.
- [0010] 한 양태에서 본 발명은 GLP-1 유사 웨პ티드의 유도체에 관한 것인데, 이것은 이중-아실화된다. 아실화 부위 중 하나는 C-말단, 더 상세하게는 천연 GLP-1(7-37)과 비교하여 위치 번호 42에 해당하는 위치에 있다. 다른 아실화 부위는 GLP-1 유사 웨პ티드의 내부, 더 상세하게는 천연 GLP-1(7-37)의 위치 18, 23, 27, 31, 36, 또는 38에 해당하는 위치 중 하나에 있다. 긴 지방 2산은 두 가지 아실화 모두에 사용된다.
- [0011] 제2 양태에서 본 발명은 이러한 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물, 뿐만 아니라 유도체의 의학적 사용에 관한 것이다.
- [0012] 제3 양태에서, 본 발명은 새로운 GLP-1 유사체 형태의 중간 생성물에 관한 것이며, 이것은 본 발명의 유도체에 통합될 수 있다. 이러한 유사체는 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1)에 비교하여 다음 아미노산 변화들을 포함할 수도 있다: i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K); iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); vii) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K); viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38A, 39E, 40S, 41P, 42K); ix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38E, 39G, 40P, 41A, 42K); x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38P, 39A, 40S, 41E, 42K); xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39P, 40E, 41G, 42K) (SEQ ID NO: 12); xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40A, 41E, 42K); 또는 xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40P, 41E, 42K).
- [0013] 천연 인간 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 1로서 서열 목록에 포함되고 SEQ ID NO: 2-14는 본 발명의 GLP-1 유도체의 특이적 GLP-1 유사체이다.
- [0014] 본 발명의 유도체는 매우 긴 반감기의 GLP-1 유도체에 대한 연구에서 뚜렷한 도약을 나타내고 여전히 매우 양호한 효능을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 다음으로, 그리스 문자는 그것의 기호 또는 해당하는 이름에 의해 표시될 수 있다, 예를 들면 α =알파; β =베타; ε =엡실론; γ =감마; δ =델타; ω =오메가 등이다. 또한 그리스 문자 μ 는 "u"에 의해 표시될 수 있다, 예를 들어 $\mu l=u_1$ 이거나, $\mu M=uM$ 으로 표시될 수 있다.
- [0016] 화학식에서 별표 (*)는 i) 부착점, ii) 라디칼 및/또는 iii) 미공유 전자를 가리킨다.
- [0017] 그것의 제1 양태에서 본 발명은 GLP-1 유사 웨პ티드의 유도체에 관한 것이며, GLP-1 유사 웨პ티드는 다음 식 I의 웨პ티드를 포함하며:
- [0018] Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂,

[0019] 상기 식에서

Xaa₇은 L-히스티딘, (S)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로피온산, D-히스티딘, 데스아미노-히스티딘, 호모히스티딘, N^a-아세틸-히스티딘, N^a-포르필-히스티딘, N^a-메틸-히스티딘, 3-파리딜알라닌, 2-파리딜알라닌, 또는 4-파리딜알라닌이고; Xaa₈은 Ala, Gly, Ser, Aib, (1-아미노사이클로프로필) 카르복실산, 또는 (1-아미노사이클로부틸) 카르복실산이며; Xaa₁₂는 Phe 또는 Leu이고; Xaa₁₆은 Val 또는 Leu이며; Xaa₁₈은 Ser, Arg, Lys, Val, 또는 Leu이고; Xaa₁₉는 Tyr 또는 Gln이며; Xaa₂₀은 Leu 또는 Met이고; Xaa₂₂는 Gly 또는 Glu이며; Xaa₂₃은 Gln, Glu, Lys, 또는 Arg이고; Xaa₂₅는 Ala 또는 Val이며; Xaa₂₆은 Arg 또는 Lys이고; Xaa₂₇은 Glu, Lys, 또는 Leu이며; Xaa₃₀은 Ala, Glu, 또는 Arg이고; Xaa₃₁은 Trp, Lys, 또는 His이며; Xaa₃₃은 Val, Lys, 또는 Arg이고; Xaa₃₄는 Lys, Arg, His, Asn, 또는 Gln이며; Xaa₃₅는 Gly 또는 Ala이고; Xaa₃₆은 Arg, Lys, 또는 Gly이며; Xaa₃₇은 Gly 또는 Pro이고; Xaa₃₈는 Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, 또는 Lys이며; Xaa₃₉는 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고; Xaa₄₀은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이며; Xaa₄₁은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고; Xaa₄₂는 Lys이며; 단 Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 적어도 하나는 Lys인데; Xaa₄₂에서 Lys은 제1 K 잔기이고, Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 하나에서 Lys은 제2 K 잔기이며; 이 유도체는 각각 상기 제1 및 제2 K 잔기에 연결된 제1 및 제2 연장 모이어티를 포함하는데, 제1 및 제2 연장 모이어티는 식 Chem. 1: HOOC-(CH₂)₁₈-CO-*, Chem. 1a: HOOC-(CH₂)₁₇-CO-*, 또는 Chem. 1b: HOOC-(CH₂)₂₀-CO-*; 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터 중에 있다.

그것의 제2 양태에서, 본 발명은 본 발명의 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물; 및 의약으로서, 특히 (i) 모든 형태의 당뇨병, 예를 들어 고혈당증(hyperglycemia), 2형 당뇨병(type 2 diabetes), 손상된 글루코스 내성, 1형 당뇨병(type 1 diabetes), 비-인슐린 의존성 당뇨병(non-insulin dependent diabetes), MODY (연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소; (ii) 당뇨성 질병 진전, 예를 들어 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 예방, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연, 인슐린 저항의 지연 또는 예방, 및/또는 비-인슐린 요구성 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연; (iii) β-세포 기능의 개선, 예를 들어 β-세포 아폽토시스의 감소, β-세포 기능 및/또는 β-세포 질량의 증가, 및/또는 β-세포에 대한 글루코오스 민감성의 복원; (iv) 인지 장애 및/또는 퇴행성 신경장애, 예를 들어 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병 (Parkinson's disease), 및/또는 다발성 경화증(multiple sclerosis)의 예방 및/또는 치료; (v) 예를 들어 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예를 들어 비만의 예방 및/또는 치료; 항정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증(bulimia nervosa) 및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 위 공복의 지연; 신체 운동의 증가; 및/또는 비만과의 공존이환, 예를 들어 골관절염(osteoarthritis) 및/또는 요실금(urine incontinence)의 예방 및/또는 치료; (vi) 당뇨병 합병증, 예를 들어 맥관장애(angiopathy); 말초 신경병증을 포함한 신경병증(neuropathy); 신장병 (nephropathy); 및/또는 망막증(retinopathy)의 예방 및/또는 치료; (vii) 지질 변수들의 개선, 예를 들어 이상지질혈증(dyslipidemia), 총 혈청 지질의 감소의 예방 및 치료; HDL의 증가; 작고 조밀한 LDL의 저하; VLDL의 저하; 트라이글리세리드의 저하; 콜레스테롤 저하; 인간의 리포단백질 a (Lp(a))의 혈장 수준의 저하; 시험관 내 및/또는 생체에서 아포리포단백질 a (apo(a))의 생성의 억제; (viii) 심혈관 질병, 예를 들어 X 증후군 (syndrome X), 아테로ーム 경화증(atherosclerosis), 심근경색(myocardial infarction), 관상 심장 질환 (coronary heart disease), 재관류 손상, 뇌졸중(stroke), 뇌허혈증(cerebral ischemia), 초기 심장 또는 초기 심혈관 질병, 좌심실 비대증(left ventricular hypertrophy), 관상 동맥 질병, 고혈압(hypertension), 본태성 고혈압, 급성 고혈압 위기, 심근증(cardiomyopathy), 심부전(heart insufficiency), 운동 불내성, 급성 및/또는 만성 심부전(heart failure), 부정맥(arrhythmia), 심부정맥(cardiac dysrhythmia), 실신(syncopy), 협심증 (angina pectoris), 심장 바이패스 및/또는 스텐트 재폐색(cardiac bypass and/or stent reocclusion), 간헐성 과행증(intermittent claudication) (동맥경화성 동맥폐쇄증(atherosclerosis obliterens)), 이완기 기능장애, 및/또는 수축기 기능장애; 및/또는 혈압의 감소, 예를 들어 수축기 혈압의 감소의 예방 및/또는 치료; (ix) 위장 질병, 예를 들어 염증성 장 질병(inflammatory bowel disease), 단기 장 증후군(short bowel syndrome), 또는 크론병(Crohn's disease) 또는 대장염(colitis); 소화불량(dyspepsia), 및/또는 위궤양(gastric ulcers); 및/또는 염증, 예를 들어 건선(psoriasis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 류마티스성 관절염

(rheumatoid arthritis), 및/또는 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus)의 예방 및/또는 치료; (x) 위독한 질병의 예방 및/또는 치료, 예를 들어 위독하게 아픈 환자, 위독한 질병 다중-신장병(CIPNP) 환자 및/또는 잠재적인 CIPNP 환자의 치료; 위독한 질병 또는 CIPNP의 발달의 예방; 환자의 전신성 염증성 반응 증후군 (systemic inflammatory response syndrome; SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 입원 중 균혈증(bacteraemia), 폐혈증(septicaemia) 및/또는 폐혈성 쇼크(septic shock)로 고통받는 환자의 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는 혈당, 인슐린 균형 및 임의로 급성 질병에 걸린 집중 치료실 환자들의 대사의 안정화; (xi) 다낭성 난소 증후군 (polycystic ovary syndrome; PCOS)의 예방 및/또는 치료; (xii) 뇌질병, 예를 들어 뇌하혈, 뇌출혈(cerebral haemorrhage) 및/또는 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury)의 예방 및/또는 치료; (xiii) 수면 무호흡증(sleep apnoea)의 예방 및/또는 치료; 및/또는 (xiv) 남용, 예를 들어 알코올 남용 및/또는 약물 남용의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 유도체 또는 유사체의 사용에 관한 것이다.

[0022] 제3의 양태에서, 본 발명은 GLP-1 유사체 형태의 중간체 생성물에 관한 것인데, 이것은 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1)과 비교하여 다음 아미노산 변화들을 포함하거나:

i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K); iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); vii) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K); viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38A, 39E, 40S, 41P, 42K); ix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38E, 39G, 40P, 41A, 42K); x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38P, 39A, 40S, 41E, 42K); xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39P, 40E, 41G, 42K) (SEQ ID NO: 12); xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40A, 41E, 42K); 또는 xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40P, 41E, 42K); 또는 이 유사체들로부터 선택된다.

GLP-1 수용체 아고니스트

[0025] 수용체 아고니스트는 수용체에 결합하고 천연 리간드에 전형적인 반응을 유도하는 유사체로서 정의될 수 있다. 전체 아고니스트는 천연 리간드와 같은 크기의 반응을 유도하는 것으로서 정의될 수 있다 (예를 들어 "Principles of Biochemistry", AL Lehninger, DL Nelson, MM Cox, Second Edition, Worth Publishers, 1993, page 763 참조).

[0026] 그러므로 예를 들어 "GLP-1 수용체 아고니스트"는 GLP-1 수용체에 결합할 수 있고 그것을 활성화시킬 수 있는 화합물로서 정의될 수 있다. 그리고 "전체" GLP-1 수용체 아고니스트는 천연 GLP-1과 유사한 크기의 GLP-1 수용체 반응을 유도할 수 있는 GLP-1 수용체 아고니스트로서 정의될 수 있다.

구조적 형상들

GLP-1 유사 웨티드 및 GLP-1의 유사체

[0029] 본원에서 사용되는 용어 "GLP-1 유사 웨티드"는 인간 글루카곤-유사 웨티드-1 (GLP-1(7-37))의 유사체 (또는 변이체)를 말하며, 이것의 서열은 SEQ ID NO: 1로서 서열 목록에 포함되어 있다. SEQ ID NO:1의 서열을 가지는 웨티드가 또한 "천연" GLP-1으로서 지정될 수도 있다.

[0030] 본 발명의 GLP-1 유사 웨티드는 다음 식 I에 의해 정의될 수도 있다:

[0031] Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂,

[0032] 상기 식에서, Xaa₇은 L-히스티딘, (S)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로피온산, D-히스티딘, 테스아미노-히스티딘, 호모히스티딘, N^a-아세틸-히스티딘, N^a-포르밀-히스티딘, α-메틸-히스티딘, 3-피리딜알라닌, 2-피리딜알라닌 또는 4-피리딜알라닌이고; Xaa₈는 Ala, Gly, Ser, Aib, (1-아미노사이클로프로필) 카르복실산, 또는 (1-아미노사이클로부틸) 카르복실산이며; Xaa₁₂는 Phe 또는 Leu이고; Xaa₁₆은 Val 또는 Leu이며; Xaa₁₈은 Ser, Arg, Lys, Val, 또는 Leu이고; Xaa₁₉는 Tyr 또는 Gln이며; Xaa₂₀은 Leu 또는 Met이고; Xaa₂₂는 Gly 또는 Glu이며; Xaa₂₃은 Gln, Glu, Lys, 또는 Arg이고; Xaa₂₅는 Ala 또는 Val이며; Xaa₂₆은 Arg 또는 Lys이고; Xaa₂₇은 Glu, Lys, 또는 Leu이며; Xaa₃₀은 Ala, Glu, 또는 Arg이고; Xaa₃₁은 Trp, Lys, 또는 His이며; Xaa₃₃은 Val, Lys,

또는 Arg이고; Xaa₃₄는 Lys, Arg, His, Asn, 또는 Glu이며; Xaa₃₅는 Gly 또는 Ala이고; Xaa₃₆은 Arg, Lys, 또는 Gly이며; Xaa₃₇은 Gly 또는 Pro이고; Xaa₃₈은 Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, 또는 Lys이며; Xaa₃₉는 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고; Xaa₄₀은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이며; Xaa₄₁은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고; Xaa₄₂는 Lys이며; 단 Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 적어도 하나는 Lys이다.

[0033] 이 식에서 아미노산 잔기의 넘버링(numbering)은 해당 기술분야에서 천연 GLP-1에 대해 확립된 관행을 따르는데, 즉 첫 번째 (N-말단) 아미노산 잔기는 위치 번호 7로 넘버링되거나 상기 번호가 부여되고, C-말단 쪽으로 아래로 후속되는 아미노산 잔기는 천연 GLP-1에서 번호 37을 가진 Gly인 마지막 (C-말단) 아미노산 잔기까지 8, 9, 10, 등으로 넘버링되지만, 식 I의 펩티드는 식에서 정의된 바와 같이, C-말단 꼬리를 가지거나 위치 42를 포함하여 최대 42까지 연장될 수 있다.

[0034] 넘버링은 서열 목록에서 다르게 시행되는데, SEQ ID NO: 1의 첫 번째 아미노산 잔기가 번호 1로 배정되고, 마지막 (Gly)은 번호 31로 배정되며, 서열 목록의 다른 GLP-1 서열에 대해서는 그 반대이다. 하지만, 본원에서 발명자들은 상기 기술된 바와 같이, 해당 기술 분야에서 확립된 넘버링 관행을 따른다.

[0035] 발명의 유도체들의 GLP-1 유사체들은 각각 i) 변화되는 아미노산 잔기에 해당하는 천연 GLP-1(7-37)의 아미노산 잔기의 번호 (즉 천연 GLP-1의 해당하는 위치) 및 ii) 실제 변화를 참조로 기술될 수 있다.

[0036] 다르게 표현하면, 발명의 GLP-1 유사체는 천연 GLP-1(7-37) 펩티드를 참조로, 즉 천연 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여 많은 아미노산 잔기가 변화된 그것의 변이체로서 기술될 수 있다. 이 변화들은 독립적으로 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환, 첨가 및/또는 결실을 나타낼 수 있다.

[0037] 다음은 적합한 유사체 명명법의 비-제한적인 예이다:

[0038] 본원의 실시예 3의 유도체에 통합된 GLP-1 유사 펩티드는 다음 GLP-1 유사체 (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K) GLP-1(7-37)로 언급될 수 있다. 이는 이 유사체가 천연 GLP-1과 정렬될 때, 그것이 i) 정렬에 따르면, 천연 GLP-1의 위치 8에 해당하는 유사체의 위치에서 Aib, ii) 천연 GLP-1의 위치 22에 해당하는 유사체의 위치에서 E, iii) 천연 GLP-1의 위치 26에 해당하는 유사체의 위치에서 R, iv) 천연 GLP-1의 위치 34에 해당하는 유사체의 위치에서 R, v) 천연 GLP-1의 위치 38 (C-말단 쪽으로 연장되면)에 해당하는 유사체의 위치에서 K, vi) 천연 GLP-1의 위치 39 (C-말단 쪽으로 연장되면)에 해당하는 유사체의 위치에서 G, vii) 천연 GLP-1의 위치 40 (C-말단 쪽으로 연장되면)에 해당하는 유사체의 위치에서 G, viii) 천연 GLP-1의 위치 41 (C-말단 쪽으로 연장되면)에 해당하는 유사체의 위치에서 S, 및 ix) 천연 GLP-1의 위치 42 (C-말단 쪽으로 연장되면)에 해당하는 유사체의 위치에서 K를 가진다는 것을 의미한다. 이 유사체의 다른 모든 아미노산은 천연 GLP-1의 해당 아미노산과 동일하다. 상기 설명된 바와 같이, 본 발명의 GLP-1 유사 펩티드는 천연 GLP-1에 비교될 때 및 비교된 바와 같은 아미노산 변화에 의해 정의될 수 있다. 상기 논의된 아미노산 변화는 천연 GLP-1에 대하여, 아미노산 치환 및 아미노산 첨가로서 생각될 수도 있다. 이 예에서 첨가는 C-말단에서 이루어지며, 그것들은 따라서 C-말단 연장으로도 언급될 수 있다. 예를 들어, 38K는 유사체가 천연 GLP-1과 정렬될 때, 천연 GLP-1의 위치 37에 해당하는 위치의 C-말단 쪽으로 다음의 위치에서 발견되는 아미노산 K를 말한다. 그리고 C-말단 쪽으로 다음 위치에서, 천연 GLP-1의 위치 39에 해당하는 유사체의 위치에서 G가 뒤따르고; C-말단 쪽으로 그 다음 위치에서, 천연 GLP-1의 위치 40에 해당하는 유사체의 위치에서 또 다른 G가 있으며; C-말단 쪽으로 그 다음 위치에서, 천연 GLP-1의 위치 41에 해당하는 유사체의 위치에서 S가 있고; 마지막으로 천연 GLP-1의 위치 42에 해당하는 위치에서 K가 있다.

[0039] 일반식 I은 유사한 방식으로 인지되어야 한다.

[0040] 특정 구체예에서 식 I에서 Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 적어도 하나는 Lys이다. 본 발명의 GLP-1 유사 펩티드는 적어도 하나 이상의 Lys 잔기를, 즉 위치 42에서, 포함한다 (Xaa₄₂). 후자 (위치 42)는 제1 K 잔기로서 언급될 수 있으며, 전자, 즉, Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 하나에서의 Lys은 제2 K 잔기로 언급될 수 있다. 제1 및 제2 K 잔기는 본 발명의 이중-아실화된 유도체의 두 개의 아실화 부위를 구성한다. 본 발명의 GLP-1 유사 펩티드는 추가적인 Lys 잔기를 포함할 수도 있는데, 그것은 식 I로부터 분명해진다. 특정 구체예에서 본 발명의 GLP-1 유사 펩티드는 단지 두 개의 Lys 잔기를 가진다.

[0041] 명시된 특정 변화를 "포함하는" 유사체들은 SEQ ID NO: 1에 비교할 때 추가의 변화를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 유사체는 명시된 변화들을 "가진다".

[0042] 상기 예로부터 명백한 바와 같이, 아미노산 잔기들은 그것들의 전체 명칭, 그것들의 한-문자 코드, 및/또는 그것들의 3-문자 코드로 확인될 수 있다. 이 세 가지 방법들은 완전히 동등하다.

[0043] 표현 "~에 동등한 위치" 또는 "해당하는 위치"는 천연 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO:1)과 같은 참조 서열을 참조하여 변이체 GLP-1(7-37) 서열에서 변화의 부위를 특징짓기 위해 사용될 수 있다. 동등한 또는 해당하는 위치뿐 아니라 변화의 번호는 예를 들어 간단한 수기(handwriting) 및 눈대중(eyeballing)에 의해 쉽게 추정될 수 있고; 및/또는 표준 단백질 또는 펩티드 정렬 프로그램, 예를 들어 Needleman-Wunsch 알고리즘에 기초한 한 "align"과 같은 것이 사용될 수 있다. 이 알고리즘은 Needleman, S.B. and Wunsch, C.D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453에 의해 기술되고, align 프로그램은 "Optimal Alignments in Linear Space" CABIOS (computer applications in the biosciences) (1988) 4:11-17에서 Myers 및 W. Miller에 의해 기술된다. 정렬을 위해, 디폴트 스코어링 매트릭스(default scoring matrix) BLOSUM62와 디폴트 아이덴티티 매트릭스(default identity matrix)가 사용될 수 있고, 캡에서 첫 번째 잔기에 대한 폐널티는 -12로, 또는 바람직하게 -10으로 설정될 수 있으며, 캡에서 추가의 잔기들에 대한 폐널티는 -2로, 또는 바람직하게 -0.5로 설정될 수 있다.

[0044] 이러한 정렬의 예는 하기 삽입되는데, 이에서 서열 번호 1은 SEQ ID NO:1이고, 서열 번호 2는 그것의 유사체 (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K)이다:

```
# 정렬된 서열          : 2
# 서열 1      : 1
# 서열 2      : 2
# 매트릭스  : EBLOSUM62
# 캡 폐널티  : 10.0
# 연장 폐널티 : 0.5
#
# 길이      : 36
# 동일성    : 27/36 (75.0%)
# 유사성    : 29/36 (80.6%)
# 캡       : 5/36 (13.9%)
# 스코어   : 143.0

1          1 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG----      31
          |.|||||||||||||.|||:||||||:|||
2          1 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGKGGSK      36
```

[0045] [0046] 이 정렬에서 도시된 위치 번호들에 (즉 서열 1의 "1"과 "31"에, 그리고 서열 2의 "1"과 "37"에) 6이 첨가될 때, 당업자는 본원에서 사용된 바와 같은 위치 번호들을 얻는다. 예를 들어 서열 1 (SEQ ID NO:1과 동일함)에서, N-말단 아미노산 (H)은 위치 번호 7을 가지고, C-말단 아미노산 (G)은 번호 37을 갖는다. 서열 2에 관하여, N-말단 아미노산 (H)은 번호 7을 가지고 C-말단 아미노산 (K)은 번호 42를 가진다.

[0047] 한-문자 코드를 갖지 않은 특수한 아미노산 잔기 (예를 들어 Aib) 등이 서열에 포함되는 경우에, 이것들은, 정렬 목적을 위해, 상기 정렬에서 나타난 바와 같이 예를 들어 X로 대체될 수 있다. 필요하다면 X는 나중에 수동으로 교정될 수 있다.

[0048] 다음은 상기 정렬로부터 추론될 수 있는 것들의 비-제한적 예이다:

[0049] 한 예로서 서열 2는 서열 1과 비교하여 9개의 아미노산 변화를 가지는 것으로 추론될 수 있다 (즉 마침표 ("."), 콜론 (":"), 또는 수평 하이픈 ("")이 정렬에 표시되는 모든 위치에서).

[0050] 또 다른 예로서 예를 들어 서열 번호 2는 38K를 포함하는 것으로 추론될 수 있는데, 정렬에 따르면, 그것이 참조 서열 (서열 1, SEQ ID NO:1)의 위치 38에 해당하는 위치에서 K를 가지고 있기 때문이다.

[0051] 그리고 유사하게는 서열 1과 비교하여 서열 2의 다른 모든 변화들이 정렬로부터 추정될 수 있다.

[0052] 예를 들어 본 발명의 유도체의 GLP-1 유사 펩티드의 맥락에서 사용된 용어 "펩티드"는 아미드 (또는 펩티드) 결합에 의해 상호연결된 일련의 아미노산들을 포함하는 화합물을 말한다.

[0053] 본 발명의 펩티드는 적어도 36개의 아미노산을 포함한다. 특정 구체예에서 펩티드는 36개의 아미노산으로 구성되어 있다. 추가의 특정 구체예에서 펩티드는 36개의 아미노산으로 이루어진다.

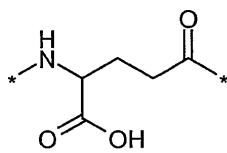
[0054] 또 다른 추가의 특정 구체예에서 펩티드는 펩티드 결합에 의해 상호연결된 아미노산들로 이루어진다.

[0055] 아미노산들은 아민기 및 카르복실산기, 및, 임의로, 보통 측쇄로 언급되는 하나 또는 그 이상의 추가기를 함유하는 분자들이다.

- [0056] 용어 "아미노산"은 단백질 생성성 (또는 천연) 아미노산들 (그것들 중에서 20개의 표준 아미노산)뿐 아니라 비-단백질 생성성 (또는 비-천연) 아미노산들을 포함한다. 단백질 생성성 아미노산들은 천연적으로 단백질에 통합되는 것들이다. 표준 아미노산들은 유전 암호에 의해 암호화된 것들이다. 단백질 생성성 아미노산들은 단백질에서 발견되지 않거나, 표준 세포 기작에 의해 생성되지 않는다 (예를 들어 그것들은 번역-후 변형을 받을 수 있다). 비-단백질 생성성 아미노산의 비-제한적 예는 Aib (α -아미노아이소부티르산, 또는 2-아미노아이소부티르산), 테스-아미노-히스티딘 (다른 이름 이미다조프로피온산 또는 3-(이미다졸-5-일)프로판산, 약칭 Imp), 뿐만 아니라 단백질 생성성 아미노산들의 D-이성질체이다.
- [0057] 다음으로, 광학 이성질체가 표시되지 않는 GLP-1 웨პ티드의 아미노산 각각은 (달리 명시되지 않는 한) L-이성질체를 의미하는 것으로 인지되어야 한다.
- [0058] 본 발명의 GLP-1 유도체 및 유사체들은 GLP-1 활성을 가지고 있다. 이 용어는 해당 기술 분야에서 공지되어 있는 바와 같이 GLP-1 수용체에 결합하여, 인슐린 친화성 작용 또는 다른 생리학적 효과를 초래하는 신호 변환 경로를 개시하는 능력을 말한다. 예를 들어 본 발명의 유사체 및 유도체들은 본원의 실시예 29, 30, 32, 또는 33에서 기술된 검정을 사용하여 GLP-1 활성에 대하여 시험될 수 있다.
- [0059] **GLP-1 유사 웨პ티드의 유도체**
- [0060] 용어 "GLP-1 유도체"는 일반적으로 화학적 변형에 의해, 특히 하나 또는 그 이상의 치환기의 공유 부착에 의해 천연 GLP-1 웨პ티드 또는 이것의 유사체로부터 제조될 수 있는 화합물을 말한다. 본 발명에 따르는 GLP-1 유사 웨პ티드의 유도체는 두 개의 이러한 치환기를 포함한다. 이것들 각각은, 또한 또는 대안으로, 측쇄로 언급될 수 있다.
- [0061] 특정 구체예에서, 측쇄는 일부민과 비-공유 복합체를 형성할 수 있고, 이로 인해 혈류로 유도체의 순환을 촉진하고 또한 GLP-1 유도체와 일부민의 복합체가 단지 느리게 봉괴되어 활성 약학적 성분을 방출한다는 사실로 인해, 유도체의 작용 시간을 연장하는 효과를 가진다. 그러므로, 치환기, 또는 측쇄는 전체로서 바람직하게 일부민 결합 모이어티로서 언급된다.
- [0062] 또 다른 특정 구체예에서 일부민 결합 모이어티는 일부민 결합 및 이로 인해 연장에 대해 특별히 관련된 부분을 포함하며, 이 부분은 따라서 연장 모이어티으로 언급될 수 있다. 연장 모이어티는 웨პ티드로의 부착점에 대하여, 일부민 결합 모이어티의 말단 (또는 원위(distal), 또는 유리(free)) 단부에 가까이, 바람직하게는 말단 단부에 있을 수 있다. 일부민 결합 모이어티는 웨პ티드의 라이신 잔기의 아실화에 의해, 특히 라이신 잔기의 엡실론-아미노기에 대한 아실화에 의해 웨პ티드에 부착된다.
- [0063] 또 다른 추가의 특정 구체예에서 일부민 결합 모이어티는 연장 모이어티와 웨პ티드에 대한 부착점 사이의 부분을 포함하는데, 이 부분은 링커, 링커 모이어티, 스페이서, 등으로 언급될 수 있다.
- [0064] 또 다른 추가의 특정 구체예에서 일부민 결합 모이어티는 연장 모이어티와 웨პ티드에의 부착점 사이의 부분을 포함하는데, 그 부분은 링커, 링커 모이어티, 스페이서 등으로도 언급될 수 있다.
- [0065] 본 발명의 유도체는 식 Chem. 1, Chem. 1a, 또는 Chem. 1b의 제1 및 제2 연장 모이어티를 포함하며:
- [0066] Chem. 1: HOOC-(CH₂)₁₈-CO-*;
- [0067] Chem. 1a: HOOC-(CH₂)₁₇-CO-*; 또는
- [0068] Chem. 1b: HOOC-(CH₂)₂₀-CO-*;
- [0069] 이것들은 각각 C20 2산, C19 2산, 및 C22 2산으로도 불릴 수 있다. 제1 연장 모이어티는 제1 K 잔기에 연결되고, 제2 연장 모이어티는 제2 K 잔기에 연결된다. 용어 "연결된다"는 직접적 부착뿐 아니라 간접적 부착을 포함하기 위한 것이다. 간접적 부착의 예는 연장 모이어티와 K 잔기 사이에 위치한 링커를 통한 부착이다. 직접적 부착의 예는 이러한 중간의 링커가 없을 때이다.
- [0070] 따라서, 특정 구체예에서 제1 연장 모이어티는 임의로 각각 제1 및 제2 링커를 통해, 제1 K 잔기에 부착되고, 제2 연장 모이어티는 제2 K 잔기에 부착된다.
- [0071] 제1 및 제2 링커는 식 Chem. 2의 Glu 다이-라디칼인 엘레먼트_1을 포함할 수 있다:

[0072]

Chem. 2:



[0073]

[0074]

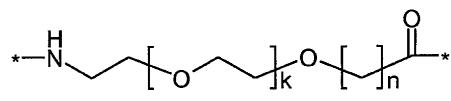
이 엘레먼트는 그것이 본원에서, 경우에 따라, 또 다른 링커 엘레먼트, 또는 라이신의 액실론-아미노기로의 연결에 사용되는 아미노산 글루탐산의 감마 카르복시기인 점으로 인해 감마-Glu, 또는 간단히 gGlu로 불릴 수 있다.

[0075]

또한, 또는 대안으로, 제1 및 제2 링커는 식 Chem. 3의 엘레먼트_2를 포함할 수 있으며:

[0076]

Chem. 3:



[0077]

[0078]

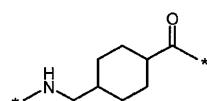
상기 식에서 k 는 1-5의 범위의 정수이고, n 은 1-5의 범위의 정수이다. 특정 구체예에서, $k=1$ 이고 $n=1$ 일 때, Chem. 3 엘레먼트_2는 OEG, 또는 8-아미노-3,6-다이옥사옥탄산의 다이-라디칼로 지정될 수 있다. 추가의 비-제한 특정 구체예에서 $k=3$ 이고 $n=2$ 인데, 이 경우에 Chem. 3의 엘레먼트_2 기는 dPEG4로 지정될 수 있다.

[0079]

또한, 또는 대안으로, 제1 및 제2 링커는 식 Chem. 4의 엘레먼트_3을 포함할 수 있으며, 이것은 Trx로 언급될 수 있다 (트라넥사민산에 대하여):

[0080]

Chem. 4:



[0081]

[0082]

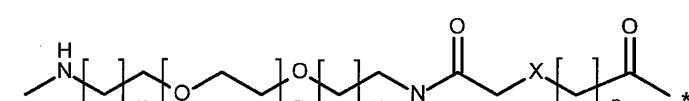
또한, 또는 대안으로, 제1 및 제2 링커는 식 Chem. 5: $*-\text{NH}-\text{(CH}_2\text{)}_q-\text{CH}[(\text{CH}_2\text{)}_w-\text{NH}_2]-\text{CO}-*$ 의 엘레먼트_4를 포함할 수 있는데, 상기 식에서 q 는 0-5의 범위의 정수이고, w 는 0-5의 범위의 정수이며, 단 w 가 0일 때 q 는 1-5의 범위의 정수이고 q 가 0일 때 w 는 1-5의 범위의 정수이다.

[0083]

또한, 또는 대안으로, 제1 및 제2 링커는 식 Chem. 6의 엘레먼트_5를 포함할 수 있으며:

[0084]

Chem. 6:



[0085]

[0086]

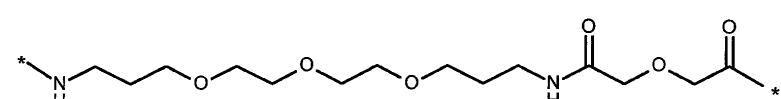
y 는 1 또는 2이고, z 는 1 또는 2이며, p 는 0 또는 1이고, X 는 탄소 원자 또는 산소 원자를 지정한다.

[0087]

엘레먼트_5의 특정 비-제한 구체예는 Chem. 7, Chem. 8, 및 Chem. 9이다:

[0088]

Chem. 7:

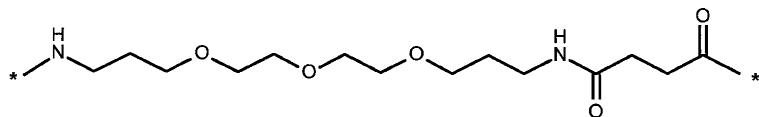


[0089]

(Totaglyc),

[0090]

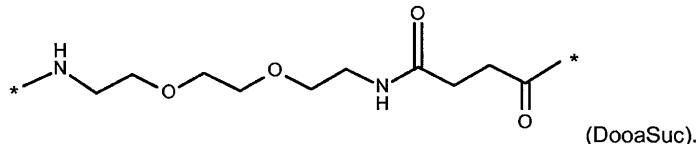
Chem. 8:



(TtdSuc), 및

[0091]

Chem. 9:

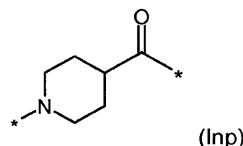


[0092]

또한, 또는 대안으로, 제1 및 제2 링커는 식 Chem. 10의 엘레먼트_6을 포함할 수 있다:

[0093]

Chem. 10:



(Inp).

[0094]

제1 및 제2 연장 모이어티는 각각 제1 및 제2 링커에 연결되고, 로차례 아미드 결합을 통해 각각 GLP-1 유사 웨브트의 제1 및 제2 K 잔기에 연결된다.

[0095]

제1 및 제2 링커는 상기 정의된 다양한 엘레먼트 (엘레먼트_1 내지 엘레먼트_6) 중 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있고, 각 엘레먼트는 한 번 또는 그 이상 발생할 수 있으며, 또한 엘레먼트의 서열은 다를 수도 있다.

[0096]

링커가 특정 엘레먼트를 "포함하는" 것으로 언급될 때면 언제나, 그것은 또한 다른 엘레먼트를 함유할 수 있는 반면에, 용어 "통합하다"는 "가지다" 또는 "~만을 포함하다"와 같은 것을 의미하는 것으로 의도된다. 그러므로, 식 Chem. 3의 두 개의 엘레먼트_2를 "통합하는" 링커는 그것의 구조에서 이들 엘레먼트 중 2개만을 가진다.

[0100]

링커 엘레먼트의 다양한 특정 조합은 하기 "특정 구체예"라는 제목의 섹션에서 더 상세히 기술된다. 본원에서 엘레먼트가 표시되는 서열은 일반적으로 N-말단에서 C-말단까지이다.

[0101]

특정 구체예에서, 두 개의 알부민 결합 모이어티 (즉 두 개의 측쇄)는 유사하거나, 바람직하게는 실질적으로 동일하거나, 가장 바람직하게는, 동일하다.

[0102]

또 다른 특정 구체예에서, 제1 및 제2 연장 모이어티는 유사하거나, 바람직하게는 실질적으로 동일하거나, 가장 바람직하게는, 동일하다.

[0103]

또 다른 추가의 특정 구체예에서, 제1 및 제2 링커는 유사하거나, 바람직하게는 실질적으로 동일하거나, 가장 바람직하게는, 동일하다.

[0104]

용어 "실질적으로 동일한"은 하나 또는 그 이상의 에스터 및/또는 아미드의 형성; 바람직하게 하나 또는 그 이상의 메틸 에스터, 및 순수 아미드의 형성; 더 바람직하게 둘 이하의 메틸 에스터, 및/또는 순수 아미드의 형성; 또는 가장 바람직하게는 하나 이하의 메틸 에스터, 및/또는 순수 아미드의 형성으로 인한 동일성과의 차이를 포함한다.

[0105]

알부민 결합 모이어티, 연장 모이어티, 및 링커와 같은 화합물의 맥락에서, 유사성 및/또는 동일성은 해당 기술 분야에 공지되어 있는 어떠한 적합한 컴퓨터 프로그램 및/또는 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0106]

예를 들어, 두 개의 연장 모이어티, 두 개의 링커, 및/또는 두 개의 전체 측쇄의 유사성은 문자 지문을 사용하여 적합하게 결정될 수 있다. 지문은 화학 구조를 나타내는 수학적인 방법이다 (예를 들어 Chemoinformatics: A textbook, Johann Gasteiger and Thomas Engel (Eds), Wiley-VCH Verlag, 2003 참조).

[0107]

적합한 지문의 예는, 제한 없이, UNITY 지문, MDL 지문, 및/또는 ECFP 지문, 예를 들어 ECFP_6 지문 (연장된-연

결성 지문에 대한 ECFP 표준)을 포함한다.

[0108] 특정 구체예에서, 두 개의 연장 모이어티, 두 개의 링커, 및/또는 두 개의 전체 측쇄는 a) ECFP_6 지문; b) UNITY 지문; 및/또는 c) MDL 지문으로 표시된다.

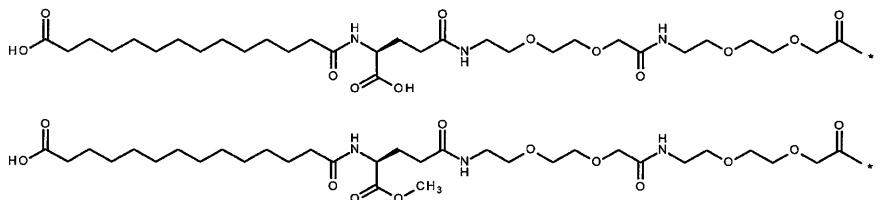
[0109] 타니모토(Tanimoto) 계수는 a), b) 또는 c) 중 어느 것이 사용되든지 바람직하게 두 개의 지문의 유사성을 계산하기 위해 사용된다.

[0110] 특정 구체예에서, a), b) 또는 c) 중 어느 것이 사용되든지 두 개의 연장 모이어티, 두 개의 링커, 및/또는 두 개의 전체 측쇄는 각각 적어도 0.5 (50%); 바람직하게 적어도 0.6 (60%); 더 바람직하게 적어도 0.7 (70%), 또는 적어도 0.8 (80%); 더욱 더 바람직하게 적어도 0.9 (90%); 또는 가장 바람직하게 적어도 0.99 (99%)의 유사성, 예를 들어 1.0 (100%)의 유사성을 가진다.

[0111] UNITY 지문은 프로그램 SYBYL (Tripos, 1699 South Hanley Road, St. Louis, MO 63144-2319 USA로부터 이용 가능함)을 사용하여 계산될 수 있다. ECFP_6 및 MDL 지문은 프로그램 Pipeline Pilot (Accelrys Inc., 10188 Telesis Court, Suite 100, San Diego, CA 92121, USA로부터 이용 가능함)을 사용하여 계산될 수 있다.

[0112] 보다 상세한 설명을 위해서는, 예를 들어 J. Chem. Inf. Model. 2008, 48, 542-549; J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2004, 44, 170-178; J. Med. Chem. 2004, 47, 2743-2749; J. Chem. Inf. Model. 2010, 50, 742-754; 뿐만 아니라 SciTegic Pipeline Pilot Chemistry Collection: Basic Chemistry User Guide, March 2008, SciTegic Pipeline Pilot Data Modeling Collection, 2008 – 둘 다 Accelrys Software Inc., San Diego, US의 것, 및 가이드 http://www.tripos.com/tripos_resources/fileroot/pdfs/Unity_111408.pdf, 및 http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL_072505.pdf를 참조한다.

[0113] 유사성 계산의 예는 하기 삽입되어 있는데, 여기에서 공지된 GLP-1 유도체의 공지된 전체 측쇄가 이것의 메틸 에스터와 비교되었다:



[0114]

[0115] a) ECFP_6 지문을 사용하면 유사성은 0.798이고, b) UNITY 지문을 사용하면 유사성은 0.957이며, MDL 지문을 사용하면 유사성은 0.905이다.

[0116] 두 개의 동일한 측쇄 (알부민 결합 모이어티)의 경우에 유도체는 대칭적인 것으로 지정될 수 있다.

[0117] 특정 구체예에서, 유사성 계수는 적어도 0.80, 바람직하게 적어도 0.85, 더 바람직하게 적어도 0.90, 더욱 더 바람직하게 적어도 0.95 또는 가장 바람직하게 적어도 0.99이다.

[0118] 발명의 유도체는 결합된 원자들의 동일한 문자식 및 서열을 갖지만, 공간에서 그 원자들의 삼차원 배향만이 다른, 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 예시된 본 발명의 유도체들의 입체이성질체는 표준 명명법을 사용하여 실험 색션에서, 명칭뿐 아니라 구조로도 표시된다. 달리 진술되지 않는 한 본 발명은 청구된 유도체의 모든 입체이성질체 형태에 관련된다.

[0119] 본 발명의 GLP-1 유도체의 혈장 내 농도는 어떠한 적합한 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어 LC-MS (액체 크로마토그래피 질량 분광법)가 사용될 수 있거나, 또는 RIA (Radio Immuno Assay; 방사성 면역 검정), ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; 효소-결합 면역 흡착 검정) 및 LOCI (Luminescence Oxygen Channeling Immunoassay; 발광 산소 채널링 면역분석)와 같은 면역검정이 사용될 수 있다. 적합한 RIA 및 ELISA에 대한 일반적인 프로토콜은 예를 들어 WO 2009/030738, 페이지 116-118에서 발견된다. 바람직한 검정은 LOCI 분석인데, LOCI는 발광 산소 채널링 면역검정을 말하며, 이것은 Journal of Biomolecular Screening 2007, vol. 12, p. 240-247에서 Poulsen과 Jensen에 의한 인슐린 결정에 대해 일반적으로 기술된 것이다. 공여체 비드는 스트렙트아비딘으로 코팅되는 한편, 수용체 비드는 웨티드의 중간-C-말단 에피토프를 인식하는 단클론성 항체와 포합되었다. N-말단에 특이적인 다른 단클론성 항체는 비오티닐화되었다. 세 가지 반응물은 분석물과 조합되었고 2-부위 면역-복합체를 형성하였다. 복합체의 조명은 공여체 비드로부터 단일 산소 원자들을 방출

시켰으며, 이것들은 수용체 비트 안으로 들어가 화학발광을 촉발시키며하여 이것은 Envision 플레이트 판독기에 서 측정되었다. 빛의 양은 화합물의 농도에 비례하였다.

[0120] 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드 또는 에스터

본 발명의 유도체, 유사체, 및 중간 생성물은 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터의 형태로 존재 할 수 있다.

염은 예를 들어 염기와 산 사이의 화학적 반응, 예를 들어 $2\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 에 의해 형성된다.

염은 염기성 염, 산성 염일 수 있거나, 또는 둘 다 아닐 수 있다 (즉 중성 염). 염기성 염은 물에서 하이드록사 이드 이온을 생성하고 산성 염은 하이드로늄 이온을 생성한다.

본 발명의 유도체들의 염은 각각 음이온 기들 또는 양이온 기들 사이에서 첨가된 양이온 또는 음이온으로 형성 될 수 있다. 이를 기는 본 발명의 유도체들의 웨პ티드 모이어티 및/또는 측쇄에 위치할 수 있다.

본 발명의 유도체들의 음이온 기의 비-제한적 예는 존재하는 경우 측쇄, 뿐만 아니라 웨პ티드 모이어티에서 유리 카르복실기를 포함한다. 웨პ티드 모이어티는 보통 C-말단에서 유리 카르복실산 기를 포함하고, 그것은 또한 Asp 및 Glu와 같은 내부 산 아미노산 잔기에서 유리 카르복실기를 포함할 수 있다.

웨პ티드 모이어티의 양이온 기의 비-제한적 예는, 존재한다면, N-말단에서 유리 아미노기, 뿐만 아니라 His, Arg 및 Lys와 같은 내부 염기성 아미노산 잔기들의 어떠한 유리 아미노기도 포함한다.

특정 구체예에서 본 발명의 유도체들 및 유사체들은 염기성 염이다. 염은 예를 들어 웨პ티드 모이어티의 음이온 기들과 첨가된 나트륨 또는 칼륨 양이온들 사이에서 형성될 수 있다.

본 발명의 유도체들의 에스터는 예를 들어 알코올 또는 페놀과 유리 카르복실산기의 반응에 의해 형성될 수 있 으며, 이것은 알콕시기 또는 아릴옥시기에 의한 적어도 하나의 하이드록실기의 대체로 이어진다.

에스터 형성은 웨პ티드의 C-말단에서 유리 카르복실기, 및/또는 측쇄에서는 어떠한 유리 카르복실기도 포함할 수 있다.

본 발명의 유도체들의 아미드는 예를 들어 아민 또는 치환된 아민과 유리 카르복실산기의 반응에 의해 또는 카르복실산과 유리 또는 치환된 아미노기의 반응에 의해 형성될 수 있다.

아미드 형성은 웨პ티드의 C-말단에서 유리 카르복실기, 측쇄에서는 어떠한 유리 카르복실기, 웨პ티드의 N-말단에 서 유리 아미노기 및/또는 웨პ티드 및/또는 측쇄의 웨პ티드에서는 웨პ티드의 어떠한 유리 또는 치환된 아미노기를 포함할 수 있다.

특정 구체예에서, 웨პ티드 또는 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재한다. 또 다른 특정 구체예에서, 유도체는 약학적으로 허용 가능한 아미드의 형태로 존재하며, 바람직하게는 웨პ티드의 C-말단에서 아미드기 를 가진다. 또 다른 특정 구체예에서, 웨პ티드 또는 유도체는 약학적으로 허용 가능한 에스터의 형태로 존재한다.

[0133] 기능적 특성들

특정 구체예에서 본 발명의 유도체들은 시험관 내 및 생체 내에서 매우 긴 반감기와 동시에 매우 양호한 효능을 가지는데, 이은 본 발명의 유도체들이 한 달에 1회 투여에 잠재적으로 적합하게 만든다.

따라서, 제1 기능적 양태에서, 본 발명의 유도체는 양호한 효능을 가진다. 또한, 또는 대안으로, 제2 양태에서, 그것들은 예를 들어 고농도의 알부민에서 GLP-1 수용체에 매우 잘 결합한다. 바람직하게 그것들은 수용체를 활성화시키는 능력과 조합하여, GLP-1 수용체에 강하게 결합하는 능력에 의해 반영된 바와 같이, 강력한 GLP 수용체 아고니스트이다. 또한, 또는 대안으로, 제3 기능적 양태에서, 그것들은 약물동력학적 특성을 개선하였다.

[0136] 생물학적 활성 - 시험관 내 효능

제1 기능적 양태에 따르면, 본 발명의 유도체, 뿐만 아니라 구성성 GLP-1 유사 웨პ티드 자체는 생물학적으로 활성이거나, 또는 강력하다.

특정 구체예에서, 효능 및/또는 활성은 시험관 내 효능, 즉 기능적 GLP-1 수용체 검정에서의 성능, 더 구체적으로는 인간 GLP-1 수용체를 활성화시키는 능력을 말한다.

[0139] 시험관 내 효능은 예를 들어 인간 GLP-1 수용체를 발현하는 막을 함유하는 배지에서, 및/또는 인간 GLP-1 수용체를 발현하는 전체 세포로의 검정에서 결정될 수 있다.

[0140] 예를 들어, 인간 GLP-1 수용체의 반응은 리포터 유전자 검정으로, 예를 들어 인간 GLP-1 수용체를 발현하고, 프로모터에 커플링된 cAMP 반응 요소 (CRE)에 대한 DNA 및 반딧불이 루시퍼라제 (CRE 루시퍼라제)에 대한 유전자를 함유하는, 안정하게 트랜스펙션된 BHK 세포주에서 측정될 수 있다. cAMP가 GLP-1 수용체의 활성화의 결과로서 생성될 때 이것은 로차례 루시퍼라제가 발현되는 결과를 초래한다. 루시퍼라제는 루시페린을 첨가함으로써 결정될 수 있는데, 루시페린은 효소에 의해 옥시루시페린으로 전환되어 생체 발광을 생성하며, 이것이 측정되어 시험관 내 효능의 척도가 된다. 이러한 검정의 한 비-제한적 예는 실시예 29에서 기술된다.

[0141] 용어 반최대 유효 농도 (EC_{50})는 일반적으로 용량 반응 곡선을 참조하여, 기저선과 최대치 사이의 중간에서 반응을 유도하는 농도를 말한다. EC_{50} 은 화합물의 효능의 척도로서 사용되며 그것의 최대 효과의 50%가 관찰되는 농도를 나타낸다.

[0142] 본 발명의 유도체의 시험관 내 효능은 상기 기술된 바와 같이 결정될 수 있고, 의문의 유도체의 EC_{50} 이 결정된다. EC_{50} 값이 낮을수록, 효능은 더 좋다.

[0143] 특정 구체예에서, 본 발명의 유도체는 매우 긴 반감기를 가지고 있다는 사실에도 불구하고 매우 강력하다. 특정 구체예에서, 본 발명의 유도체는 400 pM 이하의 EC_{50} 에 해당하는, 실시예 29의 방법을 사용하여 결정된 시험관 내 효능을 가진다.

생물학적 활성 - 생체 내 약리학

[0145] 또 다른 특정 구체예에서 본 발명의 유도체뿐 아니라 구성성 GLP-1 유사 웨티드는 그 자체로서 생체 내에서 강력한데, 이것은 해당 기술분야에서 공지된 바와 같이 어떠한 적합한 동물 모델, 뿐만 아니라 임상 실험에서도 결정될 수 있다.

[0146] 당뇨병 db/db 마우스는 적합한 동물 모델의 한 예이고, 혈당 및/또는 체중 강하 효과는 예를 들어 실시예 32에서 기술된 바와 같이 이러한 마우스 생체 내에서 결정될 수도 있다. 특정 구체예에서 본 발명의 유도체는 db/db 마우스에서 적어도 최대 96 시간 동안 혈당 및 체중을 강하시킬 수 있다.

[0147] LYD 돼지는 적합한 동물 모델의 또 다른 예이고, 음식물 섭취의 감소는 예를 들어 실시예 33에서 기술된 바와 같이 이러한 돼지 생체 내에서 PD 연구에서 결정될 수 있다.

[0148] 특정 구체예에서 본 발명의 유도체는 생체 내에서 및 장시간에 걸쳐 매우 강력하며, 이것은 실험 파트에서 발견되고 "특정 구체예"라는 제목의 섹션에서 또한 언급된 결과에 의해 증명된다.

생물학적 활성 - 시험관 내 수용체 결합

[0150] 제2 기능적 양태에 따르면, 본 발명의 유도체, 뿐만 아니라 구성성 GLP-1 유사 웨티드는 그 자체로서 예를 들어 고농도의 알부민에서 GLP-1 수용체에 매우 잘 결합한다. 이는 실시예 30에서 기술된 바와 같이 결정될 수 있다.

[0151] 일반적으로, 낮은 알부민 농도에서 GLP-1 수용체로의 결합은 가능한 양호해야 하며, 낮은 IC_{50} 값에 해당한다.

[0152] 높은 알부민 농도에서 IC_{50} 값은 GLP-1 수용체에 유도체의 결합에 대한 혈청 알부민의 영향을 반영한다. 공지된 바와 같이, GLP-1 유도체는 혈청 알부민에 결합할 수 있고 이러한 경우라면 고혈청 알부민에서 IC_{50} 값은 저알부민에서의 IC_{50} 값보다 더 높을 것이다. 고혈청 알부민에서 증가된 IC_{50} 값은 GLP-1 수용체로의 결합과 경쟁하는 혈청 알부민 결합에 의해 유발된 GLP-1 수용체로의 감소된 결합을 나타낸다.

[0153] 특정 구체예에서, 본 발명의 유도체는 낮은 알부민 농도에서 GLP-1 수용체에 매우 잘 결합하지만, 그것들은 또한 높은 알부민 농도에서도 매우 잘 결합한다.

[0154] 예로서, 특정 구체예에서, 저농도의 HSA (저알부민)의 존재 하에 본 발명의 유도체의 GLP-1 수용체 결합 친화도 (IC_{50})는 5.0 nM 이하이다.

약물동력학적 프로필

[0155] 제3 기능적 양태에 따르면, 본 발명의 유도체는 증가된 말단 반감기, 및/또는 감소된 클리어런스 (clearance)와

같이 개선된 약물동력학적 특성을 가진다.

[0157] 말단 반감기의 증가 및/또는 클리어런스의 감소는 문제의 화합물이 신체로부터 더 느리게 제거되는 것을 의미한다. 본 발명의 유도체에 대하여 이는 연장된 기간의 약리학적 효과를 수반한다.

[0158] 본 발명의 유도체의 약물동력학적 특성은 약물동력학 (PK) 연구에서 생체 내에서 적합하게 결정될 수 있다. 이러한 연구들은 시간 경과에 따라, 어떻게 약학적 화합물이 신체에서 흡수되고, 분배되고 제거되는지, 그리고 어떻게 이 과정이 신체에서 화합물 농도에 영향을 미치는지를 평가하기 위해 수행된다.

[0159] 약학적 약물 개발의 발견 및 전임상 단계에서, 마우스, 래트, 원숭이, 개, 또는 돼지와 같은 동물 모델이 이 특성 확인을 수행하기 위해 사용될 수도 있다. 이 모델들 중 어떤 것도 본 발명의 유도체의 약물동력학적 특성을 시험하기 위해 사용될 수 있다.

[0160] 이러한 연구에서, 동물은 전형적으로 1회 용량의 약물이 적절한 제형으로 정맥 내로 (i.v.), 피하로 (s.c.), 또는 경구로 (p.o.) 투여된다. 혈액 샘플은 투여 후 예정된 시점에 채혈되고, 샘플은 적절한 정량 분석으로 약물의 농도에 대하여 분석된다. 이 측정값에 기초하여, 연구의 화합물에 대한 시간-혈장 농도 프로필이 도표화되고 데이터의 소위 비-구획적 약물동력학적 분석이 수행된다.

[0161] 대부분의 화합물에 대하여, 혈장-농도 프로필의 말단 부분은 반-로그식 도표에서 취해질 때 선형일 것이며, 초기 흡수 및 분배 후, 약물이 신체로부터 일정한 분별 속도(constant fractional rate)로 제거되는 것을 반영한다. 속도 (람다 Z 또는 λ_z)는 도표의 말단 부분의 기울기를 뺀 것과 같다. 또한, 이 속도로부터, 말단 반감기가 $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$ 로서 계산될 수 있다 (예를 들어 Johan Gabrielsson and Daniel Weiner: *Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Data Analysis. Concepts & Applications*, 3rd Ed., Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm (2000) 참조).

[0162] 클리어런스는 i.v. 투여 후 결정될 수 있으며 혈장 농도 대 시간 프로필에서 곡선 아래 면적 (AUC)으로 나누어진 용량 (D)으로 정의된다 (Rowland, M and Tozer TN: *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*, 3rd edition, 1995 Williams Wilkins).

[0163] 말단 반감기 및/또는 클리어런스의 추정은 새로운 약물 화합물의 평가에 있어서, 약물 개발시 투여 요법 및 중요한 변수의 평가에 관련된다.

약물동력학적 프로필 - 미니피그에서 생체 내 반감기

[0164] 제3 기능적 양태에 따르면, 본 발명의 유도체는 개선된 약물동력학적 특성을 가진다.

[0165] 특정 구체예에서, 약물동력학적 특성은 예를 들어 본원의 실시예 31에서 기술된 바와 같이, i.v. 투여 후 미니피그에서 생체 내 말단 반감기 ($T_{1/2}$)로서 결정될 수 있다.

[0166] 특정 구체예에서, 본 발명의 유도체는 미니피그에서 우수한 말단 반감기를 가지며 이는 유도체들을 한 달에 1회 투여에 적합하게 만든다. 특정 구체예에서, i.v. 투여 후 미니피그에서 본 발명의 유도체의 말단 반감기는 적어도 90시간이다.

[0167] 본 발명의 유도체의 추가적인 특정 구체예는 실현 섹션 전 "특정 구체예"라는 제목의 섹션에서 기술된다.

생산 과정

[0168] GLP-1(7-37) 및 GLP-1 유사체와 같은 웨티드의 생산은 해당 기술분야에 잘 공지되어 있다.

[0169] 본 발명의 유도체의 GLP-1 유사 웨티드 모이어티 (또는 이것의 단편)는 예를 들어 고전적인 웨티드 합성, 예를 들어, t-Boc 또는 Fmoc 화학법 또는 다른 잘 확립되어 있는 기술들을 사용하는 고체상 웨티드 합성에 의해 생산될 수 있으며, 예를 들어, Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dorwald, "Organic Synthesis on solid Phase", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, and "Fmoc 고체상 웨티드 합성", Edited by W.C. Chan and P.D. White, Oxford University Press, 2000을 참고하면 된다.

[0170] 또한, 또는 대안으로, 그것들은 재조합 방법에 의해, 즉, 적합한 영양 배지에서 웨티드의 발현을 허용하는 조건 하에서 유사체를 암호화하는 DNA 서열을 함유하고 웨티드를 발현할 수 있는 숙주 세포를 배양함으로써 생산될 수 있다. 이들 웨티드의 발현에 적합한 숙주 세포의 비-제한 예는 대장균(*Escherichia coli*), 맥주효모균

(*Saccharomyces cerevisiae*), 뿐만 아니라 포유동물 BHK 또는 CHO 세포주이다.

[0173] 비-천연 아미노산 및/또는 공유 부착된 N-말단 단일- 또는 다이펩티드 모방체를 포함하는 본 발명의 상기 유도체들은 예를 들어 실험 부분에서 기술된 바와 같이 생산될 수 있다. 또는 예를 들어, Hodgson et al: "The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids", Chemical Society Reviews, vol. 33, no. 7 (2004), p. 422-430; 및 "Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues"라는 제목의 WO 2009/083549 A1을 참조한다.

[0174] 발명의 많은 유도체들의 제조 방법의 구체적인 예들은 실험 파트에 포함되어 있다.

약학적 조성물

[0176] 본 발명은 또한 본 발명의 유도체 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 해당 기술분야에서 공지된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0177] 용어 "부형제"는 광범위하게 활성 치료 성분(들) 이외의 어떠한 성분을 말한다. 부형제는 불활성 물질, 비활성 물질, 및/또는 의학적으로 활성이 아닌 물질일 수도 있다.

[0178] 부형제는 다양한 목적으로, 예를 들어, 담체, 비히클, 희석제, 타블렛 보조제로서, 및/또는 활성 물질의 투여, 및/또는 흡수를 개선하기 위해 작용할 수 있다.

[0179] 다양한 부형제로 약학적 활성 성분의 제형은 해당 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (예를 들어 19th edition (1995), 및 어떠한 후기 편집본들)를 참고하면 된다.

[0180] 부형제의 비-제한 예들은 용매, 희석제, 완충제, 보존제, 등장성 조절제, 킬레이트화제, 및 안정화제이다.

[0181] 제형의 예는 액체 제형, 즉 물을 포함하는 수성 제형을 포함한다. 액체 제형은 용액, 또는 혼탁액일 수 있다. 수성 제형은 전형적으로 적어도 50% (w/v) 물, 또는 적어도 60% (w/v), 70% (w/v), 80% (w/v), 또는 심지어 적어도 90% (w/v)의 물을 포함한다.

[0182] 대안으로, 약학적 조성물은 고체 제형, 예를 들어 동결-건조된 또는 분무-건조된 조성물일 수 있으며, 이것은 그대로 또는 의사 또는 환자가 사용 전에 그것에 용매, 및/또는 희석제를 첨가하여 사용될 수 있다.

[0183] 수성 제형의 pH는 pH 3 내지 pH 10, 예를 들어 약 7.0 내지 약 9.5 또는 약 3.0 내지 약 7.0의 어떤 것도 될 수 있다.

[0184] 약학적 조성물은 완충제를 포함할 수 있다. 완충제는 예를 들어, 나트륨 아세테이트, 나트륨 카보네이트, 시트레이트, 글라이실글라이신, 히스티딘, 글라이신, 라이신, 아르기닌, 나트륨 디하이드로겐 포스페이트, 2나트륨 하이드로겐 포스페이트, 나트륨 포스페이트, 및 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄, 바이신, 트리신, 말산, 석시네이트, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 아스파르트산, 및 이것들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0185] 약학 조성물은 완충제를 포함할 수 있다. 완충제는 예를 들어 아세트산 나트륨, 탄산 나트륨, 시트레이트, 글리실글리신, 히스티딘, 글리신, 라이신, 아르기닌, 2수소 나트륨 포스페이트, 수소 2나트륨 포스페이트, 인산 나트륨 및 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄, 바이신, 트라이신, 말산, 석시네이트, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 아스파르트산 및 그것들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0186] 약학 조성물은 보존제를 포함할 수 있다. 보존제는 예를 들어 페놀, o-크레졸, m-크레졸, p-크레졸, 메틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 2-페녹시에탄올, 부틸 p-하이드록시벤조에이트, 2-페닐에탄올, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 및 티오메로살, 브로노풀, 벤조산, 이미드유레아, 클로로헥시딘, 나트륨 데하이드로아세테이트, 클로로크레졸, 에틸 p-하이드록시벤조에이트, 벤제토늄 클로라이드, 클로르페네신 (3p-클로르페녹시프로판-1,2-다이올), 및 이것들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 보존제는 0.1 mg/ml 내지 20 mg/ml의 농도로 존재할 수 있다. 약학 조성물은 등장화제를 포함할 수 있다. 등장화제는 예를 들어 염 (예를 들어 나트륨 클로라이드), 당 또는 당 알콜, 아미노산 (예를 들어 글라이신, 히스티딘, 아르기닌, 라이신, 이소류신, 아스파르트산, 트립토판, 트레오닌), 알디톨 (예를 들어 글리세롤 (글리세린), 1,2-프로판다이올 (프로필렌글리콜), 1,3-프로판다이올, 1,3-부탄다이올) 폴리에틸렌글라이콜 (예를 들어 PEG400), 및 이것들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 예를 들어 프럭토스, 글루코스, 만노스, 소르보스, 자일로스, 말토스, 락토스, 수크로스, 트레할로스, 엑스트란, 풀룰란, 엑스트린, 사이클로엑스트린, 알파 및 베타 HPCD, 가용성 전분, 하이

드록시에틸 전분 및 카르복시메틸셀룰로스-Na를 포함하여, 단당류, 이당류, 또는 다당류, 또는 수용성 글루칸과 같은 어떠한 당도 사용될 수 있다. 당 알콜은 적어도 하나의 -OH 기를 가지는 C4-C8 탄화수소로서 정의되고, 예를 들어, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 갈락티톨, 둘시톨, 자일리톨, 및 아라비톨을 포함한다. 한 구체예에서, 당 알콜 첨가제는 만니톨이다.

[0187] 약학적 조성물은 퀼레이트화제를 포함할 수 있다. 퀼레이트화제는 예를 들어 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA), 시트르산, 및 아스파르트산의 염, 및 이것들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0188] 약학적 조성물은 안정화제를 포함할 수 있다. 안정화제는 예를 들어 하나 또는 그 이상의 산화 억제제, 응집 억제제, 계면활성제, 및/또는 하나 또는 그 이상의 프로테아제 억제제일 수 있다. 이들 다양한 종류의 안정화제의 비-제한 예는 하기에서 개시된다.

[0189] 용어 "응집체 형성"은 올리고머의 형성을 초래하는 폴리펩티드 분자 사이의 물리적 상호작용을 말하며, 그것은 가용성이거나, 또는 용액으로부터 침전되는 크고 가시적인 응집체를 유지할 수 있다. 액체 약학적 조성물의 저장 중에 폴리펩티드에 의한 응집체 형성은 상기 폴리펩티드의 생물학적 활성에 불리하게 영향을 미칠 수 있으며, 약학적 조성물의 치료 효능의 손실을 초래한다. 나아가, 응집체 형성은 주입 시스템을 사용하여 폴리펩티드-함유 약학적 조성물이 투여될 때튜빙(tubing), 막, 또는 펌프의 차단과 같은 다른 문제를 유발할 수도 있다.

[0190] 약학적 조성물은 조성물의 저장 중에 폴리펩티드의 응집체 형성을 감소시키기에 충분한 양의 아미노산 베이스를 포함할 수 있다. 용어 "아미노산 베이스"는 하나 또는 그 이상의 아미노산 (예를 들어 메티오닌, 히스티딘, 이미다졸, 아르기닌, 라이신, 이소류신, 아스파르트산, 트립토판, 트레오닌), 또는 이것들의 유사체를 말한다. 어떠한 아미노산도 그것의 유리 염기 형태로 또는 그것의 염 형태로 존재할 수 있다. 아미노산 베이스의 어떠한 입체이성질체 (즉, L, D, 또는 이것들의 혼합물)가 존재할 수도 있다.

[0191] 메티오닌 (또는 다른 황 함유 아미노산 또는 아미노산 유사체)은 치료제로서 작용하는 폴리펩티드가 메티오닌 잔기의 메티오닌 셀록사이드로의 산화에 민감한 적어도 하나의 메티오닌 잔기를 포함하는 폴리펩티드일 때 메티오닌 잔기의 메티오닌 셀록사이드로의 산화를 억제하기 위해 첨가될 수 있다. 메티오닌의 어떠한 입체이성질체 (L 또는 D) 또는 이것들의 조합이 사용될 수 있다.

[0192] 약학적 조성물은 고분자량 중합체 또는 저분자 화합물로부터 선택된 안정화제를 포함할 수 있다. 안정화제는 예를 들어 폴리에틸렌 글라이콜 (예를 들어 PEG 3350), 폴리비닐 알콜 (PVA), 폴리비닐피롤리돈, 카르복시-/하이드록시셀룰로스 또는 이것들의 유도체 (예를 들어 HPC, HPC-SL, HPC-L 및 HPMC), 사이클로덱스트린, 황-함유 물질, 예를 들어 모노티오클리세롤, 티오클리아이콜산 및 2-메틸티오에탄올, 및 다른 염 (예를 들어 나트륨 클로라이드)으로부터 선택될 수 있다. 약학적 조성물은 추가의 안정화제, 예를 들어 제한되는 것은 아니지만, 메티오닌 및 메티오닌 산화에 대하여 폴리펩티드를 보호하는 EDTA, 및 동결-해동 또는 기계적 전단과 관련된 응집에 대하여 폴리펩티드를 보호하는 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0193] 약학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 용어 "계면활성제"는 수용성 (친수성) 부분, 및 지용성 (소수성) 부분으로 이루어진 어떠한 분자 또는 이온을 말한다. 계면활성제는 예를 들어 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 및/또는 쌍성이온성 계면활성제로부터 선택될 수 있다.

[0194] 약학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 프로테아제 억제제, 예를 들어 EDTA (에틸렌다이아민 테트라아세트산) 및/또는 벤즈아미딘HCl을 포함할 수 있다.

[0195] 약학적 조성물의 추가의, 임의의 성분은 예를 들어 습윤제, 에멀젼화제, 항산화제, 벌크화제, 금속 이온, 유상 비히클, 단백질 (예를 들어, 인간 혈청 알부민, 젤라틴), 및/또는 쌍성이온 (예를 들어, 베타인, 타우린, 아르기닌, 글라이신, 라이신 및 히스티딘과 같은 아미노산)을 포함한다.

[0196] 상기 진술된 바와 같이 본 발명은 또한 본 발명의 유도체 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0197] 특정 구체예에서, 부형제는 포스페이트 완충제 및 등장화제를 포함한다.

[0198] 또 다른 특정 구체예에서, 부형제는 포스페이트 완충제 및 등장성일 때까지 프로필렌 글라이콜을 포함한다.

[0199] 또 다른 특정 구체예에서 본 발명은 (i) 적합한 농도로 본 발명의 GLP-1 유도체 또는 이것들의 약학적으로 허용

가능한 염, 아미드, 또는 에스터, (ii) 8mM 포스페이트 완충제 (예를 들어 1.42 mg/mL 2나트륨 포스페이트 다이하이드레이트), (iii) 등장성일 때까지 프로필렌 글라이콜을 포함하고, 및 (iv) 7.4의 pH를 가지는 s.c. 주사용 1회 용량 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0200] 용어 "적합한 농도"는 약학적으로 적절한 농도를 말하며, 이것은 해당 기술분야에 공지되어 있는 바와 같이 결정될 수 있다.

[0201] 적합한 농도의 비-제한 예는, 1 mL의 조성물에 함유될 때, 하기 언급된 투여된 용량에 해당한다 (즉, 예를 들어 적합한 농도는 조성물의 0.1 mg/mL 내지 100 mg/mL일 수 있다).

[0202] 특정 구체예에서, 적합한 농도는 3 mg/mL이다.

[0203] 또 다른 특정 구체예에서, 적합한 농도는 30 mg/mL이다.

[0204] 또 다른 특정 구체예에서 GLP-1 유도체는 (a) 실시예 1의 화합물, (b) 실시예 2의 화합물, (c) 실시예 3의 화합물, (d) 실시예 5의 화합물, 또는 (a)-(d)의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터이다.

[0205] 또한 추가로, 약학적 조성물은 인슐린 친화성 화합물의 경구용 제형의 기술분야에 공지된 바와 같이, 예를 들어 WO 2008/145728에서 기술된 제형 중 어느 하나 또는 그 이상을 사용하여 제형화될 수 있다.

[0206] 투여된 용량은 0.1 mg - 100 mg의 유도체, 1-100 mg의 유도체, 또는 1-50 mg의 유도체를 함유할 수도 있다.

[0207] 유도체는 약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 유도체는 그것을 필요로 하는 환자에게 여러 부위에서, 예를 들어 피부 또는 점막 부위와 같은 국소 부위에; 동맥, 정맥 또는 심장에서와 같이 흡수를 우회하는 부위에서; 피부에서, 피부 아래로, 근육에서, 또는 복부에서와 같이, 흡수를 수반하는 부위에서 투여될 수 있다.

[0208] 투여 경로는, 예를 들어, 혀; 혀 밑; 볼; 구강 안; 경구; 위로; 장으로; 비강; 폐, 예를 들어, 세기관지, 폐포, 또는 이것들의 조합을 통해; 비경구로, 상피로; 전피로; 경피로; 결막으로; 수뇨관으로; 질로; 직장으로; 및/또는 눈으로 일 수 있다. 조성물은 경구 조성물일 수 있고, 투여 경로는 경구이다.

[0209] 조성물은 여러 투약 형태로, 예를 들어 용액; 혼탁액; 애멸전; 마이크로애멸전; 다중 애멸전; 밸포제; 고약; 폐이스트; 경고제(plaster); 연고; 타블렛; 코팅된 타블렛; 츄잉껌; 린스; 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐; 좌제; 직장용 캡슐; 물약; 젤; 스프레이; 분말; 에어로졸; 흡입제; 안약; 안연고; 안과용 린스; 질 페서리(vaginal pessary); 질 내 고리; 질 연고; 주사액; 제자리 전환액, 예를 들어, 제자리 젤화, 세팅(setting), 침전, 및 제자리 결정화 용액; 주입액으로서; 또는 임플란트(implant)로서 투여될 수 있다.

[0210] 조성물은 타블렛, 임의로 코팅된 것, 캡슐, 또는 츄잉껌일 수도 있다.

[0211] 조성물은 또한 예를 들어 안정성, 생체 이용성, 및/또는 가용성을 개선하기 위해서 약물 담체 또는 약물 전달 시스템에서 화합될 수도 있다. 특정 구체예에서 조성물은 공유 결합에 의한, 소수성, 및/또는 정전기적 상호작용을 통해 이러한 시스템에 부착될 수 있다. 이러한 화합의 목적은 예를 들어 부작용을 감소시키고, 시간 요법을 달성하고, 및/또는 환자의 순응도(compliance)를 증가시키기 위한 것일 수 있다.

[0212] 조성물은 또한 제어된, 지속성, 연장된, 지연된, 및/또는 지효성 약물 전달 시스템의 제형에 사용될 수 있다.

[0213] 비경구 투여는 주사기, 임의로 펜-형 주사기의 수단에 의한, 또는 주입 펌프의 수단에 의한 피하, 근육 내, 복강 내, 또는 정맥 내 주사에 의해 수행될 수 있다.

[0214] 조성물은 용액, 혼탁액, 또는 분말의 형태로 비강으로 투여될 수 있거나; 또는 조성물은 액체 또는 분말 스프레이의 형태로 폐로 투여될 수 있다.

[0215] 경피 투여는 또한, 예를 들어, 바늘 없는 주사에 의한, 이온 영동 패치와 같은 패치로부터의, 또는 경점막 경로, 예를 들어 볼을 통한 추가의 옵션이다.

[0216] 조성물은 안정화된 제형일 수 있다. 용어 "안정화된 제형"은 증가된 물리적 및/또는 화학적 안정성, 바람직하게는 둘 다를 가진 제형을 말한다. 일반적으로, 제형은 유효기한에 도달할 때까지 사용 및 저장 중에 안정해야 한다 (권장된 사용 및 저장 조건에 따라).

[0217] 용어 "물리적 안정성"은 열-기계적 스트레스에 노출, 및/또는 탈안정화 계면 및 표면 (예를 들어 소수성 표면)과의 상호작용의 결과로서 생물학적 비활성 및/또는 불용성 응집체를 형성하는 폴리펩티드의 성향을 말한다. 수성 폴리펩티드 제형의 물리적 안정성은 다양한 기간 동안 상이한 온도에서 기계적/물리적 스트레스 (예를 들어

교반)에 노출 후 육안 검사의 수단에 의해, 및/또는 혼탁도 측정에 의해 평가될 수 있다. 대안으로, 물리적 안정성은 분광법 약제 또는 폴리펩티드의 형태적 상태의 프로브, 예를 들어, 티오플라빈(Thioflavin) T 또는 "소수성 페치" 프로브를 사용하여 평가될 수 있다.

[0218] 용어 "화학적 안정성"은 온전한 폴리펩티드와 비교하여 감소된 생물학적 효능, 및/또는 증가된 면역원성 효과를 잠재적으로 가지고 있는 화학적 분해산물의 형성으로 이어지는, 폴리펩티드 구조의 화학적 (특히 공유 결합) 변화를 말한다. 화학적 안정성은, 예를 들어 SEC-HPLC, 및/또는 RP-HPLC에 의해, 상이한 환경 조건에 노출 후 다양한 시점에서 화학적 분해산물의 양을 측정함으로써 평가될 수 있다.

[0219] 본 발명에 따르는 유도체의 처리는 또한, 예를 들어 항당뇨병제, 항비만제, 식욕 조절제, 항고혈압제, 당뇨병으로부터 초래되거나 이와 관련된 합병증의 치료 및/또는 예방용 약제 및 비만으로부터 초래되거나 이와 관련된 합병증 및 장애의 치료 및/또는 예방용 약제로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 추가의 약리학적 활성 물질과 조합될 수 있다. 이 약리학적 활성 물질의 예는 다음과 같다: 인슐린, 설포닐유레아, 바이구아니드, 메글리티니드, 글루코시다제 억제제, 글루카곤 아고니스트, 글루카곤 길항제, DPP-IV (다이펩티딜 웨პ티다제-IV) 억제제, 글루코오스 신생 합성 및/또는 글리코겐 분해의 자극에 수반된 간 효소들의 억제제, 글루코오스 흡수 조절제, HMG CoA 억제제 (스타틴)로서 지질 대사를 변형시키는 화합물, 예를 들어 항고지혈증제, 위 억제성 폴리펩티드 (GIP 유사체), 음식물 섭취를 저하시키는 화합물, RXR 아고니스트 및 β -세포의 ATP-의존성 칼륨 채널에 작용하는 제제; 콜레스티라민, 콜레스티풀, 클로피브레이트, 젠피브로질, 로바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 프로부콜, 엑스트로티록신, 네테글리니드, 래파글리니드; β -차단제, 예를 들어 알프레놀롤, 아테놀롤, 티몰롤, 편돌롤, 프로프라놀롤 및 메토프롤롤, ACE (안지오텐신 전환 효소) 억제제, 예를 들어 베나제프릴, 카토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 알라트리오프릴, 퀴나프릴 및 라미프릴, 칼슘 채널 차단제, 예를 들어 니페디핀, 펠로디핀, 니카르디핀, 이스라디핀, 니모디핀, 딜티아제 및 베라파밀, 및 α -차단제, 예를 들어 독사조신, 우라피딜, 프라조신 및 테라조신; CART (코카인 암페타민 조절된 전사물) 아고니스트, NPY (뉴로펩티드 Y) 길항제, PYY 아고니스트, Y2 수용체 아고니스트, Y4 수용체 아고니스트, 혼합 Y2/Y4 수용체 아고니스트, MC4 (멜라노코르틴 4) 아고니스트, 오렉신 길항제, TNF (종양 괴사 인자) 아고니스트, CRF (코르티코트로핀 방출 인자) 아고니스트, CRF BP (코르티코트로핀 방출 인자 결합 단백질) 길항제, 우로코르틴 아고니스트, β 3 아고니스트, 옥신토모듈린 및 유사체, MSH (멜라닌 세포-자극 호르몬) 아고니스트, MCH (멜라닌 세포-농축 호르몬) 길항제, CCK (콜레시스토카닌) 아고니스트, 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제, 혼합 세로토닌 및 노르아드레날린 작용 화합물, 5HT (세로토닌) 아고니스트, 봄베신 아고니스트, 섬유아세포 성장 인자 21 (FGF-21), 갈라닌 길항제, 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 화합물, TRH (갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬) 아고니스트, UCP 2 또는 3 (미결합 단백질 2 또는 3) 조절제, 렙틴 아고니스트, DA 아고니스트 (브로모크립틴, 도프렉신), 리파제/아밀라제 억제제, RXR (레티노이드 X 수용체) 조절제, TR β 아고니스트; 히스타민 H3 길항제, 위 억제성 폴리펩티드 아고니스트 또는 길항제 (GIP 유사체), 가스트린 및 가스트린 유사체.

[0220] 본 발명에 따르는 유도체의 처리는 또한 글루코스 수준, 및/또는 지질 항상성에 영향을 미치는 수술, 예를 들어 위 밴딩(gastric banding) 또는 위 바이패스(gastric bypass)와 조합될 수도 있다.

약학적 표지

[0222] 본 발명은 또한 의약으로서 사용을 위한, 본 발명의 유도체에 관한 것이다.

[0223] 특정 구체예에서, 본 발명의 유도체는 다음 의학적 치료를 위해 사용될 수 있다:

[0224] (i) 모든 형태의 당뇨병, 예를 들어 고혈당증, 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소;

[0225] (ii) 당뇨성 질병 진전, 예를 들어 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 예방, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연, 인슐린 저항의 지연 또는 예방, 및/또는 비-인슐린 요구성 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;

[0226] (iii) β -세포 기능의 개선, 예를 들어 β -세포 아폽토시스의 감소, β -세포 기능 및/또는 β -세포 질량의 증가, 및/또는 β -세포에 대한 글루코오스 민감성의 복원;

[0227] (iv) 인지 장애 및/또는 퇴행성 신경장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 및/또는 다발성 경화증의 예방 및/또는 치료;

[0228] (v) 예를 들어 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예를 들어 비만의

예방 및/또는 치료; 항정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 위 공복의 지연; 신체 운동의 증가; 및/또는 비만과의 공존이 환, 예를 들어 골관절염 및/또는 요실금의 예방 및/또는 치료;

[0229] (vi) 당뇨병 합병증, 예를 들어 맥관장애; 말초 신경병증을 포함한 신경병증; 신장병; 및/또는 망막증의 예방 및/또는 치료;

[0230] (vii) 지질 변수들의 개선, 예를 들어 이상지질혈증, 총 혈청 지질의 감소의 예방 및 치료; HDL의 증가; 작고 조밀한 LDL의 저하; VLDL의 저하; 트라이글리세리드의 저하; 콜레스테롤 저하; 인간의 리포단백질 a (Lp(a))의 혈장 수준의 저하; 시험관 내 및/또는 생체에서 아포리포단백질 a (apo(a))의 생성의 억제;

[0231] (viii) 심혈관 질병, 예를 들어 X 증후군, 아데름성 경화증, 심근경색, 관상 심장 질환, 재판류 손상, 뇌졸중, 뇌허혈증, 초기 심장 또는 초기 심혈관 질병, 좌심실 비대증, 관상 동맥 질병, 고혈압, 본태성 고혈압, 급성 고혈압 위기, 심근증, 심부전, 운동 불내성, 급성 및/또는 만성 심부전, 부정맥, 심부정맥, 실신, 협심증, 심장 우회 및/또는 스텐트 재폐색, 간헐성 과행증 (동맥경화성 동맥폐쇄증), 이완기 기능장애, 및/또는 수축기 기능 장애; 및/또는 혈압의 감소, 예를 들어 수축기 혈압의 감소의 예방 및/또는 치료;

[0232] (ix) 위장 질병, 예를 들어 염증성 장 질병, 단기 장 증후군, 또는 크론병 또는 대장염; 소화불량, 및/또는 위 궤양; 및/또는 염증, 예를 들어 건선, 건선성 관절염, 류머티스성 관절염, 및/또는 전신성 홍반성 낭창의 예방 및/또는 치료;

[0233] (x) 위독한 질병의 예방 및/또는 치료, 예를 들어 위독하게 아픈 환자, 위독한 질병 다중-신장병 (CIPNP) 환자 및/또는 잠재적인 CIPNP 환자의 치료; 위독한 질병 또는 CIPNP의 발달의 예방; 환자의 전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 입원 중 균혈증, 폐혈증 및/또는 폐혈성 쇼크로 고통받는 환자의 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는 혈당, 인슐린 균형 및 임의로 급성 질병에 걸린 집중 치료실 환자들의 대사의 안정화;

[0234] (xi) 다낭성 난소 증후군 (PCOS)의 예방 및/또는 치료;

[0235] (xii) 뇌질병, 예를 들어 뇌허혈, 뇌출혈 및/또는 외상성 뇌 손상의 예방 및/또는 치료;

[0236] (xiii) 수면 무호흡증의 예방 및/또는 치료; 및/또는

[0237] (xiv) 남용, 예를 들어 알코올 남용 및/또는 약물 남용의 예방 및/또는 치료.

[0238] 특정 구체예에서 표지는 (i)-(xiv), 예를 들어 표지 (i)-(viii), (x)-(xiii) 및/또는 (xiv)로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 한 가지 방법 또는 다른 방법에서 당뇨병에 관련된다.

[0239] 또 다른 특정 구체예에서, 표지는 (i)-(iii) 및 (v)-(viii)로 이루어지는 군, 예를 들어 표지 (i), (ii) 및/또는 (iii); 또는 표지 (v), 표지 (vi), 표지 (vii) 및/또는 표지 (viii)로부터 선택된다.

[0240] 또 다른 특정 구체예에서, 표지는 (i)이다. 추가의 특정 구체예에서 표지는 (v)이다. 또 다른 추가의 특정 구체 예에서 표지는 (viii)이다.

[0241] 다음의 표지들이 특히 바람직하다: 2형 당뇨병 및/또는 비만.

특정 구체예

[0243] 다음은 본 발명의 특정 구체예이다:

[0244] 1. GLP-1 유사 웨티드의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 다음 식 I의 웨티드를 포함하며:

[0245] 식 I: Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂,

[0246] 상기 식에서,

[0247] Xaa₇은 L-히스티딘, (S)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로페온산, D-히스티딘, 데스아미노-히스티딘, 호모히스티딘, N^a-아세틸-히스티딘, N^a-포르밀-히스티딘, N^a-메틸-히스티딘, 3-페리딜알라닌, 2-페리딜알라닌, 또는 4-페리딜알라닌이고;

- [0248] Xaa₈은 Ala, Gly, Ser, Aib, (1-아미노사이클로프로필) 카르복실산, 또는 (1-아미노사이클로부틸) 카르복실산이며;
- [0249] Xaa₁₂는 Phe 또는 Leu이고;
- [0250] Xaa₁₆은 Val 또는 Leu이며;
- [0251] Xaa₁₈은 Ser, Arg, Lys, Val, 또는 Leu이고;
- [0252] Xaa₁₉는 Tyr 또는 Gln이며;
- [0253] Xaa₂₀은 Leu 또는 Met이고;
- [0254] Xaa₂₂는 Gly 또는 Glu이며;
- [0255] Xaa₂₃은 Gln, Glu, Lys, 또는 Arg이고;
- [0256] Xaa₂₅는 Ala 또는 Val이며;
- [0257] Xaa₂₆은 Arg 또는 Lys이고;
- [0258] Xaa₂₇은 Glu, Lys, 또는 Leu이며;
- [0259] Xaa₃₀은 Ala, Glu, 또는 Arg이고;
- [0260] Xaa₃₁은 Trp, Lys, 또는 His이며;
- [0261] Xaa₃₃은 Val, Lys, 또는 Arg이고;
- [0262] Xaa₃₄은 Lys, Arg, His, Asn, 또는 Gln이며;
- [0263] Xaa₃₅는 Gly 또는 Ala이고;
- [0264] Xaa₃₆은 Arg, Lys, 또는 Gly이며;
- [0265] Xaa₃₇은 Gly 또는 Pro이고;
- [0266] Xaa₃₈은 Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, 또는 Lys이며;
- [0267] Xaa₃₉는 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고;
- [0268] Xaa₄₀은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이며;
- [0269] Xaa₄₁은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고;
- [0270] Xaa₄₂는 Lys이며;
- [0271] 단 Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 적어도 하나는 Lys인데;
- [0272] Xaa₄₂에서 Lys은 제1 K 잔기이고,
- [0273] Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 적어도 하나에서 Lys은 제2 K 잔기이며;
- [0274] 이 유도체는 각각 상기 제1 및 제2 K 잔기에 연결된 제1 및 제2 연장 모이어티를 포함하는데, 제1 및 제2 연장 모이어티는 다음 Chem. 1, Chem. 1a, 및 Chem. 1b:
- [0275] Chem. 1: HOOC-(CH₂)₁₈-CO-*,
- [0276] Chem. 1a: HOOC-(CH₂)₁₇-CO-*, 및

- [0277] Chem. 1b: HOOC-(CH₂)₂₀-CO-*;
- [0278] 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터로부터 선택된다.
- [0279] 2. 구체예 1의 유도체로서, GLP-1 유사 펩티드는 적어도 두 개의 Lys 잔기를 포함한다.
- [0280] 3. 구체예 1 또는 2의 유도체로서, GLP-1 유사 펩티드는 두 개의 Lys 잔기를 포함한다.
- [0281] 4. 구체예 1 내지 3 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 펩티드는 두 개의 Lys 잔기를 가진다.
- [0282] 5. 구체예 1 내지 4 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 펩티드는 단 두 개의 Lys 잔기만을 가진다.
- [0283] 6. 구체예 15의 유도체로서, Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 하나는 Lys이다.
- [0284] 7. 구체예 1 내지 6 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 단 하나만 Lys이다.
- [0285] 8. 구체예 1 내지 7 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₈에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0286] 9. 구체예 1 내지 8 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₃에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0287] 10. 구체예 1 내지 9 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₇에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0288] 11. 구체예 1 내지 10 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₁에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0289] 12. 구체예 1 내지 11 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₆에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0290] 13. 구체예 1 내지 12 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₈에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0291] 14. 구체예 1 내지 4 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₇은 His이다.
- [0292] 15. 구체예 1 내지 14 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₇은 테스아미노-히스티딘이다.
- [0293] 16. 구체예 1 내지 15 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₈은 Aib이다.
- [0294] 17. 구체예 1 내지 16 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₂는 Phe이다.
- [0295] 18. 구체예 1 내지 17 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₆은 Val이다.
- [0296] 19. 구체예 1 내지 18 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₈은 Ser 또는 Lys이다.
- [0297] 20. 구체예 1 내지 19 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₈은 Ser이다.
- [0298] 21. 구체예 1 내지 19 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₈은 Lys이다.
- [0299] 22. 구체예 1 내지 21 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₉는 Tyr이다.
- [0300] 23. 구체예 1 내지 22 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₀은 Leu이다.
- [0301] 24. 구체예 1 내지 23 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₂는 Glu이다.
- [0302] 25. 구체예 1 내지 24 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₃은 Gln 또는 Lys이다.
- [0303] 26. 구체예 1 내지 25 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₃은 Gln이다.
- [0304] 27. 구체예 1 내지 25 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₃은 Lys이다.
- [0305] 28. 구체예 1 내지 27 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₅는 Ala이다.
- [0306] 29. 구체예 1 내지 28 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₆은 Arg이다.

- [0307] 30. 구체예 1 내지 29 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₇은 Glu 또는 Lys이다.
- [0308] 31. 구체예 1 내지 30 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₇은 Glu이다.
- [0309] 32. 구체예 1 내지 30 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₇은 Lys이다.
- [0310] 33. 구체예 1 내지 32 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₀은 Ala이다.
- [0311] 34. 구체예 1 내지 33 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₁은 Trp 또는 Lys이다.
- [0312] 35. 구체예 1 내지 34 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₁은 Lys이다.
- [0313] 36. 구체예 1 내지 34 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₁은 Trp이다.
- [0314] 37. 구체예 1 내지 36 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₃은 Val이다.
- [0315] 38. 구체예 1 내지 37 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₄는 Arg이다.
- [0316] 39. 구체예 1 내지 38 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₅는 Gly이다.
- [0317] 40. 구체예 1 내지 39 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₆은 Arg 또는 Lys이다.
- [0318] 41. 구체예 1 내지 40 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₆은 Arg이다.
- [0319] 42. 구체예 1 내지 40 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₆은 Lys이다.
- [0320] 43. 구체예 1 내지 42 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₇은 Gly이다.
- [0321] 44. 구체예 1 내지 43 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₈은 Gly, Ala, Glu, Pro, 또는 Lys이다.
- [0322] 45. 구체예 1 내지 44 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₈은 Gly이다.
- [0323] 46. 구체예 1 내지 44 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₈은 Ala이다.
- [0324] 47. 구체예 1 내지 44 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₈은 Glu이다.
- [0325] 48. 구체예 1 내지 44 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₈은 Pro이다.
- [0326] 49. 구체예 1 내지 44 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₈은 Lys이다.
- [0327] 50. 구체예 1 내지 49 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₉은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이다.
- [0328] 51. 구체예 1 내지 50 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₉은 Ser이다.
- [0329] 52. 구체예 1 내지 50 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₉은 Gly이다.
- [0330] 53. 구체예 1 내지 50 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₉은 Ala이다.
- [0331] 54. 구체예 1 내지 50 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₉은 Glu이다.
- [0332] 55. 구체예 1 내지 50 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₉은 Pro이다.
- [0333] 56. 구체예 1 내지 55 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₀은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이다.
- [0334] 57. 구체예 1 내지 56 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₀은 Ser이다.
- [0335] 58. 구체예 1 내지 56 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₀은 Gly이다.
- [0336] 59. 구체예 1 내지 56 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₀은 Ala이다.

- [0337] 60. 구체예 1 내지 56 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₀은 Glu이다.
- [0338] 62. 구체예 1 내지 56 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₀은 Pro이다.
- [0339] 63. 구체예 1 내지 62 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₁은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이다.
- [0340] 64. 구체예 1 내지 63 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₁은 Ser이다.
- [0341] 65. 구체예 1 내지 63 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₁은 Gly이다.
- [0342] 66. 구체예 1 내지 63 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₁은 Ala이다.
- [0343] 67. 구체예 1 내지 63 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₁은 Glu이다.
- [0344] 68. 구체예 1 내지 63 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₁은 Pro이다.
- [0345] 69. 구체예 1 내지 68 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 펩티드는 식 I의 펩티드이다.
- [0346] 70. 구체예 1 내지 69 중 어느 것의 유도체로서, 식 I에서 Xaa₇은 L-히스티딘, (S)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로파온산, D-히스티딘, 데스아미노-히스티딘, N^a-아세틸-히스티딘, N^a-포르밀-히스티딘, N^a-메틸-히스티딘이고; Xaa₈은 Ala, Gly, Ser, Aib, (1-아미노사이클로프로필) 카르복실산, 또는 (1-아미노사이클로부틸) 카르복실산이며; Xaa₁₂는 Phe이고; Xaa₁₆은 Val 또는 Leu이며; Xaa₁₈은 Ser, Arg, 또는 Lys이고; Xaa₁₉는 Tyr 또는 Gln이며; Xaa₂₀은 Leu 또는 Met이고; Xaa₂₂는 Gly 또는 Glu이며; Xaa₂₃은 Gln, Glu, Lys, 또는 Arg이고; Xaa₂₅는 Ala 또는 Val이며; Xaa₂₆은 Arg 또는 Lys이고; Xaa₂₇은 Glu, Lys, 또는 Leu이며; Xaa₃₀은 Ala 또는 Glu이고; Xaa₃₁은 Trp, Lys, 또는 His이며; Xaa₃₃은 Val, Lys, 또는 Arg이고; Xaa₃₄는 Lys, Arg, 또는 Asn이며; Xaa₃₅는 Gly이고; Xaa₃₆은 Arg, Lys, 또는 Gly이며; Xaa₃₇은 Gly 또는 Pro이고; Xaa₃₈은 Gly, Ala, Glu, Pro, 또는 Lys이며; Xaa₃₉는 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고; Xaa₄₀은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이며; Xaa₄₁은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고; Xaa₄₂는 Lys이다.
- [0347] 71. 구체예 1 내지 70 중 어느 것의 유도체로서, 식 I에서 Xaa₇은 L-히스티딘, 데스아미노-히스티딘이고, Xaa₈은 Aib이며; Xaa₁₂는 Phe이고; Xaa₁₆은 Val이며; Xaa₁₈은 Ser 또는 Lys이고; Xaa₁₉는 Tyr이며; Xaa₂₀은 Leu이고; Xaa₂₂는 Glu이며; Xaa₂₃은 Gln 또는 Lys이고; Xaa₂₅는 Ala이며; Xaa₂₆은 Arg이고; Xaa₂₇은 Glu 또는 Lys이며; Xaa₃₀은 Ala이고; Xaa₃₁은 Trp 또는 Lys이며; Xaa₃₃은 Val이고; Xaa₃₄는 Arg이며; Xaa₃₅는 Gly이고; Xaa₃₆은 Arg 또는 Lys이며; Xaa₃₇은 Gly이고; Xaa₃₈은 Gly, Ala, Glu, Pro, 또는 Lys이며; Xaa₃₉는 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고; Xaa₄₀은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고; Xaa₄₁은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이며; Xaa₄₂는 Lys이다.
- [0348] 72. 구체예 1 내지 71 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 펩티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 12개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0349] 73. 구체예 1 내지 72 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 펩티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 11개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0350] 74. 구체예 1 내지 73 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 펩티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 10개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0351] 75. 구체예 1 내지 74 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 펩티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 9개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0352] 76. 구체예 1 내지 75 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 펩티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 8개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0353] 77. 구체예 1 내지 76 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 펩티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과

비교하여, 최대 7개의 아미노산 변화를 가진다.

[0354] 78. 구체예 1 내지 77 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 6개의 아미노산 변화를 가진다.

[0355] 79. 구체예 1 내지 78 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 5개의 아미노산 변화를 가진다.

[0356] 80. 구체예 1 내지 79 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최소 5개의 아미노산 변화를 가진다.

[0357] 81. 구체예 1 내지 80 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최소 6개의 아미노산 변화를 가진다.

[0358] 82. 구체예 1 내지 81 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최소 7개의 아미노산 변화를 가진다.

[0359] 83. 구체예 1 내지 82 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최소 8개의 아미노산 변화를 가진다.

[0360] 84. 구체예 1 내지 83 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최소 9개의 아미노산 변화를 가진다.

[0361] 85. 구체예 1 내지 84 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최소 10개의 아미노산 변화를 가진다.

[0362] 86. 구체예 1 내지 85 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 5개의 아미노산 변화를 가진다.

[0363] 87. 구체예 1 내지 85 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 6개의 아미노산 변화를 가진다.

[0364] 88. 구체예 1 내지 85 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 7개의 아미노산 변화를 가진다.

[0365] 89. 구체예 1 내지 85 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 8개의 아미노산 변화를 가진다.

[0366] 90. 구체예 1 내지 85 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 9개의 아미노산 변화를 가진다.

[0367] 91. 구체예 1 내지 85 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 10개의 아미노산 변화를 가진다.

[0368] 92. 구체예 1 내지 91 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1)의 다음 유사체로부터 선택된다: i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 2); ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 3); iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 4); iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 5); v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 6); vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 7); vii) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 8); viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38A, 39E, 40S, 41P, 42K) (SEQ ID NO: 9); ix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38E, 39G, 40P, 41A, 42K) (SEQ ID NO: 10); x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38P, 39A, 40S, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 11); xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39P, 40E, 41G, 42K) (SEQ ID NO: 12); xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40A, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 13); 및 xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40P, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 14).

[0369] 93 구체예 1 내지 92 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각은 Chem. 1이다.

[0370] 94. 구체예 1 내지 92 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각은 Chem. 1a이다.

[0371] 95. 구체예 1 내지 92 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각은 Chem. 1b이다.

[0372] 96. 구체예 1 내지 95 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각은, 임의로 각각 제1 및 제2 링커를 통해, 각각 제1 및 제2 K 잔기에 부착된다.

[0373] 97. 구체예 96의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각은 각각 제1 및 제2 링커를 통해 각각 제1 및 제2 K 잔기에 부착된다.

[0374] 98. 구체예 96 또는 97의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 *-NH 또는 *-N 기, 및 *-CO 기를 통합한다.

[0375] 99. 구체예 96 내지 98 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 다음 식 Chem. 2의 엘레먼트_1을 포함한다:

[0376] Chem. 2:



[0377]

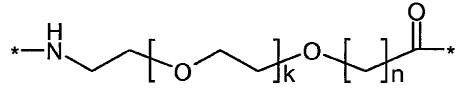
[0378] 100. 구체예 96 내지 99 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 다음 식 Chem. 2의 한 엘레먼트_1을 통합한다.

[0379] 101. 구체예 99 또는 100의 유도체로서, Chem. 2는 gGlu 잔기를 나타낸다.

[0380] 102. 구체예 99 내지 101 중 어느 것의 유도체로서, 엘레먼트_1은 L-gGlu 잔기이다.

[0381] 103. 구체예 96 내지 102 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 다음 식 Chem. 3의 엘레먼트_2를 포함하며:

[0382] Chem. 3:



[0383]

[0384] 상기 식에서

[0385] k는 1 내지 5의 범위의 정수이고, n은 1 내지 5의 범위의 정수이다.

[0386] 104. 구체예 103의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 적어도 하나의 엘레먼트_2를 포함한다.

[0387] 105. 구체예 103 또는 104의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 적어도 두 개의 엘레먼트_2를 포함한다.

[0388] 106. 구체예 103 내지 105 중 적어도 하나의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 두 개의 엘레먼트_2를 포함한다.

[0389] 107. 구체예 103 내지 106 중 적어도 하나의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 두 개의 엘레먼트_2를 통합한다.

[0390] 108. 구체예 103 내지 107 중 적어도 하나의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 네 개의 엘레먼트_2를 포함한다.

[0391] 109. 구체예 103 내지 107 중 적어도 하나의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 네 개의 엘레먼트_2를 통합한다.

[0392] 110. 구체예 103 내지 109 중 적어도 하나의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 다섯 개의 엘레먼트_2를 포함한다.

[0393] 111. 구체예 103 내지 110 중 적어도 하나의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 다섯 개의 엘레먼트_2를 통합한다.

[0394] 112. 구체예 103 내지 111 중 적어도 하나의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 여섯 개의 엘레

먼트_2를 포함한다.

[0395] 113. 구체예 103 내지 112 중 적어도 하나의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 여섯 개의 엘레먼트_2를 통합한다.

[0396] 114. 구체예 103 내지 113 중 적어도 하나의 유도체로서, $k=1$ 이고 $n=1$ 이다.

[0397] 115. 구체예 103 내지 114 중 적어도 하나의 유도체로서, Chem. 3은 OEG를 나타낸다.

[0398] 116. 구체예 103 또는 104의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 하나의 엘레먼트_2를 포함한다.

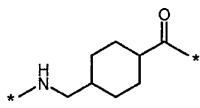
[0399] 117. 구체예 103 또는 104 및 116 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 하나의 엘레먼트_2를 통합한다.

[0400] 118. 구체예 116 또는 117의 유도체로서, $k=3$ 이고 $n=2$ 이다.

[0401] 119. 구체예 116 내지 118 중 어느 것의 유도체로서, Chem. 3은 dPEG4를 나타낸다.

[0402] 120. 구체예 96 내지 119 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 4의 엘레먼트_3을 포함한다.

[0403] Chem. 4:



[0404] 121. 구체예 96 내지 120 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 4의 하나의 엘레먼트_3을 각각 통합한다.

[0405] 122. 구체예 120 또는 121의 유도체로서, Chem. 4는 Trx를 나타낸다.

[0406] 123. 구체예 96 내지 122 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 엘레먼트_4를 포함하며:

[0407] Chem. 5: $*-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}[(\text{CH}_2)_w-\text{NH}_2]-\text{CO}-*$,

[0408] 상기 식에서 q 는 0 내지 5의 범위의 정수이고, w 는 0 내지 5의 범위의 정수이며, 단 w 가 0일 때 q 는 1 내지 5의 범위의 정수이고, q 가 0일 때 w 는 1 내지 5의 범위의 정수이다.

[0409] 124. 구체예 123의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 적어도 하나의 엘레먼트_4를 포함한다.

[0410] 125. 구체예 123 또는 124의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 적어도 두 개의 엘레먼트_4를 포함한다.

[0411] 126. 구체예 123 내지 125 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 두 개의 엘레먼트_4를 포함한다.

[0412] 127. 구체예 123 내지 126 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 두 개의 엘레먼트_4를 통합한다.

[0413] 128. 구체예 123 내지 127 중 어느 것의 유도체로서, q 는 4이고 w 는 0이다.

[0414] 129. 구체예 123 내지 127 중 어느 것의 유도체로서, w 는 4이고 q 는 0이다.

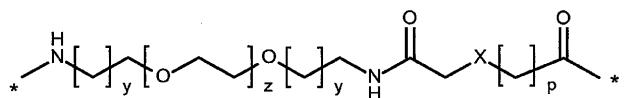
[0415] 130. 구체예 123 내지 129 중 어느 것의 유도체로서, Chem. 5는 eps-Lys 잔기를 나타낸다.

[0416] 131. 구체예 123 내지 130 중 어느 것의 유도체로서, 엘레먼트_4는 L-eps-Lys 잔기이다.

[0417] 132. 구체예 96 내지 131 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 6의 엘레먼트_5를 포함하며:

[0419]

Chem. 6:



[0420]

[0421]

상기 식에서 y 는 1 또는 2이고, z 는 1 또는 2이고, p 는 0 또는 1이고, X 는 탄소 원자 또는 산소 원자를 지정한다.

[0422]

133. 구체예 132의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 6의 하나의 엘레먼트_5를 통합한다.

[0423]

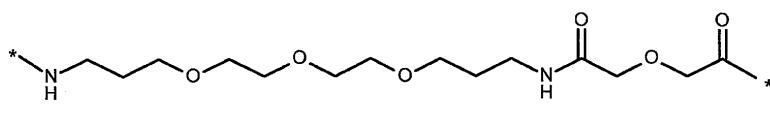
134. 구체예 132 또는 133의 유도체로서, y 는 2이고, z 는 2이며, p 는 1이고, X 는 산소 원자를 나타낸다.

[0424]

135. 구체예 134의 유도체로서, Chem. 6은 TotaGlyc 잔기 또는 식 Chem. 7을 나타낸다.

[0425]

Chem. 7:



[0426]

[0427]

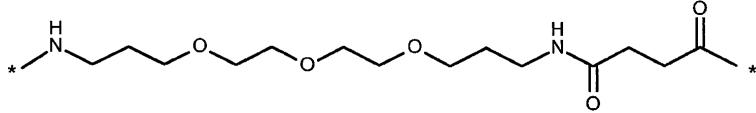
136. 구체예 132 또는 133의 유도체로서, y 는 2이고, z 는 2이며, p 는 0이고, X 는 탄소 원자를 나타낸다.

[0428]

137. 구체예 136의 유도체로서, Chem. 6은 식 Chem. 8의 TtdSuc 잔기를 나타낸다.

[0429]

Chem. 8:



[0430]

[0431]

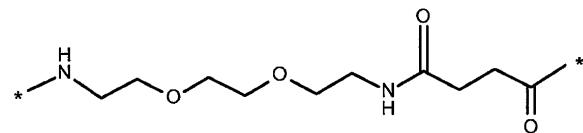
138. 구체예 132 또는 133의 유도체로서, y 는 1이고, z 는 1이며, p 는 0이고, X 는 탄소 원자를 나타낸다.

[0432]

139. 구체예 138의 유도체로서, Chem. 6은 식 Chem. 9의 DooaSuc 잔기를 나타낸다.

[0433]

Chem. 9:



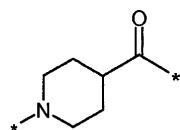
[0434]

[0435]

140. 구체예 96 내지 139 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 10의 엘레먼트_6을 포함한다.

[0436]

Chem. 10:



[0437]

[0438]

141. 구체예 96 내지 140 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 10의 하나의 엘레먼트_6을 통합한다.

[0439]

142. 구체예 140 또는 141의 유도체로서, Chem. 10은 Inp 잔기를 나타낸다.

[0440]

144. 구체예 1 내지 142 중 어느 것의 유도체로서, 링커 엘레먼트들, 엘레먼트_1, 엘레먼트_2, 엘레먼트_3, 엘

레먼트_4, 엘레먼트_5, 및 엘레먼트_6 중 적어도 하나를 포함한다.

[0441] 145. 구체예 144의 유도체로서, 각각의 링커 엘레먼트는 구체예 99 내지 142 중 어느 하나에서 정의된다.

[0442] 146. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 4의 하나의 엘레먼트_3, 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1, 및 식 Chem. 3의 두 개의 엘레먼트_2로 이루어지며, $k=1$ 이고 $n=1$ 이며, 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0443] 147. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 4의 하나의 엘레먼트_3, 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1, 및 식 Chem. 3의 네 개의 엘레먼트_2로 이루어지며, $k=1$ 이고 $n=1$ 이며, 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0444] 148. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 4의 하나의 엘레먼트_3, 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1, 및 식 Chem. 3의 여섯 개의 엘레먼트_2로 이루어지며, $k=1$ 이고 $n=1$ 이며, 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0445] 149. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 4의 하나의 엘레먼트_3, 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1, 및 식 Chem. 3의 하나의 엘레먼트_2로 이루어지며, $k=3$ 이고 $n=2$ 이며, 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0446] 150. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 4의 하나의 엘레먼트_3, 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1, 및 식 Chem. 5의 두 개의 엘레먼트_4로 이루어지며, $q=4$ 이고 $w=0$ 이며 (또는 $w=4$ 이고 $q=0$ 이며), 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0447] 151. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 4의 하나의 엘레먼트_3, 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1, 및 식 Chem. 9의 하나의 엘레먼트_5로 이루어지며, 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0448] 152. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1 및 식 Chem. 5의 두 개의 엘레먼트_4로 이루어지며, $q=4$ 이고 $w=0$ 이며 (또는 $w=4$ 이고 $q=0$ 이며), 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0449] 153. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1 및 식 Chem. 3의 네 개의 엘레먼트_2로 이루어지며, $k=1$ 이고 $n=1$ 이며, 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0450] 154. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1 및 식 Chem. 7의 하나의 엘레먼트_5로 이루어지며, 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0451] 155. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 두 개의 엘레먼트_4 및 식 Chem. 3의 네 개의 엘레먼트_2로 이루어지며, $k=1$ 이고 $n=1$ 이며, 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0452] 156. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 두 개의 엘레먼트_4 및 식 Chem. 3의 다섯 개의 엘레먼트_2로 이루어지며, $k=1$ 이고 $n=1$ 이며, 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0453] 157. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 두 개의 엘레먼트_4 및 식 Chem. 3의 여섯 개의 엘레먼트_2로 이루어지며, $k=1$ 이고 $n=1$ 이며, 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0454] 158. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 10의 하나의 엘레먼트_6, 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1, 및 식 Chem. 8의 하나의 엘레먼트_5로 이루어지며, 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.

[0455] 159. 구체예 1 내지 158 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각의 CO-* 기, 예를 들어 Chem. 1, Chem. 1a, 또는 Chem. 1b는 임의로 각각 제1 및 제2 링커를 통해, 각각 제1 및 제2 K 잔기의 앱실론 아미노 기에 부착된다.

[0456] 160. 구체예 1 내지 159 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각의 CO-* 기, 예를 들어 Chem.

1, Chem. 1a, 또는 Chem. 1b는 각각 제1 및 제2 링커를 통해, 각각 제1 및 제2 K-잔기의 앱실론 아미노기에 부착된다.

[0457] 161. 구체예 1 내지 160 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각은 임의로 각각 제1 및 제2 링커를 통해, 아미드 결합의 형성 하에 각각 제1 및 제2 K-잔기의 앱실론 아미노기에 부착되며, 이것은 아미드 결합을 통해 제1 및 제2 연장 모이어티 뿐만 아니라 제1 및 제2 K-잔기에 연결된다.

[0458] 162. 구체예 1 내지 161 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각은 각각 제1 및 제2 링커를 통해, 아미드 결합의 형성 하에 각각 제1 및 제2 K-잔기의 앱실론 아미노기에 부착되며, 이것은 아미드 결합을 통해 제1 및 제2 연장 모이어티 뿐만 아니라 제1 및 제2 K-잔기에 연결된다.

[0459] 163. 구체예 1 내지 162 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각의 CO-* 기는 각각 제1 및 제2 링커의 *-NH 또는 *-N 기에 부착되고, 제1 및 제2 링커 각각의 *-CO 기는 각각 제1 및 제2 K-잔기의 앱실론 아미노기에 부착된다.

[0460] 164. 구체예 1 내지 163 중 어느 것의 유도체로서, 산 또는 염기성 염의 형태이다.

[0461] 165. 구체예 1 내지 164 중 어느 것의 유도체로서, 산 염의 형태이다.

[0462] 166. 구체예 1 내지 165 중 어느 것의 유도체로서, 아세테이트 염의 형태이다.

[0463] 167. 구체예 1 내지 163 중 어느 것의 유도체로서, 염기성 염의 형태이다.

[0464] 168. 구체예 1 내지 167 중 어느 것의 유도체로서, 나트륨 또는 칼륨 염의 형태이다.

[0465] 169. 구체예 1 내지 168 중 어느 것의 유도체로서, 나트륨 염의 형태이다.

[0466] 170. 구체예 1 내지 169 중 어느 것의 유도체로서, 칼륨 염의 형태이다.

[0467] 171. 구체예 1 내지 170 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 수용체 아고니스트이다.

[0468] 172. 구체예 1 내지 171 중 어느 것의 유도체로서, 전체 GLP-1 수용체 아고니스트이다.

[0469] 173. 구체예 1 내지 172 중 어느 것의 유도체로서, 시험관 내에서 생물학적으로 활성이다.

[0470] 174. 구체예 1 내지 173 중 어느 것의 유도체로서, 시험관 내에서 강력하다.

[0471] 175. 구체예 1 내지 174 중 어느 것의 유도체로서, 인간 GLP-1 수용체를 활성화시킬 수 있다.

[0472] 176. 구체예 1 내지 175 중 어느 것의 유도체로서, 인간 GLP-1 수용체를 발현하는 전체 세포로의 검정에서 인간 GLP-1 수용체를 활성화시킬 수 있으며, 검정은 HSA의 부재 하에 (0% HSA), 및/또는 HSA의 존재 하에 (1% HSA), 바람직하게는 HSA의 부재 하에 수행된다.

[0473] 177. 구체예 1 내지 176 중 어느 것의 유도체로서, 인간 GLP-1 수용체의 반응은 리포터 유전자 검정, 예를 들어 실시예 29의 검정에서 측정된다.

[0474] 178. 구체예 1 내지 177 중 어느 것의 유도체로서, 시험관 내 생물학적 활성, 또는 효능은 근본적으로 실시예 29에서 기술된 바와 같이 결정된다.

[0475] 179. 구체예 1 내지 178 중 어느 것의 유도체로서, 400 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.

[0476] 180. 구체예 1 내지 179 중 어느 것의 유도체로서, 300 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.

[0477] 181. 구체예 1 내지 180 중 어느 것의 유도체로서, 100 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.

[0478] 182. 구체예 1 내지 181 중 어느 것의 유도체로서, 75 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.

[0479] 183. 구체예 1 내지 182 중 어느 것의 유도체로서, 55 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.

[0480] 184. 구체예 1 내지 183 중 어느 것의 유도체로서, 40 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.

[0481] 185. 구체예 1 내지 184 중 어느 것의 유도체로서, 25 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.

- [0482] 186. 구체예 1 내지 183 중 어느 것의 유도체로서, 15 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.
- [0483] 187. 구체예 1 내지 183 중 어느 것의 유도체로서, 10 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.
- [0484] 188. 구체예 179 내지 187 중 어느 것의 유도체로서, EC₅₀은 근본적으로 실시예 29에서 기술된 바와 같이 결정된다.
- [0485] 189. 구체예 1 내지 188 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 50배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0486] 190. 구체예 1 내지 189 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 40배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0487] 191. 구체예 1 내지 190 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 30배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0488] 192. 구체예 1 내지 191 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 20배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0489] 193. 구체예 1 내지 192 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 8배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0490] 194. 구체예 1 내지 193 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 5배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0491] 195. 구체예 1 내지 194 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 3.5배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0492] 196. 구체예 1 내지 195 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 2배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0493] 197. 구체예 189 내지 196 중 어느 것의 유도체로서, EC₅₀은 근본적으로 실시예 29에서 기술된 바와 같이 결정된다.
- [0494] 198. 구체예 1 내지 197 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0495] 199. 구체예 1 내지 198 중 어느 것의 유도체로서, 저농도 (최대 0.001% 최종 검정 농도)의 HSA로 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0496] 200. 구체예 1 내지 199 중 어느 것의 유도체로서, 고농도 (2.0% 최종 검정 농도)의 HSA로 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0497] 201. 구체예 1 내지 200 중 어느 것의 유도체로서, 인간 GLP-1 수용체로의 결합은 경합적 결합 검정, 예를 들어 실시예 30의 검정에서 측정된다.
- [0498] 202. 구체예 1 내지 201 중 어느 것의 유도체로서, 시험관 내에서 인간 GLP-1 수용체로의 결합은 근본적으로 실시예 30에서 기술된 바와 같이 결정된다.
- [0499] 203. 구체예 1 내지 202 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 5.0 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0500] 204. 구체예 1 내지 203 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 4.0 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0501] 205. 구체예 1 내지 204 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 3.0 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.

체에 결합할 수 있다.

[0502] 206. 구체예 1 내지 205 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 2.0 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.

[0503] 207. 구체예 1 내지 206 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 1.0 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.

[0504] 208. 구체예 1 내지 207 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 0.8 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.

[0505] 209. 구체예 203 내지 208 중 어느 것의 유도체로서, IC₅₀은 최대 0.001% HSA (최종 검정 농도)와의 반응에서, 근본적으로 실시예 30에서 기술된 바와 같이 결정된다.

[0506] 210. 구체예 1 내지 209 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 8배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0507] 211. 구체예 1 내지 210 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 6배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0508] 212. 구체예 1 내지 211 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 4.5배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0509] 213. 구체예 1 내지 212 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 3배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0510] 214. 구체예 1 내지 213 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 2배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0511] 215. 구체예 1 내지 214 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 1.5배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0512] 216. 구체예 1 내지 215 중 어느 것의 유도체로서, 저농도의 HSA에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 1배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0513] 217. 구체예 210 내지 216 중 어느 것의 유도체로서, IC₅₀은 최대 0.001% HSA (최종 검정 농도)와의 반응에서, 근본적으로 실시예 30에서 기술된 바와 같이 결정된다.

[0514] 218. 구체예 1 내지 217 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 950 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.

[0515] 219. 구체예 1 내지 218 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 650 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.

[0516] 220. 구체예 1 내지 219 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 550 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.

- [0517] 221. 구체예 1 내지 220 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 500 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0518] 222. 구체예 1 내지 221 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 400 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0519] 223. 구체예 1 내지 222 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 300 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0520] 224. 구체예 1 내지 223 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 200 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0521] 225. 구체예 1 내지 224 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 150 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0522] 226. 구체예 218 내지 225 중 어느 것의 유도체로서, IC₅₀은 2.0% HSA (최종 검정 농도)와의 반응에서, 근본적으로 실시예 30에서 기술된 바와 같이 결정된다.
- [0523] 227. 구체예 1 내지 226 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 3배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0524] 228. 구체예 1 내지 227 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 2배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0525] 229. 구체예 1 내지 228 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 1.5배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0526] 230. 구체예 1 내지 229 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 1배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0527] 231. 구체예 1 내지 230 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 0.8배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0528] 232. 구체예 1 내지 231 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 0.35배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0529] 233. 구체예 227 내지 232 중 어느 것의 유도체로서, IC₅₀은 2.0% HSA (최종 검정 농도)와의 반응에서, 근본적으로 실시예 30에서 기술된 바와 같이 결정된다.
- [0530] 234. 구체예 1 내지 233 중 어느 것의 유도체로서, 개선된 약물동력학적 특성을 가진다.
- [0531] 235. 구체예 1 내지 234 중 어느 것의 유도체로서, 증가된 반감기 및/또는 감소된 클리어런스를 가진다.
- [0532] 236. 구체예 1 내지 235 중 어느 것의 유도체로서, 한 달에 1회 투여에 적합하다.
- [0533] 237. 구체예 1 내지 236 중 어느 것의 유도체로서, s.c. 투여를 위한 것이다.
- [0534] 238. 구체예 1 내지 237 중 어느 것의 유도체로서, 약물동력학 (PK) 연구에서 생체 내에서 시험된다.
- [0535] 239. 구체예 1 내지 238 중 어느 것의 유도체로서, 어떠한 적합한 동물 모델, 예를 들어 마우스, 래트, 원숭이,

개, 또는 돼지에서 시험된다.

[0536] 240. 구체예 1 내지 239 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드와 비교된다.

[0537] 241. 구체예 1 내지 240 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드와 비교하여 i.v. 투여 후 미니피그에서 개선된 생체 내 말단 반감기 ($T_{1/2}$)를 가진다.

[0538] 242. 구체예 1 내지 241 중 어느 것의 유도체로서, 말단 반감기는 어떠한 적합한 연구 프로토콜, 예를 들어 실시예 31에서 기술된 것을 사용하여 i.v. 투여 후 미니피그의 생체 내에서 결정된다.

[0539] 243. 구체예 1 내지 242 중 어느 것의 유도체로서, 말단 반감기는 근본적으로 실시예 31에서 기술된 바와 같이, i.v. 투여 후 미니피그의 생체 내에서 결정된다.

[0540] 244. 구체예 1 내지 243 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서 적어도 90시간의 생체 내 말단 반감기 ($T_{1/2}$)를 가진다.

[0541] 245. 구체예 1 내지 244 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서 적어도 100시간의 생체 내 말단 반감기 ($T_{1/2}$)를 가진다.

[0542] 246. 구체예 1 내지 245 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서 적어도 125시간의 생체 내 말단 반감기 ($T_{1/2}$)를 가진다.

[0543] 247. 구체예 1 내지 246 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서 적어도 140시간의 생체 내 말단 반감기 ($T_{1/2}$)를 가진다.

[0544] 248. 구체예 1 내지 247 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서, 같은 방법으로 결정된 세마글루타이드의 말단 반감기의 적어도 1.5배의 생체 내 말단 반감기 ($T_{1/2}$)를 가진다.

[0545] 249. 구체예 1 내지 248 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서, 같은 방법으로 결정된 세마글루타이드의 말단 반감기의 적어도 2배의 생체 내 말단 반감기 ($T_{1/2}$)를 가진다.

[0546] 250. 구체예 1 내지 249 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서, 같은 방법으로 결정된 세마글루타이드의 말단 반감기의 적어도 2.3배의 생체 내 말단 반감기 ($T_{1/2}$)를 가진다.

[0547] 251. 구체예 1 내지 250 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서, 같은 방법으로 결정된 세마글루타이드의 말단 반감기의 적어도 2.6배의 생체 내 말단 반감기 ($T_{1/2}$)를 가진다.

[0548] 252. 구체예 1 내지 251 중 어느 것의 유도체로서, 생체 내에서 강력하다.

[0549] 253. 구체예 1 내지 252 중 어느 것의 유도체로서, 어떠한 적합한 동물 모델, 예를 들어, 마우스 또는 돼지에서 결정될 때 생체 내에서 강력하다.

[0550] 254. 구체예 1 내지 253 중 어느 것의 유도체로서, 동물 모델은 db/db 마우스이다.

[0551] 255. 구체예 1 내지 254 중 어느 것의 유도체로서, 혈당 강하 효과가 결정된다.

[0552] 256. 구체예 1 내지 255 중 어느 것의 유도체로서, 체중 강하 효과가 결정된다.

[0553] 257. 구체예 1 내지 256 중 어느 것의 유도체로서, 혈당 강하 효과 및/또는 체중 강하 효과는, 예를 들어 실시예 32에서 기술된 바와 같이, 어떠한 적합한 연구 프로토콜 및 방법론을 사용하여 db/db 마우스의 생체 내에서 결정된다.

[0554] 258. 구체예 1 내지 257 중 어느 것의 유도체로서, 혈당 강하 효과 및/또는 체중 강하 효과는 근본적으로 실시예 32에서 기술된 바와 같이, db/db 마우스의 생체 내에서 결정된다.

[0555] 259. 구체예 1 내지 258 중 어느 것의 유도체로서, db/db 마우스 모델의 1회 용량 연구에서 결정된, 48시간 후 생체 내 혈당 감소 효과를 가진다.

[0556] 260. 구체예 1 내지 259 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 15 % 만큼 감소된다.

[0557] 261. 구체예 1 내지 260 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 25 % 만큼 감소된다.

- [0558] 262. 구체예 1 내지 261 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 35 % 만큼 감소된다.
- [0559] 263. 구체예 1 내지 262 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 50 % 만큼 감소된다.
- [0560] 264. 구체예 1 내지 263 중 어느 것의 유도체로서, db/db 마우스 모델의 1회 용량 연구에서 결정된, 72시간 후 생체 내 혈당 감소 효과를 가진다.
- [0561] 265. 구체예 1 내지 264 중 어느 것의 유도체로서, db/db 마우스 모델의 1회 용량 연구에서 결정된, 96시간 후 생체 내 혈당 감소 효과를 가진다.
- [0562] 266. 구체예 1 내지 265 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 3 % 만큼 감소된다.
- [0563] 267. 구체예 1 내지 266 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 5 % 만큼 감소된다.
- [0564] 268. 구체예 1 내지 267 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 10 % 만큼 감소된다.
- [0565] 269. 구체예 1 내지 268 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 15 % 만큼 감소된다.
- [0566] 270. 구체예 1 내지 269 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 20 % 만큼 감소된다.
- [0567] 271. 구체예 1 내지 270 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 25 % 만큼 감소된다.
- [0568] 272. 구체예 1 내지 271 중 어느 것의 유도체로서, db/db 마우스 모델의 1회 용량 연구에서 결정된, 48시간 후 생체 내 체중 감소 효과를 가진다.
- [0569] 273. 구체예 1 내지 272 중 어느 것의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 3 % 만큼 감소된다.
- [0570] 274. 구체예 1 내지 273 중 어느 것의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 4 % 만큼 감소된다.
- [0571] 275. 구체예 1 내지 274 중 어느 것의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 5 % 만큼 감소된다.
- [0572] 276. 구체예 1 내지 275 중 어느 것의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 6 % 만큼 감소된다.
- [0573] 277. 구체예 1 내지 276 중 어느 것의 유도체로서, db/db 마우스 모델의 1회 용량 연구에서 결정된, 72시간 후 생체 내 체중 감소 효과를 가진다.
- [0574] 278. 구체예 1 내지 277 중 어느 것의 유도체로서, db/db 마우스 모델의 1회 용량 연구에서 결정된, 96시간 후 생체 내 체중 감소 효과를 가진다.
- [0575] 279. 구체예 1 내지 278 중 어느 것의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 1 % 만큼 감소된다.
- [0576] 280. 구체예 1 내지 279 중 어느 것의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 2 % 만큼 감소된다.
- [0577] 281. 구체예 1 내지 280 중 어느 것의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 3 % 만큼 감소된다.
- [0578] 282. 구체예 1 내지 281 중 어느 것의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 4 % 만큼 감소된다.

- [0579] 283. 구체예 1 내지 282 중 어느 것의 유도체로서, 동물 모델은 돼지이다.
- [0580] 284. 구체예 1 내지 283 중 어느 것의 유도체로서, 동물 모델은 LYD 돼지이다.
- [0581] 285. 구체예 1 내지 284 중 어느 것의 유도체로서, 음식물 섭취의 감소는 생체 내 약력학 (PD) 연구에서 결정된다.
- [0582] 286. 구체예 1 내지 285 중 어느 것의 유도체로서, 음식물 섭취의 감소는, 예를 들어 실시예 33에서 기술된 바와 같이 어떠한 적합한 연구 프로토콜 및 방법론을 사용하여 돼지의 생체 내에서 결정된다.
- [0583] 287. 구체예 1 내지 286 중 어느 것의 유도체로서, 음식물 섭취의 감소는 근본적으로 실시예 33에서 기술된 바와 같이, 어떠한 적합한 연구 프로토콜 및 방법론을 사용하여 돼지의 생체 내에서 결정된다.
- [0584] 288. 구체예 1 내지 287 중 어느 것의 유도체로서, 유도체의 1회 용량의 투여 후 처음 24시간의 기간 중에 (0 내지 24 시간) 생체 내 음식물 섭취 감소 효과를 가지며, 음식물 섭취는 LYD 돼지 모델의 1회 용량 연구에서 결정된다.
- [0585] 289. 구체예 1 내지 288 중 어느 것의 유도체로서, 유도체의 1회 용량의 투여 후 두 번째 24시간의 기간 중에 (24 내지 48 시간) 생체 내 음식물 섭취 감소 효과를 가지며, 음식물 섭취는 LYD 돼지 모델의 1회 용량 연구에서 결정된다.
- [0586] 290. 구체예 1 내지 289 중 어느 것의 유도체로서, 유도체의 1회 용량의 투여 후 세 번째 24시간의 기간 중에 (48 내지 72 시간) 생체 내 음식물 섭취 감소 효과를 가지며, 음식물 섭취는 LYD 돼지 모델의 1회 용량 연구에서 결정된다.
- [0587] 291. 구체예 1 내지 290 중 어느 것의 유도체로서, 유도체의 1회 용량의 투여 후 네 번째 24시간의 기간 중에 (72 내지 96 시간) 생체 내 음식물 섭취 감소 효과를 가지며, 음식물 섭취는 LYD 돼지 모델의 1회 용량 연구에서 결정된다.
- [0588] 292. 다음으로부터 선택된 GLP-1 유도체; 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터: Chem. 21, Chem. 22, Chem. 23, Chem. 24, Chem. 25, Chem. 26, Chem. 27, Chem. 28, Chem. 29, Chem. 30, Chem. 31, Chem. 32, Chem. 33, Chem. 34, Chem. 35, Chem. 36, Chem. 37, Chem. 38, Chem. 39, Chem. 40, Chem. 41, Chem. 42, Chem. 43, Chem. 44, Chem. 45, Chem. 46, Chem. 47, 및 Chem. 48.
- [0589] 293. 실시예 1 내지 28 중 어느 것에서 나타난 화학 구조로부터 선택된 GLP-1 유도체; 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터.
- [0590] 294. 실시예 1 내지 28 중 어느 것에서 나타난 GLP-1 유도체 명칭으로부터 선택된 GLP-1 유도체; 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터.
- [0591] 295. 구체예 292 내지 294 중 어느 것의 유도체로서, 구체예 1 내지 291 중 어느 것의 유도체이다.
- [0592] 296. GLP-1 유사체 형태의 중간 생성물로서, GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여 다음 아미노산 변화를 포함한다:
- [0593] i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K); iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); vii) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K); viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38A, 39E, 40S, 41P, 42K); ix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38E, 39G, 40P, 41A, 42K); x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38P, 39A, 40S, 41E, 42K); xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39P, 40E, 41G, 42K) (SEQ ID NO: 12); xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40A, 41E, 42K); 또는 xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40P, 41E, 42K).
- [0594] 297. GLP-1 유사체 형태의 중간 생성물로서, GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1)의 다음 유사체로부터 선택된다:
- [0595] i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 2); ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 3); iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 4); iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 5); v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 6); vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 40G, 41S,

42K) (SEQ ID NO: 8), vii) (7Imp, 8A1b, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 8); iiix) (8A1b, 22E, 26R, 34R, 36K, 38A, 39E, 40S, 41P, 42K) (SEQ ID NO: 9); ix) (8A1b, 22E, 26R, 34R, 36K, 38E, 39G, 40P, 41A, 42K) (SEQ ID NO: 10); x) (8A1b, 22E, 26R, 34R, 36K, 38P, 39A, 40S, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 11); xi) (8A1b, 22E, 26R, 34R, 38K, 39P, 40E, 41G, 42K) (SEQ ID NO: 12); xii) (8A1b, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40A, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 13); 및 xiii) (8A1b, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40P, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 14).

[0596] 298. 구체예 1 내지 295 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 296 또는 297의 유사체, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[0597] 299. 의약으로서 사용을 위한, 구체예 1 내지 295 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 296 또는 297의 유사체.

[0598] 300. 다음에 사용을 위한, 구체예 1 내지 295 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 296 또는 297의 유사체:

[0599] (i) 모든 형태의 당뇨병, 예를 들어 고혈당증, 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소;

[0600] (ii) 당뇨성 질병 진전, 예를 들어 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 예방, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연, 인슐린 저항의 지연 또는 예방, 및/또는 비-인슐린 요구성 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;

[0601] (iii) β -세포 기능의 개선, 예를 들어 β -세포 아폽토시스의 감소, β -세포 기능 및/또는 β -세포 질량의 증가, 및/또는 β -세포에 대한 글루코오스 민감성의 복원;

[0602] (iv) 인지 장애 및/또는 퇴행성 신경장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 및/또는 다발성 경화증의 예방 및/또는 치료;

[0603] (v) 예를 들어 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예를 들어 비만의 예방 및/또는 치료; 항정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 위 공복의 지연; 신체 운동의 증가; 및/또는 비만과의 공존이 환, 예를 들어 골관절염 및/또는 요실금의 예방 및/또는 치료;

[0604] (vi) 당뇨병 합병증, 예를 들어 맥관장애; 말초 신경병증을 포함한 신경병증; 신장병; 및/또는 망막증의 예방 및/또는 치료;

[0605] (vii) 지질 변수들의 개선, 예를 들어 이상지질혈증, 총 혈청 지질의 감소의 예방 및 치료; HDL의 증가; 작고 조밀한 LDL의 저하; VLDL의 저하; 트라이글리세리드의 저하; 콜레스테롤 저하; 인간의 리포단백질 a (Lp(a))의 혈장 수준의 저하; 시험관 내 및/또는 생체에서 아포리포단백질 a (apo(a))의 생성의 억제;

[0606] (viii) 심혈관 질병, 예를 들어 X 증후군, 아테로스 경화증, 심근경색, 관상 심장 질환, 재관류 손상, 뇌졸증, 뇌허혈증, 초기 심장 또는 초기 심혈관 질병, 좌심실 비대증, 관상 동맥 질병, 고혈압, 본태성 고혈압, 급성 고혈압 위기, 심근증, 심부전, 운동 불내성, 급성 및/또는 만성 심부전, 부정맥, 심부정맥, 실신, 협심증, 심장 우회 및/또는 스텐트 재폐색, 간헐성 과행증 (동맥경화성 동맥폐쇄증), 이완기 기능장애, 및/또는 수축기 기능 장애; 및/또는 혈압의 감소, 예를 들어 수축기 혈압의 감소의 예방 및/또는 치료;

[0607] (ix) 위장 질병, 예를 들어 염증성 장 질병, 단기 장 증후군, 또는 크론병 또는 대장염; 소화불량, 및/또는 위궤양; 및/또는 염증, 예를 들어 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 및/또는 전신성 홍반성 낭창의 예방 및/또는 치료;

[0608] (x) 위독한 질병의 예방 및/또는 치료, 예를 들어 위독하게 아픈 환자, 위독한 질병 다중-신장병 (CIPNP) 환자 및/또는 잠재적인 CIPNP 환자의 치료; 위독한 질병 또는 CIPNP의 발달의 예방; 환자의 전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 입원 중 균혈증, 패혈증 및/또는 패혈성 쇼크로 고통받는 환자의 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는 혈당, 인슐린 균형 및 임의로 급성 질병에 걸린 집중 치료실 환자들의 대사의 안정화;

[0609] (xi) 다낭성 난소 증후군 (PCOS)의 예방 및/또는 치료;

[0610] (xii) 뇌질병, 예를 들어 뇌허혈, 뇌출혈 및/또는 외상성 뇌 손상의 예방 및/또는 치료;

[0611] (xiii) 수면 무호흡증의 예방 및/또는 치료; 및/또는

- [0612] (xiv) 남용, 예를 들어 알코올 남용 및/또는 약물 남용의 예방 및/또는 치료.
- [0613] 301. 다음을 위한 의약의 제조에서 구체예 1 내지 208 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 209 또는 210의 유사체의 사용:
- [0614] (i) 모든 형태의 당뇨병, 예를 들어 고혈당증, 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소;
- [0615] (ii) 당뇨성 질병 진전, 예를 들어 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 예방, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연, 인슐린 저항의 지연 또는 예방, 및/또는 비-인슐린 요구성 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;
- [0616] (iii) β -세포 기능의 개선, 예를 들어 β -세포 아폽토시스의 감소, β -세포 기능 및/또는 β -세포 질량의 증가, 및/또는 β -세포에 대한 글루코오스 민감성의 복원;
- [0617] (iv) 인지 장애 및/또는 퇴행성 신경장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 및/또는 다발성 경화증의 예방 및/또는 치료;
- [0618] (v) 예를 들어 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예를 들어 비만의 예방 및/또는 치료; 항정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 위 공복의 지연; 신체 운동의 증가; 및/또는 비만과의 공존이 환, 예를 들어 골관절염 및/또는 요실금의 예방 및/또는 치료;
- [0619] (vi) 당뇨병 합병증, 예를 들어 맥판장애; 말초 신경병증을 포함한 신경병증; 신장병; 및/또는 망막증의 예방 및/또는 치료;
- [0620] (vii) 지질 변수들의 개선, 예를 들어 이상지질혈증, 총 혈청 지질의 감소의 예방 및 치료; HDL의 증가; 작고 조밀한 LDL의 저하; VLDL의 저하; 트라이글리세리드의 저하; 콜레스테롤 저하; 인간의 리포단백질 a (Lp(a))의 혈장 수준의 저하; 시험관 내 및/또는 생체에서 아포리포단백질 a (apo(a))의 생성의 억제;
- [0621] (viii) 심혈관 질병, 예를 들어 X 증후군, 아테로ーム성 경화증, 심근경색, 관상 심장 질환, 재판류 손상, 뇌출중, 뇌허혈증, 초기 심장 또는 초기 심혈관 질병, 좌심실 비대증, 관상 동맥 질병, 고혈압, 본태성 고혈압, 급성 고혈압 위기, 심근증, 심부전, 운동 불내성, 급성 및/또는 만성 심부전, 부정맥, 심부정맥, 실신, 협심증, 심장 우회 및/또는 스텐트 재폐색, 간헐성 과행증 (동맥경화성 동맥폐쇄증), 이완기 기능장애, 및/또는 수축기 기능 장애; 및/또는 혈압의 감소, 예를 들어 수축기 혈압의 감소의 예방 및/또는 치료;
- [0622] (ix) 위장 질병, 예를 들어 염증성 장 질병, 단기 장 증후군, 또는 크론병 또는 대장염; 소화불량, 및/또는 위궤양; 및/또는 염증, 예를 들어 건선, 건선성 관절염, 류머티스성 관절염, 및/또는 전신성 홍반성 낭창의 예방 및/또는 치료;
- [0623] (x) 위독한 질병의 예방 및/또는 치료, 예를 들어 위독하게 아픈 환자, 위독한 질병 다중-신장병 (CIPNP) 환자 및/또는 잠재적인 CIPNP 환자의 치료; 위독한 질병 또는 CIPNP의 발달의 예방; 환자의 전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 입원 중 균혈증, 패혈증 및/또는 패혈성 쇼크로 고통받는 환자의 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는 혈당, 인슐린 균형 및 임의로 급성 질병에 걸린 집중 치료실 환자들의 대사의 안정화;
- [0624] (xi) 다낭성 난소 증후군 (PCOS)의 예방 및/또는 치료;
- [0625] (xii) 뇌질병, 예를 들어 뇌허혈, 뇌출혈 및/또는 외상성 뇌 손상의 예방 및/또는 치료;
- [0626] (xiii) 수면 무호흡증의 예방 및/또는 치료; 및/또는
- [0627] (xiv) 남용, 예를 들어 알코올 남용 및/또는 약물 남용의 예방 및/또는 치료.
- [0628] 302. (i) 모든 형태의 당뇨병, 예를 들어 고혈당증, 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소;
- [0629] (ii) 당뇨성 질병 진전, 예를 들어 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 예방, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연, 인슐린 저항의 지연 또는 예방, 및/또는 비-인슐린 요구성 2형 당뇨

병의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;

[0630] (iii) β -세포 기능의 개선, 예를 들어 β -세포 아폽토시스의 감소, β -세포 기능 및/또는 β -세포 질량의 증가, 및/또는 β -세포에 대한 글루코오스 민감성의 복원;

[0631] (iv) 인지 장애 및/또는 퇴행성 신경장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 및/또는 다발성 경화증의 예방 및/또는 치료;

[0632] (v) 예를 들어 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예를 들어 비만의 예방 및/또는 치료; 항정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 위 공복의 지연; 신체 운동의 증가; 및/또는 비만과의 공존이 환, 예를 들어 골관절염 및/또는 요설금의 예방 및/또는 치료;

[0633] (vi) 당뇨병 합병증, 예를 들어 맥관장애; 말초 신경병증을 포함한 신경병증; 신장병; 및/또는 망막증의 예방 및/또는 치료;

[0634] (vii) 지질 변수들의 개선, 예를 들어 이상지질혈증, 총 혈청 지질의 감소의 예방 및 치료; HDL의 증가; 작고 조밀한 LDL의 저하; VLDL의 저하; 트라이글리세리드의 저하; 콜레스테롤 저하; 인간의 리포단백질 a (Lp(a))의 혈장 수준의 저하; 시험관 내 및/또는 생체에서 아포리포단백질 a (apo(a))의 생성의 억제;

[0635] (viii) 심혈관 질병, 예를 들어 X 증후군, 아테롬성 경화증, 심근경색, 관상 심장 질환, 재관류 손상, 뇌졸중, 뇌허혈증, 초기 심장 또는 초기 심혈관 질병, 좌심실 비대증, 관상 동맥 질병, 고혈압, 본태성 고혈압, 급성 고혈압 위기, 심근증, 심부전, 운동 불내성, 급성 및/또는 만성 심부전, 부정맥, 심부정맥, 실신, 협심증, 심장 우회 및/또는 스텐트 재폐색, 간헐성 과행증 (동맥경화성 동맥폐쇄증), 이완기 기능장애, 및/또는 수축기 기능장애; 및/또는 혈압의 감소, 예를 들어 수축기 혈압의 감소의 예방 및/또는 치료;

[0636] (ix) 위장 질병, 예를 들어 염증성 장 질병, 단기 장 증후군, 또는 크론병 또는 대장염; 소화불량, 및/또는 위궤양; 및/또는 염증, 예를 들어 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 및/또는 전신성 홍반성 낭창의 예방 및/또는 치료;

[0637] (x) 위독한 질병의 예방 및/또는 치료, 예를 들어 위독하게 아픈 환자, 위독한 질병 다중-신장병 (CIPNP) 환자 및/또는 잠재적인 CIPNP 환자의 치료; 위독한 질병 또는 CIPNP의 발달의 예방; 환자의 전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 입원 중 균혈증, 패혈증 및/또는 패혈성 쇼크로 고통받는 환자의 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는 혈당, 인슐린 균형 및 임의로 급성 질병에 걸린 집중 치료실 환자들의 대사의 안정화;

[0638] (xi) 다낭성 난소 증후군 (PCOS)의 예방 및/또는 치료;

[0639] (xii) 뇌질병, 예를 들어 뇌허혈, 뇌출혈 및/또는 외상성 뇌 손상의 예방 및/또는 치료;

[0640] (xiii) 수면 무호흡증의 예방 및/또는 치료; 및/또는

[0641] (xiv) 남용, 예를 들어 알코올 남용 및/또는 약물 남용의 예방 및/또는 치료를 위한 방법으로서,

[0642] 구체예 1 내지 295 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 296 또는 297의 유사체의 약학적으로 활성인 양이 투여된다.

추가의 특정 구체예

[0644] 다음은 본 발명의 추가의 특정 구체예이다:

[0645] 1. 다음 식 I의 GLP-1 유사 웹티드의 유도체로서:

[0646] 식 I: Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂,

[0647] 상기 식에서,

[0648] Xaa₇은 L-히스티딘, (S)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로파온산, D-히스티딘, 테스아미노-히스티딘, 호모히스티딘, N^a-아세틸-히스티딘, N^a-포르밀-히스티딘, N^a-메틸-히스티딘, 3-피리딜알라닌, 2-피리딜알라닌,

또는 4-파리틸알라닌이고;

[0649] Xaa₈은 Ala, Gly, Ser, Aib, (1-아미노사이클로프로필) 카르복실산, 또는 (1-아미노사이클로부틸) 카르복실산이며;

[0650] Xaa₁₂는 Phe 또는 Leu이고;

[0651] Xaa₁₆은 Val 또는 Leu이며;

[0652] Xaa₁₈은 Ser, Arg, Lys, Val, 또는 Leu이고;

[0653] Xaa₁₉는 Tyr 또는 Gln이며;

[0654] Xaa₂₀은 Leu 또는 Met이고;

[0655] Xaa₂₂는 Gly 또는 Glu이며;

[0656] Xaa₂₃은 Gln, Glu, Lys, 또는 Arg이고;

[0657] Xaa₂₅는 Ala 또는 Val이며;

[0658] Xaa₂₆은 Arg 또는 Lys이고;

[0659] Xaa₂₇은 Glu, Lys, 또는 Leu이며;

[0660] Xaa₃₀은 Ala, Glu, 또는 Arg이고;

[0661] Xaa₃₁은 Trp, Lys, 또는 His이며;

[0662] Xaa₃₃은 Val, Lys, 또는 Arg이고;

[0663] Xaa₃₄는 Lys, Arg, His, Asn, 또는 Gln이며;

[0664] Xaa₃₅는 Gly 또는 Ala이고;

[0665] Xaa₃₆은 Arg, Lys, 또는 Gly이며;

[0666] Xaa₃₇은 Gly 또는 Pro이고;

[0667] Xaa₃₈은 Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, 또는 Lys이며;

[0668] Xaa₃₉은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고;

[0669] Xaa₄₀은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이며;

[0670] Xaa₄₁은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고;

[0671] Xaa₄₂는 Lys이며;

[0672] 단 Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 적어도 하나는 Lys인데;

[0673] Xaa₄₂에서 Lys은 제1 K 잔기이고,

[0674] Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 적어도 하나에서 Lys은 제2 K 잔기이며;

[0675] 이 유도체는 각각 상기 제1 및 제2 K 잔기에 연결된 제1 및 제2 연장 모이어티를 포함하는데, 제1 및 제2 연장 모이어티는 다음 Chem. 1:

[0676] Chem. 1: HOOC-(CH₂)₁₈-CO-*;

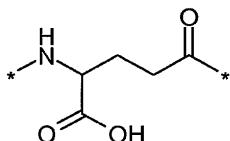
[0677] 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터이다.

[0678] 2. 구체예 1의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각은 임의로 각각 제1 및 제2 K 잔기에 부착된다.

[0679] 3. 구체예 2의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 *-NH 기 및 *-CO 기를 통합한다.

[0680] 4. 구체예 2 또는 3의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 2의 엘레먼트_1을 포함한다:

[0681] Chem. 2:



[0682] .

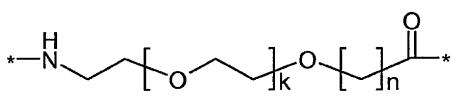
[0683] 5. 구체예 4의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 2의 한 엘레먼트_1을 통합한다.

[0684] 6. 구체예 4 또는 5의 유도체로서, Chem. 2는 gGlu 잔기를 나타낸다.

[0685] 7. 구체예 4 내지 6 중 어느 것의 유도체로서, 엘레먼트_1은 L-gGlu 잔기이다.

[0686] 8. 구체예 2 내지 7 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 다음 식 Chem. 3의 엘레먼트_2를 포함하며:

[0687] Chem. 3:



[0688] .

[0689] 상기 식에서

[0690] k는 1 내지 5의 범위의 정수이고, n은 1 내지 5의 범위의 정수이다.

[0691] 9. 구체예 8의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 적어도 하나의 엘레먼트_2를 포함한다.

[0692] 10. 구체예 8 또는 9의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 적어도 두 개의 엘레먼트_2를 포함한다.

[0693] 11. 구체예 8 내지 10 중 적어도 하나의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 두 개의 엘레먼트_2를 포함한다.

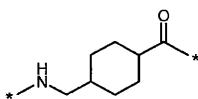
[0694] 12. 구체예 8 내지 11 중 적어도 하나의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 3의 두 개의 엘레먼트_2를 통합한다.

[0695] 13. 구체예 8 내지 12 중 어느 것의 유도체로서, k=1이고 n=1이다.

[0696] 14. 구체예 8 내지 13 중 적어도 하나의 유도체로서, Chem. 3은 OEG를 나타낸다.

[0697] 15. 구체예 2 내지 14 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 4의 엘레먼트_3을 포함한다.

[0698] Chem. 4:



[0699] .

[0700] 16. 구체예 2 내지 15 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 4의 하나의 엘레먼트_3을 각각 통합한다.

[0701] 17. 구체예 15 또는 16의 유도체로서, Chem. 4는 Trx를 나타낸다.

- [0702] 18. 구체예 2 내지 17 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 엘레먼트_4를 포함하며:
- [0703] Chem. 5: $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}[(\text{CH}_2)_w-\text{NH}_2]-\text{CO}-*$,
- [0704] 상기 식에서 q 는 0 내지 5의 범위의 정수이고, w 는 0 내지 5의 범위의 정수이며, 단 w 가 0일 때 q 는 1 내지 5의 범위의 정수이고, q 가 0일 때 w 는 1 내지 5의 범위의 정수이다.
- [0705] 19. 구체예 18의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 적어도 하나의 엘레먼트_4를 포함한다.
- [0706] 20. 구체예 18 또는 19의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 적어도 두 개의 엘레먼트_4를 포함한다.
- [0707] 21. 구체예 18 내지 20 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 두 개의 엘레먼트_4를 포함한다.
- [0708] 22. 구체예 18 내지 21 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 5의 두 개의 엘레먼트_4를 통합한다.
- [0709] 23. 구체예 18 내지 22 중 어느 것의 유도체로서, q 는 4이고 w 는 0이다.
- [0710] 24. 구체예 18 내지 22 중 어느 것의 유도체로서, w 는 4이고 q 는 0이다.
- [0711] 25. 구체예 18 내지 24 중 어느 것의 유도체로서, Chem. 5는 eps-Lys 잔기를 나타낸다.
- [0712] 25a. 구체예 18 내지 25 중 어느 것의 유도체로서, 엘레먼트_4는 L-eps-Lys 잔기이다.
- [0713] 26. 구체예 2 내지 25a 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 4의 하나의 엘레먼트_3, 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1, 및 식 Chem. 3의 두 개의 엘레먼트_2로 이루어지며, $k=1$ 이고 $n=1$ 이며, 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.
- [0714] 27. 구체예 2 내지 25a 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 4의 하나의 엘레먼트_3, 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1, 및 식 Chem. 5의 두 개의 엘레먼트_4로 이루어지며, $q=4$ 이고 $w=0$ 이며 (또는 $w=4$ 이고 $q=0$ 이며), 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.
- [0715] 28. 구체예 2 내지 25a 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem. 2의 하나의 엘레먼트_1 및 식 Chem. 5의 두 개의 엘레먼트_4로 이루어지며, $q=4$ 이고 $w=0$ 이며 (또는 $w=4$ 이고 $q=0$ 이며), 아미드 결합을 통해 및 표시된 서열에서 상호연결된다.
- [0716] 29. 구체예 1 내지 28 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각의 Chem. 1의 $\text{CO}-*$ 기는, 임의로 각각 제1 및 제2 링커를 통해 각각 제1 및 제2 K 잔기의 앱실론 아미노기에 부착된다.
- [0717] 30. 구체예 1 내지 29 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각은 임의로 각각 제1 및 제2 링커를 통해, 아미드 결합의 형성 하에 각각 제1 및 제2 K-잔기의 앱실론 아미노기에 부착되며, 이것은 아미드 결합을 통해 제1 및 제2 연장 모이어티 뿐만 아니라 제1 및 제2 K 잔기에 연결된다.
- [0718] 31. 구체예 1 내지 30 중 어느 것의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각의 Chem. 1의 $\text{CO}-*$ 기는 각각 제1 및 제2 링커의 $-\text{NH}$ 기에 부착되고, 제1 및 제2 링커 각각의 $-\text{CO}-$ 기는 각각 제1 및 제2 K-잔기의 앱실론 아미노기에 부착된다.
- [0719] 31a. 구체예 1 내지 31 중 어느 것의 유도체로서, Xaa_{18} , Xaa_{23} , Xaa_{27} , Xaa_{31} , Xaa_{36} , 또는 Xaa_{38} 중 하나는 Lys이다.
- [0720] 31b. 구체예 1 내지 31a 중 어느 것의 유도체로서, Xaa_{18} , Xaa_{23} , Xaa_{27} , Xaa_{31} , Xaa_{36} , 또는 Xaa_{38} 중 단 하나만 Lys이다.
- [0721] 32. 구체예 1 내지 31b 중 어느 것의 유도체로서, Xaa_{18} 에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0722] 33. 구체예 1 내지 31b 중 어느 것의 유도체로서, Xaa_{23} 에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0723] 34. 구체예 1 내지 31b 중 어느 것의 유도체로서, Xaa_{27} 에서 Lys은 제2 K 잔기이다.

- [0724] 35. 구체예 1 내지 31b 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₁에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0725] 36. 구체예 1 내지 31b 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₆에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0726] 37. 구체예 1 내지 31b 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₈에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0727] 38. 구체예 1 내지 37 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₇은 His이다.
- [0728] 39. 구체예 1 내지 38 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₈은 Aib이다.
- [0729] 40. 구체예 1 내지 39 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₂는 Phe이다.
- [0730] 41. 구체예 1 내지 40 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₆은 Val이다.
- [0731] 42. 구체예 1 내지 41 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₈은 Ser 또는 Lys이다.
- [0732] 43. 구체예 1 내지 42 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₈은 Ser이다.
- [0733] 44. 구체예 1 내지 42 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₈은 Lys이다.
- [0734] 45. 구체예 1 내지 44 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₉는 Tyr이다.
- [0735] 46. 구체예 1 내지 45 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₀은 Leu이다.
- [0736] 47. 구체예 1 내지 46 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₂는 Glu이다.
- [0737] 48. 구체예 1 내지 47 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₃은 Gln 또는 Lys이다.
- [0738] 49. 구체예 1 내지 48 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₃은 Gln이다.
- [0739] 50. 구체예 1 내지 48 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₃은 Lys이다.
- [0740] 51. 구체예 1 내지 50 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₅는 Ala이다.
- [0741] 52. 구체예 1 내지 51 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₆은 Arg이다.
- [0742] 53. 구체예 1 내지 52 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₇은 Glu 또는 Lys이다.
- [0743] 54. 구체예 1 내지 53 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₇은 Glu이다.
- [0744] 55. 구체예 1 내지 54 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₇은 Glu 또는 Lys이다.
- [0745] 56. 구체예 1 내지 54 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₇은 Lys이다.
- [0746] 57. 구체예 1 내지 56 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₀은 Ala이다.
- [0747] 58. 구체예 1 내지 57 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₁은 Trp 또는 Lys이다.
- [0748] 59. 구체예 1 내지 58 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₁은 Lys이다.
- [0749] 60. 구체예 1 내지 58 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₁은 Trp이다.
- [0750] 61. 구체예 1 내지 60 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₃은 Val이다.
- [0751] 62. 구체예 1 내지 61 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₄은 Arg이다.
- [0752] 63. 구체예 1 내지 62 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₅은 Gly이다.
- [0753] 64. 구체예 1 내지 63 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₆은 Arg 또는 Lys이다.

- [0754] 65. 구체예 1 내지 64 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₆은 Arg이다.
- [0755] 66. 구체예 1 내지 64 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₆은 Lys이다.
- [0756] 67. 구체예 1 내지 66 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₇은 Gly이다.
- [0757] 68. 구체예 1 내지 70 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₇은 Lys이다.
- [0758] 73. 구체예 1 내지 72 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₈은 Gly 또는 Lys이다.
- [0759] 74. 구체예 1 내지 73 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₈은 Gly이다.
- [0760] 75. 구체예 1 내지 73 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₈은 Lys이다.
- [0761] 76. 구체예 1 내지 75 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₉은 Gly이다.
- [0762] 77. 구체예 1 내지 76 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₀은 Gly이다.
- [0763] 78. 구체예 1 내지 77 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₄₁은 Ser이다.
- [0764] 79. 구체예 1 내지 78 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 12개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0765] 80. 구체예 1 내지 79 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 11개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0766] 81. 구체예 1 내지 80 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 10개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0767] 82. 구체예 1 내지 81 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 9개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0768] 83. 구체예 1 내지 82 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 8개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0769] 84. 구체예 1 내지 83 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 7개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0770] 85. 구체예 1 내지 84 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 6개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0771] 86. 구체예 1 내지 85 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최대 5개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0772] 87. 구체예 1 내지 86 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최소 5개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0773] 88. 구체예 1 내지 87 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최소 6개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0774] 89. 구체예 1 내지 88 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최소 7개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0775] 90. 구체예 1 내지 89 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최소 8개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0776] 91. 구체예 1 내지 90 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최소 9개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0777] 92. 구체예 1 내지 91 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨პ티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 최소 10개의 아미노산 변화를 가진다.

- [0778] 93. 구체예 1 내지 92 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 5개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0779] 94. 구체예 1 내지 92 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 6개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0780] 95. 구체예 1 내지 92 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 7개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0781] 96. 구체예 1 내지 92 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 8개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0782] 97. 구체예 1 내지 92 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 9개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0783] 98. 구체예 1 내지 92 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여, 10개의 아미노산 변화를 가진다.
- [0784] 99. 구체예 1 내지 98 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 적어도 두 개의 Lys 잔기를 포함한다.
- [0785] 99a. 구체예 1 내지 99 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 두 개의 Lys 잔기를 포함한다.
- [0786] 99b. 구체예 1 내지 99a 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 두 개의 Lys 잔기를 가진다.
- [0787] 99c. 구체예 1 내지 99b 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 단 두 개의 Lys 잔기만을 가진다.
- [0788] 100. 구체예 1 내지 99c 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 유사 웨티드는 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1)의 다음 유사체로부터 선택된다: i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K); iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); 및 vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K).
- [0789] 101. 구체예 1 내지 100 중 어느 것의 유도체로서, 나트륨 또는 칼륨 염의 형태이다.
- [0790] 102. 구체예 1 내지 101 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 수용체 아고니스트이다.
- [0791] 103. 구체예 1 내지 102 중 어느 것의 유도체로서, 전체 GLP-1 수용체 아고니스트이다.
- [0792] 104. 구체예 1 내지 103 중 어느 것의 유도체로서, 시험관 내에서 생물학적으로 활성이다.
- [0793] 105. 구체예 1 내지 104 중 어느 것의 유도체로서, 시험관 내에서 강력하다.
- [0794] 106. 구체예 1 내지 105 중 어느 것의 유도체로서, 인간 GLP-1 수용체를 활성화시킬 수 있다.
- [0795] 107. 구체예 1 내지 106 중 어느 것의 유도체로서, 인간 GLP-1 수용체를 발현하는 전체 세포로의 검정에서 인간 GLP-1 수용체를 활성화시킬 수 있으며, 검정은 HSA의 부재 하에 (0% HSA), 및/또는 HSA의 존재 하에 (1% HSA)) 수행된다.
- [0796] 108. 구체예 107의 유도체로서, 인간 GLP-1 수용체의 반응은 리포터 유전자 검정, 예를 들어 실시예 9의 검정으로 측정된다.
- [0797] 109. 구체예 104 내지 108 중 어느 것의 유도체로서, 시험관 내 생물학적 활성, 또는 효능은 근본적으로 실시예 9에서 기술된 바와 같이 결정된다.
- [0798] 110. 구체예 1 내지 109 중 어느 것의 유도체로서, 400 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.
- [0799] 111. 구체예 1 내지 110 중 어느 것의 유도체로서, 300 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.
- [0800] 112. 구체예 1 내지 111 중 어느 것의 유도체로서, 100 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.
- [0801] 113. 구체예 1 내지 112 중 어느 것의 유도체로서, 75 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.
- [0802] 114. 구체예 1 내지 113 중 어느 것의 유도체로서, 55 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.

- [0803] 115. 구체예 1 내지 114 중 어느 것의 유도체로서, 40 pM 이하의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가진다.
- [0804] 116. 구체예 110 내지 115 중 어느 것의 유도체로서, EC₅₀은 근본적으로 실시예 9에서 기술된 바와 같이 결정된다.
- [0805] 117. 구체예 1 내지 116 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 40배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0806] 118. 구체예 1 내지 117 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 30배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0807] 119. 구체예 1 내지 118 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 20배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0808] 120. 구체예 1 내지 119 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 8배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0809] 121. 구체예 1 내지 120 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 5배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0810] 122. 구체예 1 내지 121 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드의 EC₅₀보다 3.5배 미만의 EC₅₀에 해당하는 시험관 내 효능을 가지며, 세마글루타이드의 EC₅₀은 유도체의 EC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.
- [0811] 123. 구체예 117 내지 122 중 어느 것의 유도체로서, EC₅₀은 근본적으로 실시예 9에서 기술된 바와 같이 결정된다.
- [0812] 124. 구체예 1 내지 123 중 어느 것의 유도체로서, GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0813] 125. 구체예 1 내지 124 중 어느 것의 유도체로서, 저농도 (최대 0.001% 최종 검정 농도)의 HSA로 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0814] 126. 구체예 1 내지 125 중 어느 것의 유도체로서, 고농도 (2.0% 최종 검정 농도)의 HSA로 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0815] 127. 구체예 124 내지 126 중 어느 것의 유도체로서, 인간 GLP-1 수용체로의 결합은 경합적 결합 검정, 예를 들어 실시예 10의 검정에서 측정된다.
- [0816] 128. 구체예 124 내지 127 중 어느 것의 유도체로서, 시험관 내에서 인간 GLP-1 수용체로의 결합은 근본적으로 실시예 10에서 기술된 바와 같이 결정된다.
- [0817] 129. 구체예 1 내지 128 중 어느 것의 유도체로서, 초저농도의 HSA에서 3.0 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0818] 130. 구체예 1 내지 129 중 어느 것의 유도체로서, 초저농도의 HSA에서 2.0 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0819] 131. 구체예 1 내지 130 중 어느 것의 유도체로서, 초저농도의 HSA에서 1.0 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0820] 132. 구체예 1 내지 131 중 어느 것의 유도체로서, 초저농도의 HSA에서 0.8 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.
- [0821] 133. 구체예 129 내지 132 중 어느 것의 유도체로서, IC₅₀은 최대 0.001% HSA (최종 검정 농도)와의 반응에서, 근본적으로 실시예 10에서 기술된 바와 같이 결정된다.
- [0822] 134. 구체예 1 내지 133 중 어느 것의 유도체로서, 초저농도의 HSA에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 3배 더 낮은

IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0823] 135. 구체예 1 내지 134 중 어느 것의 유도체로서, 초저농도의 HSA에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 2배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0824] 136. 구체예 1 내지 135 중 어느 것의 유도체로서, 초저농도의 HSA에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 1.5배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0825] 137. 구체예 1 내지 136 중 어느 것의 유도체로서, 초저농도의 HSA에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 1배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0826] 138. 구체예 134 내지 137 중 어느 것의 유도체로서, IC₅₀은 최대 0.001% HSA (최종 검정 농도)와의 반응에서, 근본적으로 실시예 10에서 기술된 바와 같이 결정된다.

[0827] 139. 구체예 1 내지 138 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 400 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.

[0828] 140. 구체예 1 내지 139 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 300 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.

[0829] 141. 구체예 1 내지 140 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 200 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.

[0830] 142. 구체예 1 내지 141 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 150 nM 이하의 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.

[0831] 143. 구체예 139 내지 142 중 어느 것의 유도체로서, IC₅₀은 2.0% HSA (최종 검정 농도)와의 반응에서, 근본적으로 실시예 10에서 기술된 바와 같이 결정된다.

[0832] 144. 구체예 1 내지 143 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 1.5배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0833] 145. 구체예 1 내지 144 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 1배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0834] 146. 구체예 1 내지 145 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 0.8배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0835] 147. 구체예 1 내지 146 중 어느 것의 유도체로서, 2.0% HSA (최종 검정 농도)에서 세마글루타이드의 IC₅₀보다 0.35배 더 낮은 IC₅₀으로 인간 GLP-1 수용체에 결합할 수 있으며, 세마글루타이드의 IC₅₀은 유도체의 IC₅₀과 같은 방법으로 결정된다.

[0836] 148. 구체예 1 내지 144 중 어느 것의 유도체로서, IC₅₀은 2.0% HSA (최종 검정 농도)와의 반응에서, 근본적으로 실시예 10에서 기술된 바와 같이 결정된다.

[0837] 149. 구체예 1 내지 148 중 어느 것의 유도체로서, 개선된 약물동력학적 특성을 가진다.

- [0838] 150. 구체예 1 내지 149 중 어느 것의 유도체로서, 증가된 반감기 및/또는 감소된 클리어런스를 가진다.
- [0839] 151. 구체예 1 내지 150 중 어느 것의 유도체로서, 한 달에 1회 투여에 적합하다.
- [0840] 152. 구체예 1 내지 151 중 어느 것의 유도체로서, s.c. 투여를 위한 것이다.
- [0841] 153. 구체예 149 내지 152 중 어느 것의 유도체로서, 약물동력학 (PK) 연구에서 생체 내에서 시험된다.
- [0842] 154. 구체예 153의 유도체로서, 어떠한 적합한 동물 모델, 예를 들어 마우스, 래트, 원숭이, 개, 또는 돼지에서 시험된다.
- [0843] 155. 구체예 149 내지 154 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드와 비교된다.
- [0844] 156. 구체예 1 내지 155 중 어느 것의 유도체로서, 세마글루타이드와 비교하여 i.v. 투여 후 미니피그에서 개선된 생체 내 말단 반감기 ($T\frac{1}{2}$)를 가진다.
- [0845] 157. 구체예 149 내지 156 중 어느 것의 유도체로서, 말단 반감기는 어떠한 적합한 연구 프로토콜, 예를 들어 실시예 11에서 기술된 것을 사용하여 i.v. 투여 후 미니피그의 생체 내에서 결정된다.
- [0846] 158. 구체예 149 내지 157 중 어느 것의 유도체로서, 말단 반감기는 근본적으로 실시예 11에서 기술된 바와 같이, i.v. 투여 후 미니피그의 생체 내에서 결정된다.
- [0847] 159. 구체예 1 내지 158 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서 적어도 90시간의 생체 내 말단 반감기 ($T\frac{1}{2}$)를 가진다.
- [0848] 160. 구체예 1 내지 159 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서 적어도 100시간의 생체 내 말단 반감기 ($T\frac{1}{2}$)를 가진다.
- [0849] 161. 구체예 1 내지 160 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서 적어도 125시간의 생체 내 말단 반감기 ($T\frac{1}{2}$)를 가진다.
- [0850] 162. 구체예 1 내지 161 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서 적어도 140시간의 생체 내 말단 반감기 ($T\frac{1}{2}$)를 가진다.
- [0851] 163. 구체예 1 내지 162 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서, 같은 방법으로 결정된 세마글루타이드의 말단 반감기의 적어도 1.5배의 생체 내 말단 반감기 ($T\frac{1}{2}$)를 가진다.
- [0852] 164. 구체예 1 내지 163 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서, 같은 방법으로 결정된 세마글루타이드의 말단 반감기의 적어도 2배의 생체 내 말단 반감기 ($T\frac{1}{2}$)를 가진다.
- [0853] 165. 구체예 1 내지 164 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서, 같은 방법으로 결정된 세마글루타이드의 말단 반감기의 적어도 2.3배의 생체 내 말단 반감기 ($T\frac{1}{2}$)를 가진다.
- [0854] 166. 구체예 1 내지 165 중 어느 것의 유도체로서, i.v. 투여 후 미니피그에서, 같은 방법으로 결정된 세마글루타이드의 말단 반감기의 적어도 2.6배의 생체 내 말단 반감기 ($T\frac{1}{2}$)를 가진다.
- [0855] 167. 구체예 1 내지 166 중 어느 것의 유도체로서, 생체 내에서 강력하다.
- [0856] 168. 구체예 1 내지 167 중 어느 것의 유도체로서, 어떠한 적합한 동물 모델, 예를 들어, 마우스 또는 돼지에서 결정될 때 생체 내에서 강력하다.
- [0857] 169. 구체예 1 내지 168 중 어느 것의 유도체로서, 동물 모델은 db/db 마우스이다.
- [0858] 170. 구체예 167 내지 169 중 어느 것의 유도체로서, 혈당 강하 효과가 결정된다.
- [0859] 171. 구체예 167 내지 170 중 어느 것의 유도체로서, 체중 강하 효과가 결정된다.
- [0860] 172. 구체예 1 내지 171 중 어느 것의 유도체로서, 혈당 강하 효과 및/또는 체중 강하 효과는, 예를 들어 실시예 12에서 기술된 바와 같이, 어떠한 적합한 연구 프로토콜 및 방법론을 사용하여 db/db 마우스의 생체 내에서 결정된다.
- [0861] 173. 구체예 1 내지 172 중 어느 것의 유도체로서, 혈당 강하 효과 및/또는 체중 강하 효과는 근본적으로 실시예 12에서 기술된 바와 같이, db/db 마우스의 생체 내에서 결정된다.
- [0862] 174. 구체예 1 내지 173 중 어느 것의 유도체로서, db/db 마우스 모델의 1회 용량 연구에서 결정된, 48시간 후

생체 내 혈당 감소 효과를 가진다.

[0863] 175. 구체예 174의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 15 % 만큼 감소된다.

[0864] 176. 구체예 174 또는 175의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 25 % 만큼 감소된다.

[0865] 177. 구체예 174 내지 176 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 35 % 만큼 감소된다.

[0866] 178. 구체예 174 내지 177 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 50 % 만큼 감소된다.

[0867] 179. 구체예 1 내지 178 중 어느 것의 유도체로서, db/db 마우스 모델의 1회 용량 연구에서 결정된, 72시간 후 생체 내 혈당 감소 효과를 가진다.

[0868] 180. 구체예 1 내지 179 중 어느 것의 유도체로서, db/db 마우스 모델의 1회 용량 연구에서 결정된, 96시간 후 생체 내 혈당 감소 효과를 가진다.

[0869] 181. 구체예 180의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 5 % 만큼 감소된다.

[0870] 182. 구체예 180 또는 181의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 10 % 만큼 감소된다.

[0871] 183. 구체예 180 내지 182 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 15 % 만큼 감소된다.

[0872] 184. 구체예 180 내지 183 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 20 % 만큼 감소된다.

[0873] 185. 구체예 180 내지 184 중 어느 것의 유도체로서, 혈당은 유도체 투여 전 혈당 수준과 비교하여, 적어도 25 % 만큼 감소된다.

[0874] 186. 구체예 1 내지 185 중 어느 것의 유도체로서, db/db 마우스 모델의 1회 용량 연구에서 결정된, 48시간 후 생체 내 체중 감소 효과를 가진다.

[0875] 187. 구체예 186의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 3 % 만큼 감소된다.

[0876] 188. 구체예 186 또는 187의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 4 % 만큼 감소된다.

[0877] 189. 구체예 186 내지 188 중 어느 것의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 5 % 만큼 감소된다.

[0878] 190. 구체예 186 내지 189 중 어느 것의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 6 % 만큼 감소된다.

[0879] 191. 구체예 1 내지 190 중 어느 것의 유도체로서, db/db 마우스 모델의 1회 용량 연구에서 결정된, 72시간 후 생체 내 체중 감소 효과를 가진다.

[0880] 192. 구체예 1 내지 191 중 어느 것의 유도체로서, db/db 마우스 모델의 1회 용량 연구에서 결정된, 96시간 후 생체 내 체중 감소 효과를 가진다.

[0881] 193. 구체예 192의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 2 % 만큼 감소된다.

[0882] 194. 구체예 192 또는 193의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 3 % 만큼 감소된다.

[0883] 195. 구체예 192 내지 194 중 어느 것의 유도체로서, 체중은 유도체 투여 전 체중과 비교하여, 적어도 4 % 만큼 감소된다.

[0884] 196. 구체예 168의 유도체로서, 동물 모델은 돼지이다.

[0885] 197. 구체예 196의 유도체로서, 동물 모델은 LYD 돼지이다.

[0886] 198. 구체예 196 또는 197의 유도체로서, 음식물 섭취의 감소는 생체 내 약력학 (PD) 연구에서 결정된다.

- [0887] 199. 구체예 196 내지 198 중 어느 것의 유도체로서, 음식물 섭취의 감소는, 예를 들어 실시예 13에서 기술된 바와 같이 어떠한 적합한 연구 프로토콜 및 방법론을 사용하여 돼지의 생체 내에서 결정된다.
- [0888] 200. 구체예 196 내지 199 중 어느 것의 유도체로서, 음식물 섭취의 감소는 근본적으로 실시예 13에서 기술된 바와 같이, 어떠한 적합한 연구 프로토콜 및 방법론을 사용하여 돼지의 생체 내에서 결정된다.
- [0889] 201. 구체예 1 내지 200 중 어느 것의 유도체로서, 유도체의 1회 용량의 투여 후 처음 24시간의 기간 중에 (0 내지 24 시간) 생체 내 음식물 섭취 감소 효과를 가지며, 음식물 섭취는 LYD 돼지 모델의 1회 용량 연구에서 결정된다.
- [0890] 202. 구체예 1 내지 201 중 어느 것의 유도체로서, 유도체의 1회 용량의 투여 후 두 번째 24시간의 기간 중에 (24 내지 48 시간) 생체 내 음식물 섭취 감소 효과를 가지며, 음식물 섭취는 LYD 돼지 모델의 1회 용량 연구에서 결정된다.
- [0891] 203. 구체예 1 내지 202 중 어느 것의 유도체로서, 유도체의 1회 용량의 투여 후 세 번째 24시간의 기간 중에 (48 내지 72 시간) 생체 내 음식물 섭취 감소 효과를 가지며, 음식물 섭취는 LYD 돼지 모델의 1회 용량 연구에서 결정된다.
- [0892] 204. 구체예 1 내지 203 중 어느 것의 유도체로서, 유도체의 1회 용량의 투여 후 네 번째 24시간의 기간 중에 (72 내지 96 시간) 생체 내 음식물 섭취 감소 효과를 가지며, 음식물 섭취는 LYD 돼지 모델의 1회 용량 연구에서 결정된다.
- [0893] 205. 다음으로부터 선택된 GLP-1 유도체; 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터: Chem. 21, Chem. 22, Chem. 23, Chem. 24, Chem. 25, Chem. 26, Chem. 27, 및 Chem. 28.
- [0894] 206. 실시예 1 내지 8 중 어느 것에서 나타난 화학 구조로부터 선택된 GLP-1 유도체; 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터.
- [0895] 207. 실시예 1 내지 8 중 어느 것에서 나타난 GLP-1 유도체 명칭으로부터 선택된 GLP-1 유도체; 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터.
- [0896] 208. 구체예 205 내지 207 중 어느 것의 유도체로서, 구체예 1 내지 204 중 어느 것의 유도체이다.
- [0897] 209. GLP-1 유사체 형태의 중간 생성물로서, GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1)과 비교하여 다음 아미노산 변화를 포함한다:
- [0898] i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K); iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 40G, 41S, 42K); v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); 또는 vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K).
- [0899] 210. GLP-1 유사체 형태의 중간 생성물로서, GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1)의 다음 유사체로부터 선택된다:
- [0900] i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K); iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 40G, 41S, 42K); v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); 및 vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K).
- [0901] 211. 구체예 1 내지 208 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 209 또는 210의 유사체, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0902] 212. 의약으로서 사용을 위한, 구체예 1 내지 208 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 209 또는 210의 유사체.
- [0903] 213. 다음에 사용을 위한, 구체예 1 내지 208 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 209 또는 210의 유사체:
- [0904] (i) 모든 형태의 당뇨병, 예를 들어 고혈당증, 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소;
- [0905] (ii) 당뇨성 질병 진전, 예를 들어 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 예방, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연, 인슐린 저항의 지연 또는 예방, 및/또는 비-인슐린 요구성 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;

- [0906] (iii) β -세포 기능의 개선, 예를 들어 β -세포 아폽토시스의 감소, β -세포 기능 및/또는 β -세포 질량의 증가, 및/또는 β -세포에 대한 글루코오스 민감성의 복원;
- [0907] (iv) 인지 장애 및/또는 퇴행성 신경장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 및/또는 다발성 경화증의 예방 및/또는 치료;
- [0908] (v) 예를 들어 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예를 들어 비만의 예방 및/또는 치료; 항정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 위 공복의 지연; 신체 운동의 증가; 및/또는 비만과의 공존이 환, 예를 들어 골관절염 및/또는 요실금의 예방 및/또는 치료;
- [0909] (vi) 당뇨병 합병증, 예를 들어 맥관장애; 말초 신경병증을 포함한 신경병증; 신장병; 및/또는 망막증의 예방 및/또는 치료;
- [0910] (vii) 지질 변수들의 개선, 예를 들어 이상지질혈증, 총 혈청 지질의 감소의 예방 및 치료; HDL의 증가; 작고 조밀한 LDL의 저하; VLDL의 저하; 트라이글리세리드의 저하; 콜레스테롤 저하; 인간의 리포단백질 a (Lp(a))의 혈장 수준의 저하; 시험관 내 및/또는 생체에서 아포리포단백질 a (apo(a))의 생성의 억제;
- [0911] (viii) 심혈관 질병, 예를 들어 X 증후군, 아데롭성 경화증, 심근경색, 관상 심장 질환, 재관류 순상, 뇌졸중, 뇌허혈증, 초기 심장 또는 초기 심혈관 질병, 좌심실 비대증, 관상 동맥 질병, 고혈압, 본태성 고혈압, 급성 고혈압 위기, 심근증, 심부전, 운동 불내성, 급성 및/또는 만성 심부전, 부정맥, 심부정맥, 실신, 협심증, 심장 우회 및/또는 스텐트 재폐색, 간헐성 과행증 (동맥경화성 동맥폐쇄증), 이완기 기능장애, 및/또는 수축기 기능 장애; 및/또는 혈압의 감소, 예를 들어 수축기 혈압의 감소의 예방 및/또는 치료;
- [0912] (ix) 위장 질병, 예를 들어 염증성 장 질병, 단기 장 증후군, 또는 크론병 또는 대장염; 소화불량, 및/또는 위궤양; 및/또는 염증, 예를 들어 건선, 건선성 관절염, 류머티스성 관절염, 및/또는 전신성 홍반성 낭창의 예방 및/또는 치료;
- [0913] (x) 위독한 질병의 예방 및/또는 치료, 예를 들어 위독하게 아픈 환자, 위독한 질병 다중-신장병 (CIPNP) 환자 및/또는 잠재적인 CIPNP 환자의 치료; 위독한 질병 또는 CIPNP의 발달의 예방; 환자의 전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 입원 중 균혈증, 패혈증 및/또는 패혈성 쇼크로 고통받는 환자의 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는 혈당, 인슐린 균형 및 임의로 급성 질병에 걸린 집중 치료실 환자들의 대사의 안정화;
- [0914] (xi) 다낭성 난소 증후군 (PCOS)의 예방 및/또는 치료;
- [0915] (xii) 뇌질병, 예를 들어 뇌허혈, 뇌출혈 및/또는 외상성 뇌 손상의 예방 및/또는 치료;
- [0916] (xiii) 수면 무호흡증의 예방 및/또는 치료; 및/또는
- [0917] (xiv) 남용, 예를 들어 알코올 남용 및/또는 약물 남용의 예방 및/또는 치료.
- [0918] 214. 다음을 위한 의약의 제조에서 구체예 1 내지 208 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 209 또는 210의 유사체의 사용:
- [0919] (i) 모든 형태의 당뇨병, 예를 들어 고혈당증, 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소;
- [0920] (ii) 당뇨성 질병 진전, 예를 들어 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 예방, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연, 인슐린 저항의 지연 또는 예방, 및/또는 비-인슐린 요구성 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;
- [0921] (iii) β -세포 기능의 개선, 예를 들어 β -세포 아폽토시스의 감소, β -세포 기능 및/또는 β -세포 질량의 증가, 및/또는 β -세포에 대한 글루코오스 민감성의 복원;
- [0922] (iv) 인지 장애 및/또는 퇴행성 신경장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 및/또는 다발성 경화증의 예방 및/또는 치료;
- [0923] (v) 예를 들어 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예를 들어 비만의 예방 및/또는 치료; 항정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증

및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 위 공복의 지연; 신체 운동의 증가; 및/또는 비만과의 공존이 환, 예를 들어 골관절염 및/또는 요실금의 예방 및/또는 치료;

[0924] (vi) 당뇨병 합병증, 예를 들어 맥관장애; 말초 신경병증을 포함한 신경병증; 신장병; 및/또는 망막증의 예방 및/또는 치료;

[0925] (vii) 지질 변수들의 개선, 예를 들어 이상지질혈증, 총 혈청 지질의 감소의 예방 및 치료; HDL의 증가; 작고 조밀한 LDL의 저하; VLDL의 저하; 트라이글리세리드의 저하; 콜레스테롤 저하; 인간의 리포단백질 a (Lp(a))의 혈장 수준의 저하; 시험관 내 및/또는 생체에서 아포리포단백질 a (apo(a))의 생성의 억제;

[0926] (viii) 심혈관 질병, 예를 들어 X 증후군, 아테롬성 경화증, 심근경색, 관상 심장 질환, 재관류 손상, 뇌졸중, 뇌허혈증, 초기 심장 또는 초기 심혈관 질병, 좌심실 비대증, 관상 동맥 질병, 고혈압, 본래성 고혈압, 급성 고혈압 위기, 심근증, 심부전, 운동 불내성, 급성 및/또는 만성 심부전, 부정맥, 심부정맥, 실신, 협심증, 심장 우회 및/또는 스텐트 재폐색, 간헐성 과행증 (동맥경화성 동맥폐쇄증), 이완기 기능장애, 및/또는 수축기 기능 장애; 및/또는 혈압의 감소, 예를 들어 수축기 혈압의 감소의 예방 및/또는 치료;

[0927] (ix) 위장 질병, 예를 들어 염증성 장 질병, 단기 장 증후군, 또는 크론병 또는 대장염; 소화불량, 및/또는 위궤양; 및/또는 염증, 예를 들어 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 및/또는 전신성 홍반성 낭창의 예방 및/또는 치료;

[0928] (x) 위독한 질병의 예방 및/또는 치료, 예를 들어 위독하게 아픈 환자, 위독한 질병 다중-신장병 (CIPNP) 환자 및/또는 잠재적인 CIPNP 환자의 치료; 위독한 질병 또는 CIPNP의 발달의 예방; 환자의 전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 입원 중 균혈증, 폐혈증 및/또는 폐혈성 쇼크로 고통받는 환자의 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는 혈당, 인슐린 균형 및 임의로 급성 질병에 걸린 집중 치료실 환자들의 대사의 안정화;

[0929] (xi) 다낭성 난소 증후군 (PCOS)의 예방 및/또는 치료;

[0930] (xii) 뇌질병, 예를 들어 뇌허혈, 뇌출혈 및/또는 외상성 뇌 손상의 예방 및/또는 치료;

[0931] (xiii) 수면 무호흡증의 예방 및/또는 치료; 및/또는

[0932] (xiv) 남용, 예를 들어 알코올 남용 및/또는 약물 남용의 예방 및/또는 치료.

[0933] 215. (i) 모든 형태의 당뇨병, 예를 들어 고혈당증, 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소;

[0934] (ii) 당뇨성 질병 진전, 예를 들어 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 예방, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연, 인슐린 저항의 지연 또는 예방, 및/또는 비-인슐린 요구성 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;

[0935] (iii) β -세포 기능의 개선, 예를 들어 β -세포 아폽토시스의 감소, β -세포 기능 및/또는 β -세포 질량의 증가, 및/또는 β -세포에 대한 글루코오스 민감성의 복원;

[0936] (iv) 인지 장애 및/또는 퇴행성 신경장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 및/또는 다발성 경화증의 예방 및/또는 치료;

[0937] (v) 예를 들어 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예를 들어 비만의 예방 및/또는 치료; 항정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 위 공복의 지연; 신체 운동의 증가; 및/또는 비만과의 공존이 환, 예를 들어 골관절염 및/또는 요실금의 예방 및/또는 치료;

[0938] (vi) 당뇨병 합병증, 예를 들어 맥관장애; 말초 신경병증을 포함한 신경병증; 신장병; 및/또는 망막증의 예방 및/또는 치료;

[0939] (vii) 지질 변수들의 개선, 예를 들어 이상지질혈증, 총 혈청 지질의 감소의 예방 및 치료; HDL의 증가; 작고 조밀한 LDL의 저하; VLDL의 저하; 트라이글리세리드의 저하; 콜레스테롤 저하; 인간의 리포단백질 a (Lp(a))의 혈장 수준의 저하; 시험관 내 및/또는 생체에서 아포리포단백질 a (apo(a))의 생성의 억제;

[0940] (viii) 심혈관 질병, 예를 들어 X 증후군, 아테롬성 경화증, 심근경색, 관상 심장 질환, 재관류 손상, 뇌졸중,

뇌허혈증, 초기 심장 또는 초기 심혈관 질병, 좌심실 비대증, 관상 동맥 질병, 고혈압, 본태성 고혈압, 급성 고혈압 위기, 심근증, 심부전, 운동 불내성, 급성 및/또는 만성 심부전, 부정맥, 심부정맥, 실신, 협심증, 심장 우회 및/또는 스텐트 재폐색, 간헐성 과행증 (동맥경화성 동맥폐쇄증), 이완기 기능장애, 및/또는 수축기 기능 장애; 및/또는 혈압의 감소, 예를 들어 수축기 혈압의 감소의 예방 및/또는 치료;

[0941] (ix) 위장 질병, 예를 들어 염증성 장 질병, 단기 장 증후군, 또는 크론병 또는 대장염; 소화불량, 및/또는 위궤양; 및/또는 염증, 예를 들어 건선, 건선성 관절염, 류머티스성 관절염, 및/또는 전신성 홍반성 낭창의 예방 및/또는 치료;

[0942] (x) 위독한 질병의 예방 및/또는 치료, 예를 들어 위독하게 아픈 환자, 위독한 질병 다중-신장병 (CIPNP) 환자 및/또는 잠재적인 CIPNP 환자의 치료; 위독한 질병 또는 CIPNP의 발달의 예방; 환자의 전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 입원 중 균혈증, 패혈증 및/또는 패혈성 쇼크로 고통받는 환자의 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는 혈당, 인슐린 균형 및 임의로 급성 질병에 걸린 집중 치료실 환자들의 대사의 안정화;

[0943] (xi) 다낭성 난소 증후군 (PCOS)의 예방 및/또는 치료;

[0944] (xii) 뇌질병, 예를 들어 뇌허혈, 뇌출혈 및/또는 외상성 뇌 손상의 예방 및/또는 치료;

[0945] (xiii) 수면 무호흡증의 예방 및/또는 치료; 및/또는

[0946] (xiv) 남용, 예를 들어 알코올 남용 및/또는 약물 남용의 예방 및/또는 치료를 위한 방법으로서,

[0947] 구체예 1 내지 208 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 209 또는 210의 유사체의 약학적으로 활성인 양이 특여된다.

[0948] 다음은 본 발명의 특정 구체예의 추가 세트이다:

[0949] 1. 다음 식 I의 GLP-1 유사 펩티드의 유도체로서:

[0950] 식 I: Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂,

[0951] 상기 식에서,

[0952] Xaa₇은 L-히스티딘, (S)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로피온산, D-히스티딘, 데스아미노-히스티딘, 호모히스티딘, N^a-아세틸-히스티딘, N^a-포르밀-히스티딘, N^a-메틸-히스티딘, 3-피리딜알라닌, 2-피리딜알라닌, 또는 4-피리딜알라닌이고;

[0953] Xaa₈은 Ala, Gly, Ser, Aib, (1-아미노사이클로프로필) 카르복실산, 또는 (1-아미노사이클로부틸) 카르복실산이며;

[0954] Xaa₁₂는 Phe 또는 Leu이고;

[0955] Xaa₁₆은 Val 또는 Leu이며;

[0956] Xaa₁₈은 Ser, Arg, Lys, Val, 또는 Leu이고;

[0957] Xaa₁₉는 Tyr 또는 Gln이며;

[0958] Xaa₂₀은 Leu 또는 Met이고;

[0959] Xaa₂₂는 Gly 또는 Glu이며;

[0960] Xaa₂₃은 Gln, Glu, Lys, 또는 Arg이고;

[0961] Xaa₂₅은 Ala 또는 Val이며;

[0962] Xaa₂₆은 Arg 또는 Lys이고;

- [0963] Xaa₂₇은 Glu, Lys, 또는 Leu이며;
- [0964] Xaa₃₀은 Ala, Glu, 또는 Arg이고;
- [0965] Xaa₃₁은 Trp, Lys, 또는 His이며;
- [0966] Xaa₃₃은 Val, Lys, 또는 Arg이고;
- [0967] Xaa₃₄는 Lys, Arg, His, Asn, 또는 Gln이며;
- [0968] Xaa₃₅는 Gly 또는 Ala이고;
- [0969] Xaa₃₆은 Arg, Lys, 또는 Gly이며;
- [0970] Xaa₃₇은 Gly 또는 Pro이고;
- [0971] Xaa₃₈은 Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, 또는 Lys이며;
- [0972] Xaa₃₉는 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고;
- [0973] Xaa₄₀은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이며;
- [0974] Xaa₄₁은 Ser, Gly, Ala, Glu, 또는 Pro이고;
- [0975] Xaa₄₂는 Lys이며;
- [0976] 단 Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 적어도 하나는 Lys인데;
- [0977] Xaa₄₂에서 Lys은 제1 K 잔기이고, Xaa₁₈, Xaa₂₃, Xaa₂₇, Xaa₃₁, Xaa₃₆, 또는 Xaa₃₈ 중 적어도 하나에서 Lys은 제2 K 잔기이며;
- [0978] 이 유도체는 각각 상기 제1 및 제2 K 잔기에 연결된 제1 및 제2 연장 모이어티를 포함하는데, 제1 및 제2 연장 모이어티는 다음 Chem. 1:
- [0979] Chem. 1: HOOC-(CH₂)₁₈-CO-*;
- [0980] 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터이다.
- [0981] 2. 구체예 1의 유도체로서, 제1 및 제2 연장 모이어티 각각은, 임의로 각각 제1 및 제2 링커를 통해 각각 제1 및 제2 K 잔기에 부착된다.
- [0982] 3. 구체예 2의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 *-NH 기, 및 *-CO 기를 통합한다.
- [0983] 4. 구체예 2 또는 3의 유도체로서, 제1 및 제2 링커 각각은 식 Chem.2의 엘레먼트_1을 포함한다:
- [0984] Chem. 2:
- [0985]
- [0986] 5. 구체예 1 내지 4 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₁₈에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0987] 6. 구체예 1 내지 4 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₃에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0988] 7. 구체예 1 내지 4 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₂₇에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0989] 8. 구체예 1 내지 4 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₁에서 Lys은 제2 K 잔기이다.

- [0990] 9. 구체예 1 내지 4 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₆에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0991] 10. 구체예 1 내지 4 중 어느 것의 유도체로서, Xaa₃₈에서 Lys은 제2 K 잔기이다.
- [0992] 11. 다음으로부터 선택된 GLP-1 유도체; 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 아미드, 또는 에스터: Chem. 21, Chem. 22, Chem. 23, Chem. 24, Chem. 25, Chem. 26, Chem. 27, 및 Chem. 28.
- [0993] 12. GLP-1 유사체 형태의 중간 생성물로서, GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1)의 다음 유사체로부터 선택된다:
- [0994] i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K); iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K); 또는 vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 40G, 41S, 42K).
- [0995] 13. 구체예 1 내지 11 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 12의 유사체, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0996] 14. 의약으로서 사용을 위한, 구체예 1 내지 11 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 12의 유사체.
- [0997] 15. 다음에 사용을 위한, 구체예 1 내지 11 중 어느 것의 유도체, 또는 구체예 12의 유사체:
- [0998] (i) 모든 형태의 당뇨병, 예를 들어 고혈당증, 2형 당뇨병, 손상된 글루코오스 내성, 1형 당뇨병, 비-인슐린 의존성 당뇨병, MODY (연소자의 성인발증형 당뇨병), 임신성 당뇨병의 예방 및/또는 치료, 및/또는 HbA1C의 감소;
- [0999] (ii) 당뇨성 질병 진전, 예를 들어 2형 당뇨병의 진전의 지연 또는 예방, 손상된 글루코오스 내성 (IGT)의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연, 인슐린 저항의 지연 또는 예방, 및/또는 비-인슐린 요구성 2형 당뇨병의 인슐린 요구성 2형 당뇨병으로의 진전의 지연;
- [1000] (iii) β -세포 기능의 개선, 예를 들어 β -세포 아폽토시스의 감소, β -세포 기능 및/또는 β -세포 질량의 증가, 및/또는 β -세포에 대한 글루코오스 민감성의 복원;
- [1001] (iv) 인지 장애 및/또는 퇴행성 신경장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 및/또는 다발성 경화증의 예방 및/또는 치료;
- [1002] (v) 예를 들어 음식물 섭취의 감소, 체중 감소, 식욕 억제, 포만감 유도에 의한 섭식 장애, 예를 들어 비만의 예방 및/또는 치료; 항정신병 약물 또는 스테로이드의 투여에 의해 유도된 폭식 섭식 장애, 신경성 식욕 항진증 및/또는 비만의 치료 또는 예방; 위 운동의 감소; 위 공복의 지연; 신체 운동의 증가; 및/또는 비만과의 공존이 환, 예를 들어 골관절염 및/또는 요실금의 예방 및/또는 치료;
- [1003] (vi) 당뇨병 합병증, 예를 들어 맥관장애; 말초 신경병증을 포함한 신경병증; 신장병; 및/또는 망막증의 예방 및/또는 치료;
- [1004] (vii) 지질 변수들의 개선, 예를 들어 이상지질혈증, 총 혈청 지질의 감소의 예방 및 치료; HDL의 증가; 작고 조밀한 LDL의 저하; VLDL의 저하; 트라이글리세리드의 저하; 콜레스테롤 저하; 인간의 리포단백질 a (Lp(a))의 혈장 수준의 저하; 시험관 내 및/또는 생체에서 아포리포단백질 a (apo(a))의 생성의 억제;
- [1005] (viii) 심혈관 질병, 예를 들어 X 증후군, 아테로ーム성 경화증, 심근경색, 관상 심장 질환, 재관류 손상, 뇌졸중, 뇌허혈증, 초기 심장 또는 초기 심혈관 질병, 좌심실 비대증, 관상 동맥 질병, 고혈압, 본태성 고혈압, 급성 고혈압 위기, 심근증, 심부전, 운동 불내성, 급성 및/또는 만성 심부전, 부정맥, 심부정맥, 실신, 협심증, 심장 우회 및/또는 스텐트 재폐색, 간헐성 과행증 (동맥경화성 동맥폐쇄증), 이완기 기능장애, 및/또는 수축기 기능 장애; 및/또는 혈압의 감소, 예를 들어 수축기 혈압의 감소의 예방 및/또는 치료;
- [1006] (ix) 위장 질병, 예를 들어 염증성 장 질병, 단기 장 증후군, 또는 크론병 또는 대장염; 소화불량, 및/또는 위궤양; 및/또는 염증, 예를 들어 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 및/또는 전신성 홍반성 낭창의 예방 및/또는 치료;
- [1007] (x) 위독한 질병의 예방 및/또는 치료, 예를 들어 위독하게 아픈 환자, 위독한 질병 다중-신장병 (CIPNP) 환자 및/또는 잠재적인 CIPNP 환자의 치료; 위독한 질병 또는 CIPNP의 발달의 예방; 환자의 전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS)의 예방, 치료 및/또는 치유; 입원 중 균혈증, 패혈증 및/또는 패혈성 쇼크로 고통받는 환자의 가능성의 예방 또는 감소; 및/또는 혈당, 인슐린 균형 및 임의로 급성 질병에 걸린 집중 치료실 환자들의 대사의 안정

화;

- [1008] (xi) 다낭성 난소 증후군 (PCOS)의 예방 및/또는 치료;
- [1009] (xii) 뇌질병, 예를 들어 뇌허혈, 뇌출혈 및/또는 외상성 뇌 손상의 예방 및/또는 치료;
- [1010] (xiii) 수면 무호흡증의 예방 및/또는 치료; 및/또는
- [1011] (xiv) 남용, 예를 들어 알코올 남용 및/또는 약물 남용의 예방 및/또는 치료.

실시예

이 실험 파트는 약어의 목록으로 시작하고, 본 발명의 유사체 및 유도체를 합성하고 특성확인하는 일반적인 방법을 포함하는 색션으로 이어진다. 이어서 구체적인 GLP-1 유도체의 제조에 관한 많은 실시예들이 뒤따르고, 끝에는 이 유사체 및 유도체의 활성 및 특성에 관련된 많은 실시예들이 포함된다 (약리학적 방법이라는 제목의 색션). 실시예는 본 발명을 예시하는 역할을 한다.

재료 및 방법

약어의 목록

[1016] Aib: α -아미노아이소부티르산 (2-아미노아이소부티르산)

[1017] AcOH: 아세트산

[1018] API: 활성약학 성분

[1019] AUC: 곡선 아래 면적

[1020] BG: 혈당

[1021] BHK: 새끼 햄스터 신장

[1022] BW: 체중

[1023] Boc: *t*-부틸옥시카보닐

[1024] Bom: 벤질옥시메틸

[1025] BSA: 소 혈청 알부민

[1026] Bz1: 벤질

[1027] CAS: 화학 초록 서비스

[1028] Clt: 2-클로로트라이틸

[1029] 콜리딘: 2,4,6-트라이메틸페리딘

[1030] DCM: 다이클로로메탄

[1031] Dde: 1-(4,4-다이메틸-2,6-다이옥소사이클로헥실리덴)에틸

[1032] DesH: 테스-아미노 히스티딘 (이미다조프로피온산 또는 3-(이미다졸-5-일)프로판산), Imp)

[1033] DIC: 다이아이소프로필카르보다이이미드

[1034] DIPEA: 다이아이소프로필에틸아민

[1035] DMAP: 4-다이메틸아미노페리딘

[1036] DMEM: 둘째코 변형 이글스 배지 (DMEM)

[1037] DooaSuc: 8-아미노-3,6-다이옥사옥틸 석시남산

[1038] EDTA: 에틸렌다이아민테트라아세트산

[1039] EGTA: 에틸렌 글라이콜 테트라아세트산

[1040] FCS: 송아지 태아 혈청

- [1041] Fmoc: 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐
- [1042] HATU: (0-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로-포스페이트)
- [1043] HBTU: (2-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3 테트라메틸우로늄
- [1044] 헥사플루오로포스페이트)
- [1045] HEPES: 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산
- [1046] HFIP 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판 또는 헥사플루오로아이소프로판
- [1047] HOAt: 1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸
- [1048] HOEt: 1-하이드록시벤조트라이아졸
- [1049] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
- [1050] HSA: 인간 혈청 알부민
- [1051] IBMX: 3-아이소부틸-1-메틸잔틴
- [1052] Imp: 이미다조프로피온산 또는 3-(이미다졸-5-일)프로판산) (테스-아미노 히스티딘, DesH로도 언급됨)
- [1053] Inp: 아이소니페코트산
- [1054] i.v. 정맥 내
- [1055] ivDde: 1-(4,4-다이메틸-2,6-다이옥소사이클로헥실리텐)-3-메틸부틸
- [1056] IVGTT: 정맥 내 글루코스 내성 시험
- [1057] LCMS: 액체 크로마토그래피 질량 분광법
- [1058] LYD: Landrace Yorkshire Duroc
- [1059] MALDI-MS: MALDI-TOF MS 참조
- [1060] MALDI-TOF MS: 비행 질량 분석법의 매트릭스-보조 레이저 탈착/이온화 시간
- [1061] MeOH: 메탄올
- [1062] Mmt: 4-메톡시트라이틸
- [1063] Mt t: 4-메틸트라이틸
- [1064] NMP: N-메틸 피롤리돈
- [1065] OBz: 벤조일 에스터
- [1066] OEG: 8-아미노-3,6-다이옥사옥탄산
- [1067] OPfp: 펜타플루오로페녹시
- [1068] OPnp: 파라-니트로페녹시
- [1069] OSu: O-석신이미딜 에스터 (하이드록시석신이미드 에스터)
- [1070] OtBu: 삼차 부틸 에스터
- [1071] Oxyma Pure®: 시아노-하이드록시아미노-아세트산 에틸 에스터
- [1072] Pbf: 2,2,4,6,7-펜타메틸디하이드로벤조푸란-5-설포닐
- [1073] PBS: 포스페이트 완충 식염수
- [1074] PD: 약력학
- [1075] Pen/Strep: 페니실린/스트렙토마이신
- [1076] PK: 약물동력학적

- [1077] RP: 역상
- [1078] RP-HPLC: 역상 고성능 액체 크로마토그래피
- [1079] RT: 실온
- [1080] Rt: 보유 시간
- [1081] s.c.: 피하
- [1082] SD: 표준 편차
- [1083] SEC-HPLC: 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피
- [1084] SEM: 평균의 표준 오차
- [1085] SPA: 신틸레이션 균접성 분석
- [1086] SPPS: 고체상 웹티드 합성
- [1087] TBME: 삼차 부틸 메틸 에테르
- [1088] tBu: 삼차 부틸
- [1089] TFA: 트라이플루오로아세트산
- [1090] TIS: 트라이아이소프로필실란
- [1091] TLC: 박막 크로마토그래피
- [1092] Tos: 토실레이트 (또는 para-톨루엔설포닐)
- [1093] TotaGlyc: 13-아미노-4,7,10-트라이옥사트라이데카일 디아글라이콜람산
- [1094] Tris: 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 또는 2-아미노-2-하이드록시메틸-프로판-1,3-다이올
- [1095] Trt: 트라이페닐메틸 (트라이틸)
- [1096] Trx: 트라넥사민산
- [1097] TtdSuc: 13-아미노-4,7,10-트라이옥사트라이데카일 석시남산
- [1098] UPLC: 초성능 액체 크로마토그래피
- [1100] 특수 재료
- [1101] 에이코산디오산 모노-삼차-부틸 에스터
- [1102] 도코산디오산 모노-삼차-부틸 에스터
- [1103] 노나데칸디오산 모노-삼차-부틸 에스터노나데칸디오산
- [1104] Fmoc-8-아미노-3,6-다이옥사옥탄산
- [1105] Fmoc-8-아미노-3,6-다이옥사옥틸 석시남산
- [1106] Fmoc-13-아미노-4,7,10-트라이옥사트라이데카일 석시남산
- [1107] Fmoc-13-아미노-4,7,10-트라이옥사트라이데카일 디아글라이콜람산
- [1108] Fmoc-트라넥사민산
- [1109] Fmoc-Lys(Mtt)-OH
- [1110] Fmoc-Glu-0tBu
- [1111] Boc-Lys(Fmoc)-OH
- [1112] 4-다이메틸아미노피리딘 (DMAP)

[1113] 삼차 부틸 메틸 에테르 (TBME)

[1114] 에이코산디오산 모노-삼차-부틸 에스터, 도코산디오산 모노-삼차-부틸 에스터, 및 노나데칸디오산 모노-삼차-부틸 에스터의 제조는 하기 섹션 2에서 기술되고, 마지막에 언급된 11개의 재료들은 상업적으로 이용 가능하다.

[1115] 화학적 방법

[1116] 이 섹션은 둘로 나누어 진다: 일반적인 방법에 관한 섹션 A (제조 방법 (A1); 및 검출 및 특성확인 방법 (A2)), 및 많은 구체적인 예시 화합물의 제조 및 특성확인이 기술된 섹션 B.

[1117] A. 일반적인 방법

[1118] A1. 제조 방법

[1119] 이 섹션은 고체상 웨티드 합성 방법 (SPPS 방법, 아미노산의 탈-보호 방법, 수지로부터 웨티드를 절단하는 방법, 및 그것의 정제 방법을 포함), 뿐만 아니라 결과로 얻은 웨티드의 검출 및 특성확인 방법 (LCMS, MALDI, 및 UPLC 방법)에 관한 것이다. 일부 경우에서 웨티드의 고체상 합성은 산성 조건 하에서 절단될 수 있는 기, 예를 들어, 제한되는 것은 아니지만 2-Fmoc-옥시-4-메톡시벤질, 또는 2,4,6-트라이메톡시벤질을 가진 디-웨티드 아미드 결합에서 보호된 디-웨티드의 사용에 의해 개선될 수 있다. 세린 또는 트레오닌이 웨티드에 존재하는 경우에, 위(pseudo)프롤린 디-웨티드를 사용할 수 있다 (예를 들어, Novabiochem에서 이용 가능함, 또한 W.R. Sampson (1999), J. Pep. Sci. 5, 403 참조). 사용된 Fmoc-보호된 아미노산 유도체가 권장된 표준이었다: 예를 들어 Anaspec, Bachem, Iris Biotech, 또는 Novabiochem으로부터 공급된 Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 또는, Fmoc-Val-OH 등. 아무 것도 명시되지 않은 경우 천연 L-형태의 아미노산을 사용한다. N-말단 아미노산은 알파 아미노기에서 보호된 Boc였다 (예를 들어 N-말단에서 His를 가진 웨티드에 대하여 Boc-His(Boc)-OH, 또는 Boc-His(Trt)-OH). SPPS를 사용한 모듈식 알부민 결합 모이어티 부착의 경우에, 예를 들어, Anaspec, Bachem, Iris Biotech, 또는 Novabiochem으로부터 공급된 다음의 적합하게 보호된 빌딩 블록, 예를 들어, 제한되는 것은 아니지만 Fmoc-8-아미노-3,6-다이옥사옥탄산, Fmoc-트라넥사민산, Fmoc-아이소니페코트산, Fmoc-Glu-OtBu, Fmoc-Lys(Fmoc)-OH를 사용하였다. 에이코산디오산 모노-삼차-부틸 에스터, 도코산디오산 모노-삼차-부틸 에스터, 및 노나데칸디오산 모노-삼차-부틸 에스터를 하기 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 하기 진술된 모든 작업을 250- μ mol 합성 규모로 수행하였다.

[1120] 1. 수지 결합된 보호된 웨티드 백본의 합성

[1121] 방법: SPPS_P

[1122] SPPS_P를 수지 로딩량에 비해 6배 과잉량의 Fmoc-아미노산 (300 mM HOAt 또는 Oxyma Pure®을 가지는 NMP 중 300 mM), 예를 들어 저로딩량 Fmoc-Gly-Wang (0.35 mmol/g)을 사용하여 250- μ mol 규모로 Protein Technologies (Tucson, AZ 85714 U.S.A.)의 Prelude 고체상 웨티드 합성기 상에서 수행하였다. Fmoc-탈보호는 NMP 중의 20% 피페리딘을 사용하여 수행하였다. 커플링(coupling)을 NMP 중의 3: 3: 4 아미노산/(HOAt 또는 Oxyma Pure®)/DIC/콜리딘을 사용하여 수행하였다. NMP 및 DCM 상부 세척 (각각 7 mL, 0.5 분, 2 x 2)을 탈보호 및 커플링 단계 사이에 수행하였다. 커플링 시간은 일반적으로 60 분이었다. 제한되는 것은 아니지만, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Aib-OH 또는 Boc-His(Trt)-OH를 포함하는 일부 아미노산은 "이중 커플링"되었는데, 제1 커플링 (예를 들어 60분) 후, 수지를 빼내고 더 많은 시약을 첨가하여 (아미노산, (HOAt 또는 Oxyma Pure®), DIC, 및 콜리딘), 혼합물이 다시 반응하게 하는 (예를 들어 60 분) 것을 의미한다.

[1123] 방법: SPPS_L

[1124] SPPS_L를 수지 로딩량에 비해 6배 과잉량의 Fmoc-아미노산 (300 mM HOAt 또는 Oxyma Pure®를 가진 NMP 중 300 mM), 예를 들어 저로딩량 Fmoc-Gly-Wang (0.35 mmol/g)을 사용하여 250- μ mol 또는 100- μ mol 규모로 CEM Corp. (Matthews, NC 28106, U.S.A.)의 마이크로파-기반 Liberty 웨티드 합성기에서 수행하였다. Fmoc-탈보호를 30초 동안 최대 75°C에서 NMP 중 5% 피페리딘을 사용하여 수행하였고 그 후 수지를 빼내고 NMP로 세척한 다음 Fmoc-탈보호를 75°C에서 2분 동안 한 번 더 반복하였다. 커플링을 NMP 중의 1: 1: 1 아미노산/(HOAt 또는 Oxyma Pure®)/DIC를 사용하여 수행하였다. 커플링 시간 및 온도는 일반적으로 최대 75°C에서 5분이었다. 더 큰 규모의 반응에는 더 긴 커플링 시간을 사용하였는데, 예를 들어 10 분이었다. 헤스티딘 아미노산은 50°C에서 이

중 커플링되거나, 또는 이전 아미노산이 입체적으로 방해되면 (예를 들어 Aib) 사중 커플링되었다. 아르기닌 아미노산은 실온에서 25분 동안 커플링되었고 이어서 75°C에서 5분 동안 가열하였다. 일부 아미노산, 예를 들어, 제한되는 것은 아니지만 Aib는 "이중 커플링" 되었는데, 제1 커플링 (예를 들어 75°C에서 5분) 후, 수지를 빼내고 더 많은 시약을 첨가하여 (아미노산, HOAt 또는 Oxyma Pure®) 및 DIC), 혼합물을 다시 가열하는 (예를 들어 75°C에서 5분) 것을 의미한다. NMP 세척 (5 x 10 mL)을 탈보호 및 커플링 단계 사이에 수행하였다.

[1125] 2. 알부민 바인더의 합성

[1126] 에이코산디오산 모노-삼차-부틸 에스터는 해당 기술분야에 공지된 바와 같이, 예를 들어, WO 2010102886 A1에서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[1127] 도코산디오산 모노-삼차-부틸 에스터는 아래에서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다:

[1128] 테트라하이드로푸란 중 보란-테트라하이드로푸란 복합체의 1 M 용액 (94.1 mL, 94.1 mmol)을 아르곤 하에 0°C에서 건조 테트라하이드로푸란 (140 mL) 중 이코산디오산 모노-삼차-부틸 에스터 (25.0 g, 62.7 mmol) 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 결과로 얻은 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하였고, 이어서 냉각조를 제거하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 나트륨 바이카보네이트 (300 mL) 및 물 (100 mL)의 포화 수용액을 첨가하였고 결과의 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하였다 (250 mL, 2 x 100 mL). 조합된 유기 추출물을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고 건조한 상태로 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용출액: 다이클로로메탄/메탄 99:1). 순수한 생성물을 가진 분획을 증발시켰고, 잔류물을 다시 크로마토그래피하였다 (용출액: 다이클로로메탄/메탄 99:1). 생성물을 다시 조합하였고 진공에서 건조시켜서 20-하이드록시-이코산산 삼차-부틸 에스터를 백색 고체로서 얻었다.

[1129] 수율: 16.50 g (68%).

[1130] ^1H NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl_3 , 텔타_H): 3.64 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H), 2.20 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H); 1.65–1.51 (m, 4 H); 1.45 (s, 9 H); 1.36–1.21 (m, 30 H).

[1131] 상기 제조된 알콜 (16.5 g, 42.9 mmol)을 건조 다이클로로메탄 (90 mL)에 용해시켰다. 트라이에틸아민 (9.00 mL, 64.4 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각하였고 메실 클로라이드 (4.00 mL, 51.5 mmol)를 한 방울씩 첨가하였다. 1시간 후 반응 혼합물을 실온으로 가온되게 하였고 밤새 교반하였다. 물 (1.5 mL)을 첨가하였고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰고 에틸 아세테이트를 첨가하였고 (200 mL) 혼합물을 1 M 염산 (2 x 100 mL), 5% 나트륨 카보네이트 용액 (2 x 100 mL) 및 물 (100 mL)로 추출하였다. 무수 나트륨 설페이트로 건조, 여과 및 용매의 증발 후 20-메탄설포닐옥시-이코산산 삼차-부틸 에스터를 백색 고체로서 얻었다.

[1132] 수율: 19.80 g (100%).

[1133] ^1H NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl_3 , 텔타_H): 4.22 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H); 3.01 (s, 3 H); 2.20 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H); 1.81–1.68 (m, 2 H); 1.63–1.51 (m, 2 H); 1.44 (s, 9 H); 1.34–1.22 (m, 30 H).

[1134] 상기 제조된 메실레이트 (17.8 g, 38.5 mmol)를 아세톤 (250 mL)에 용해시켰고 리튬 브로마이드 (6.69 g, 77.0 mmol)를 첨가하였고 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 냉각 후 용매를 증발시켰고, 에틸 아세테이트 (300 mL)를 첨가하였고 혼합물을 5% 나트륨 바이카보네이트 용액으로 추출하였다 (3 x 170 mL). 조합된 유기 추출물을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 생성물을 진공에서 건조시켜서 20-브로모-이코산산 삼차-부틸 에스터를 백색 고체로서 얻었다.

[1135] 수율: 17.10 g (99%).

[1136] ^1H NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl_3 , 텔타_H): 3.41 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H); 2.20 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H); 1.90–1.77 (m, 2 H); 1.64–1.50 (m, 2 H); 1.43 (s, 9 H); 1.34–1.13 (m, 30 H).

[1137] 나트륨 하이드라이드 (미네랄 오일 중 60% 분산액, 3.96 g, 99.0 mmol)를 질소 하에 *N,N*-다이메틸포름아미드 (100 mL)에 용해시켰다. 다이메틸 말로네이트 (22.6 mL, 198 mmol)를 첨가하였고 반응 혼합물을 100°C에서 잠시 가열하였고, 이어서 실온으로 냉각하였고 상기 제조된 *N,N*-다이메틸포름아미드 (150 mL) 중 20-브로모-이코산산 삼차-부틸 에스터 (14.8 g, 33.0 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 에틸 아세테이트 (150 mL)를 첨가하였고 유기 용액을 포화 수성 암모늄 클로라이드 (3 x

100 mL) 및 소금물 (100 mL)로 세척하였고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고 건조한 상태로 증발시켰다. 잔기를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (용출액: 헥산/에틸 아세테이트 96:4 내지 93:7) 2-메톡시카르보닐-도코산디오산 22-삼차-부틸 에스터 1-메틸 에스터를 백색 고체로서 제공한다.

[1138] 수율: 16.10 g (97%).

[1139] ^1H NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl_3 , 델타 $_{\text{H}}$): 3.74 (s, 6 H); 3.36 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H); 2.20 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H); 1.95-1.84 (m, 2 H); 1.64-1.51 (m, 2 H); 1.44 (s, 9 H); 1.34-1.21 (m, 32 H).

[1140] 상기 제조된 2-메톡시카르보닐-도코산디오산 22-삼차-부틸 에스터 1-메틸 에스터 (16.1 g, 32.3 mmol)를 테트라하이드로푸란 (85 mL)에 용해시켰고 물 (75 mL) 중 리튬 하이드록시드 모노하이드레이트 (4.07 g, 96.9 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였고, 이어서 그것을 1 M 염산으로 산성화하였고 에틸 아세테이트 (4 x 150 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 조합하였고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 생성물을 진공에서 건조시켜서 2-카르복시-도코산디오산 22-삼차-부틸 에스터를 백색 고체로서 얻었다.

[1141] 수율: 14.50 g (95%).

[1142] ^1H NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl_3 , 델타 $_{\text{H}}$): 3.44 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H); 2.22 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H); 2.00-1.89 (m, 2 H); 1.63-1.52 (m, 2 H); 1.45 (s, 9 H); 1.37-1.20 (m, 32 H).

[1143] 2-카르복시-도코산디오산 22-삼차-부틸 에스터 (14.5 g, 30.8 mmol)를 툴루엔 (170 mL)에 용해시켰고 110°C에서 48시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시켰고, 잔류물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (용출액: 다이클로로메탄/메탄올 97:3) 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[1144] 수율: 5.25 g (40%).

[1145] 총 수율: 5.25 g (25%)

[1146] ^1H NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl_3 , 델타 $_{\text{H}}$): 2.35 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H); 2.21 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H); 1.68-1.53 (m, 4 H); 1.45 (s, 9 H); 1.35-1.22 (m, 32 H).

[1147] 노나데칸디오산 모노-삼차-부틸 에스터는 아래에서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다:

[1148] 툴루엔 (140 mL) 및 *t*-부탄올 (32 mL, 334.8 mmol, 4.4 eq.)의 혼합물 중 노나데칸디오산 (26.1 g, 79.5 mmol)의 혼탁액을 환류 온도 (97°C)로 가열하였다. 혼합물은 투명한 노란색 용액이 되었다. DMAP (1.9 g, 15.2 mmol, 0.2 eq.)를 첨가한 후, 이어서 툴루엔 (75 mL) 중 Boc_2O 를 90분 동안 한 방울씩 첨가하였다. 무거운 CO_2 발생을 관찰하였다. 혼합물을 환류 온도에서 밤새 교반하였고 백색 슬러리(slurry)로 농축하였다. 차가운 툴루엔 (200 mL)을 첨가하였고 고체를 여과를 통해 제거하였으며, 툴루엔으로 세척하였고 진공에서 건조시켰다 (45 °C) (6.2 g, 시재료). 여과물을 농축시켰고 (45°C) 헵탄 (350 mL)을 유성 잔류물에 첨가하였다. 백색 혼탁액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였고 고체를 여과를 통해 분리하였다. 버터리(butterly)-유사 필터 잔류물을 TBME에 용해시켰고 필터를 통해 씻어냈다. 헵탄 여과물 및 TBME 여과물을 개별적으로 농축시켰다. 헵탄 잔류물 (10 g)은 주로 다이-에스터 (ca. 80%)를 함유하였고 TBME 잔기 (13.3 g)는 주로 모노-에스터를 함유하였다 (ca. 80%). TBME 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(flash chromatography)로 정제하였다 (실리카: 500 g, 용출액: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{IPA}$ 98:2 내지 97:3). 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (10.3 g, 33%).

[1149] ^1H NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl_3 , 델타 $_{\text{H}}$): 2.35 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H); 2.20 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H); 1.68-1.53 (m, 4 H); 1.43 (s, 9 H); 1.39-1.22 (m, 26 H).

3. 수지 결합된 보호된 웨티드 백본으로 측쇄의 부착

[1150] 아실화가 라이신 측쇄 상에 존재할 때, 아실화되는 라이신의 앱실론 아미노기를 연장 모이어티 및 링커의 부착 경로에 따라 Mtt, Mmt, Dde, ivDde, 또는 Boc로 보호하였다. Dde- 또는 ivDde-탈보호를 NMP 중의 2% 하이드라진으로 수행한 후 (2 x 20 mL, 각각 10분) 이어서 NMP로 세척하였다 (4 x 20 mL). Mtt- 또는 Mmt-탈보호를 DCM 중 2% TFA 및 2-3% TIS (5 x 20 mL, 각각 10분)로 수행한 후 이어서 DCM (2 x 20 mL), 10% MeOH 및 DCM 중 5% DIPEA (2 x 20 mL) 및 NMP (4 x 20 mL)로 세척하거나, 또는 헥사플루오로아이소프로판/DCM (75:25, 5 x 20 mL, 각각 10분)을 처리한 후 이어서 상기와 같이 세척하였다. 일부 경우에 Mtt 기를 Liberty 웨티드 합성기 상에서

자동화 단계로 제거하였다. Mtt 탈보호를 실온에서 30분 동안 헥사플루오로아이소프로판 또는 헥사플루오로아이소프로판/DCM (75:25)로 수행한 후 이어서 DCM (7 ml x 5)으로 세척한 후, 이어서 NMP (7ml x 5)로 세척하였다. 연장 모이어티 및/또는 링커는 수지 결합된 웨프티드의 아실화 또는 보호되지 않은 웨프티드의 용액에서 아실화에 의해 웨프티드에 부착될 수 있다. 보호된 웨프티드 수지에 연장 모이어티 및/또는 링커 부착의 경우에 부착은 SPPS 및 적합하게 보호된 빌딩 블록을 사용하여 모듈식이 될 수 있다.

[1152] 방법: SC_P

[1153] N-ε-라이신 보호기를 상기 기술된 바와 같이 제거하였고 라이신의 화학적 변형을 상기 기술된 바와 같이 적합하게 보호된 빌딩 블록을 사용하여 Prelude 웨프티드 합성기 상에서 하나 또는 그 이상의 자동화 단계로 수행하였다. 이중 커플링을 커플링 당 3시간에 SPPS_P에서 기술된 바와 같이 수행하였다.

[1154] 방법: SC_L

[1155] N-ε-라이신 보호기를 상기 기술된 바와 같이 제거하였고 라이신의 화학적 변형을 상기 기술된 바와 같이 적합하게 보호된 빌딩 블록을 사용하여 Liberty 웨프티드 합성기 상에서 하나 또는 그 이상의 자동화 단계로 수행하였다. 이중 커플링을 SPPS_L에서 기술된 바와 같이 수행하였다.

4. 부착된 측쇄가 있거나 없는 수지 결합된 웨프티드의 절단 및 정제

[1156] 방법: CP_M1

[1158] 합성 후 수지를 DCM으로 세척하였고, 웨프티드를 TFA/TIS/물 (95/2.5/2.5 또는 92.5/5/2.5)을 2-3시간 처리함으로써 수지로부터 절단시킨 후 이어서 다이에틸에테르로 침전시켰다. 웨프티드를 적합한 용매 (예를 들어, 30% 아세트산)에 용해시켰고 아세토니트릴/물/TFA를 사용하여 C18, 5 μm 칼럼 상에서 표준 RP-HPLC로 정제하였다. 분획을 UPLC, MALDI 및 LCMS 방법의 조합에 의해 분석하였고, 적절한 분획을 모아서 동결건조시켰다.

[1159] 원하면 웨프티드 카운터 이온을 해당 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 나트륨으로 교환할 수 있다. 예로서 대략 2 g 웨프티드를 250 ml 아세토니트릴/물 (50/50)에 용해시켰고 예비 RP-HPLC 시스템 상에서 Waters X-Bridge C8, 5 μM, 50x250 mm 칼럼 상에 로딩하였다. 로딩 후, 칼럼을 물로 8분 동안 60 ml/분의 유속으로 세척하였고 0.01 N NaOH pH 11로 2 x 8 분 동안 60 ml/분의 유속으로 세척하였다. 웨프티드의 나트륨 염을 10분 동안 60 ml/분의 등용매 흐름을 사용한 후 이어서 30분 동안 5% 내지 85% 아세토니트릴의 선형 구배를 사용하여 용출하였다.

[1160] 방법: CP_M2

[1161] 합성 후 수지를 DCM으로 세척하였고, 웨프티드를 TFA/TIS/물 (95/2.5/2.5 또는 92.5/5/2.5)을 2-3시간 처리함으로써 수지로부터 절단시킨 후 이어서 다이에틸에테르로 침전시켰다. 웨프티드를 적합한 용매 (예를 들어, 30% 아세트산)에 용해시켰고, 물/아세토니트릴 (90:10, pH 3.0) 및 아세토니트릴/2-프로판/물 (60:20:20) 중 0.09M 다이암모늄하이드로겐포스페이트의 2원 혼합물로 용출하여, Kinetex C18, 5 μM 칼럼 상에서 표준 RP-HPLC로 정제하였다. 이어서 웨프티드를 아세토니트릴/물/TFA를 사용하여 C18, 5 μm 칼럼 상에서 표준 RP-HPLC로 더 정제하였다. 분획을 UPLC, MALDI 및 LCMS 방법의 조합에 의해 분석하였고, 적절한 분획을 모아서 동결건조시켰다.

[1162] 원하면 웨프티드 카운터 이온을 해당 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 나트륨으로 교환할 수 있다. 예로서 대략 2 g 웨프티드를 250 ml 아세토니트릴/물 (50/50)에 용해시켰고 예비 RP-HPLC 시스템 상에서 Waters X-Bridge C8, 5 μM, 50x250 mm 칼럼 상에 로딩하였다. 로딩 후, 칼럼을 물로 8분 동안 60 ml/분의 유속으로 세척하였고 0.01 N NaOH pH 11로 2 x 8 분 동안 60 ml/분의 유속으로 세척하였다. 웨프티드의 나트륨 염을 10분 동안 60 ml/분의 등용매 흐름을 사용한 후 이어서 30분 동안 5% 내지 85% 아세토니트릴의 선형 구배를 사용하여 용출하였다.

A2. 검출 및 특성확인을 위한 일반적인 방법

1. LC-MS 방법

[1165] 방법: LCMS01

[1166] LCMS01v1을 Micromass의 Waters Acquity UPLC 시스템 및 LCT Premier XE 질량 분석계로 이루어진 장비에서 수행하였다. 용출액: A: 물 중 0.1% 포름산; B: 아세토니트릴 중 0.1% 포름산. 분석을 RT에서 A 및 B의 구배로 용출되는 칼럼 상에 적절한 양의 샘플 (바람직하게는 2-10 μl)을 주입함으로써 수행하였다. UPLC 조건, 검출기

설정 및 질량 분석계 설정은 다음과 같다: 컬럼: Waters Acuity UPLC BEH, C-18, 1.7 μ M, 2.1mm x 50mm. 구배: 4.0분 (대안으로 8.0분) 동안 0.4ml/분으로 선형 5%–95% 아세토니트릴. 검출: 214 nm (TUV (Tunable UV 검출기)로부터 유사체 출력) MS 이온화 방식: API-ES. 스캔: 100–2000 amu (대안으로 500–2000 amu), 단계 0.1 amu.

2. UPLC 방법

방법: UPLC02

RP-분석을 이중 벤드 검출기가 장착된 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214nm 및 254nm에서 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7µm, 2.1 mm x 150 mm 컬럼, 40°C를 사용하여 수행하였다. UPLC 시스템을 다음을 함유하는 두 개의 용출액 레저버(reservoir)에 연결하였다: A: 99.95% H₂O, 0.05% TFA; B: 99.95% CH₃CN, 0.05% TFA. 다음 선형 구배를 사용하였다: 0.40 ml/분의 유속으로 16분 동안 95% A, 5% B 내지 95% A, 5% B

3. MALDI-MS 방법

번호: MAIDI01v01

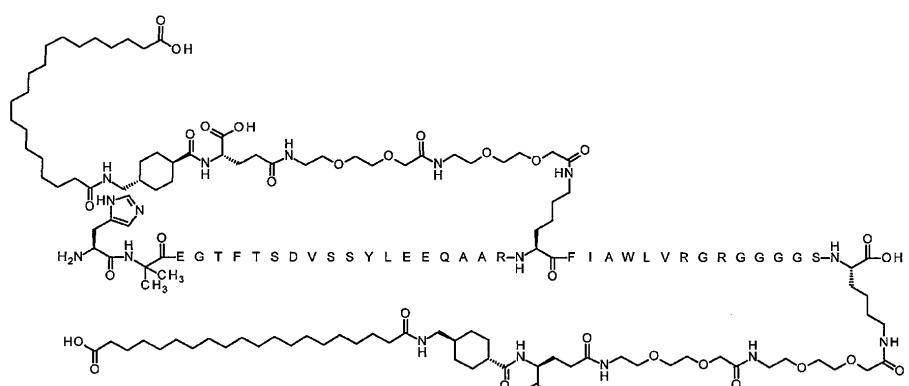
분자량을 비행 질량 분광법의 매트릭스-보조 레이저 탈착 및 이온화 시간을 사용하여 결정하였고, Microflex 또는 Autoflex (Bruker) 상에 기록하였다. 알파-시아노-4-하이드록시 신남산의 매트릭스를 사용하였다.

B. 예시 화합물의 합성

실시예 1

N{엡실론-27}-[2-[2-[2-[2-[2-[4-(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티딜-Gly-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[4-(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]Lys

Chem 21:



페티드는 SEO ID NO: 28입니다

한성 밴법: SPSS R: SC R: CB M1

UPI C02: Pt=10.6µ

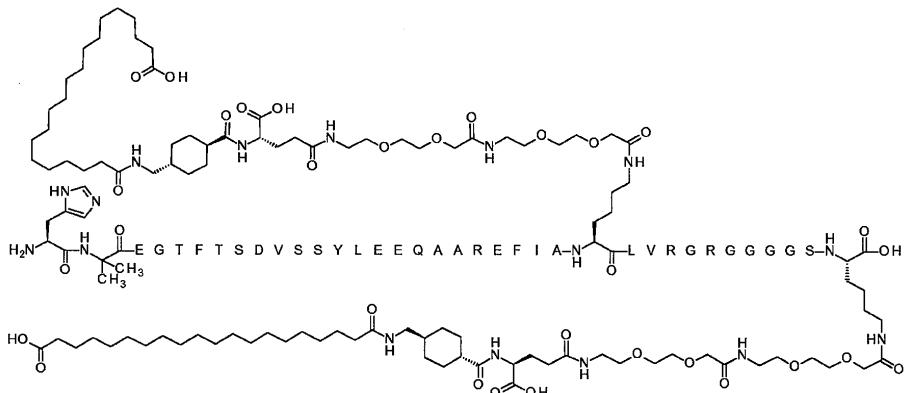
MALDI01v01: 계산된 $\pi/\pi-5640$: 발견된 $\pi/\pi-5648$

신설예 2

N{엡실론-31}-[2-[2-[2-[2-[2-[4S)-4-카르복시-4-[4-(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Aib8_Glu22_Arg26_Lys31_Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티드-Gly-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4S)-4-카르복시-4-[4-(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-

4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]아세틸]Lys

[1184] Chem. 22:



[1185]

펩티드는 SEQ ID NO: 3이다.

[1186] 합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

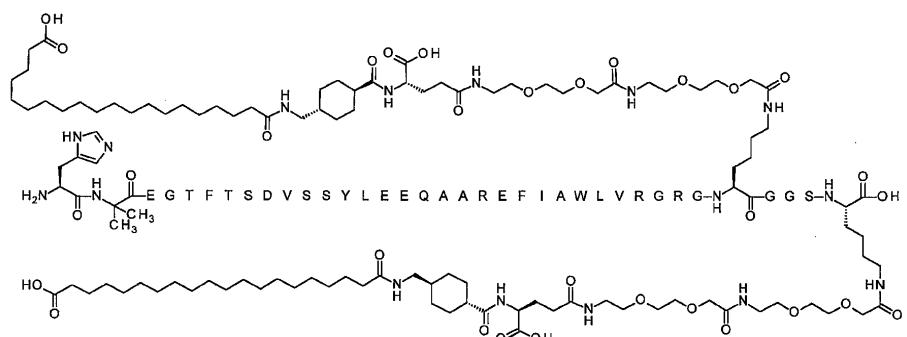
[1187] UPLC02: Rt=10.6분

[1188] MALDI01v01: 계산된 m/z=5593; 발견된 m/z=5590

[1189] 실시예 3

[1190] N{알파}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티딜)-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[(4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]아세틸]Lys-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]아세틸]Lys

[1191] Chem. 23:



[1192]

펩티드는 SEQ ID NO: 4이다.

[1193] 합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

[1194] UPLC02: Rt=10.8분

[1195] MALDI01v01: 계산된 m/z=5722; 발견된 m/z=5720

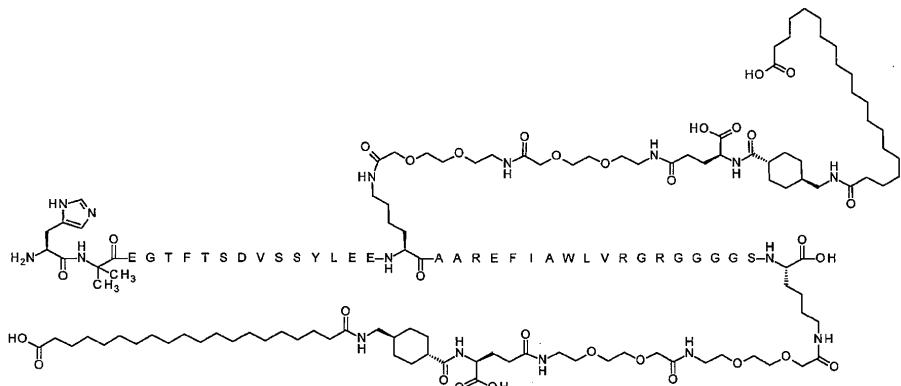
[1196] 실시예 4

[1197] N{엡실론-23}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]아세틸]-[Aib8,Glu22,Lys23,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티딜-Gly-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-

4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]아세틸]Lys

[1200]

Chem. 24:



[1201]

펩티드는 SEQ ID NO: 5이다.

[1202]

합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

[1204]

UPLC02: Rt=10.6분

[1205]

MALDI01v01: 계산된 m/z=5651; 발견된 m/z=5649

[1206]

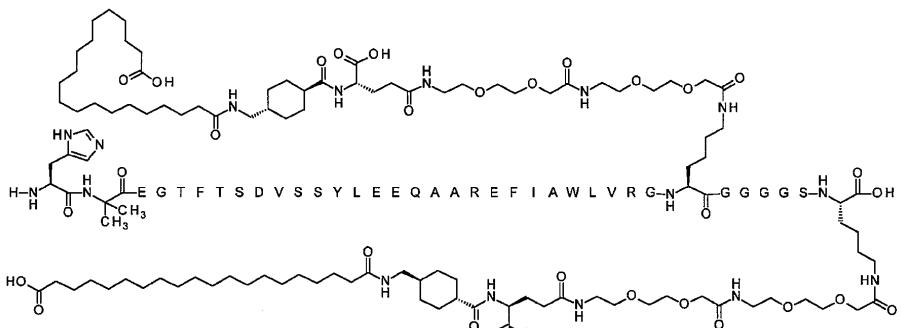
실시예 5

[1207]

N{엡실론-36}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-펩티딜-Gly-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]Lys

[1208]

Chem. 25:



[1209]

펩티드는 SEQ ID NO: 6이다.

[1210]

합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

[1212]

UPLC02: Rt=11.3분

[1213]

MALDI01v01: 계산된 m/z=5623; 발견된 m/z=5621

[1214]

실시예 6

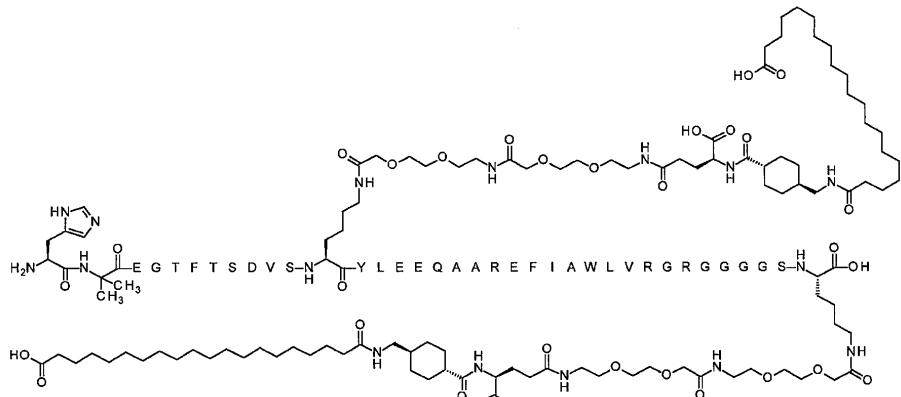
[1215]

N{엡실론-18}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Aib8,Lys18,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티딜-Gly-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-(4S)-

4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]아세틸]Lys

[1216]

Chem. 26:



[1217]

[1218]

펩티드는 SEQ ID NO: 7이다.

[1219]

합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

[1220]

UPLC02: Rt=10.8분

[1221]

LCMS01: Rt=2.6분, m/z=1898; m/z=1424; m/z=1139

[1222]

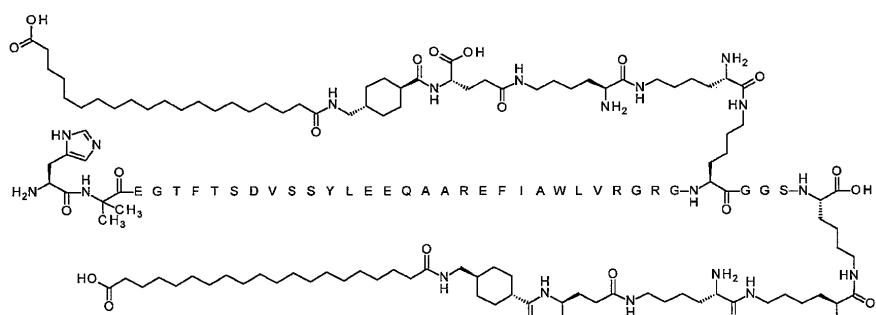
실시예 7

[1223]

N{알파}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티딜)-N{엡실론}[(2S)-2-아미노-6-[(2S)-2-아미노-6-[(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]헥사노일]Lys-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}[(2S)-2-아미노-6-[(2S)-2-아미노-6-[(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]헥사노일]아미노]헥사노일]Lys

[1224]

Chem. 27:



[1225]

[1226]

펩티드는 SEQ ID NO: 4이다.

[1227]

합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

[1228]

UPLC02: Rt=9.8분

[1229]

LCMS01: Rt=2.3분, m/z=1885; m/z=1415; m/z=1131; m/z=943

[1230]

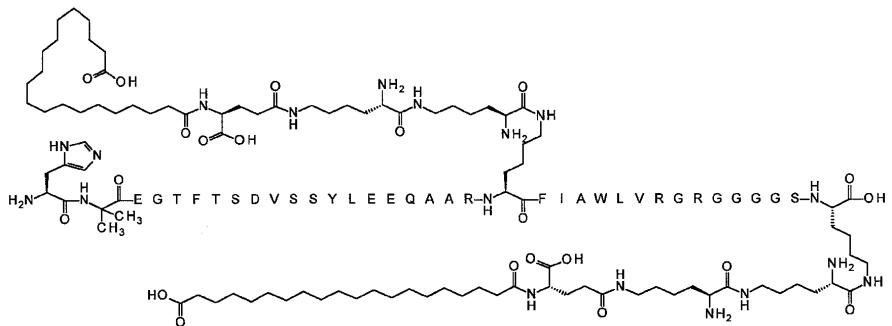
실시예 8

[1231]

N{엡실론}-27}-[(2S)-2-아미노-6-[(2S)-2-아미노-6-[(4S)-4-카르복시-4-(19-카르복시노나데카노일아미노)부타노일]아미노]헥사노일]아미노]헥사노일]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티딜-Gly-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}[(2S)-2-아미노-6-[(2S)-2-아미노-6-[(4S)-4-카르복시-4-(19-카르복시노나데카노일아미노)부

타노일]아미노]헥사노일]아미노]헥사노일]Lys

[1232] Chem. 28:



[1233]

[1234] 웨티드는 SEQ ID NO: 2이다.

[1235] 합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

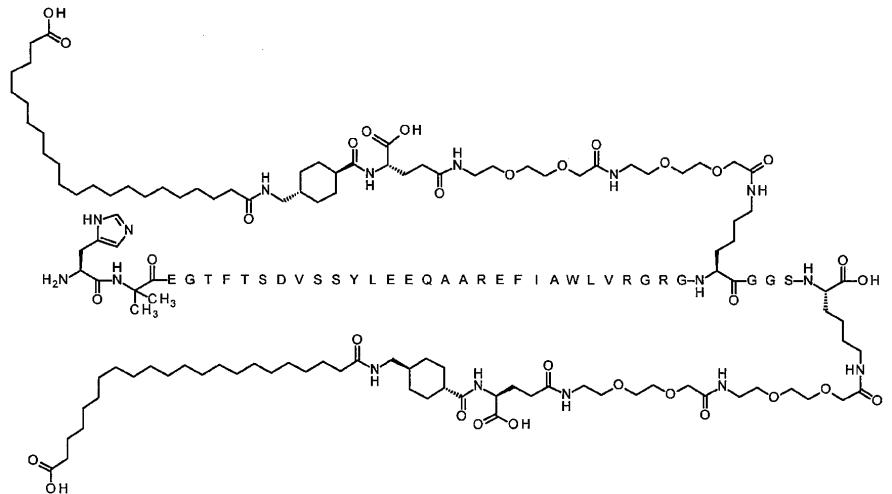
[1236] UPLC02: Rt=8.9분

[1237] MALDI01: 계산된 m/z=5303; 발견된 m/z=5302

[1238] 실시예 9

[1239] N{알파}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-웨티딜)-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[[4-[(21-카르복시헤니코사노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]Lys-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[[4-[(21-카르복시헤니코사노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]Lys

[1240] Chem. 29:



[1241]

[1242] 웨티드는 SEQ ID NO: 4이다.

[1243] 합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

[1244] UPLC02: Rt=12.3분

[1245] LCMS01: Rt=2.7; m/z=1927; m/4=1444; m/5=1156

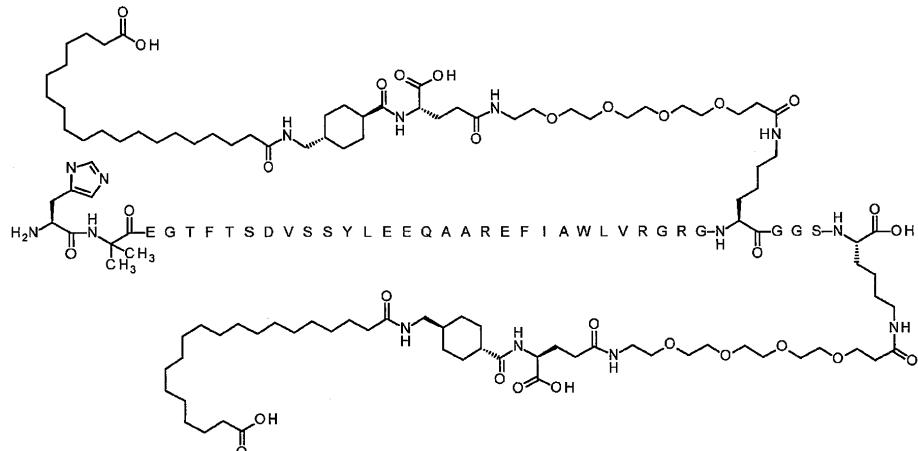
[1246] 실시예 10

[1247] N{알파}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-웨티딜)-N{엡실론}3-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡

시]에톡시]프로판오일Lys-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}3-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시]-4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]프로판오일Lys

[1248]

Chem. 30:



[1249]

펩티드는 SEQ ID NO: 4이다.

[1250]

합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M2

[1251]

UPLC02: Rt=11.2분

[1252]

LCMS01: Rt=2.7; m/3=1880; m/4=1410; m/5=1128

[1253]

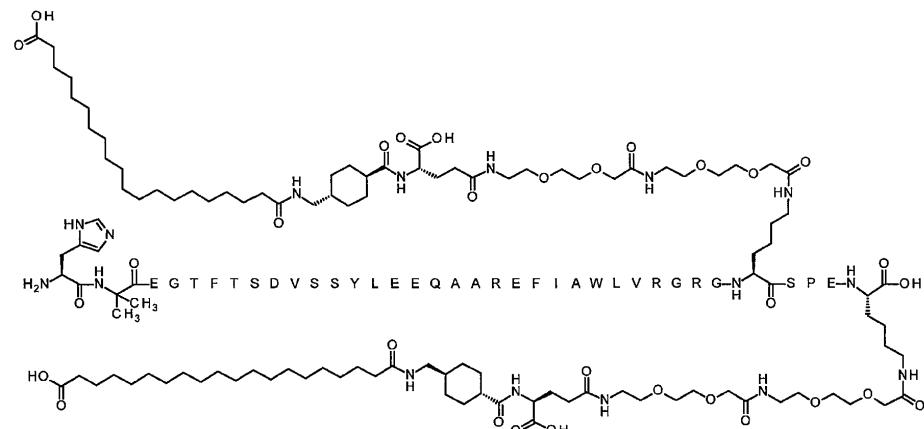
실시예 11

[1254]

N{알파}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티딜)-N{엡실론}3-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시]-4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]Lys-Ser-Pro-Glu-N{엡실론}3-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시]-4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]아세틸]Lys

[1255]

Chem. 31:



[1256]

펩티드는 SEQ ID NO: 14이다.

[1257]

합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

[1258]

UPLC02: Rt=11.7분

[1259]

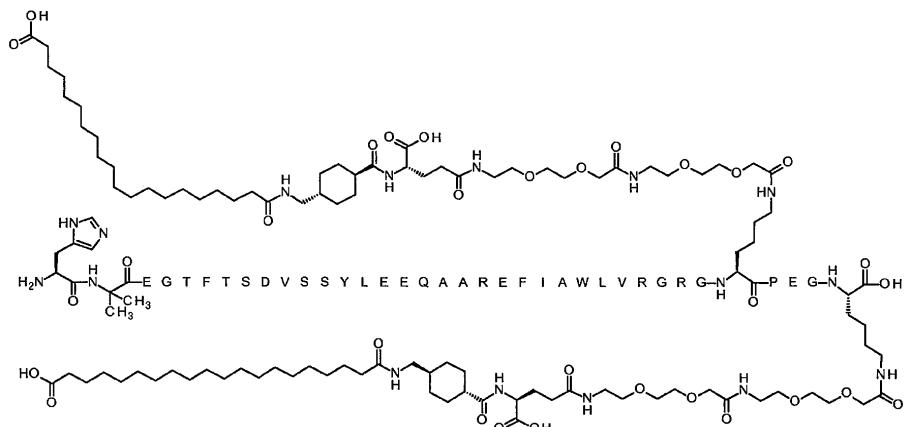
LCMS01: Rt=2.7분; m/3=1945; m/4=1460; m/5=1168

[1262] 실시예 12

N{알파}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티딜)-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노[에톡시]에톡시]아세틸]Lys-Pro-Glu-Gly-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노[에톡시]에톡시]아세틸]Lys

[1264]

Chem. 32:



[1265]

펩티드는 EQ ID NO: 12이다.

[1266] 합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

[1267] UPLC02: Rt=11.8분

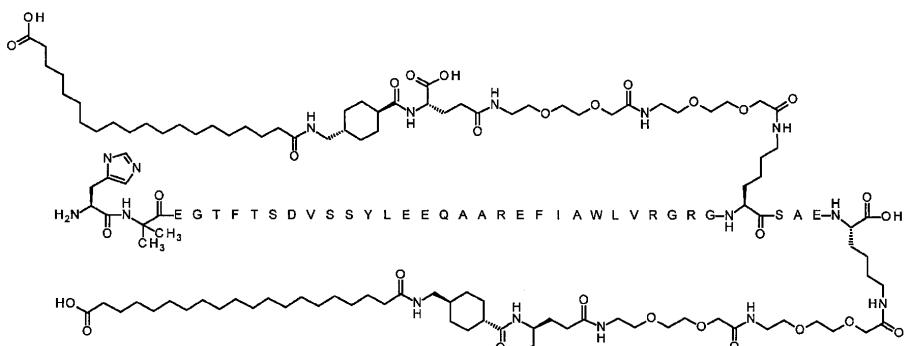
[1268] LCMS01: Rt=2.7분; m/z=1935 m/4=1452; m/5=1162

[1269] 실시예 13

N{알파}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티딜)-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노[에톡시]에톡시]아세틸]Lys-Ser-Ala-Glu-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노[에톡시]에톡시]아세틸]Lys

[1270]

Chem. 33:



[1271]

펩티드는 SEQ ID NO: 13이다.

[1272] 합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

[1273] UPLC02: Rt=11.7분

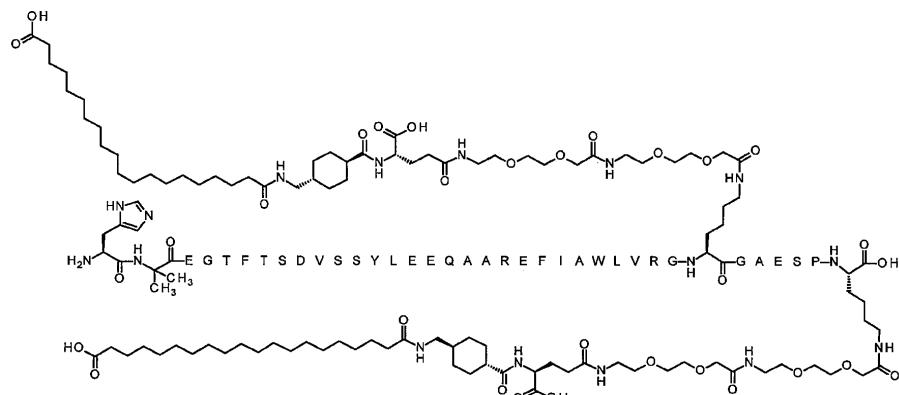
[1277] LCMS01: Rt=2.7분; m/z=1937; m/z=1453; m/z=1162

[1278] 실시예 14

N{엡실론-36}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-펩티딜-Ala-Glu-Ser-Pro-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]Lys

[1280]

Chem. 34:



[1281]

[1282] 펩티드는 SEQ ID NO: 9이다.

[1283] 합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

[1284] UPLC02: Rt=12분

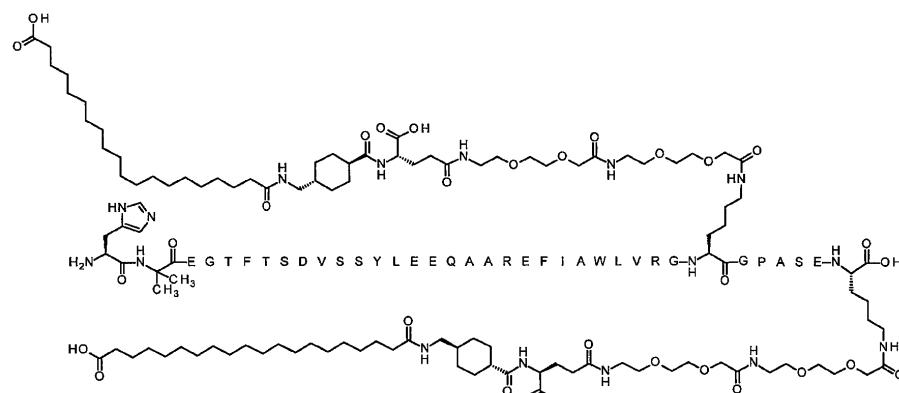
[1285] LCMS01: Rt=2.8분; m/z=1917; m/z=1438; m/z=1151

[1286] 실시예 15

N{엡실론-36}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-펩티딜-Pro-Ala-Ser-Glu-N{엡실론}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]Lys

[1288]

Chem. 35:



[1289]

[1290] 펩티드는 SEQ ID NO: 11이다.

[1291] 합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

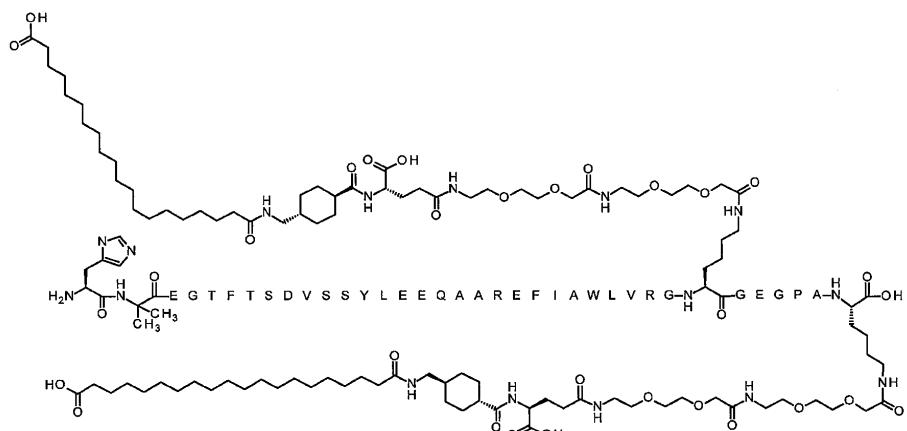
[1292] UPLC02: Rt=12분

[1293] LCMS01: Rt=2.8분; m/z=1917; m/z=1438; m/z=1151

[1294] 실시예 16

[1295] N{ 앱실론-36}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아세틸]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys36]-GLP-1-(7-37)-펩티딜-Glu-Gly-Pro-Ala-N{ 앱실론}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아세틸]Lys

[1296] Chem. 36:



[1297]

[1298] 펩티드는 SEQ ID NO: 10이다.

[1299] 합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

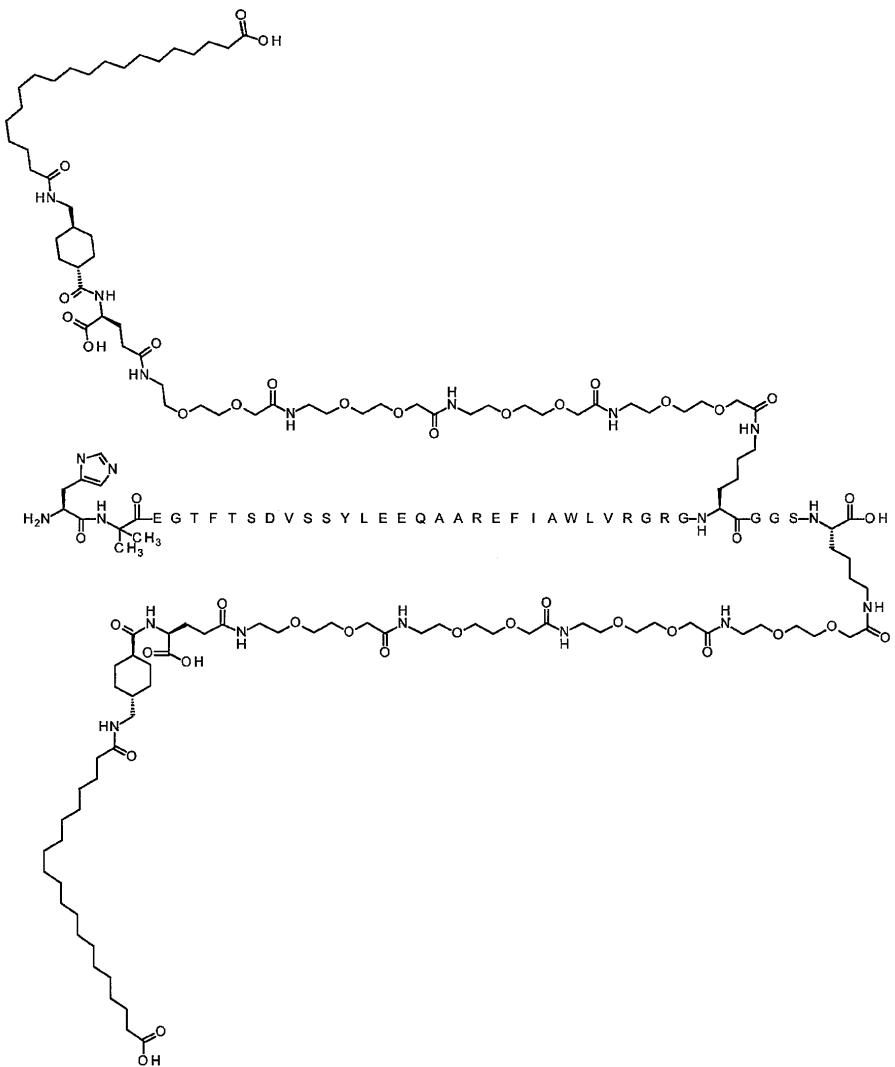
[1300] UPLC02: Rt=12분

[1301] LCMS01: Rt=2.8분; m/z=1907; m/z=1431; m/z=1145

[1302] 실시예 17

[1303] N{알파}([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티딜)-N{ 앱실론}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]아세틸]아세틸]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ 앱실론}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]아세틸]Lys

Chem. 37:



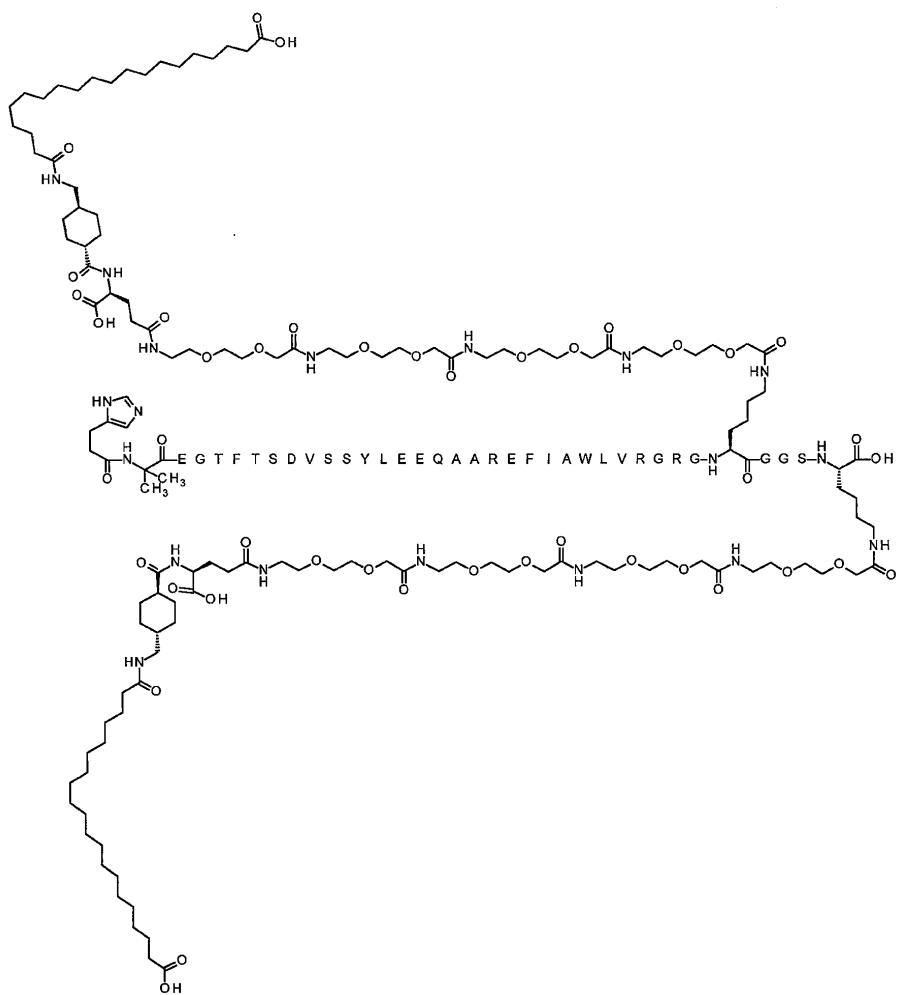
페이지는 SEO ID NO: 414

BLG03: Bt=11, 3星

N(글자)(L)

일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에
톡시]아세틸]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ 앤솔론}[2-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4S)-4-카르복시]-4-[4-
[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세
틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]Lys

Chem. 38:



펩티드는 SEQ ID NO: 8이다.

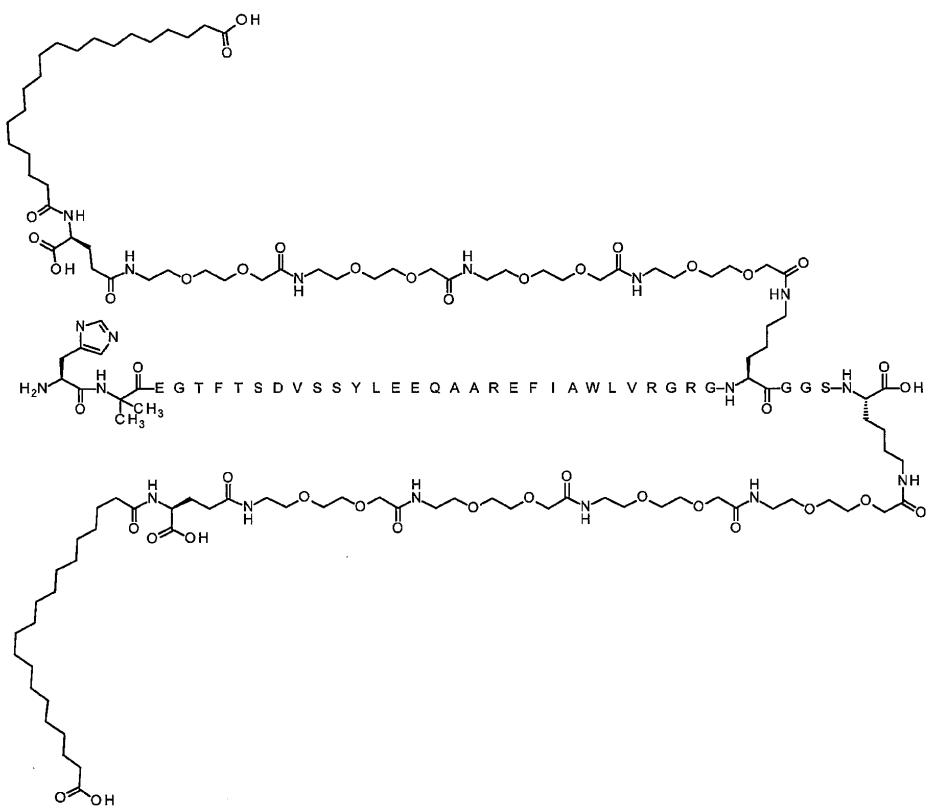
UPLC02: Rt=11.5분

LCMS01: Pt=2 7月

최종예_10

[(4S)-4-

Chem. 39:



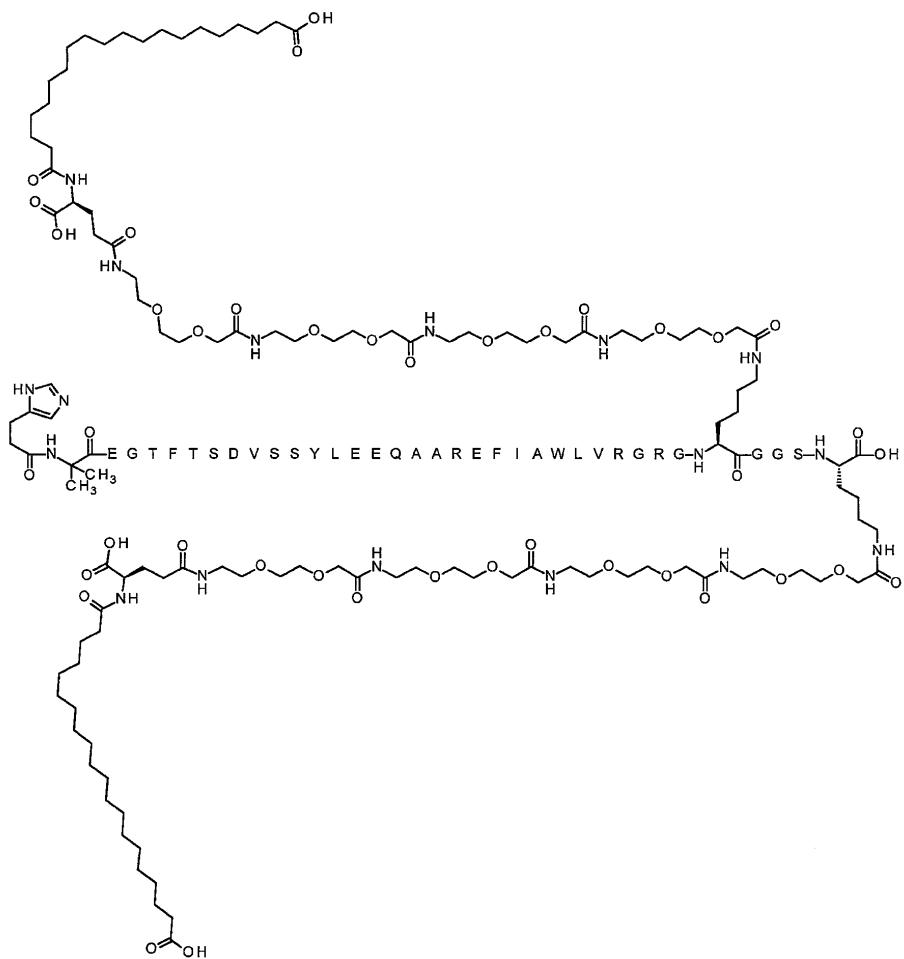
펩티드는 SEQ ID NO: 4이다.

JPL CO2: $Rt \equiv 10$ 7是

卷之三

[1328]

Chem. 40:



[1329]

펩티드는 SEQ ID NO: 8이다.

[1330]

합성 방법: SPPS_P; SC_P; CP_M1

[1331]

UPLC02: Rt=10.9분

[1332]

LCMS01: Rt=2.6분; m/4=1503; m/5=1203

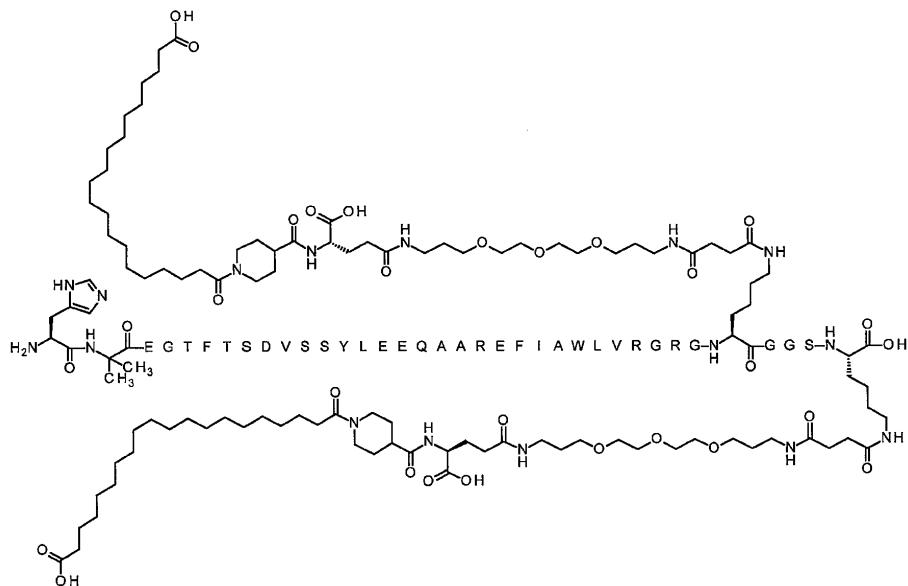
[1333]

실시예 21

[1334]

N{알파}([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티딜)-N{엡실론}[4-[3-[2-[2-[3-[[(4S)-4-카르복시-4-[1-(19-카르복시노나데카노일)페페리딘-4-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]프로폭시]에톡시]프로필아미노]-4-옥소부타노일]Lys-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}[4-[3-[2-[2-[3-[[(4S)-4-카르복시-4-[1-(19-카르복시노나데카노일)페페리딘-4-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]프로폭시]에톡시]프로필아미노]-4-옥소부타노일]Lys

Chem. 41:



펫티드는 SEO ID NO. 4이다

합성 방법: SPPS P: SC P: CP M1

UPLC02: Rt=11.1분

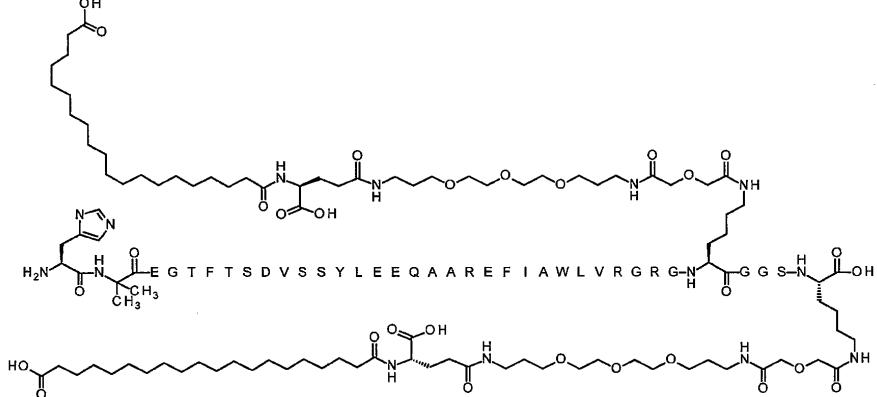
LCMS01 · Rt=2.7분

신설예 22

N([oblique]) (5)

(19-카르복시노나데카노일아미노)부타노일]아미노]프로폭시]에톡시]에톡시]프로필아미노]-2-옥소에톡시]아세틸]
Lys-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}[2-[2-[3-[2-[2-[3-[[(4S)-4-카르복시-4-(19-카르복시노나데카노일아미노)부타노
일]아미노]프로폭시]에톡시]에톡시]프로필아미노]-2-옥소에톡시]아세틸]Lys

Chem. 42:



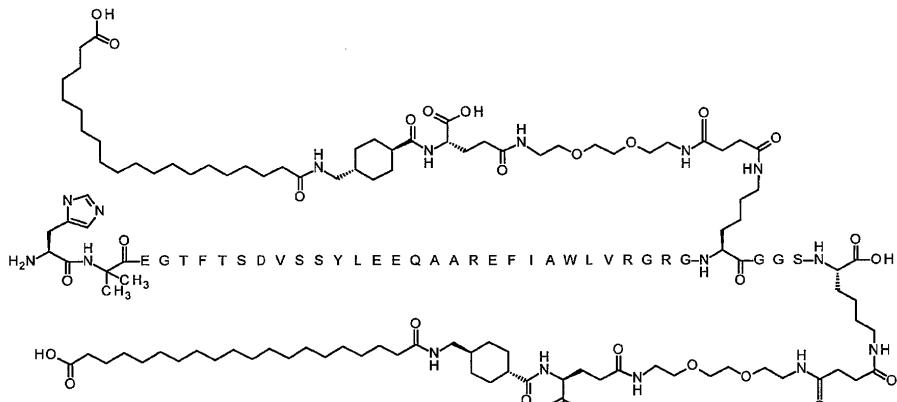
233

WILSON IN 1912

BUCKLEY At 27.5 mi, S 1851, mi, 1 1873, mi, S 1161

실시예 23

N{알파}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩티딜)-N{엡실론}[4-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]에틸아미노]-4-옥소부타노일]Lys-Gly-Gly-Ser-N{엡실론}[4-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]에틸아미노]-4-옥소부타노일]Lys

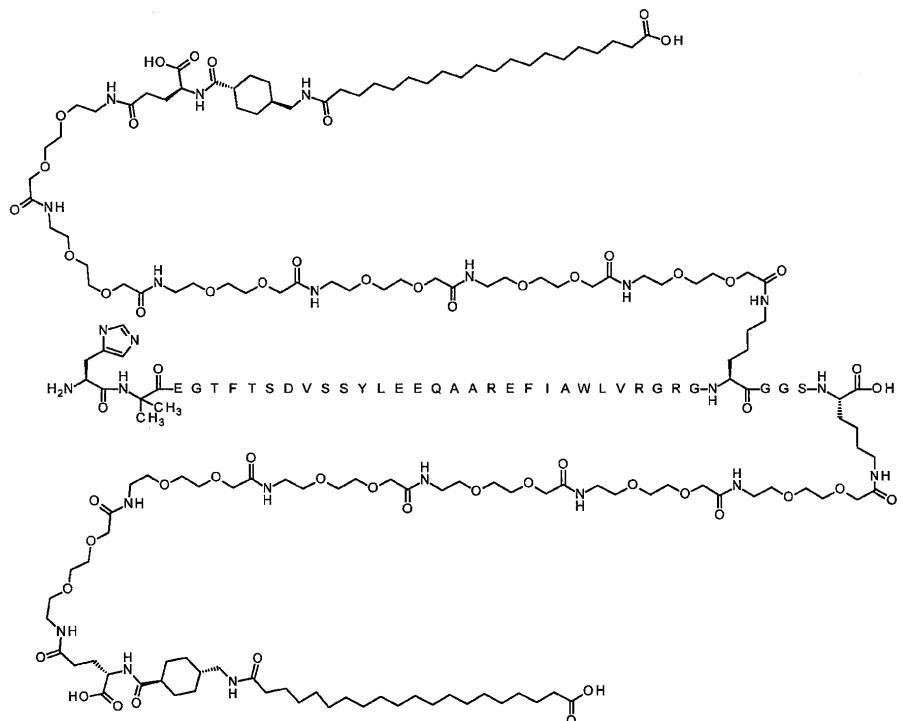


卷一 圖 SEQ ID No: 1 11

UPLC02. Rt=11.1분

LCMS01: Rt=2.7是; m/4=1401.3; m/5=1121

Chem. 44:



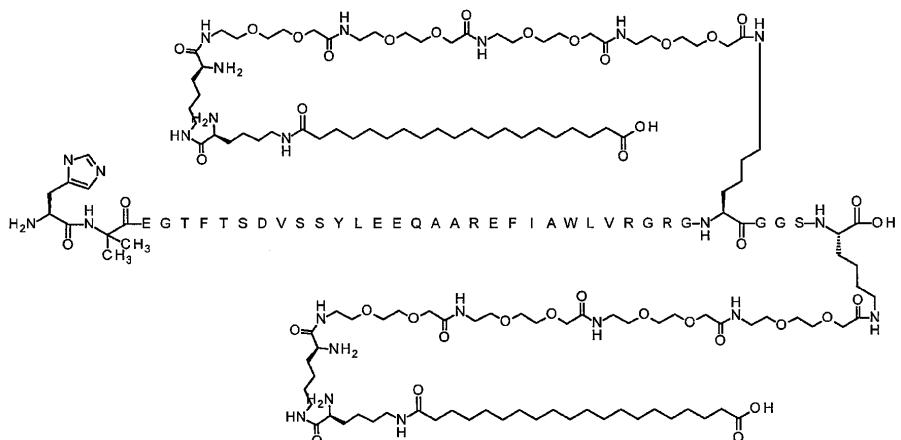
펩티드는 SEQ ID NO: 4이다.

UPLC02: Rt=10.7분

1122-1125

[[[(2S)-2-아미노-6-[(2S)-2-아미노-6-(19-카르복시노나데카노일아미노)헥사노일]아미노]헥사노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]Lys-Gly-Gly-Ser-N{엘실론}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(2S)-2-아미노-6-[(2S)-2-아미노-6-(19-카르복시노나데카노일아미노)헥사노일]아미노]헥사노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]Lys

Chem. 45:



페티드는

Ergonomics in Design

音 8 8 音 8 11 8 2 8 3 2 8 4 2 8 5 2

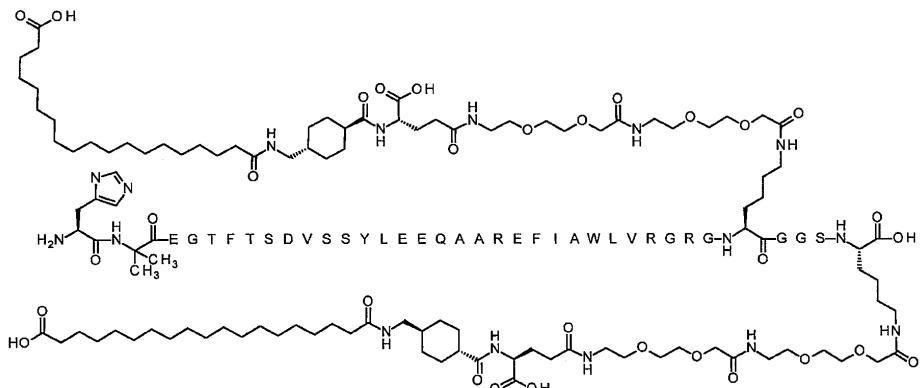
OF BOOKS RECEIVED

LCMS01: Rt=2.26, m/z 4-1370, m/z 5-1237

질서예 26

N{알파;}([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-펩타일)-N{엡실론;}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[[4-[(18-카르복시옥타데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]Lys-Gly-Gly-Ser-N{엡실론;}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[[4-[(18-카르복시옥타데카노일아미노)메틸]사이클로헥산카르보닐]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]Lys

Chem. 4



펫 티드는

Ergonomics in Design 2000

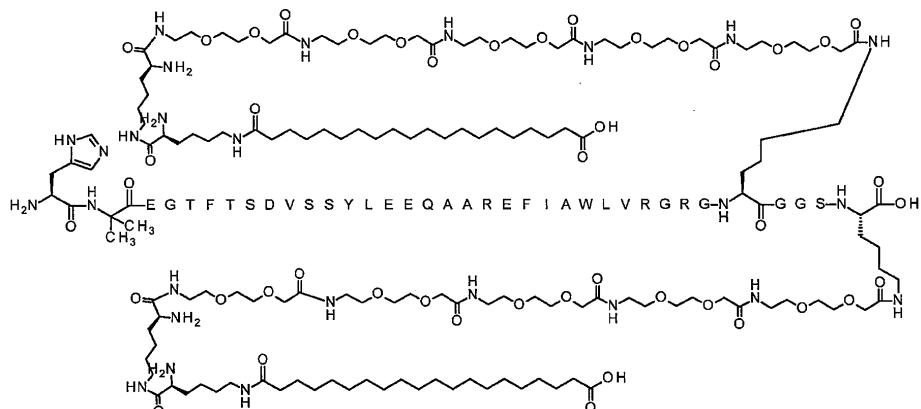
J. E. BELL - No. 1073 E

LCMS01: Rt=2.7 分, m/z 4-1423, m/z 5-1140

설문지

[1384]

Chem. 47:



[1385]

펩티드는 SEQ ID NO: 4이다.

합성 방법: SPPS_P; SC_L; CP_M2

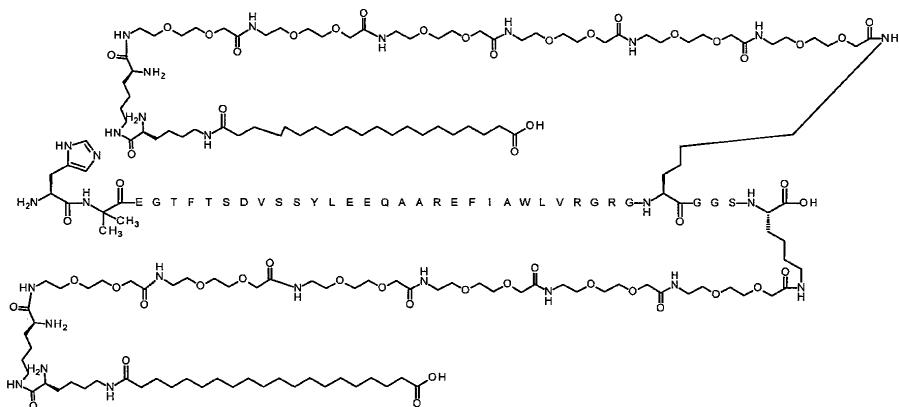
UPLC02: Rt=8.8분

LCMS01: Rt=2.2^{min}; m/z=1643; m/z=1315

실시예 28

[1392]

Chem. 48:



[1303]

페이지는 SEO ID NO: 401

한성 밴번: SPBS_B; SC_I; CB_M2

[1396] UPLC02: Rt=8.6분

[1397] LCMS01: Rt=2.2분; m/4=1716; m/5=1373

[1398] 약리학적 방법들

[1399] 실시예 29: 시험관 내 효능

[1400] 이 실시예의 목적은 GLP-1 유도체의 활성, 또는 효능을 시험관 내에서 시험하는 것이다. 시험관 내 효능은 전세포 검정에서 인간 GLP-1 수용체 활성화의 척도이다.

[1401] 실시예 1-28의 GLP-1 유도체의 효능을 하기 기술된 바와 같이 결정하였다. 세마글루타이드를 비교를 위해 포함시켰다.

[1402] 원리

[1403] 시험관 내 효능을 리포터 유전자 검정에서 인간 GLP-1 수용체의 반응을 측정함으로써 결정하였다. 검정을 인간 GLP-1 수용체를 발현하고 프로모터에 커플링된 cAMP 반응 요소 (CRE)에 대한 DNA 및 반딧불이 루시퍼라제에 대한 유전자 (CRE 루시퍼라제)를 함유하는, 안정하게 트랜스펙션된 BHK 세포주에서 수행하였다. 인간 GLP-1 수용체가 활성화될 때 그것은 cAMP의 생성을 초래하며, 이것은 로차례 루시퍼라제 단백질이 발현되는 결과를 초래한다. 검정 인큐베이션이 완료될 때 루시퍼라제 기질 (루시페린)이 첨가되고 효소는 루시페린을 옥시루시페린으로 전환하여 생체발광을 생성한다. 발광은 검증에 대한 판독값으로서 측정된다.

[1404] 세포 배양 및 제조

[1405] 이 검정에서 사용된 세포 (클론 FCW467-12A/KZ10-1)는 모세포주로서 BHKTS13을 가지는 BHK 세포이다. 세포는 인간 GLP-1 수용체를 발현하는 클론 (FCW467-12A)으로부터 유래되었고 CRE 루시퍼라제로의 추가의 트랜스펙션에 의해 확립되어 현재의 클론을 얻었다.

[1406] 세포를 세포 배양 배지에서 5% CO₂에서 배양하였다. 세포를 앤리퀴트하여 액체 질소에서 저장하였다. 각 검정 전에 앤리퀴트를 취하여 검정 특이적 완충제에 원하는 농도로 혼탁하기 전에 PBS로 두 번 세척하였다. 96-웰 플레이트에 대하여 혼탁액을 5x10³ 세포/웰의 최종 농도를 제공하도록 만들었다.

[1407] 재료

[1408] 다음 화학 물질을 검정에 사용하였다: Pluronic F-68 (10%) (Gibco 2404), 인간 혈청 알부민 (HSA) (Sigma A9511), 오브알부민 (Sigma A5503), DMEM w/o 폐놀 레드 (Gibco 11880-028), 1 M Hepes (Gibco 15630), Glutamax 100x (Gibco 35050) 및 스테디라이트 플러스 (PerkinElmer 6016757).

[1409] 완충제

[1410] 세포 배양 배지는 10% FBS (소 태아 혈청; Invitrogen 16140-071), 1 mg/ml G418 (Invitrogen 15140-122), 240 nM MTX (메토트렉세이트; Sigma M9929) 및 1% pen/strep (페니실린/스트렙토마이신; Invitrogen 15140-122)이 들어있는 DMEM 배지로 이루어져 있다.

[1411] 검정 배지는 DMEM w/o 폐놀 레드, 10mM Hepes 및 1x Glutamax로 이루어져 있다. 검정 완충제는 검정 배지 중 2% 오브알부민 및 0.2% Pluronic F-68로 이루어져 있다.

[1412] 과정

[1413] 1) 세포 스톡(stock)을 37°C 수조에서 녹였다.

[1414] 2) 세포를 PBS로 세 번 세척하였다.

[1415] 3) 세포를 계수하였고 검정 배지에서 5x10³ 세포/50 μl (1x10⁵ 세포/ml)로 조정하였다. 세포의 50 μl 앤리퀴트를 검정 플레이트의 각 웰에 옮겼다.

[1416] 4) 시험 화합물 및 참조 화합물의 스톡을 검정 완충제에서 0.2 μM의 농도로 희석하였다. 화합물을 10배 희석하여 다음 농도를 제공한다: 2x10⁻⁷ M, 2x10⁻⁸ M, 2x10⁻⁹ M, 2x10⁻¹⁰ M, 2x10⁻¹¹ M, 2x10⁻¹² M, 2x10⁻¹³ M, 및 2x10⁻¹⁴ M.

[1417] 5) 화합물 또는 블랭크(blank)의 $50 \mu l$ 앤리퀴트를 희석 플레이트에서 검정 플레이트로 옮겼다. 화합물을 다음의 최종 농도에서 시험하였다: $1 \times 10^{-7} M$, $1 \times 10^{-8} M$; $1 \times 10^{-9} M$, $1 \times 10^{-10} M$, $1 \times 10^{-11} M$, $1 \times 10^{-12} M$, $1 \times 10^{-13} M$, 및 $1 \times 10^{-14} M$.

[1418] 6) 검정 플레이트를 $37^{\circ}C$ 에서 $5\% CO_2$ 인큐베이터에서 3시간 동안 배양하였다.

[1419] 7) 검정 플레이트를 인큐베이터에서 제거하고 실온에서 15분 동안 방치하였다.

[1420] 8) 스테디라이트 플러스 시약의 $100 \mu l$ 앤리퀴트를 검정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다 (시약은 광 민감성이 었다).

[1421] 9) 각 검정 플레이트를 알루미늄 호일로 덮어서 그것을 빛으로부터 보호하고 실온에서 30분 동안 흔들었다.

[1422] 10) 각 검정 플레이트를 Packard TopCount NXT 기기에서 판독하였다.

계산 및 결과

[1424] TopCount 기기의 데이터를 GraphPad Prism 소프트웨어로 옮겼다. 소프트웨어는 비-선형 회귀 ($\log(\text{아고니스트})$ 대 반응)를 수행한다. 소프트웨어에서 계산되고 pM 으로 보고된 EC_{50} 값은 하기 표 1에서 나타난다.

[1425] 각 샘플에 대하여 최소 2배수로 측정하였다. 보고된 값은 중복의 평균이다.

표 1

시험관 내 효능

실시예 번호의 화합물	EC_{50} (pM)
1	55
2	36
3	43
4	74
5	61
6	93
7	381
8	260
9	101
10	27
11	27
12	24
13	24
14	22
15	20
16	25
17	12
18	13
19	6.2
20	8.4
21	19
22	10
23	22
24	7.0
25	10
26	13
27	4.4
28	3.4
세마글루루타이드	8.3

[1427] 모든 화합물은 그것들이 GLP-1 수용체 아고니스트인 것을 확인하는 효능 데이터를 가진다.

[1428] 실시예 30: GLP-1 수용체 결합

[1429] 이 실시예의 목적은 시험관 내에서 GLP-1 유도체의 수용체 결합을 시험하는 것이다. 수용체 결합은 인간 GLP-1 수용체에 대한 유도체의 친화도의 척도이다.

[1430] 원리

[1431] 인간 GLP-1 수용체로 실시예 1-28의 GLP-1 유도체의 결합을 경쟁적 결합 검정으로 측정하였다. 이 유형의 검정에서 표지된 리간드 (이 경우에는 ^{125}I -GLP-1)는 수용체에 결합된다. 각 유도체를 일련의 농도로 인간 GLP-1 수용체를 함유하는 분리된 막에 첨가하고 표지된 리간드의 변화를 관찰한다. 수용체 결합은 표지된 리간드의 절반이 수용체로부터 변위되는 농도, IC_{50} 값으로 보고된다. 세마글루타이드를 비교 화합물로서 포함시켰다. 일부만으로 유도체의 결합을 시험하기 위해, 검정을 저농도의 혈청 일부민 (최대 0.001% 최종 검정 농도)에서, 뿐만 아니라 훨씬 더 높은 농도의 혈청 일부민 (2.0% 최종 검정 농도)의 존재 하에서도 수행한다. 혈청 일부민의 존재 하에 IC_{50} 값의 증가는 혈청 일부민의 친화도를 가리키고, 동물 모델에서 시험 물질의 연장된 약물동력학적 프로필을 예측하기 위한 방법을 나타낸다.

[1432] 재료

[1433] 다음 화학물질을 검정에 사용하였다: 인간 혈청 일부민 (HSA) (Sigma A1653), DMEM w/o 폐놀 레드 (Gibco 11880-028), Pen/strep (Invitrogen 15140-122), G418 (Invitrogen 10131-027), 1 M Hepes (Gibco 15630), EDTA (Invitrogen 15575-038), PBS (Invitrogen 14190-094), 소 태아 혈청 (Invitrogen 16140-071), EGTA, MgCl_2 (Merck 1.05832.1000), Tween 20 (Amresco 0850C335), SPA 입자 (맥아 응집소 (wheat germ agglutinin; WGA) SPA 비드, Perkin Elmer RPNQ0001), $[^{125}\text{I}]$ -GLP-1-(7-36) NH_2 (내부 제조), OptiPlateTM-96 (Packard 6005290).

[1434] 완충제 1은 20 mM Na-HEPES 플러스 10 mM EDTA로 이루어져 있고 pH를 7.4로 조정하였다. 완충제 2는 20 mM Na-HEPES 플러스 0.1 mM EDTA로 이루어져 있고 pH를 7.4로 조정하였다. 검정 완충제는 5 mM EGTA, 5 mM MgCl_2 , 0.005% Tween 20이 보충된 50 mM HEPES로 이루어져 있고 pH를 7.4로 조정하였다. 8% 일부민 스톡은 검정 완충제에서 8% (w/v)로 용해된 HSA로 이루어져 있다. 0.02% 일부민 스톡은 검정 완충제에서 0.02% (w/v)로 용해된 HSA로 이루어져 있다.

[1435] 세포 배양 및 막 제조

[1436] 이 검정에 사용된 세포 (클론 FCW467-12A)는 모세포주로서 BHKTS13을 가지는 BHK 세포였다. 세포는 인간 GLP-1 수용체를 발현한다.

[1437] 세포를 DMEM, 10% 소 태아 혈청, 1% Pen/Strep (페니실린/스트렙토마이신) 및 1.0 mg/ml의 선택 마커 G418에서 5% CO_2 에서 성장시켰다. 막 조제물을 만들기 위해 세포를 대략 80% 밀집도로 성장시켰다. 세포를 포스페이트-완충 식염수로 두 번 세척하였고 수득하였다. 세포를 간략한 원심분리를 사용하여 펠렛화하였고 세포 펠렛을 얼음 위에 보관하였다. 세포 펠렛을 ULTRA-THURRAXTM 분산화 기기로 적합한 양의 완충제 1 (예를 들어, 10 ml)에서 20-30초 동안 균질화하였다. 균질액을 15분 동안 원심분리하였다. 펠렛을 10 ml 완충제 2에서 재현탁 (균질화)하고 원심분리하였다. 이 단계를 한 번 더 반복하였다. 결과로 얻은 펠렛을 완충제 2에서 재현탁하였고 단백질 농도를 결정하였다. 막을 앤리퀴트하여 -80°C에서 저장하였다.

[1438] 과정

[1439] 1. 낮은 HSA (0.005%) 하에서 수용체 결합 검정을 위해 50 μl 의 검정 완충제를 검정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 검정은 단계3으로 계속된다.

[1440] 2. 높은 HSA (2%) 하에서 수용체 결합 검정을 위해 50 μl 의 8% 일부민 스톡을_검정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 검정은 단계 3으로 계속된다.

[1441] 3. 시험 화합물을 단계적으로 희석하여 다음 농도를 제공한다: 8×10^{-7} M, 8×10^{-8} M, 8×10^{-9} M, 8×10^{-10} M, 8×10^{-11} M, 8×10^{-12} M 및 8×10^{-13} M. 25 μl 을 검정 플레이트의 적절한 웰에 첨가하였다.

[1442] 4. 세포막 앤리퀴트를 녹이고 그것들의 작용 농도로 희석하였다. 50 μl 을 검정 플레이트의 각 웰에

첨가하였다.

[1443] 5. WGA SPA 비드를 20 mg/ml로 검정 완충제에서 혼탁하였다. 혼탁액을 검정 플레이트에 첨가하기 직전에 검정 완충제 중 10 mg/ml로 희석하였다. 50 μ l을 검정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다.

[1444] 6. 검정 플레이트의 각 웰에 480 pM [125 I]-GLP-1-(7-36)NH₂ 용액의 25 μ l를 첨가함으로써 배양을 시작하였다. 25 μ l 앤리퀴트를 총 계수/웰을 측정하기 위해 남겨보관하였다.

[1445] 7. 검정 플레이트를 30°C에서 2시간 동안 배양하였다.

[1446] 8. 검정 플레이트를 10분 동안 원심분리하였다.

[1447] 9. 검정 플레이트를 Packard TopCount NXT 기기에서 관독하였다.

계산

[1449] TopCount 기기의 데이터를 GraphPad Prism 소프트웨어로 옮겼다. 소프트웨어는 중복에 대한 값들의 평균을 냈고 비-선형 회귀를 수행하였다. IC₅₀ 값을 소프트웨어로 계산하였고 nM으로 보고하였다.

결과

[1451] 다음의 결과를 얻었다.

표 2

GLP-1 수용체 결합

실시예 번호의 화합물	낮은 HSA IC ₅₀ (nM)	높은 HSA IC ₅₀ (nM)
1	0.75	275
2	1.4	≥ 1000
3	1.2	185
4	0.85	113
5	1.1	101
6	1.0	≥ 1000
7	2.2	197
8	0.43	383
9	1.6	21
10	1.3	123
11	1.5	116
12	1.4	212
13	1.4	160
14	1.5	530
15	1.6	928
16	1.4	602
17	1.8	99
18	2.3	219
19	2.4	142
20	4.1	270
21	1.3	177
22	0.82	194
23	1.4	201
24	0.67	84
25	0.22	38
26	0.88	202
27	0.08	30
28	0.05	30
세마글루타이드	0.56	324

[1453] 모든 화합물은 일부분의 부재 하에서 GLP-1 수용체에 대하여 매우 양호한 결합을 나타냈고, 대부분의 화합물은

또한 일부민의 존재 하에서도 매우 양호한 결합을 나타냈다. IC_{50} 값 ≥ 1000 을 갖는 두 개의 화합물은 검정의 검출 한계를 초과하였다.

[1454] 실시예 31: 미니피그에서 약물동력학 연구

[1455] 이 연구의 목적은 미니피그에 i.v. 투여 후 GLP-1 유도체의 생체 내 연장, 즉 그것들이 체 내에 있는 시간의 연장 및 이로 인한 그것들의 작용 시간을 결정하는 것이다. 이는 약물동력학적 연구에서 시행되는데, 의문의 유도체의 말단 반감기가 결정된다. 말단 반감기는 말단 제거 단계에서 특정 혈장 농도를 절반으로 줄이는데 걸리는 시간을 의미한다.

[1456] 실시예 1-5의 유도체를 2 nmol/kg으로 투여하였고 실시예 6의 유도체를 5 nmol/kg으로 투여하였고, 실시예 7-9의 유도체를 15 nmol/kg으로 투여하였다. 세마글루타이드를 비교를 위해 포함시켰다 (1.5 nmol/kg).

[1457] 대략 7-14개월령 수컷 Gottingen 미니피그를 Ellegaard Gottingen Minipigs (Dalmose, Denmark)로부터 얻었고 체중이 대략 16-35 kg인 것을 연구에 사용하였다. 미니피그를 개별적으로 (영구적인 카테터(catheter)를 가지고 있는 데지) 또는 집단으로 사용하였고 SDS 미니피그 식단 (Special Diets Services, Essex, UK)을 하루에 한번 또는 두 번 제한적으로 급식하였다.

[1458] 적어도 2주의 적응 후 두 개의 영구적인 중심 정맥 카테터를 각 동물의 꼬리 대정맥(vena cava caudalis) 또는 상대정맥(Vena cava cranialis)에 이식하였다. 동물을 수술 후 1주 동안 회복시켰고, 이어서 연속적인 GLP-1 유도체 투여 사이에 적합한 세척 주기를 가지면서 반복적인 약물동력학적 연구에 사용하였다.

[1459] GLP-1 유도체를 50 mM 나이트륨 포스페이트, 70-145 mM 나이트륨 클로라이드, 0.05% tween 80, pH 7.4에 보통 20-60 nmol/ml의 농도로 용해시켰다.

[1460] 화합물의 정맥 내 주사액 (예를 들어 0.050-0.125 ml/kg에 해당하는 양)을 한 카테터를 통해 또는 벤플론(venflon)을 통해 제공하였고, 혈액을 투여 (바람직하게는 다른 카테터를 통해 또는 정맥천자(venipuncture)에 의해) 후 최대 25일까지에 대하여 예정된 시점에 샘플링하였다. 혈액 샘플 (예를 들어 0.8 ml)을 EDTA 완충제 (8mM)로 수거하였고 이어서 4°C에서 1942G로 10분 동안 원심분리하였다.

[1461] 혈장을 드라이 아이스 상의 Micronic 튜브로 피펫팅하였고, LOCI를 사용하여 각각의 GLP-1 화합물의 혈장 농도에 대하여 분석할 때까지 -20°C에서 보관하였다. 개개의 혈장 농도-시간 프로필을 Phoenix v. 6.2 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA), 또는 PK 분석을 위한 다른 적절한 소프트웨어에서 비-구획적 약물동력학적 방법으로 분석하였고, 결과로 얻은 발단 반감기 (조화 평균)을 결정하였다.

[1462] 결과

표 3

[1463] 미니피그에서의 약물동력학 연구 (i.v.)

실시예 번호의 화합물	말단 반감기 (h)
1	121
2	110
3	147
4	137
5	131
6	99
7	106
8	137
9	167
세마글루타이드	55

[1464] 본 발명의 시험된 유도체는 매우 긴 말단 반감기 (세마글루타이드의 적어도 두 배)를 가진다.

[1465] 실시예 32: db/db 마우스에서 약력학 연구

[1466] 연구의 목적은 당뇨병 설정에서 혈당 (BG) 및 체중 (BW)에 대한 GLP-1 유도체의 급성 효과를 입증하는 것이다.

[1467] 실시예 1-8, 및 10의 유도체를 하기 기술된 바와 같이 비만, 당뇨병 마우스 모델 (db/db 마우스)에서 1회 용량

연구에서 시험하였다. 유도체를 10 nmol/kg (실시예 10), 또는 30 nmol/kg (실시예 1-8)의 용량으로 시험하였다.

[1468] 시험할 화합물 당 6마리의 db/db 마우스 (Taconic, Denmark)를 대략 10주령에 연구에 배정하였는데, 날 때부터 식단 NIH31 (NIH 31M Rodent Diet, Taconic Farms, Inc., US로부터 상업적으로 이용 가능함, www.taconic.com 참조)을 급식하였다. 마우스들을 표준 식단 (예를 들어 Altromin 1324, Brogaarden, Gentofte, Denmark) 및 수돗물에 자유롭게 접근하게 하였고 24°C로 유지하였다. 적응 1-2주 후, 기저 혈당을 연속 2일 동안 두 번 평가하였다 (즉, 오전 9시). 마우스를 혈당 수준 및 체중의 매칭(matching)에 기초하여 처리군으로 배정하였다. 마우스를 120시간의 기간의 실험에 사용하였고, 최대 2회까지 재사용하였다. 최종 실험 후 마우스를 안락사시켰다.

[1469] 동물들을 다음과 같은 처리를 받는 군, 비히클, s.c., 또는 GLP-1 유도체, s.c.로 나누었는데, 여기에서 비히클은 50mM 나트륨 포스페이트, 70 mM 나트륨 클로라이드, 0.05% 폴리소르베이트 80, pH 7.4 (실시예 1, 2, 7, 및 10); 또는 50 mM 나트륨 포스페이트, 145 mM 나트륨 클로라이드, 0.05% (w/v) tween 80, pH 7.4 (실시예 3-6, 및 8)였다.

[1470] GLP-1 유도체를 비히클에 각 용량에 따라 1.7-17 nmol/ml의 투여 농도로 용해시켰다. 동물들에게 실험을 시작할 때, 6 ml/kg의 투여 용량 (즉 50 g 마우스 당 300 µl)으로 1회 s.c. 투여하였다.

[1471] 투여하는 날에, 혈당을 시점 -½h (8.30 am)에 평가하였고, 그 이후 마우스의 체중을 측정하였다. GLP-1 유도체를 대략 오전 9시 (시점 0)에 투여하였다. 투여하는 날에, 혈당을 투여 후 시점 1, 2, 4 및 8 h (오전 10시, 오전 11시, 오후 1시 및 오후 5시)에 평가하였다.

[1472] 다음날, 혈당을 시점 24h, 48h, 72h, 및 96h에 평가하였다. 각각의 날에, 혈당 샘플링 후 마우스의 체중을 측정하였다.

[1473] 마우스들의 체중을 디지털 체중계 상에서 개별적으로 측정하였다.

[1474] 혈당 측정용 샘플을 의식이 있는 마우스의 꼬리 끝 모세관에서 얻었다. 혈액, 10 µl를 헤파린 처리된 모세관에 수거하여 500 µl 글루코스 완충제 (EKF 시스템 용액, Eppendorf, Germany)로 끓겼다. 글루코스 농도를 글루코스 옥시다제 방법 (글루코스 분석기 Biosen 5040, EKF Diagnostic, GmbH, Barleben, Germany)을 사용하여 측정하였다. 샘플을 분석할 때까지 최대 1시간 동안 실온에서 보관하였다. 분석이 지연되면, 샘플을 최대 24시간 동안 4°C에서 보관하였다.

[1475] 데이터를 48h 및 96h 시점에서 측정된 혈당 또는 체중의 퍼센트 변화로서 나타낸다. 예를 들어, 각 개체에 대하여 48h에서 혈당 수준의 퍼센트 변화를 다음과 같이 계산한다: [[(48h에서 혈당 수준) - (기저 혈당 수준)]/(기저 혈당 수준)]x100%, 여기에서 기저 혈당 수준은 어떤 처리의 투여 전 수준을 말하며 체중 변화에 대해서도 마찬가지이다. 음의 값은 % 감소를 말한다.

[1476] 다음의 결과들을 얻었다 (각각의 치료에 해당하는 모든 개개의 결정의 평균).

표 4

db/db 마우스에서 혈당 및 체중에 대한 효과

실시예 번호의 화합물	혈당의 % 변화		체중의 % 변화	
	48h	96h	48h	96h
1	-61	-21	-6	-3
2	-37	-31	-4	-2
3	-58	-22	-5	-3
4	-30	-18	-4	-3
5	-28	-33	-4	-3
6	-30	-21	-3	-4
7	-49	-17	-4	-1
8	-39	-31	-4	-4
10	-17	-3	-3	-3

[1478] 시험한 모든 유도체는 48 h 후, 뿐만 아니라 96 h 후에도 BG, 뿐만 아니라 BW를 감소시킴으로써 생체 내에서 효과를 나타냈다.

[1479] 실시예 33: LYD 돼지에서의 약력학 연구

[1480] 이 실험의 목적은 돼지에서 음식물 섭취에 대한 GLP-1 유도체의 효과를 조사하는 것이다. 이는 하기 기술된 바와 같이 약력학 (PD) 연구로 시행되는데, 이 연구에서 음식물 섭취는 GLP-1 유도체의 1회 용량 투여 후 1 내지 4일에 측정되며, 비히클-처리된 대조군과 비교한다.

[1481] 대략 3개월령이고, 대략 30-35 kg의 체중인 암컷 Landrace Yorkshire Duroc (LYD) 돼지를 사용한다 (군 당 n=3-4). 동물을 동물 시설에 적응 중에 대략 1주일 동안 집단으로 사육한다. 실험 기간 동안 동물들을 투여 전 적어도 2일에 및 개개의 음식물 섭취의 측정을 위한 전체 실험 중에 개개의 우리에 놓아두었다. 동물들에게 적응 중 및 실험 기간 동안 항상 임의로 돼지 사료 (Svinefoder, Danish Top, 또는 HRC Sow and Weaner Diet)를 급식한다. 음식물 섭취를 음식물의 중량을 15분마다 기록함으로써 온라인으로, 또는 수동으로 관찰한다. 음식물의 중량은 각 동물에 대하여, 투여를 포함하여, 투여 후 제2 일부터 제6 일까지 (120시간) 매일 (24 h 주기) 기록한다.

[1482] GLP-1 유도체를 먼저 포스페이트 완충제 (50 mM 포스페이트, 0.05% tween 80, pH 8; 또는 50 mM 포스페이트, 145 mM 나트륨 클로라이드, 0.05 % tween 80, pH 7.4)에 원하는 농도로 (예를 들어 10, 15, 또는 30 nmol/kg의 용량에 해당하는 12, 40, 120, 400 또는 1200 nmol/ml) 용해시킨다. 포스페이트 완충제는 비히클의 역할을 한다. 동물에게 제1 일 아침에 GLP-1 유도체 또는 비히클의 1회 피하 용량 (보통 투여 용량 0.025 ml/kg)을 투여하고, 음식물 섭취를 투여 후 1 내지 4일 동안 측정한다. 각 연구의 마지막 날, 투여 후 1 내지 4일 후에, GLP-1 유도체의 혈장 노출의 측정을 위한 혈액 샘플을 경부 대정맥(jugular vena cava)/전방 대정맥(anterior vena cava)으로부터 채혈한다. 동물을 세 번의 실험에 재사용하였다. GLP-1 유도체의 혈장 함량을 LOCI를 사용하여 분석한다.

[1483] 음식물 섭취를 24 h 간격 (0-24h, 24-48h, 48-72h, 및 72-96h)의 평균 24 h 음식물 섭취로서 계산하고, 예를 들어 동일한 시간 간격으로 비히클 군의 음식물 섭취의 퍼센트로서 표시될 수 있다.

[1484] 비히클 대 GLP-1 유도체 군에서 24시간 간격의 음식물 섭취의 통계적 비교를 2원 ANOVA 반복 측정 후, 이어서 Bonferroni 사후 시험을 사용하여 시행한다.

[1485] 본 발명의 특정한 특징들이 본원에서 예시되고 기술되는 한편, 많은 변형, 치환, 변화, 및 등가물이 당업자에게 이제 드러나게 될 것이다. 그러므로, 첨부된 청구범위는 본 발명의 진정한 사상 내에 속한 이러한 모든 변형 및 변화를 커버하기 위한 것으로 인지되어야 한다.

서 열 목록

- <110> Novo Nordisk A/S
- <120> Derivatives of GLP-1 like peptides, and uses thereof
- <130> 8706W001
- <160> 14
- <170> Novo Nordisk A/S PatSeq 1.0.5.5
- <210> 1
- <211> 31
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

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

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

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

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

<210> 2
 <211> 36
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> GLP-1 analogue
 <220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2)..(2)
 <223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"
 <400> 2

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

35
 <210> 3
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> GLP-1 analogue
 <220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2)..(2)
 <223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"
 <400> 3

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

35

<210> 4

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GLP-1 analogue

<220>

<221> Mod_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"

<400> 4

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Gly Gly Ser Lys

35

<210> 5

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GLP-1 analogue

<220>

<221> Mod_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"

<400> 5

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Gly Gly Ser Lys

35

<210> 6

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GLP-1 analogue

<220>

<221> Mod_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"

<400> 6

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Gly Gly Ser Lys

35

<210> 7

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GLP-1 analogue

<220>

<221> Mod_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"

<400> 7

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Glu Glu

1

5

10

15

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

20	25	30
Gly Gly Ser Lys		
35		
<210> 8		
<211> 36		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> GLP-1 analogue		
<220>		
<221> Mod_Res		
<222> (1)..(1)		
<223> /mod_res= "Imp (3-(Imidazol-5-yl)propanoic acid)"		
<220>		
<221> Mod_Res		
<222> (2)..(2)		
<223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"		
<400> 8		
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu		
1	5	10
Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Lys		
20	25	30
Gly Gly Ser Lys		
35		
<210> 9		
<211> 36		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> GLP-1 analogue		
<220>		
<221> Mod_Res		
<222> (2)..(2)		
<223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"		

<400> 9

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

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

35

<210> 10

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GLP-1 analogue

<220>

<221> Mod_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"

<400> 10

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

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

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

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

Gly Pro Ala Lys

35

<210> 11

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GLP-1 analogue

<220>

<221> Mod_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"
 <400> 11
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

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

20 25 30
 Ala Ser Glu Lys

35

<210> 12
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> GLP-1 analogue

<220>

<221> Mod_Res
 <222> (2)..(2)
 <223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"

<400> 12

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

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

20 25 30

Pro Glu Gly Lys

35

<210> 13
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> GLP-1 analogue
 <220>
 <221> Mod_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"

<400> 13

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Ala Glu Lys

35

<210> 14

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GLP-1 analogue

<220>

<221> Mod_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod_res= "Aib (2-Aminoisobutyric acid)"

<400> 14

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Pro Glu Lys

35