(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0122689
(43) 공개일자 2022년09월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/605 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/605 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7025621
(22) 출원일자(국제) 2020년12월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년07월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/065792
(87) 국제공개번호 WO 2021/133643
국제공개일자 2021년07월01일
(30) 우선권주장
19425097.3 2019년12월23일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
머크 샤프 앤드 돔 엘엘씨
미국 07065 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자
비앙키, 엘리자베타
이탈리아 포메치아 (알엠) 비아 폰티나 케이엠 30 600
뎅, 퀴아올린
미국 07033 뉴저지주 케닐워쓰 갤로핑 힐 로드 2000
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 이상남

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **글루카곤 및 GLP-1 수용체의 스테이플화된 올레핀 공-효능제**

(57) 요 약

본 발명의 스테이플화된 펩티드 및 그의 제약상 허용되는 염은 글루카곤 및 GLP-1 수용체의 공-효능제로서, 대사 장애 예컨대 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 및 비만을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 글루카곤 수용체 및 GLP-1 수용체에 의해 매개되는 질환의 치료, 예방 및 억제에 유용할 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 38/28 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 3/04 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
(72) 발명자
린, 송니안
미국 07033 뉴저지주 케닐워쓰 갤로핑 힐 로드 2000
오르비에토, 페데리카
이탈리아 포메치아 (알엠) 비아 폰티나 케이엠 30 600
팔라니, 아난단
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이스 파스퇴르 33
페시, 안토넬로
이탈리아 00141 로마 비아 몬테 비안코 20
소이어, 토미, 케이.
미국 01772 매사추세츠주 사우스버러 나단 스톤 레인 8

명 세 서

청구범위

청구항 1

천연 인간 글루카곤의 하기 아미노산 서열을 포함하는 펩티드로서:

HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT (서열식별번호: 1)

여기서

1) X^{2}에서의 L-세린은 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린으로 대체됨;

2) X^{10}에서의 티로신은 리신, 지방 산에 접합된 리신, 또는 지방 이산에 접합된 리신으로 대체됨;

3) X^{16}에서의 L-세린은 α-아미노이소부티르산 또는 글루탐산으로 대체됨; 및

4) X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 스페이서에 의해 접합된 리신임;

하기로부터 선택된 최대 8개의 추가적인 아미노산 치환을 포함하며:

1) X^{12}에서의 리신이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산으로 대체됨;

2) X^{17}에서의 아르기닌이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산으로 대체됨;

3) X^{19}에서의 알라닌이 임의적으로 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산으로 대체됨;

4) X^{20}에서의 글루타민이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로 대체됨;

5) X^{21}에서의 아스파르트산이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산으로 대체됨;

6) X^{24}에서의 글루타민이 임의적으로 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로 대체됨;

7) X^{27}에서의 메티오닌이 임의적으로 류신 또는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산으로 대체됨; 및

8) X^{28}에서의 아스파라긴이 임의적으로 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로 대체됨;

단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 것인

펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산이 하기로부터 선택되는 것인 펩티드:

1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산;

2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및

3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식을 포함하는 펩티드로서:

$HX^{2}QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLDX^{16}X^{17}AX^{19}X^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ (서열식별번호: 20)

여기서

X^{2}는 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린이고;

X^{10}은 리신, 지방 산에 접합된 리신, 또는 지방 이산에 접합된 리신이고;

X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 리신이고;

X^{16}은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 글루탐산이고;

X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 아르기닌이고;

X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 알라닌이고;

X^{20}은 글루타민, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

X^{21}은 아스파르트산 또는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이고;

X^{24}는 글루타민, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

X^{27}은 류신, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 메티오닌이고;

X^{28}은 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 스페이서에 의해 접합된 리신이며;

단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하고;

여기서 펩티드가, 존재하는 경우에, 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결되는 보호기를 임의적으로 포함하는 것인

펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제3항에 있어서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산이 하기로부터 선택되는 것인 펩티드:

1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산;

2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및

3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제3항에 있어서, 지방 이산이 C14, C15, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 이산을 포함하고, 위치 10에서의

지방 산이 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함하는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제3항에 있어서, X^{10}이 리신, 또는 지방 산에 접합된 리신인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제3항에 있어서, X^{10}이 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제3항에 있어서, X^{10}이 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서, 하기 화학식을 포함하는 펩티드로서:

$HX^{2}QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLDX^{16}X^{17}AX^{19}X^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ (서열식별번호: 20)

여기서

X^{2}는 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린이고;

X^{10}은 리신, 또는 지방 산에 접합된 리신이고;

X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 리신이고;

X^{16}은 α-아미노이소부티르산 또는 글루탐산이고;

X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 아르기닌이고;

X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 알라닌이고;

X^{20}은 글루타민, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

X^{21}은 아스파르트산 또는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이고;

X^{24}는 글루타민, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

X^{27}은 류신, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 메티오닌이고;

X^{28}은 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 스페이서에 의해 접합된 리신이며;

단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하고;

여기서 펩티드가, 존재하는 경우에, 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결되는 보호기를 임의적으로 포함하는 것인

펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산이 하기로부터 선택되는 것인 펩티드:

1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산;

2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및

3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제9항에 있어서, 위치 10에서의 지방 산이 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함하는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제9항에 있어서, X^{10}이 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제9항에 있어서, X^{10}이 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 있어서, 하기 화학식을 포함하는 펩티드로서:

$HX^{2}QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLDX^{16}X^{17}AX^{19}X^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ (서열식별번호: 20)

여기서

X^{2}는 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린이고;

X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이고;

X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 리신이고;

X^{16}은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 글루탐산이고;

X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 아르기닌이고;

X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 알라닌이고;

X^{20}은 글루타민, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

X^{21}은 아스파르트산 또는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이고;

X^{24}는 글루타민, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

X^{27}은 류신, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 메티오닌이고;

X^{28}은 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 스페이서에 의해 접합된 리신이며;

단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하고;

여기서 펩티드가, 존재하는 경우에, 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결되는 보호기를 임의적으로 포함하는 것인

펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제14항에 있어서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산이 하기로부터 선택되는 것인 펩티드:

1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산;

2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및

3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제14항에 있어서, 위치 10에서의 지방 산이 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함하는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제14항에 있어서, X^{10}이 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제1항에 있어서, 펩티드가 서열식별번호: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19의 아미노산 서열을 갖는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제1항의 펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 20

대사 질환 또는 장애에 대해 환자를 치료하는 방법으로서, 환자에게 제1항의 어느 하나 이상의 펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에서 대사 질환 또는 장애를 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 대사 질환 또는 장애가 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만을 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 당뇨병이 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병을 포함하는 것인 방법.

청구항 23

대사 질환 또는 장애에 대해 환자를 치료하는 방법으로서, 환자에게 제19항의 조성물을 환자에서 대사 질환 또는 장애를 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 대사 질환 또는 장애가 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만을 포함하는 것인 방법.

청구항 25

대사 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 제1항의 펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 26

제25항에 있어서, 대사 질환 또는 장애가 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만을 포함하는 것인 용도.

청구항 27

제26항에 있어서, 당뇨병이 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병을 포함하는 것인 용도.

청구항 28

환자 또는 개체에서 대사 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서: 환자 또는 개체에게 제1항의 펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자 또는 개체에서 대사 질환 또는 장애를 치료하기 위한 유효량으로 투여하고, 환자 또는 개체에게 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물을 환자 또는 개체에서 대사 질환 또는 장애를 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 인슐린 유사체가 인슐린 데테미르, 인슐린 글라진, 인슐린 레베미르, 인슐린 글루리신, 인슐린 데글루덱 또는 인슐린 리스프로를 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, 대사 질환 또는 장애가 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만을 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 당뇨병이 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병을 포함하는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 서열 목록

[0002] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출된 서열 목록을 포함하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2020년 11월 18일에 생성된 상기 ASCII 카피는 파일명이 24934-WO-PCT-SEQLIST.txt이고, 그 크기가 20 Kb이다.

[0003] 발명의 배경

[0004] 본 발명은 글루카곤 및 GLP-1 수용체의 스테이플화된 공-효능제 펩티드, 및 대사 장애의 치료를 위한 이들 스테이플화된 GLP-1 수용체/GCG 수용체 공-효능제의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 프리-프로글루카곤은 다양한 조직에서 프로세싱되어, 매우 다양한 생리학적 기능, 예컨대 글루코스 항상성, 인슐린 분비, 위 배출 및 장 발달, 뿐만 아니라 음식물 섭취의 조절에 수반되는 다수의 다양한 프로글루카곤-유래 펩티드, 예컨대 글루카곤, 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1), 글루카곤-유사 펩티드-2 (GLP-2) 및 옥신토모듈린 (OXM)을 형성하는 158개 아미노산의 전구 폴리펩티드이다. 글루카곤은 프리-프로글루카곤의 아미노산 33 내지 61에 상응하는 29개-아미노산의 펩티드이며, 반면에 GLP-1은 프리-프로글루카곤의 아미노산 72 내지 108에 상응하는 37개-아미노산의 펩티드로서 생산된다. GLP-1 (7-36) 아미드 또는 GLP-1 (7-37) 산은 GLP-1 수용체에서 본질적으로 등가의 활성을 나타내는, GLP-1의 생물학적으로 유효한 형태이다.

[0006] 혈액 글루코스 수준이 정상 미만으로 떨어지는 저혈당 동안, 글루카곤이 간에 신호를 보내어 글리코겐을 분해하고 글루코스를 방출시킴으로써, 혈액 글루코스 수준을 정상 수준으로 상승시킨다. 저혈당은 당뇨병으로 인해 고혈당 (상승된 혈액 글루코스 수준)이 있는 환자에서의 인슐린 요법의 흔한 부작용이다. 따라서, 글루코스 조절에서의 글루카곤의 가장 잘 알려진 역할은 인슐린의 작용을 상쇄시키고 혈액 글루코스 수준을 유지시키는 것이다.

[0007] GLP-1은 글루카곤과 비교하여 상이한 생물학적 활성을 갖는다. 그의 작용은 인슐린 합성 및 분비의 자극, 글루카곤 분비의 억제, 및 음식물 섭취의 억제를 포함한다. GLP-1은 당뇨병 환자에게서 고혈당을 감소시키는 것으로 제시된 바 있다. GLP-1과 약 50%의 아미노산 동일성을 공유하는 도마뱀 독으로부터의 펩티드인 엑센딘-4는 GLP-1 수용체를 활성화시키며, 마찬가지로 당뇨병 환자에게서 고혈당을 감소시키는 것으로 제시된 바 있다.

[0008] 또한, GLP-1 및 엑센딘-4가 음식물 섭취를 감소시키며 체중 감소를 촉진할 수 있다는 증거가 있으며, 이들 효과는 당뇨병 환자 뿐만 아니라 비만을 앓고 있는 환자에게도 유익할 것이다. 비만 환자는 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 심혈관 질환, 및 근골격 질환의 보다 높은 위험이 있다.

[0009] 글루카곤은 글리코겐분해 및 글루코스신생성의 자극을 통해 혈액 글루코스를 증가시키는 그의 급성 능력이 잘 알려져 있는, GLP-1과 구조적으로 관련된 펩티드 호르몬이다 (Jiang & Zhang, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 284: E671-E678 (2003)). 열발생, 포만감, 지질분해, 지방 산 산화, 및 케톤생성에서의 증가를 특징으로 하는 글루카곤 약리학의 만성 효과는 덜 인지되어 있다 (Habegger et al., Nat. Rev. Endocrinol. 6: 689-697 (2010)). 글루카곤의 반복된 투여는 체중 저하를 동반하여, 설치류 대사에서의 개선을 가져오는 것으로 수십년 전에 최초 보고되었다 (Salter, Am. J. Clin. Nutr. 8: 535-539 (1960)). 그럼에도 불구하고, 특히 인슐린 저항성 병태 예컨대 T2DM에서의 고혈당의 내재적인 위험이 인간 연구를 위한 이들 관찰의 해석을 복잡하게 하였다.

[0010] 호르몬 옥신토모듈린 (OXM, 글루카곤-37)은 장 및 중추 신경계 (CNS)에서의 프리프로글루카곤 프로세싱의 번역후 산물이며, 음식물 섭취에 반응하여 장의 L-세포로부터 분비된다. 1983년에 발견된, OXM은 음식물 섭취 및 에너지 소비의 조절에 연루되어 왔다 (Jarrouse et al., Endocrinol. 115: 102-105 (1984); Schjoldager et al., Eur. J. Clin. Invest., 18: 499-503 (1988)). 래트에서의 OXM의 중추 또는 말초 투여는 위 배출에 대한 최소한의 영향 하에 단기 음식물 섭취의 저하를 유발한다 (Dakin et al. Endocrinology, 142: 4244-4250 (2001), Dakin et al. Endocrinology, 145: 2687-2695 (2004)). 래트에서의 OXM의 반복된 뇌실내 투여는 대조 식이군 동물과 비교하여 상승된 코어 온도 및 감소된 체중 증가를 초래하며, 이는 칼로리 섭취 및 에너지 소비 둘 다에 대한 영향을 시사한다 (Dakin et al. Am. J.Physiol. Endocrinol. Metab., 283: E1173-E1177 (2002)).

[0011] 관련된 연구에서, OXM의 말초 투여는 공복-유도 및 암기 음식물 섭취 둘 다를 용량-의존성으로 억제하였지만, GLP-1과 달리, 위 배출에는 어떠한 영향도 미치지 않았다. OXM은 또한 궁상핵 (ARC)에서, 공복 그렐린의 수준을 감소시키며 c-fos 면역반응성을 증가시켰다. OXM의 반복된 7-일 IP 투여는 래트에서의 체중 증가 속도 및 지방증에서의 감소를 유발하였다 (문헌 [Dakin et al. Endocrinology, 145: 2687-2695 (2004)] 참조).

[0012] 마우스에서의 OXM 작용에 대한 연구를 통해, OXM이 글루카곤 (GCG) 및 GLP-1 수용체를 둘 다 활성화시킬 수 있지만, 글루카곤 수용체 녹아웃 마우스에서 icv OXM이 음식물 섭취를 억제하므로, OXM의 식욕감퇴 작용은 단지 GLP-1 수용체를 요구한다는 것이 입증된 바 있다. 그러나, OXM의 식욕감퇴 효과는 GLP-1 수용체 녹아웃 마우스에서는 전혀 나타나지 않는다. 게다가, 엑센딘-4는 마우스에서의 에너지 소비를 조절하지만, OXM은 그렇지 않다. 그러므로, OXM은 약리학적 농도로 사용될 때 GLP-1 수용체에서의 약한 효능제인 것으로 보인다 (문헌 [Baggio et al., Gastroenterol. 127: 546-58 (2004)] 참조). OXM은 또한 고지방 식이가 제공된 마우스에서 글루코스 불내성을 호전시키며 (Dakin et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 294: E142-E147 (2008)) GLP-1 수용체와 상관없이 마우스에서 내인성 심박수를 증가시키는 것 (Sowden et al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 292: R962-R970 (2007))으로 밝혀졌다. OXM은 또한 GLP-1 수용체 베타-아레스틴 동원

및 G알파를 통한 신호전달에 차등적으로 영향을 미치며 (Jorgensen et al., J. Pharma. Exp. Therapeut. 322: 148-154 (2007)) OXM의 말초 주사 이후 시상하부 뉴런 활성화에 차등적으로 영향을 미치는 것 (Choudhri et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 350: 298-306 (2006))으로 제시된 바 있다.

[0013] 인간에서, 정상 체중의 건강한 대상체에서의 OXM의 단일 90분 정맥내 주입은 배고픔 지수 및 뷔페 식사에서의 음식물 섭취를 약 19% 감소시켰다. 누적 12-시간 칼로리 섭취는 약 11% 감소되며, 오심 또는 미식감에서의 변화는 보고되지 않았다 (Cohen et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 88: 4696-4701 (2003); Lykkegaard et al., ADA Scientific Sessions, Abstract #1506-P (2003)). 보다 최근에, 비만이면서 건강한 지원자 (BMI 약 33)에서의 4-주 기간에 걸친 OXM의 식전 주사가 치료의 제1일에 칼로리 섭취의 유의한 감소를 유도하였으며 (약 25%), 이것이 연구 동안 유지되었다 (4주 후 35% 감소) (Wynne et al., Diabetes 54: 2390-2395 (2005)). 연구 종료 시에 치료된 대상체에서 강력한 체중 감소가 관찰되었다 (1.9%, 위약-보정). OXM의 혈장 수준은 주입 연구에서 관찰된 것과 유사하였다 (피크 농도 약 950 pM). OXM의 불량한 생체내 안정성 (혈장 t1/2 < 12분)으로 인해 요구되는 비교적 고용량에도 불구하고, 임의의 속성내성의 부재 및 경도의 순간적인 오심의 낮은 발생률 (약 3%)이 이 호르몬을 인간에 대해 검증되었을 뿐만 아니라 매력적인 내약성 프로파일을 갖는 소수의 비만 표적 중 하나로 만든다.

[0014] OXM은 매우 짧은 반감기를 가지며, 세포 표면 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)에 의해 급속히 불활성화된다 (Zhu et al., J. Biol. Chem. 278: 22418-22423 (2002)). 그러나, DPP-IV 억제제는 임상에서 체중-중립적이며, 이는 인간에서 체중 감소를 달성하기 위해서는 초생리학적 수준 (900-1000 pM)의 OXM이 요구될 수 있다는 것을 시사한다. 인간에서 체중 감소를 유도하기 위한 OXM 펩티드 유사체는 공개 국제 출원 번호 WO03/022304, WO2004/062685, WO2006/134340, 및 WO2010/096052의 목적이었다.

[0015] 최근에, 2편의 독립된 동시 논문이 설치류 비만의 치료에서 순수 GLP1R 효능제에 비해 증진된 효능 및 안전성을 나타내면서, 동시에 혈당 조절에서의 개선을 보이는 상대적으로 균형잡힌 GLP-1 수용체/GCG 수용체 공-효능제의 사용을 보고하였다 (Day et al., Nat. Chem. Biol. 5: 749-757 (2009); Pocai et al., Diabetes 58: 2258-2266 (2009)). GLP-1과 함께 공회장의 L-세포에 의해 식후 분비되는, 글루카곤의 내인성 전구체인 옥신토모듈린 (OXM)을 이용한 연구가 관련된 유의성을 갖는다 (Holst, Regul. Pept. 93: 45-51 (2000); Drucker, Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 1: 22-31 (2005)).

[0016] GLP-1 수용체 및 GCG 수용체에서 다양한 활성도를 갖도록 변형된 글루카곤 펩티드 유사체 및 유도체가 공개 국제 출원 번호 WO2008/1010017, WO2009/155258, WO2011/075393, WO2012/177444, WO2012/177443; WO2016/065090; 및 WO2019/060660에 개시된 바 있다. 개시된 글루카곤 펩티드 유사체 중 일부가 GLP-1 수용체 및 GCG 수용체 둘 다에서 활성을 갖는 것으로 상기 문헌에서 보고되었지만; 그러나, GLP-1 수용체 및 GCG 수용체에서 상대적으로 균형잡힌 활성 또는 효력을 갖는 공-효능제 펩티드가 여전히 요구된다.

발명의 내용

[0017] 본 발명은 2개의 펩티드 아미노산 사이의 분자내 고리 형성으로 인해 α-나선형 입체형태를 갖는, 글루카곤 (GCG) 수용체 및 글루카곤-유사 단백질 1 (GLP-1) 수용체의 스테이플화된 공-효능제 펩티드를 제공한다. 본 발명의 스테이플화된 펩티드의 알파 나선형 구조는 단백질 분해의 저하로 인해 물리적 안정성의 증가를 초래하며, 수소 결합을 통해 자기-회합하여 β-시트를 형성하는 경향이 낮아지게 하여 피브릴 형성 및 펩티드간 응집의 저하를 초래한다. 감소된 피브릴 형성 및 펩티드 응집은 펩티드 효능의 증가를 초래할 수 있으며, 동일한 생리학적 또는 약리학적 효과를 위해 보다 저용량의 펩티드를 사용하는 것을 가능하게 한다. 추가적으로, 피브릴 형성 및 펩티드 응집의 감소는 멸균 펩티드 용액 및 펩티드 제제에서의 바람직하지 않은 양의 침전물 형성의 감소를 유도한다. 침전물 형성은 투약 정확도에 불리하게 영향을 미칠 수 있는, 겔과 유사한 혼탁한 현탁액을 유도할 수 있으며, 주사 시 면역원성 반응을 유발할 수 있다.

[0018] 본 발명의 펩티드는 대사 질환 또는 장애, 예컨대 비제한적으로, 당뇨병 (예를 들어, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병), 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 및/또는 비만의 치료에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명은 하기에 제공된 아미노산 서열을 갖는, 글루카곤 (GCG) 수용체 및 글루카곤-유사 단백질 1 (GLP-1) 수용체의 스테이플화된 펩티드 공-효능제를 제공한다.

[0020] 한 실시양태에서, 본 발명의 GCG 수용체/GLP-1 수용체 공-효능제 펩티드는 천연 인간 글루카곤의 아미노산 서열(서열식별번호(SEQ ID NO): 1)을 포함하며, 여기서

[0021] 1) X^{2}에서의 L-세린은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 D-세린으로 대체되고;

[0022] 2) X^{10}에서의 티로신은 리신, 지방 산에 접합된 리신, 또는 지방 이산에 접합된 리신으로 대체되고;

[0023] 3) X^{16}에서의 L-세린은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 글루탐산으로 대체되고;

[0024] 4) X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이고;

[0025] 또한 최대 8개의 추가적인 아미노산 치환을 포함할 수 있으며;

[0026] 여기서 8개의 추가적인 아미노산 치환은 하기로부터 선택되며:

[0027] 1) X^{12}에서의 리신이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산으로 대체됨;

[0028] 2) X^{17}에서의 아르기닌이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산으로 대체됨;

[0029] 3) X^{19}에서의 알라닌이 임의적으로 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산으로 대체됨;

[0030] 4) X^{20}에서의 글루타민이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로 대체됨;

[0031] 5) X^{21}에서의 아스파르트산이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산으로 대체됨;

[0032] 6) X^{24}에서의 글루타민이 임의적으로 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로 대체됨;

[0033] 7) X^{27}에서의 메티오닌이 임의적으로 류신 또는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산으로 대체됨; 및

[0034] 8) X^{28}에서의 아스파라긴이 임의적으로 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로 대체됨;

[0035] 단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 것; 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0036] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산; 2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및 3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된다.

[0037] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다.

[0038] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다.

[0039] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0040] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0041] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0042] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0043] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0044] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0045] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0046] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0047] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0048] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 본 발명의 GCG 수용체/GLP-1 수용체 공-효능제 펩티드는 천연 인간 글루카곤의 아미노산 서열 (서열식별번호: 1)을 포함하며, 여기서 X^{10}에서의 티로신이 리신, 또는 지방 산에 접합된 리신으로 대체된 것; 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0049] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 본 발명의 GCG 수용체/GLP-1 수용체 공-효능제 펩티드는 하기로부터 선택된 최대 6개의 추가적인 아미노산 치환과 함께, 천연 인간 글루카곤의 아미노산 서열 (서열식별번호: 1)을 포함하는 것:

[0050] 1) X^{12}에서의 리신이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산으로 대체됨;

[0051] 2) X^{17}에서의 아르기닌이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산으로 대체됨;

[0052] 3) X^{19}에서의 알라닌이 임의적으로 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산으로 대체됨;

[0053] 4) X^{20}에서의 글루타민이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로 대체됨;

[0054] 5) X^{21}에서의 아스파르트산이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산으로 대체됨;

[0055] 6) X^{24}에서의 글루타민이 임의적으로 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로 대체됨;

[0056] 7) X^{27}에서의 메티오닌이 임의적으로 류신 또는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산으로 대체됨; 및

[0057] 8) X^{28}에서의 아스파라긴이 임의적으로 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로 대체됨;

[0058] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0059] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 본 발명의 GCG 수용체/GLP-1 수용체 공-효능제 펩티드는 하기로부터 선택된 최대 4개의 추가적인 아미노산 치환과 함께, 천연 인간 글루카곤의 아미노산 서열 (서열식별번호: 1)을 포함하는 것:

[0060] 1) X^{12}에서의 리신이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산으로 대체됨;

[0061] 2) X^{17}에서의 아르기닌이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산으로 대체됨;

[0062] 3) X^{19}에서의 알라닌이 임의적으로 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산으로 대체됨;

[0063] 4) X^{20}에서의 글루타민이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로 대체됨;

[0064] 5) X^{21}에서의 아스파르트산이 임의적으로 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산으로 대체됨;

[0065] 6) X^{24}에서의 글루타민이 임의적으로 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로 대체됨;

[0066] 7) X^{27}에서의 메티오닌이 임의적으로 류신 또는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산으로 대체됨; 및

[0067] 8) X^{28}에서의 아스파라긴이 임의적으로 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로 대체됨;

[0068] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0069] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 아미노산 서열을 포함하는 펩티드로서:

[0070] $HX^{2}QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLDX^{16}X^{17}AX^{19}X^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}$-$NH_2$ (서열식별번호: 20)

[0071] 여기서

[0072] X^{2}는 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 D-세린이고;

[0073] X^{10}은 리신, 지방 산에 접합된 리신, 또는 지방 이산에 접합된 리신이고;

[0074] X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 리신이고;

[0075] X^{16}은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 글루탐산이고;

[0076] X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 아르기닌이고;

[0077] X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 알라닌이고;

[0078] X^{20}은 글루타민, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0079] X^{21}은 아스파르트산 또는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이고;

[0080] X^{24}는 글루타민, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0081] X^{27}은 류신, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 메티오닌이고;

[0082] X^{28}은 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0083] X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이며;

[0084] 단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하고; 여기서 펩티드가, 존재하는 경우에, 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결되는 보호기를 임의적으로 포함하는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0085] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산; 2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및 3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된다.

[0086] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다.

[0087] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다.

[0088] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0089] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0090] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0091] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0092] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0093] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0094] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0095] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0096] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0097] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 이산에 접합된 리신이다.

[0098] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 위치 10에서의 지방 이산은 C14, C15, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 이산을 포함하고, 위치 10에서의 지방 산은 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함한다.

[0099] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 위치 10에서의 지방 이산은 C14, C15, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 이산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 이산은 C16 또는 C18 지방 이산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 이산은 C18 지방 이산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 이산은 C16 지방 이산을 포함한다.

[0100] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 위치 10에서의 지방 산은 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 또는 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 지방 산을 포함한다.

[0101] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 지방 산에 접합된 리신이다.

[0102] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0103] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방

산에 접합된 리신이다.

[0104] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신이다.

[0105] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0106] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 또는 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0107] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0108] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0109] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 X^{10}에서 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 이산에 접합된 리신을 포함한다.

[0110] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 X^{10}에서 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 또는 C18 지방 이산에 접합된 리신을 포함한다.

[0111] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 X^{10}에서 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C18 지방 이산에 접합된 Lys를 포함한다.

[0112] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 X^{10}에서 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 이산에 접합된 Lys를 포함한다.

[0113] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 존재하지 않는다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이다.

[0114] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 D-세린이다.

[0115] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 리신이다.

[0116] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산 또는 글루탐산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 글루탐산이다.

[0117] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 아르기닌이다.

[0118] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 알라닌이다.

[0119] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0120] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다.

[0121] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0122] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 류신이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 메티오닌이다.

[0123] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0124] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함한다.

[0125] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함하지 않는다.

[0126] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 서열식별번호: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19의 아미노산 서열을 갖는다.

[0127] 상기 언급된 GCG/GLP-1 수용체 공-효능제 펩티드는 표 1에 제시된 바와 같은 구조를 갖는다.

[0128] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 아미노산 서열을 포함하는 펩티드로서:

[0129] $HX^{2}QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLDX^{16}X^{17}AX^{19}X^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ (서열식별번호: 20)

[0130] 여기서

[0131] X^{2}는 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 D-세린이고;

[0132] X^{10}은 리신, 또는 지방 산에 접합된 리신이고;

[0133] X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 리신이고;

[0134] X^{16}은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 글루탐산이고;

[0135] X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 아르기닌이고;

[0136] X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 알라닌이고;

[0137] X^{20}은 글루타민, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0138] X^{21}은 아스파르트산 또는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이고;

[0139] X^{24}는 글루타민, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0140] X^{27}은 류신, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 메티오닌이고;

[0141] X^{28}은 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0142] X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이며;

[0143] 단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔

산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하고; 여기서 펩티드가, 존재하는 경우에, 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결되는 보호기를 임의적으로 포함하는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0144] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산; 2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및 3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된다.

[0145] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다.

[0146] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다.

[0147] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0148] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0149] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0150] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0151] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0152] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0153] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0154] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0155] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0156] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0157] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0158] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 위치 10에서의 지방 산은 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 또는 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 지방 산을 포함한다.

[0159] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신이다.

[0160] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신

이다.

[0161] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 또는 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0162] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0163] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0164] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 존재하지 않는다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이다.

[0165] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 D-세린이다.

[0166] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 리신이다.

[0167] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산 또는 글루탐산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 글루탐산이다.

[0168] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 아르기닌이다.

[0169] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 알라닌이다.

[0170] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0171] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다.

[0172] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0173] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 류신이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 메티오닌이다.

[0174] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0175] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함한다.

[0176] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함하지 않는다.

[0177] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 서열식별번호: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19의 아미노산 서열을 갖는다.

[0178] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 아미노산 서열을 포함하는 펩티드로서:

[0179] $HX^{2}QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLDX^{16}X^{17}AX^{19}X^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ (서열식별번호: 20)

[0180] 여기서

[0181] X^{2}는 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 D-세린이고;

[0182] X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이고;

[0183] X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 리신이고;

[0184] X^{16}은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 글루탐산이고;

[0185] X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 아르기닌이고;

[0186] X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 알라닌이고;

[0187] X^{20}은 글루타민, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0188] X^{21}은 아스파르트산 또는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이고;

[0189] X^{24}는 글루타민, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0190] X^{27}은 류신, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 메티오닌이고;

[0191] X^{28}은 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0192] X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이며;

[0193] 단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하고; 여기서 펩티드가, 존재하는 경우에, 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결되는 보호기를 임의적으로 포함하는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0194] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산; 2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및 3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된다.

[0195] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다.

[0196] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다.

[0197] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0198] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중

결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0199] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0200] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0201] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0202] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0203] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0204] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0205] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0206] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 위치 10에서의 지방 산은 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 또는 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 지방 산을 포함한다.

[0207] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0208] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신이다.

[0209] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0210] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 또는 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0211] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0212] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0213] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 존재하지 않는다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이다.

[0214] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 D-세린이다.

[0215] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 리신이다.

[0216] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산 또는 글루탐산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 글루탐산이다.

[0217] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 아르기닌이다.

[0218] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 알라닌이다.

[0219] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0220] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다.

[0221] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0222] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 류신이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 메티오닌이다.

[0223] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0224] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함한다.

[0225] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함하지 않는다.

[0226] 특정한 실시양태에서, 본 발명은 하기 아미노산 서열로 이루어진 펩티드로서:

[0227] $HX^{2}QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLDX^{16}X^{17}AX^{19}X^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}$-$NH_2$ (서열식별번호: 20)

[0228] 여기서

[0229] X^{2}는 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 D-세린이고;

[0230] X^{10}은 리신, 지방 산에 접합된 리신, 또는 지방 이산에 접합된 리신이고;

[0231] X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 리신이고;

[0232] X^{16}은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 글루탐산이고;

[0233] X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 아르기닌이고;

[0234] X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 알라닌이고;

[0235] X^{20}은 글루타민, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0236] X^{21}은 아스파르트산 또는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이고;

[0237] X^{24}는 글루타민, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0238] X^{27}은 류신, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 메티오닌이고;

[0239] X^{28}은 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0240] X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이며;

[0241] 단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하고; 여기서 펩티드가, 존재하는 경우에, 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결되는 보호기를 임의적으로 포함하는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0242] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산; 2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및 3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된다.

[0243] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다.

[0244] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다.

[0245] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0246] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0247] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0248] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0249] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0250] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0251] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0252] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0253] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0254] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합

된 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 이산에 접합된 리신이다.

[0255] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 위치 10에서의 지방 이산은 C14, C15, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 이산을 포함하고, 위치 10에서의 지방 산은 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함한다.

[0256] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 위치 10에서의 지방 이산은 C14, C15, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 이산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 이산은 C16 또는 C18 지방 이산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 이산은 C18 지방 이산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 이산은 C16 지방 이산을 포함한다.

[0257] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 위치 10에서의 지방 산은 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 또는 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 지방 산을 포함한다.

[0258] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 지방 산에 접합된 리신이다.

[0259] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0260] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0261] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신이다.

[0262] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0263] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 또는 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0264] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0265] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0266] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 X^{10}에서 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 이산에 접합된 리신을 포함한다.

[0267] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 X^{10}에서 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 또는 C18 지방 이산에 접합된 리신을 포함한다.

[0268] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 X^{10}에서 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C18 지방 이산에 접합된 Lys를 포함한다.

[0269] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 X^{10}에서 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 이산에 접합된 Lys를 포함한다.

[0270] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 존재하지 않는다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이다.

[0271] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 D-세린이다.

[0272] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 리신이다.

[0273] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산 또는 글루탐산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 글루탐산이다.

[0274] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 아르기닌이다.

[0275] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 알라닌이다.

[0276] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0277] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다.

[0278] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0279] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 류신이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 메티오닌이다.

[0280] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0281] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함한다.

[0282] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함하지 않는다.

[0283] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 서열식별번호: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19의 아미노산 서열을 갖는다.

[0284] 상기 언급된 GCG/GLP-1 수용체 공-효능제 펩티드는 표 1에 제시된 바와 같은 구조를 갖는다.

[0285] 특정한 실시양태에서, 본 발명은 하기 아미노산 서열로 이루어진 펩티드로서:

[0286] $HX^{2}QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLDX^{16}X^{17}AX^{19}X^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ (서열식별번호: 20)

[0287] 여기서

[0288] X^{2}는 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 D-세린이고;

[0289] X^{10}은 리신, 또는 지방 산에 접합된 리신이고;

[0290] X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 리신이고;

[0291] X^{16}은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 글루탐산이고;

[0292] X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 아르기닌이고;

[0293] X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 알라닌이고;

[0294] X^{20}은 글루타민, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0295] X^{21}은 아스파르트산 또는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이고;

[0296] X^{24}는 글루타민, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0297] X^{27}은 류신, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 메티오닌이고;

[0298] X^{28}은 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0299] X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이며;

[0300] 단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하고; 여기서 펩티드가, 존재하는 경우에, 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결되는 보호기를 임의적으로 포함하는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0301] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산; 2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및 3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된다.

[0302] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다.

[0303] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다.

[0304] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0305] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0306] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0307] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0308] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0309] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0310] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0311] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0312] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0313] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0314] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0315] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 위치 10에서의 지방 산은 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 또는 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 지방 산을 포함한다.

[0316] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신이다.

[0317] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0318] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 또는 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0319] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0320] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0321] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 존재하지 않는다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이다.

[0322] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 D-세린이다.

[0323] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 리신이다.

[0324] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산 또는 글루탐산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 글루탐산이다.

[0325] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 아르기닌이다.

[0326] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 알라닌이다.

[0327] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (R)-2-

아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0328] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다.

[0329] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0330] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 류신이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 메티오닌이다.

[0331] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0332] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함한다.

[0333] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함하지 않는다.

[0334] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 서열식별번호: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19의 아미노산 서열을 갖는다.

[0335] 특정한 실시양태에서, 본 발명은 하기 아미노산 서열로 이루어진 펩티드로서:

[0336] $HX^{2}QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLDX^{16}X^{17}AX^{19}X^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ (서열식별번호: 20)

[0337] 여기서

[0338] X^{2}는 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 D-세린이고;

[0339] X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이고;

[0340] X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 리신이고;

[0341] X^{16}은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 글루탐산이고;

[0342] X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 아르기닌이고;

[0343] X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 알라닌이고;

[0344] X^{20}은 글루타민, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0345] X^{21}은 아스파르트산 또는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이고;

[0346] X^{24}는 글루타민, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0347] X^{27}은 류신, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 메티오닌이고;

[0348] X^{28}은 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-

6-엔산이고;

[0349] X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이며;

[0350] 단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하고; 여기서 펩티드가, 존재하는 경우에, 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결되는 보호기를 임의적으로 포함하는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0351] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산; 2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및 3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된다.

[0352] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다.

[0353] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다.

[0354] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0355] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0356] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0357] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0358] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0359] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0360] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0361] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0362] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0363] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 위치 10에서의 지방 산은 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 또는 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 지방 산을 포함한다.

[0364] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0365] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신이다.

[0366] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0367] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 또는 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0368] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0369] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0370] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 존재하지 않는다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이다.

[0371] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 D-세린이다.

[0372] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 리신이다.

[0373] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산 또는 글루탐산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 글루탐산이다.

[0374] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 아르기닌이다.

[0375] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 알라닌이다.

[0376] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0377] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다.

[0378] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0379] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 류신이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 메티오닌이다.

[0380] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0381] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함한다.

[0382] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함하지 않는다.

[0383] 본 발명은 하기 아미노산 서열을 갖는 펩티드로서:

[0384] $HX^{2}QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLDX^{16}X^{17}AX^{19}X^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}$-$NH_2$ (서열식별번호: 20)

[0385] 여기서

[0386] X^{2}는 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 D-세린이고;

[0387] X^{10}은 리신, 지방 산에 접합된 리신, 또는 지방 이산에 접합된 리신이고;

[0388] X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 리신이고;

[0389] X^{16}은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 글루탐산이고;

[0390] X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 아르기닌이고;

[0391] X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 알라닌이고;

[0392] X^{20}은 글루타민, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0393] X^{21}은 아스파르트산 또는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이고;

[0394] X^{24}는 글루타민, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0395] X^{27}은 류신, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 메티오닌이고;

[0396] X^{28}은 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0397] X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이며;

[0398] 단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하고; 여기서 펩티드가, 존재하는 경우에, 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결되는 보호기를 임의적으로 포함하는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0399] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산; 2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및 3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된다.

[0400] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다.

[0401] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다.

[0402] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0403] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중

결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0404] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0405] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0406] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0407] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0408] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0409] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0410] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0411] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 이산에 접합된 리신이다.

[0412] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 위치 10에서의 지방 이산은 C14, C15, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 이산을 포함하고, 위치 10에서의 지방 산은 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함한다.

[0413] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 위치 10에서의 지방 이산은 C14, C15, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 이산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 이산은 C16 또는 C18 지방 이산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 이산은 C18 지방 이산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 이산은 C16 지방 이산을 포함한다.

[0414] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 위치 10에서의 지방 산은 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 또는 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 지방 산을 포함한다.

[0415] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 지방 산에 접합된 리신이다.

[0416] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0417] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0418] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신이다.

[0419] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0420] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 또는 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0421] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0422] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0423] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 X^{10}에서 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 이산에 접합된 리신을 포함한다.

[0424] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 X^{10}에서 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 또는 C18 지방 이산에 접합된 리신을 포함한다.

[0425] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 X^{10}에서 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C18 지방 이산에 접합된 Lys를 포함한다.

[0426] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 X^{10}에서 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 이산에 접합된 Lys를 포함한다.

[0427] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 존재하지 않는다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이다.

[0428] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 D-세린이다.

[0429] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 리신이다.

[0430] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산 또는 글루탐산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 글루탐산이다.

[0431] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 아르기닌이다.

[0432] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 알라닌이다.

[0433] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0434] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다.

[0435] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0436] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 류신이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 메티오닌이다.

[0437] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0438] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함한다.

[0439] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함하지 않는다.

[0440] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 서열식별번호: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19의 아미노산 서열을 갖는다.

[0441] 본 발명은 하기 아미노산 서열을 갖는 펩티드로서:

[0442] $HX^{2}QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLDX^{16}X^{17}AX^{19}X^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ (서열식별번호: 20)

[0443] 여기서

[0444] X^{2}는 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 D-세린이고;

[0445] X^{10}은 리신, 또는 지방 산에 접합된 리신이고;

[0446] X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 리신이고;

[0447] X^{16}은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 글루탐산이고;

[0448] X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 아르기닌이고;

[0449] X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 알라닌이고;

[0450] X^{20}은 글루타민, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0451] X^{21}은 아스파르트산 또는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이고;

[0452] X^{24}는 글루타민, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0453] X^{27}은 류신, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 메티오닌이고;

[0454] X^{28}은 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0455] X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이며;

[0456] 단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하고; 여기서 펩티드가, 존재하는 경우에, 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결되는 보호기를 임의적으로 포함하는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0457] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산; 2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및 3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된다.

[0458] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다.

[0459] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다.

[0460] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0461] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0462] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0463] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0464] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0465] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0466] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0467] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0468] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0469] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0470] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0471] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 위치 10에서의 지방 산은 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 또는 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 지방 산을 포함한다.

[0472] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신이다.

[0473] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0474] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 또는 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0475] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0476] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0477] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 존재하지 않는다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이다.

[0478] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 D-세린이다.

[0479] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 리신이다.

[0480] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산 또는 글루탐산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 글루탐산이다.

[0481] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 아르기닌이다.

[0482] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 알라닌이다.

[0483] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0484] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다.

[0485] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0486] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 류신이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 메티오닌이다.

[0487] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0488] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함한다.

[0489] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함하지 않는다.

[0490] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 서열식별번호: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19의 아미노산 서열을 갖는다.

[0491] 본 발명은 하기 아미노산 서열을 갖는 펩티드로서:

[0492] $HX^{2}QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLDX^{16}X^{17}AX^{19}X^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}\text{-}NH_2$ (서열식별번호: 20)

[0493] 여기서

[0494] X^{2}는 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 D-세린이고;

[0495] X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이고;

[0496] X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 리신이고;

[0497] X^{16}은 α-아미노이소부티르산 (Aib) 또는 글루탐산이고;

[0498] X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 또는 아르기닌이고;

[0499] X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 알라닌이고;

[0500] X^{20}은 글루타민, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0501] X^{21}은 아스파르트산 또는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이고;

[0502] X^{24}는 글루타민, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0503] X^{27}은 류신, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산 또는 메티오닌이고;

[0504] X^{28}은 아스파르트산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 또는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이고;

[0505] X^{30}은 존재하지 않거나, 또는 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이며;

[0506] 단, 펩티드가 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산, (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산 및 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된 적어도 2개의 아미노산을 함유하며, 이들이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하고; 여기서 펩티드가, 존재하는 경우에, 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결되는 보호기를 임의적으로 포함하는 것인 펩티드; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0507] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 1) 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산; 2) 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; 및 3) 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산으로부터 선택된다.

[0508] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다.

[0509] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다.

[0510] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 2개의 아미노산은 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0511] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0512] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산 및 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0513] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0514] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0515] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하거나; 또는 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0516] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 하나의 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산의 알켄 및 하나의 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0517] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0518] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 2개의 (S)-2-아미노헵트-6-엔산의 알켄이 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성한다.

[0519] 이러한 실시양태의 한 부류에서, 위치 10에서의 지방 산은 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 또는 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C18 지방 산을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 지방 산은 C16 지방 산을 포함한다.

[0520] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신, 또는 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0521] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 리신이다.

[0522] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 지방 산에 접합된 리신이다.

[0523] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 또는 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0524] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C18 지방 산에 접합된 리신이다.

[0525] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{10}은 감마-글루탐산 - 감마-글루탐산 링커를 통해 C16 지방 산에 접합된 리신이다.

[0526] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 존재하지 않는다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{30}은 감마-글루탐산 (γE) 스페이서에 의해 접합된 리신이다.

[0527] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산 또는 D-세린이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{2}는 D-세린이다.

[0528] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{12}는 리신이다.

[0529] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산 또는 글루탐산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 α-아미노이소부티르산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{16}은 글루탐산이다.

[0530] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{17}은 아르기닌이다.

[0531] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{19}는 알라닌이다.

[0532] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{20}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0533] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{21}은 (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산이다.

[0534] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 글루타민이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{24}는 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0535] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 류신이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{27}은 메티오닌이다.

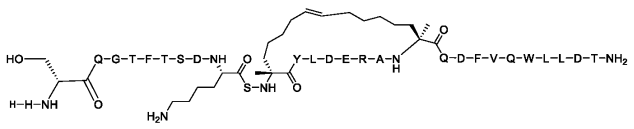
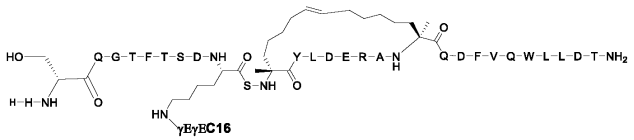
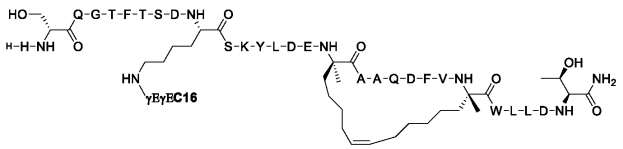
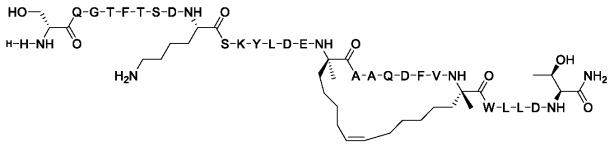
[0536] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 아스파르트산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산이다. 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, X^{28}은 (S)-2-아미노헵트-6-엔산이다.

[0537] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 펩티드의 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함한다.

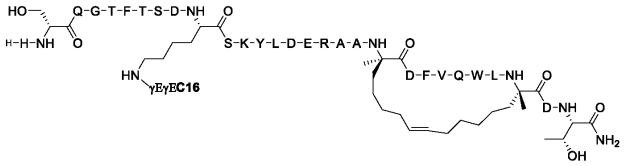
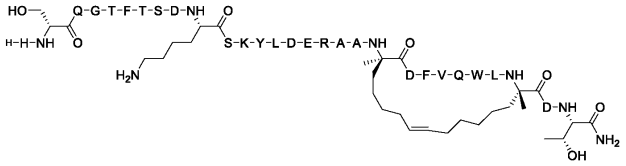
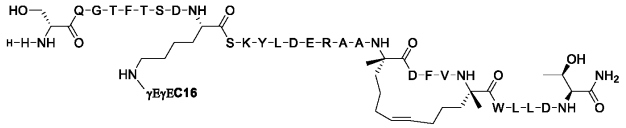
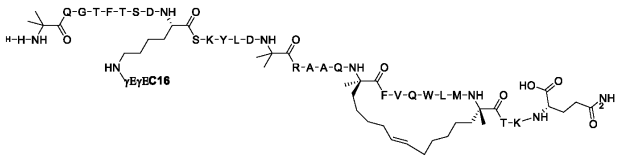
[0538] 이러한 실시양태의 또 다른 부류에서, 펩티드는 C-말단 카르복시 기에 연결된 보호기를 포함하지 않는다.

[0539] 본원에 개시된 임의의 펩티드 서열의 접합체, 융합 단백질 및 다량체가 또한 고려된다.

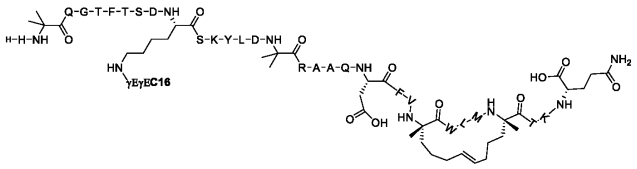
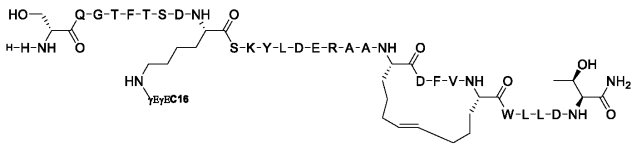
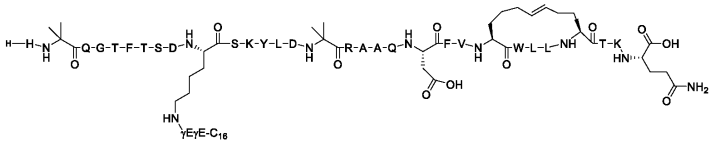
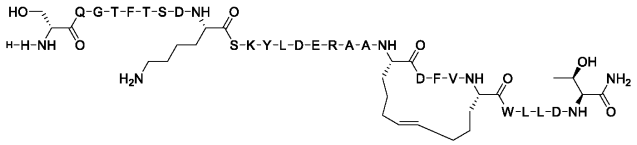
[0540] 본 발명의 펩티드의 예가 **표 1**에 제시되어 있다.

SEQ ID. NO.	펩티드 명칭	서열
6	TP397	 HsQGTFTSDKS*R$_{6me}$YLDERA*S$_{7me}$QDFVQWLLDT-NH$_2$
7	TP397	 HsQGTFTSDK(γEγEC16)S*R$_{6me}$YLDERA*S$_{7me}$QDFVQWLLDT-NH$_2$
8	TP398	 HsQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDE*R$_{6me}$AAQDFV*S$_{7me}$WLLDT-NH$_2$
9	TP398	 HsQGTFTSDKSKYLDE*R$_{6me}$AAQDFV*S$_{7me}$WLLDT-NH$_2$

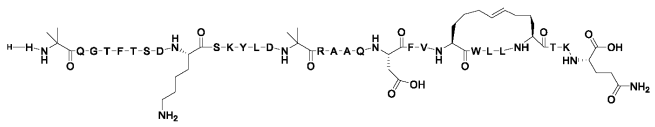
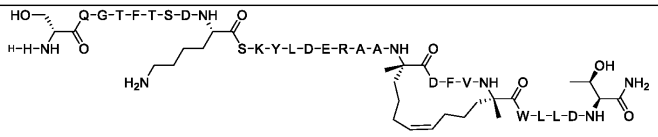
[0541]

10	TP399	 HsQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDERAA*R_{6me}DFVQWL*S_{7me}DT-NH_2
11	TP 399	 HsQGTFTSDKSKYLDERAA*R_{6me}DFVQWL*S_{7me}DT-NH_2
12	TP400	 HsQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDERAA*S_{5me}DFV*S_{5me}WLLDT-NH_2
13	TP401	 HUQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDURAAQ*R_{6me}FVQWLM*S_{7me}TKγE-NH_2

[0542]

14	TP402	 HUQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDURAAQDFV*S_{5me}WLM*S_{5me}TKγE-NH_2
15	TP506	 HsQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDERAA*S_{5H}DFV*S_{5H}WLLDT-NH_2
16	TP 551	 HUQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDURAAQDFV*S_{5H}WLL*S_{5H}TKγE-NH_2
17	TP 556	

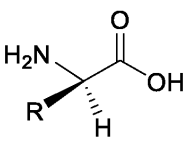
[0543]

		HsQGTFTSDKSKYLDERAA*S_{5H}DFV*S_{5H}WLLDT-NH_2
18	TP 557	 HUQGTFTSDKSKYLDURAAQDFV*S_{5H}WLL*S_{5H}TKγE-NH_2
19	TP 558	 HsQGTFTSDKSKYLDERAA*S_{5me}DFV*S_{5me}WLLDT-NH_2
		표 범례: U= 알파-아미노이소부티르산 (Aib); γE= γ-글루탐산; γE γE = γ-글루탐산-γ-글루탐산; s=D-세린; C16 = -CO-$(CH_2)_{14}$-CH_3; *X = 고리화하여 이중 결합 함유 탄화수소 고리를 형성하는 아미노산; S_{5me} = (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; S7me = (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산; S5H = (S)-2-아미노헵트-6-엔산; R6me = (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산; 및 NH_2 = C-말단 아미드

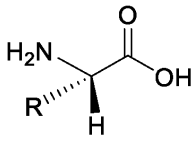
[0544]

[0545] 본 발명은 표 1에 제시된 펩티드 중 하나 이상 및 제약상 허용되는 담체를 포함하거나 또는 그로 이루어진 조성물을 추가로 포함한다.

[0546] "α-아미노산" 또는 간단히 "아미노산"은 측쇄 (R 기) 및 수소 원자에 부착된, α-탄소로 지정되는 탄소에 결합된 아미노 기 및 카르복실 기 둘 다를 함유하는 분자를 지칭하며, 이는 (R) 및 (S) α-아미노산에 대해 제시된 하기 화학식에 의해 나타내어질 수 있다:



(R)-a-아미노산



(S)-a-아미노산

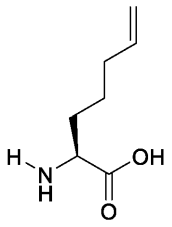
[0547]

[0548] 일반적으로, L-아미노산은, (R) 배위를 갖는 시스테인 및 비키랄성인 글리신을 제외하고는, (S) 배위를 갖는다. 본원에 개시된 완전-D 배위 펩티드를 위한 적합한 α-아미노산은, L, D 또는 비키랄성일 수 있는 α,α-이치환된 아미노산을 제외하고는, 자연-발생 아미노산 및 그의 유사체, 뿐만 아니라 유기 합성 또는 다른 대사 경로에 의해 제조된 비-자연 발생 아미노산의 D-이성질체만을 포함한다. 문맥이 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 아미노산이라는 용어는, 본원에 사용된 바와 같이, 아미노산 유사체를 포함하도록 의도된다. 본원에 사용된 바와 같이, D 아미노산은 위첨자 "D"로 표시되고 (예를 들어, ^{D}Leu), L 아미노산은 "L"로 표시되거나 (예를 들어, L-Leu) 또는 L 식별자가 없다 (예를 들어, Leu).

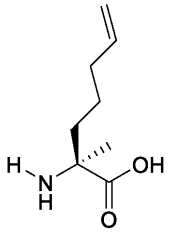
[0549] "α,α-이치환된 아미노산"은 2개의 천연 또는 비-천연 아미노산 측쇄, 또는 그의 조합에 부착된 α-탄소에 결

합된 아미노 기 및 카르복실 기 둘 다를 함유하는 분자 또는 모이어티를 지칭한다. 예시적인 α,α-이치환된 아미노산이 하기에 제시된다. 이들 α,α-이치환된 아미노산은 말단 올레핀계 반응성 기를 갖는 측쇄를 포함한다.

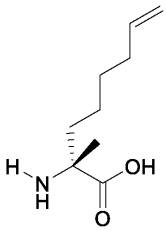
[0550] 폐환 복분해에 의해 스테이플을 도입하기 위해 사용되는 상기 언급된 아미노산은 하기 구조를 갖는다:



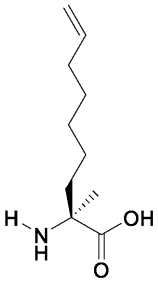
S5H = (S)-2-아미노헵트-6-엔산



S5me = (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산



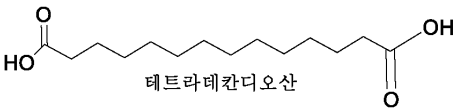
R6me = (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산



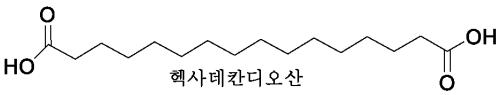
S7me = (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산

[0551]

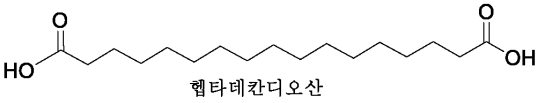
[0552] 본 발명의 공-효능제 펩티드는, 14 내지 20개의 메틸렌 기의 지방족 쇄를 포함하며, 여기서 분자의 한쪽 말단은 근위 말단이며 다른 쪽 말단은 원위 말단이고, 여기서 근위 말단 및 원위 말단 양쪽 모두가 카르복실 (COOH) 기를 갖는 것인 α,ω-디카르복실산 (지방 이산)에 접합될 수 있다. 지방 이산은 $HO_2C(CH_2)_nCO_2H$의 구조에 의해 나타내어질 수 있으며, 여기서 n은 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18이며, 이는 각각 지방 이산 테트라데칸디오산, 헥사데칸디오산, 헵타데칸디오산, 옥타데칸디오산, 노나데칸디오산 및 에이코산디오산을 제공한다. 상기 언급된 지방 이산은 하기 구조를 갖는다:



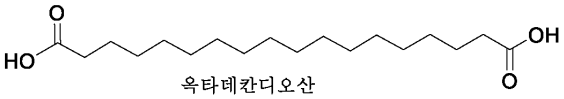
테트라데칸디오산



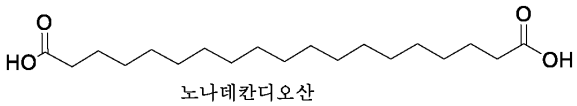
헥사데칸디오산



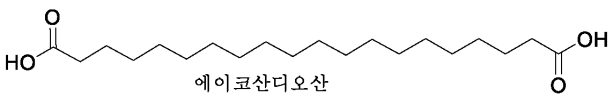
헵타데칸디오산



옥타데칸디오산



노나데칸디오산



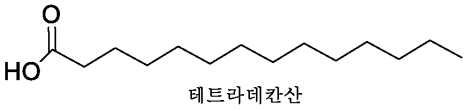
에이코산디오산

[0553]

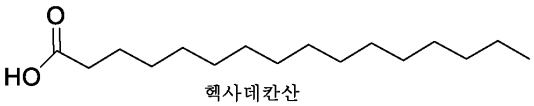
[0554] 공-효능제 펩티드의 구성요소로서, 지방 이산의 근위 말단에서의 산 관능기는 C(O)-NH 연결로 링커의 아미노 기에 접합되고, 지방 이산의 원위 말단에서의 산 관능기는 유리 카르복실 기 (COOH)이다. 원위 말단에서의 COOH 기는, 혈청 중 지방 산을 위한 공지된 담체인 혈청 알부민에 비-공유 결합하는 그의 능력으로 인해 공-효능제

펩티드에 보다 긴 반감기를 부여하는 것을 돕는다. COOH 기는, 혈청 알부민에 덜 효율적으로 결합하고 혈청 알부민과 덜 안정적인 비-공유 상호작용을 형성하는, 지방 산을 사용하여 아실화된 펩티드보다 더 우수한 혈청 알부민과의 비-공유 상호작용을 제공하기 때문에 작용의 지속기간을 증진시킨다.

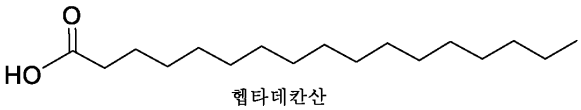
[0555] 또한 본 발명의 공-효능제 펩티드는, 14 내지 20개의 메틸렌 기의 지방족 쇄를 포함하며, 여기서 분자의 한쪽 말단은 근위 말단이며 다른 쪽 말단은 원위 말단이고, 여기서 근위 말단 또는 원위 말단이 카르복실 (COOH) 기를 갖는 것인 카르복실산 (지방 산)에 접합될 수 있다. 지방 산은 $HO_2C(CH_2)_nCH_3$의 구조에 의해 나타내어질 수 있으며, 여기서 n은 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18이며, 이는 각각 지방 산 테트라데칸산, 헥사데칸산, 헵타데칸산, 옥타데칸산, 노나데칸산 및 에이코산산을 제공한다. 지방 산은 하기 구조 중 하나를 가질 수 있다:



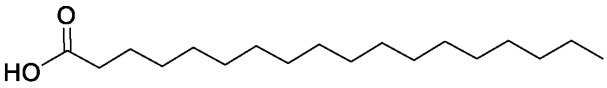
테트라데칸산



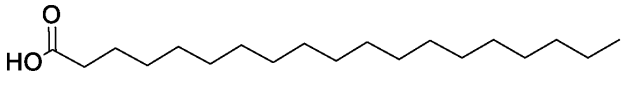
헥사데칸산



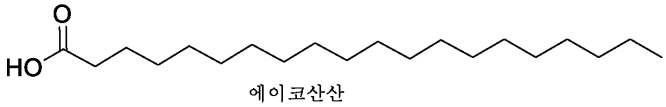
헵타데칸산



옥타데칸산



노나데칸산

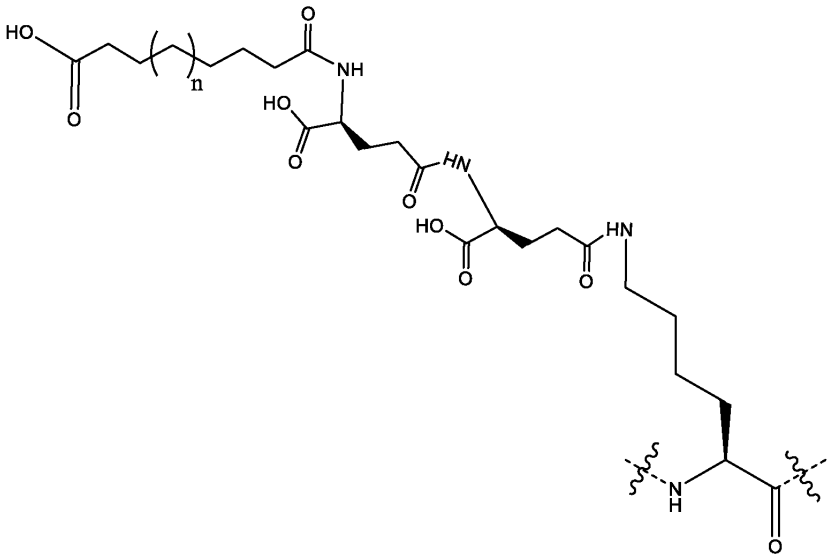


에이코산산

[0556]

[0557] 특정한 측면에서, GCG/GLP-1 수용체 공-효능제 펩티드는 펩티드의 위치 10에서 지방 산에 추가로 접합된다. 지방 산은 $HO_2C(CH_2)_n$의 구조에 의해 나타내어질 수 있으며, 여기서 n은 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19이다.

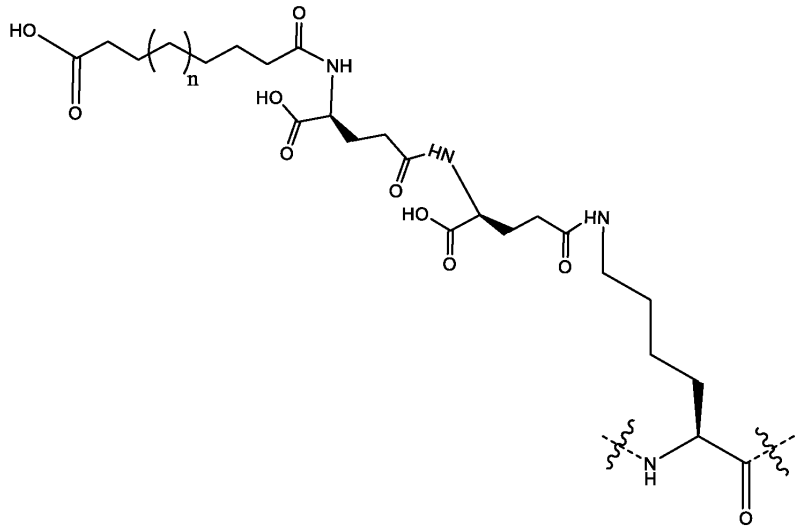
[0558] 링커가 ɣEɣE이고 지방 산 구성요소가 C14, C16, C17, C18, C19 또는 C20을 포함하는 것인 K(ɣEɣE-지방 산)의 구조는 하기에 의해 나타내어진다:



[0559]

[0560] 여기서 n은 각각 7, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14이고, 파상선은 공-효능제 펩티드 서열에서의 인접한 아미노산 사이의 결합을 나타낸다.

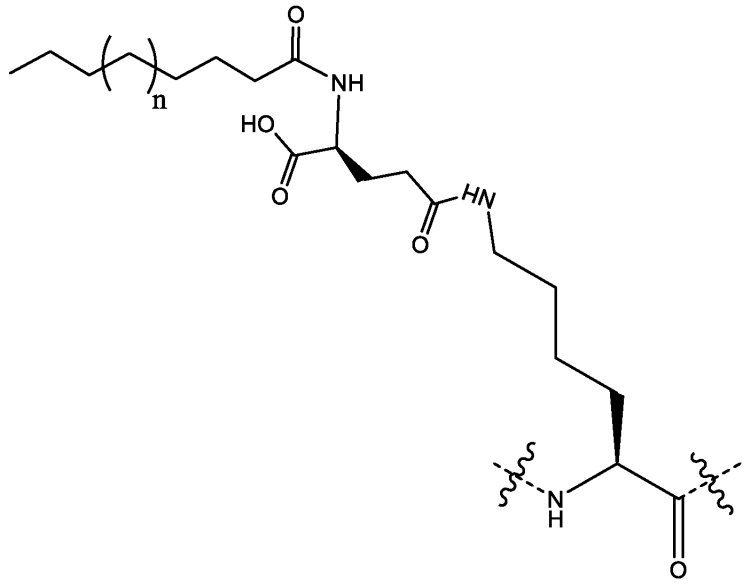
[0561] 본원에 제시된 펩티드에서, K(γEγE-C16)의 구조는 하기에 의해 나타내어질 수 있다:



[0562]

[0563] 여기서 n은 9이고, 파상선은 펩티드 서열에서의 인접한 아미노산 사이의 결합을 나타낸다.

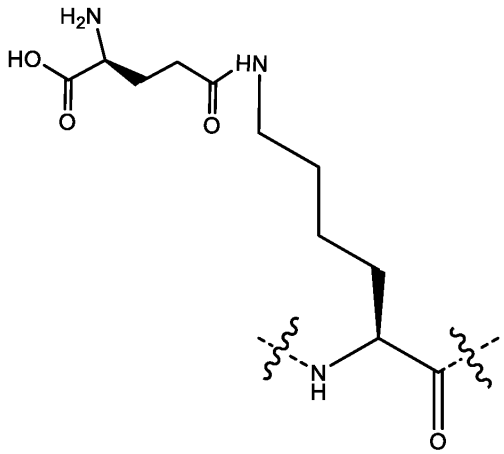
[0564] 본원에 제시된 펩티드에서, K(γE-C16)의 구조는 하기에 의해 나타내어질 수 있다:



[0565]

[0566] 여기서 n은 9이고, 파상선은 펩티드 서열에서의 인접한 아미노산 사이의 결합을 나타낸다.

[0567] 공-효능제 펩티드의 위치 30에서의 KγE의 구조는 하기에 의해 나타내어진다:



[0568]

[0569] 여기서 파상선은 공-효능제 펩티드 서열에서의 인접한 아미노산 사이의 결합을 나타낸다.

[0570] 본 발명의 스테이플화된 GCG/GLP-1 수용체 공-효능제 펩티드는 글루카곤 수용체 및/또는 GLP-1 수용체에서 측정 가능한 활성을 갖는다.

[0571] 본원에 개시된 공-효능제 펩티드는 GLP-1 수용체에서 천연 GLP-1에 비해 적어도 약 1% (적어도 약 1.5%, 2%, 5%, 7%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175% 포함) 내지 약 200% 또는 그 초과의 임의의 활성을 가질 수 있으며, 글루카곤 수용체에서 천연 글루카곤에 비해 적어도 약 1% (약 1.5%, 2%, 5%, 7%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% 포함) 내지 약 500% 또는 그 초과의 임의의 활성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 공-효능제 펩티드는 글루카곤 수용체에서 천연 글루카곤의 활성의 최대 약 100%, 1000%, 10,000%, 100,000% 또는 1,000,000%를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 공-효능제 펩티드는 GLP-1 수용체에서 천연 GLP-1의 활성의 최대 약 100%, 1000%, 10,000%, 100,000% 또는 1,000,000%를 나타낸다. 예시적 실시양태에서, 공-효능제 펩티드는 글루카곤 수용체에서 천연 글루카곤의 활성의 적어도 10%를 나타낼 수 있으며 GLP-1 수용체에서 천연 GLP-1의 활성의 적어도 50%를 나타낼 수 있거나, 또는 글루카곤 수용체에서 천연 글루카곤의 활성의 적어도 40%를 나타낼 수 있으며 GLP-1 수용체에서 천연 GLP-1의 활성의 적어도 40%를 나타낼 수 있거나, 또는 글루카곤 수용체에서 천연 글루카곤의 활성의 적어도 60%를 나타낼 수 있으며 GLP-1 수용체에서 천연 GLP-1의 활성의 적어도 60%

를 나타낼 수 있다.

[0572] 본 발명은 대사 질환에 대해 환자를 치료하는 방법으로서, 환자에게 상기 언급된 펩티드 중 어느 하나의 펩티드를 환자에서 대사 질환을 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 방법을 추가로 제공한다.

[0573] 본 발명은 대사 질환에 대해 환자를 치료하는 방법으로서, 환자에게 상기 언급된 조성물 중의 조성물을 환자에서 대사 질환을 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 방법을 추가로 제공한다.

[0574] 특정한 측면에서, 대사 질환은 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만이다.

[0575] 특정한 측면에서, 당뇨병은 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병이다.

[0576] 특정한 측면에서, 환자는 1종 초과의 대사 질환, 예를 들어, 당뇨병 및 NASH, NAFLD 또는 비만; 비만 및 NASH 또는 NAFLD; 당뇨병, NASH 및 비만; 당뇨병, NAFLD 및 비만; 또는 당뇨병 및 비만을 갖는다.

[0577] 본 발명은 대사 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 상기 언급된 펩티드 중 어느 하나의 용도를 추가로 제공한다.

[0578] 본 발명은 대사 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 상기 언급된 조성물 중 어느 하나의 용도를 추가로 제공한다.

[0579] 특정한 측면에서, 대사 질환은 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만이다.

[0580] 특정한 측면에서, 당뇨병은 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병이다.

[0581] 특정한 측면에서, 의약은 1종 초과의 대사 질환, 예를 들어, 당뇨병 및 NASH, NAFLD 또는 비만; 비만 및 NASH 또는 NAFLD; 당뇨병, NASH 및 비만; 당뇨병, NAFLD 및 비만; 또는 당뇨병 및 비만의 치료를 위한 것이다.

[0582] 본원에 개시된 화합물의 특정한 측면에서, C-말단 보호기는 아미드 또는 에스테르일 수 있다. 예를 들어, C-말단 아미노산의 카르복실산은 전하-중성 기, 예컨대 아미드 또는 에스테르로 대체된다.

[0583] 환자 또는 개체에서 대사 질환을 치료하는 방법으로서: 환자 또는 개체에게 공-효능제 펩티드를 포함하는 상기 언급된 조성물 중 어느 하나를 환자 또는 개체에서 대사 질환을 치료하기 위한 유효량으로 투여하고, 환자 또는 개체에게 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물을 환자 또는 개체에서 대사 질환을 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 방법이 추가로 제공된다.

[0584] 특정한 측면에서, 공-효능제 펩티드를 포함하는 조성물이, 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물이 투여되는 시점 이전의 시점에 투여된다. 또 다른 측면에서, 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물이, 공-효능제 펩티드를 포함하는 조성물이 투여되는 시점 이전의 시점에 투여된다. 추가의 또 다른 측면에서, 공-효능제 펩티드를 포함하는 조성물이, 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물이 투여되는 것과 동일한 시점에 투여된다.

[0585] 특정한 측면에서, 인슐린 유사체는 인슐린 데테미르, 인슐린 글라진, 인슐린 레베미르, 인슐린 글루리신 또는 인슐린 리스프로이다.

[0586] 특정한 측면에서, 대사 질환은 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만이다.

[0587] 특정한 측면에서, 당뇨병은 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병이다.

[0588] 특정한 측면에서, 환자는 1종 초과의 대사 질환, 예를 들어, 당뇨병 및 NASH, NAFLD 또는 비만; 비만 및 NASH 또는 NAFLD; 당뇨병, NASH 및 비만; 당뇨병, NAFLD 및 비만; 또는 당뇨병 및 비만을 갖는다.

[0589] 본 발명은 상기 언급된 펩티드 중 어느 하나; 인슐린 또는 인슐린 유사체; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 추가로 제공한다.

[0590] 본 발명은 대사 질환의 치료를 위한, 상기 언급된 펩티드 중 어느 하나; 인슐린 또는 인슐린 유사체; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 용도를 추가로 제공한다.

[0591] 특정한 측면에서, 대사 질환은 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만

이다. 추가의 측면에서, 당뇨병은 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병이다.

[0592] 본 발명은 대사 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의, 상기 언급된 펩티드 중 어느 하나; 인슐린 또는 인슐린 유사체; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 용도를 추가로 제공한다.

[0593] 특정한 측면에서, 대사 질환은 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만이다. 추가의 측면에서, 당뇨병은 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병이다.

[0594] 정의

[0595] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 언급된 값 또는 값들의 범위보다 10 퍼센트 더 크거나 또는 더 작은 것을 의미하지만, 임의의 값 또는 값들의 범위를 상기의 개괄적인 정의로만 지정하도록 의도되지는 않는다. 용어 "약"이 선행하는 각각의 값 또는 값들의 범위는 언급된 절대 값 또는 값들의 범위의 실시양태를 또한 포괄하도록 의도된다.

[0596] 용어 "개체"는 인간 및 반려 동물 또는 가축 예컨대 개, 고양이, 말 등을 포함하도록 의도된다. 따라서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 하나 이상의 공-효능제 펩티드를 포함하는 조성물은 또한 고양이 및 개에서의 비만 및 비만-관련된 장애를 치료 또는 예방하는데 유용하다. 이와 같이, 용어 "포유동물"은 인간 및 반려 동물 예컨대 고양이 및 개를 포함한다.

[0597] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 담체"는 개체에게 투여하기에 적합한 임의의 담체, 예를 들어 임의의 표준 제약 담체, 예컨대 비제한적으로 포스페이트 완충 염수 용액, 물, 에멀젼 예컨대 오일/물 또는 물/오일 에멀젼, 및 다양한 유형의 습윤제를 포함한다. 이 용어는 또한 인간을 포함한 동물에의 사용에 대해 미국 연방 정부의 규제 기관에 의해 승인되었거나 또는 미국 약전에 열거된 임의의 작용제를 포괄한다. 일반적으로, "제약상 허용되는 담체"는 동물 및 보다 특히 인간에의 사용에 대해 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되었거나 또는 미국 약전 또는 다른 일반적으로 알려진 약전에 열거된, 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 유효성을 방해하지 않는 비-독성 물질을 의미한다. 용어 "담체"는 치료제가 함께 투여되는 희석제, 아주반트, 부형제 또는 비히클을 지칭하며, 멸균 액체 예컨대 물 및 오일을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 담체의 특징은 투여 경로에 좌우될 것이다.

[0598] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 생물학적 활성을 보유하며 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 화합물의 염을 지칭한다. 다수의 본원에 개시된 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재로 인해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은, 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1급, 2급 및 3급 아민의 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0599] 제약상 허용되는 염은 무기 또는 유기 염기 및 무기 또는 유기 산을 포함한, 제약상 허용되는 비-독성 염기 또는 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망가니즈 염, 제1망가니즈, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 특히 바람직한 것은 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이다. 제약상 허용되는 유기 비-독성 염기로부터 유래된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 레진, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 레진, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등의 염을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 투여 형태로서 용해도 또는 가수분해 특징을 변형시키기 위해 사용될 수 있거나 또는 지속 방출 또는 전구-약물 제제에 사용될 수 있는 모든 허용되는 염 예컨대 아세테이트, 락토비오네이트, 벤젠술포네이트, 라우레이트, 벤조에이트, 말레이트, 비카르보네이트, 말레에이트, 비술페이트, 만델레이트, 비타르트레이트, 메실레이트, 보레이트, 메틸브로마이드, 브로마이드, 메틸니트레이트, 칼슘 에데테이트, 메틸술페이트, 캄실레이트, 뮤케이트, 카르보네이트, 나프실레이트, 클로라이드, 니트레이트, 클라불라네이트, N-메틸글루카민, 시트레이트, 암모늄 염, 디히드로클로라이드, 올레에이트, 에데테이트, 옥살레이트, 에디실레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 에스톨레이트, 팔미테이트, 에실레이트, 판토테네이트, 푸마레이트, 포스페이트/디포스페이트, 글루셉테이트, 폴리갈락투로네이트, 글루코네이트, 살리실레이트, 글루타메이트, 스테아레이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 술페이트, 헥실레조르시네이트, 서브아세테이트, 히드라바민, 숙시네이트, 히드로브로마이드, 탄네이트, 히

드로클로라이드, 타르트레이트, 히드록시나프토에이트, 테오클레이트, 아이오다이드, 토실레이트, 이소티오네이트, 트리에티오다이드, 트리플루오로 아세테이트 (TFA 염), 락테이트, 파노에이트, 발레레이트 등을 추가로 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 개시된 공-효능제 펩티드에 대한 언급은 공-효능제 펩티드 또는 펩티드들 및 1종 이상의 제약상 허용되는 염을 포함하는 실시양태도 포함하도록 의도되는 것으로 이해될 것이다.

[0600] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는"은 특정한 장애 또는 병태의 방지, 또는 특정한 장애 또는 병태와 연관된 증상의 완화, 및/또는 상기 증상의 예방 또는 제거를 포함한다. 예를 들어, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "당뇨병을 치료하는"은 일반적으로 글루코스 혈액 수준을 정상 수준의 방향으로 변경하는 것을 지칭할 것이며, 주어진 상황에 따라 혈액 글루코스 수준을 증가 또는 저하시키는 것을 포함할 수 있다.

[0601] 본원에 사용된 바와 같이, "유효한" 양 또는 "치료 유효량"은 의미있는 환자 이익, 즉, 관련 의학적 병태의 치료, 치유, 예방 또는 호전, 또는 이러한 병태의 치료, 치유, 예방 또는 호전의 비율의 증가를 제시하기에 충분한, 제약 조성물 또는 방법의 각각의 활성 구성요소의 총량을 의미한다. 이는 비독성이면서, 목적하는 효과를 제공하기에 충분한 공-효능제 펩티드 또는 펩티드들의 양을 지칭한다. 예를 들어 하나의 목적하는 효과는, 예를 들어, 정상에 보다 가까운 혈액 글루코스 수준에서의 변화에 의해 측정된 바와 같은, 고혈당의 예방 또는 치료, 또는 예를 들어, 체중 감소에 의해 측정된 바와 같은, 체중 감소의 유도 및/또는 체중 증가의 예방, 또는 체중 증량의 예방 또는 감소, 또는 체지방 분포의 정상화에 의한 비만의 치료일 것이다. "유효한" 양은 개체의 연령 및 전반적 상태, 투여 방식 등에 따라 대상체마다 달라질 것이다. 따라서, 정확한 "유효량"을 특정하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 그러나, 임의의 개별 사례에서 적절한 "유효한" 양은 일상 실험을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분에 적용되는 경우에, 이 용어는 그 성분 단독에 대한 것이다. 조합에 적용되는 경우에, 조합되어 투여되는지, 연속적으로 투여되는지, 또는 동시에 투여되는지에 상관없이, 이 용어는 치료 효과를 초래하는 활성 성분의 합한 양을 지칭한다.

[0602] 용어 "비경구"는 소화관을 통한 것이 아닌, 일부 다른 경로, 예를 들어, 피하, 근육내, 척수내, 또는 정맥내를 의미한다.

[0603] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "펩티드"는 3개 이상의 아미노산 및 전형적으로 100개 미만의 아미노산의 쇄를 포괄하며, 여기서 아미노산은 자연 발생 또는 코딩 또는 비-자연 발생 또는 비-코딩 아미노산이다. 비-자연 발생 아미노산은 생체내에서 자연적으로 발생하지 않지만, 그럼에도 불구하고, 본원에 기재된 펩티드 구조에 혼입될 수 있는 아미노산을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "비-코딩"은 하기 20개 아미노산 중 임의의 것의 L-이성질체가 아닌 아미노산을 지칭한다: Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr. 본원에 사용된 바와 같이, "코딩"은 하기 20개 아미노산 중 임의의 것의 L-이성질체인 아미노산을 지칭한다: Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 펩티드 및 변이체 펩티드는 서열식별번호: 1 (이는 29개 아미노산 길이임)과 거의 동일한 길이, 예를 들어 25-35개 아미노산 길이이다. 예시적인 길이는 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50개 아미노산 길이를 포함한다.

[0604] 전형적으로, 폴리펩티드 및 단백질은 "펩티드"보다 더 큰 중합체 길이를 갖는다.

[0605] 유사하게, 본원에서 "위치 28"이라는 언급은 하나의 아미노산이 서열식별번호: 1의 N-말단 전에 첨가되어 있는 글루카곤 유사체의 경우에 상응하는 위치 29를 의미할 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, "아미노산 변형"은 (i) 서열식별번호: 1의 아미노산의 상이한 아미노산 (자연-발생 또는 코딩 또는 비-코딩 또는 비-자연-발생 아미노산)으로의 치환 또는 대체, (ii) 아미노산 (자연-발생 또는 코딩 또는 비-코딩 또는 비-자연-발생 아미노산)의 서열식별번호: 1에의 첨가, 또는 (iii) 서열식별번호: 1의 하나 이상의 아미노산의 결실을 지칭한다.

[0606] 아미노산 "변형"은 하나의 아미노산의 삽입, 결실 또는 또 다른 아미노산으로의 치환을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환 또는 대체는 보존적 아미노산 치환, 예를 들어, 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29 중 하나 이상에서의 아미노산의 보존적 치환이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "보존적 아미노산 치환"은 하나의 아미노산의 유사한 특성, 예를 들어, 크기, 전하, 소수성, 친수성, 및/또는 방향족성을 갖는 또 다른 아미노산으로의 대체이며, 하기 5개의 군 중 하나 내에서의 교환을 포함한다:

[0607] I. 소형 지방족, 비극성 또는 약간의 극성 잔기:

[0608] Ala, Ser, Thr, Pro, Gly;

[0609] II. 극성, 음으로-하전된 잔기, 및 그의 아미드 및 에스테르:

[0610] Asp, Asn, Glu, Gln, 시스테인산 및 호모시스테인산;

[0611] III. 극성, 양으로-하전된 잔기:

[0612] His, Arg, Lys; 오르니틴 (Orn)

[0613] IV. 대형, 지방족, 비극성 잔기:

[0614] Met, Leu, Ile, Val, Cys, 노르류신 (Nle), 호모시스테인

[0615] V. 대형, 방향족 잔기:

[0616] Phe, Tyr, Trp, 아세틸 페닐알라닌

[0617] 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이 아니며, 예를 들어, 비-보존적 아미노산 치환이다.

[0618] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "하전된 아미노산" 또는 "하전된 잔기"는 생리학적 pH의 수성 용액에서 음으로-하전된 (즉, 탈-양성자화된) 또는 양으로-하전된 (즉, 양성자화된) 측쇄를 포함하는 아미노산을 지칭한다. 예를 들어 음으로-하전되는 아미노산은 아스파르트산, 글루탐산, 시스테인산, 호모시스테인산, 및 호모글루탐산을 포함하며, 반면에 양으로-하전되는 아미노산은 아르기닌, 리신 및 히스티딘을 포함한다. 하전된 아미노산은 20개의 코딩 아미노산, 뿐만 아니라 비전형적 또는 비-자연 발생 또는 비-코딩 아미노산 중에서의 하전된 아미노산을 포함한다.

[0619] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "산성 아미노산"은, 예를 들어, 카르복실산 또는 술폰산 기를 포함한, (아미노산의 카르복실산 이외의) 제2의 산성 모이어티를 포함하는 아미노산을 지칭한다.

[0620] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아실화된 아미노산"은, 그것이 생성되는 수단 (예를 들어, 아미노산을 펩티드에 혼입하기 이전의 아실화, 또는 펩티드에 혼입한 후의 아실화)에 상관없이, 자연-발생 아미노산 본래의 것이 아닌 아실 기를 포함하는 아미노산을 지칭한다.

[0621] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬화된 아미노산"은, 그것이 생성되는 수단에 상관없이, 자연-발생 아미노산 본래의 것이 아닌 알킬 기를 포함하는 아미노산을 지칭한다. 따라서, 본 개시내용의 아실화된 아미노산 및 알킬화된 아미노산은 비-코딩 아미노산이다.

[0622] 본원에 개시된 화합물의 특정한 측면에서, C-말단 보호기는 아미드 또는 에스테르일 수 있다. 예를 들어, C-말단 아미노산의 카르복실산은 전하-중성 기, 예컨대 아미드 또는 에스테르로 대체된다.

[0623] 본원에 사용된 바와 같이, 제2 수용체에 비해 제1 수용체에 대한 분자의 "선택성"이라는 용어는 하기 비를 지칭한다: 제2 수용체에서의 분자의 EC_{50}을 제1 수용체에서의 분자의 EC_{50}으로 나눈 비. 예를 들어, 제1 수용체에서 1 nM의 EC_{50}을 가지며 제2 수용체에서 100 nM의 EC_{50}을 갖는 분자는 제2 수용체에 비해 제1 수용체에 대해 100배의 선택성을 갖는다.

[0624] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "천연 글루카곤"은 서열식별번호: 1의 서열로 이루어진 펩티드를 지칭하고, 용어 "천연 GLP-1"은 GLP-1 (7-36) 아미드, GLP-1 (7-37) 산 또는 이들 두 화합물의 혼합물을 지정하는 일반 용어이다.

[0625] 본원에 사용된 바와 같이, 분자의 "글루카곤 효력" 또는 "천연 글루카곤 대비 효력"은 글루카곤 수용체에서의 분자의 EC_{50}을 글루카곤 수용체에서의 천연 글루카곤의 EC_{50}으로 나눈 역비를 지칭한다.

[0626] 본원에 사용된 바와 같이, 분자의 "GLP-1 효력" 또는 "천연 GLP-1 대비 효력"은 GLP-1 수용체에서의 분자의 EC_{50}을 GLP-1 수용체에서의 천연 GLP-1의 EC_{50}으로 나눈 역비를 지칭한다.

[0627] 제약 조성물

[0628] 개체에서의 대사 장애의 치료를 위한, 본원에 개시된 공-효능제 펩티드 중 하나 이상의 치료 유효량을 포함하는 제약 조성물이 추가로 제공된다. 이러한 장애는 비만, 대사 증후군 또는 증후군 X, 제II형 당뇨병, 당뇨병의

합병증 예컨대 망막병증, 고혈압, 이상지혈증, 심혈관 질환, 담석, 골관절염, 및 특정 형태의 암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에서 비만-관련된 장애는 비만과 연관된 것이거나, 비만에 의해 유발된 것이거나, 또는 비만에 기인하는 것이다.

[0629] "비만"은 체지방이 과다한 상태이다. 비만의 조작적 정의는, 제곱미터 단위의 신장당 체중 (kg/m^2)으로서 계산된 체질량 지수 (BMI)를 기준으로 한다. "비만"은 그 이외에는 건강한 대상체가 30 kg/m^2 이상의 체질량 지수 (BMI)를 갖는 상태, 또는 적어도 1종의 동반이환이 있는 대상체가 27 kg/m^2 이상의 BMI를 갖는 상태를 지칭한다. "비만인 대상체"는 30 kg/m^2 이상의 체질량 지수 (BMI)를 갖는 그 이외에는 건강한 대상체 또는 27 kg/m^2 이상의 BMI를 갖는 적어도 1종의 동반이환이 있는 대상체이다. "비만 위험이 있는 대상체"는 25 kg/m^2 내지 30 kg/m^2 미만의 BMI를 갖는 그 이외에는 건강한 대상체 또는 25 kg/m^2 내지 27 kg/m^2 미만의 BMI를 갖는 적어도 1종의 동반이환이 있는 대상체이다.

[0630] 아시아인은 보다 낮은 체질량 지수 (BMI)에서 비만과 연관된 위험 증가가 발생한다. 일본을 포함한 아시아 국가에서, "비만"은 체중 감소가 요구되거나 또는 체중 감소에 의해 개선될 적어도 1종의 비만-유도된 또는 비만-관련된 동반이환이 있는 대상체가 25 kg/m^2 이상의 BMI를 갖는 상태를 지칭한다. 일본을 포함한 아시아 국가에서, "비만인 대상체"는 25 kg/m^2 이상의 BMI를 갖는, 체중 감소가 요구되거나 또는 체중 감소에 의해 개선될 적어도 1종의 비만-유도된 또는 비만-관련된 동반이환이 있는 대상체를 지칭한다. 아시아 국가에서, "비만 위험이 있는 대상체"는 23 kg/m^2 초과 내지 25 kg/m^2 미만의 BMI를 갖는 대상체이다.

[0631] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비만"은 비만의 상기 정의를 모두 포괄하도록 의도된다.

[0632] 비만-유도된 또는 비만-관련된 동반이환은 당뇨병, 비-인슐린 의존성 진성 당뇨병 - 제2형, 글루코스 내성 장애, 공복 글루코스 장애, 인슐린 저항성 증후군, 이상지혈증, 고혈압, 고요산혈증, 통풍, 관상 동맥 질환, 심근경색, 협심증, 수면 무호흡 증후군, 피크위크 증후군, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH), 지방간; 뇌경색, 뇌 혈전증, 일과성 허혈 발작, 정형외과 장애, 변형성 관절염, 요통, 월경병증, 및 불임을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특히, 동반이환은 고혈압, 고지혈증, 이상지혈증, 글루코스 불내성, 심혈관 질환, 수면 무호흡, 진성 당뇨병, 및 다른 비만-관련된 병태를 포함한다.

[0633] (비만 및 비만-관련된 장애의) "치료"는 비만인 대상체의 체중을 감소 또는 유지시키기 위한 본 발명의 화합물의 투여를 지칭한다. 치료의 하나의 결과는 비만인 대상체의 본 발명의 화합물의 투여 직전의 체중에 비해 상기 대상체의 체중을 감소시키는 것일 수 있다. 치료의 또 다른 결과는 식이, 운동 또는 약물요법의 결과로서 이전에 감소된 체중의 체중 재증가를 예방하는 것일 수 있다. 치료의 또 다른 결과는 비만-관련된 질환의 발병 및/또는 중증도를 저하시키는 것일 수 있다. 치료는 대상체에 의한 음식물 또는 칼로리 섭취의 감소, 예컨대 총 음식물 섭취의 감소, 또는 탄수화물 또는 지방과 같은 특정한 식이 구성요소 섭취의 감소; 및/또는 영양소 흡수의 억제; 및/또는 대사율 감소의 억제; 및 체중 감소를 필요로 하는 환자에서의 체중 감소를 적합하게 초래할 수 있다. 치료는 또한 대사율의 변경, 예컨대 대사율 감소의 억제보다는 또는 그에 추가적으로 대사율의 증가; 및/또는 통상 체중 감소에 기인하는 대사 저항성의 최소화를 초래할 수 있다.

[0634] (비만 및 비만-관련된 장애의) "예방"은 비만 위험이 있는 대상체의 체중을 감소 또는 유지시키기 위한 본 발명의 화합물의 투여를 지칭한다. 예방의 하나의 결과는 비만 위험이 있는 대상체의 본 발명의 화합물의 투여 직전의 체중에 비해 상기 대상체의 체중을 감소시키는 것일 수 있다. 예방의 또 다른 결과는 식이, 운동 또는 약물요법의 결과로서 이전에 감소된 체중의 체중 재증가를 예방하는 것일 수 있다. 예방의 또 다른 결과는, 비만 위험이 있는 대상체에서 비만이 되기 이전에 치료가 투여되는 경우에 비만 발병을 예방하는 것일 수 있다. 예방의 또 다른 결과는, 비만 위험이 있는 대상체에서 비만이 되기 이전에 치료가 투여되는 경우에 비만-관련된 장애의 발병 및/또는 중증도를 저하시키는 것일 수 있다. 더욱이, 치료가 이미 비만인 대상체에서 시작된 경우에, 이러한 치료는 비만-관련된 장애, 예컨대, 비제한적으로, 동맥경화증, 제II형 당뇨병, 다낭성 난소 질환, 심혈관 질환, 골관절염, 피부과 장애, 고혈압, 인슐린 저항성, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증, 및 담석증의 발병, 진행 또는 중증도를 예방할 수 있다.

[0635] 본원에서 비만-관련된 장애는 비만과 연관된 것이거나, 비만에 의해 유발된 것이거나, 또는 비만에 기인하는 것이다. 비만-관련된 장애의 예는 과식 및 폭식증, 고혈압, 당뇨병, 상승된 혈장 인슐린 농도 및 인슐린 저항성, 이상지혈증, 고지혈증, 자궁내막암, 유방암, 전립선암 및 결장암, 골관절염, 폐쇄성 수면 무호흡, 담석증,

담석, 심장 질환, 비정상적 심장 리듬 및 부정맥, 심근경색, 울혈성 심부전, 관상동맥 심장 질환, 돌연사, 졸중, 다낭성 난소 질환, 두개인두종, 프라더-윌리 증후군, 프롤리히 증후군, GH-결핍 대상체, 정상 변이 저신장, 터너 증후군, 및 감소된 대사 활성 또는 총 제지방 체중의 백분율로서의 안정시 에너지 소비에서의 저하를 제시하는 다른 병리학적 병태, 예를 들어, 소아의 급성 림프모구성 백혈병을 포함한다. 비만-관련된 장애의 추가의 예는 증후군 X라고도 공지된 대사 증후군, 인슐린 저항성 증후군, 성 기능장애 및 생식 기능장애, 예컨대 불임, 남성에서의 생식선기능저하증 및 여성에서의 다모증, 위장 운동 장애, 예컨대 비만-관련된 위-식도 역류, 호흡기 장애, 예컨대 비만-저환기 증후군 (피크위크 증후군), 심혈관 장애, 염증, 예컨대 혈관계의 전신 염증, 동맥경화증, 고콜레스테롤혈증, 고요산혈증, 요통, 담낭 질환, 통풍, 및 신장암이다. 본 발명의 화합물은 또한 비만의 2차 결과의 위험을 감소시키는데, 예컨대 좌심실 비대의 위험을 감소시키는데 유용하다.

[0636] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "당뇨병"은 인슐린-의존성 진성 당뇨병 (IDDM, 제I형 당뇨병으로도 공지됨) 및 비-인슐린-의존성 진성 당뇨병 (NIDDM, 제II형 당뇨병으로도 공지됨) 둘 다를 포함한다. 제I형 당뇨병 또는 인슐린-의존성 당뇨병은 글루코스 이용을 조절하는 호르몬인 인슐린의 절대적인 결핍의 결과이다. 제II형 당뇨병 또는 인슐린-비의존성 당뇨병 (즉, 비-인슐린-의존성 진성 당뇨병)은 인슐린의 정상적인, 또는 심지어 상승된 수준에 직면하여 종종 발생하며, 조직이 인슐린에 적절하게 반응하지 못하는 결과인 것으로 보인다. 제II형 당뇨병 환자의 대부분은 또한 비만이다. 본 발명의 화합물은 제I형 및 제II형 당뇨병 둘 다를 치료하는데 유용하다. 화합물은 특히 제II형 당뇨병을 치료하는데 유효하다. 본 발명의 화합물은 또한 임신성 진성 당뇨병을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다.

[0637] 본원에 개시된 공-효능제 펩티드는 인슐린분비자극성이며, 글루코스 대사 장애 예컨대 인슐린 저항성이 있으나 현성 당뇨병은 아닌 환자, 뿐만 아니라 어떤 이유로든 소화관을 통해 영양소를 수용할 수 없는 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 환자는 수술 환자, 혼수상태 환자, 쇼크 상태에 있는 환자, 위장 질환이 있는 환자, 소화 호르몬 질환이 있는 환자 등을 포함한다. 특히, 비만인 환자, 아테롬성동맥경화성 환자, 혈관 질환 환자, 임신성 당뇨병이 있는 환자, 간 질환 예컨대 간 경변증이 있는 환자, 선단비대증이 있는 환자, 글루코코르티코이드 과다, 예컨대 코르티솔 치료 또는 쿠싱병이 있는 환자, 외상, 사고 및 수술 등의 후에 발생하는 것과 같은 활성화된 역조절 호르몬을 갖는 환자, 고트리글리세리드혈증이 있는 환자 및 만성 췌장염이 있는 환자는, 환자가 저혈당 또는 고혈당을 겪지 않으면서, 본 발명에 따라 용이하고 적합하게 영양을 공급받을 수 있다. 특히, 이러한 환자에 대한 투여는 환자의 혈장 글루코스를 데시리터당 약 160 내지 180 밀리그램의 혈중 글루코스의 소위 신장 역치 미만으로 유지시키면서, 가능한 한 신속하게 환자에게 영양 및 칼로리 요구량을 전달하기 위한 요법을 제공하는 것을 목표로 한다. 신장 역치 바로 아래의 글루코스 수준을 갖지 않는 정상적인 환자도 상기 기재된 바와 같이 본 발명에 따라 치료받을 수 있긴 하지만, 글루코스 대사 장애가 있는 환자 예컨대 혈장 글루코스 수준이 신장 역치 바로 위에 있는 고혈당 환자가 또한 그의 상태에 적합한 요법을 발견한다. 특히, 간헐적인 간격으로 신장 역치 미만에서 고혈당도를 갖는 이러한 환자는 하기 레지멘 중 임의의 것에 따라 영양소 플러스 인슐린분비자극성 펩티드의 조합 치료를 받을 수 있다. 이러한 고혈당을 앓고 있지 않는 정상적인 환자도 또한 본원에 개시된 펩티드 유사체를 사용하여 치료받을 수 있다.

[0638] 본원에 개시된 공-효능제 펩티드는 제약상 허용되는 담체와 조합될 때 제약 조성물에 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 본원에 개시된 공-효능제 펩티드 중 하나 이상의 치료-유효량 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 이러한 조성물은 (본원에 개시된 공-효능제 펩티드 및 담체 이외에) 희석제, 충전제, 염, 완충제, 안정화제, 가용화제, 및 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질이 또한 포함될 수 있다. 본원에 개시된 공-효능제 펩티드를 포함하는 조성물은, 필요에 따라, 염이 제약상 허용되는 한, 염의 형태로 투여될 수 있다. 염은 합성 유기화학 분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 본원에 개시된 공-효능제 펩티드는 그 자체와의 또는 다른 펩티드와의 복합체 또는 다량체 (예를 들어, 이종이량체 또는 동종이량체)일 수 있다. 결과적으로, 본 발명의 제약 조성물은 이러한 다량체 또는 복합체 형태로 본원에 개시된 하나 이상의 공-효능제 펩티드를 포함할 수 있다.

[0639] 약리학적 조성물은 본원에 개시된 하나 이상의 공-효능제 펩티드; 또는 본원에 개시된 하나 이상의 공-효능제 펩티드 및 대사 장애를 치료하기 위한 1종 이상의 다른 작용제를 포함할 수 있거나; 또는 본원에 개시된 하나 이상의 공-효능제 펩티드를 포함하는 약리학적 조성물이 대사 장애를 치료하기 위한 작용제를 포함하는 약리학적 조성물과 공동으로 사용될 수 있다. 이러한 장애는 비만, 대사 증후군 또는 증후군 X, 제II형 당뇨병, 당뇨병의 합병증, 고혈압, 이상지혈증, 심혈관 질환, 담석, 골관절염, 및 특정 형태의 암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0640] 약리학적 조성물이 대사 장애를 치료하기 위한 또 다른 작용제를 포함하거나 또는 치료가 대사 장애를 치료하기

위한 작용제를 포함하는 제2의 약리학적 조성물을 포함하는 경우에, 작용제는 칸나비노이드 (CB1) 수용체 길항제, 글루카곤 유사 펩티드 1 (GLP-1) 수용체 효능제, 글루카곤 수용체 길항제, 리파제 억제제, 렙틴, 테트라히드로립스타틴, 2,4-디니트로페놀, 아카르보스, 시부트라민, 펜타민, 지방 흡수 차단제, 심바스타틴, 메바스타틴, 에제티미브, 아토르바스타틴, 시타글립틴, 메트포르민, 오를리스타트, 큐넥사, 토피라메이트, 날트렉손, 부프리오피온, 펜테르민, 로사르탄, 히드로클로로티아지드가 수반된 로사르탄 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0641] 본원에 기재된 바와 같은 공-효능제 펩티드와 조합되어, 개별적으로 또는 동일한 제약 조성물로 투여될 수 있는 다른 활성 성분의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[0642] (1) 디펩티딜 펩티다제-IV (DPP-4) 억제제 (예를 들어, 시타글립틴, 알로글립틴, 리나글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴 및 오마리글립틴);

[0643] (2) 인슐린 감작제, 예컨대 (i) PPARγ 효능제, 예컨대 글리타존 (예를 들어 피오글리타존, AMG 131, MBX2044, 미토글리타존, 로베글리타존, IDR-105, 로시글리타존 및 발라글리타존), 및 다른 PPAR 리간드, 예컨대 (1) PPARα/γ 이중 효능제 (예를 들어, ZYH2, ZYH1, GFT505, 치글리타자르, 무라글리타자르, 알레글리타자르, 소델글리타자르 및 나베글리타자르); (2) PPARα 효능제 예컨대 페노피브르산 유도체 (예를 들어, 겜피브로질, 클로피브레이트, 시프로피브레이트, 페노피브레이트, 베자피브레이트), (3) 선택적 PPARγ 조정제 (SPPARγM's) (예를 들어, 예컨대 WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408 및 WO 2004/066963에 개시된 것들); 및 (4) PPARγ 부분 효능제; (ii) 비구아니드, 예컨대 메트포르민 및 그의 제약상 허용되는 염, 특히 메트포르민 히드로클로라이드, 및 그의 연장-방출 제제, 예컨대 글루메트자(Glumetza)™, 포르타메트(Fortamet)™ 및 글루코파지엑스알(GlucophageXR)™; 및 (iii) 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제 (예를 들어, ISIS-113715 및 TTP814);

[0644] (3) 인슐린 또는 인슐린 유사체 (예를 들어, 인슐린 데테미르, 인슐린 글루리신, 인슐린 데글루덱, 인슐린 글라진, 인슐린 리스프로 및 각각의 흡입가능한 제제);

[0645] (4) 렙틴 및 렙틴 유도체 및 효능제;

[0646] (5) 아밀린 및 아밀린 유사체 (예를 들어, 프람린티드);

[0647] (6) 술포닐우레아 및 비-술포닐우레아 인슐린 분비촉진제 (예를 들어, 톨부타미드, 글리부리드, 글리피지드, 글리메피리드, 미티글리니드, 메글리티니드, 나테글리니드 및 레파글리니드);

[0648] (7) α-글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아카르보스, 보글리보스 및 미글리톨);

[0649] (8) 글루카곤 수용체 길항제 (예를 들어, 예컨대 WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 및 WO 00/69810에 개시된 것들);

[0650] (9) 인크레틴 모방체, 예컨대 GLP-1, GLP-1 유사체, 유도체 및 모방체; 및 GLP-1 수용체 효능제 (예를 들어, 그의 비강내, 경피 및 1주-1회 제제를 포함한, 둘라글루티드, 세마글루티드, 알비글루티드, 엑세나티드, 리라글루티드, 릭시세나티드, 타스포글루티드, CJC-1131 및 BIM-51077);

[0651] (10) LDL 콜레스테롤 강하제 예컨대 (i) HMG-CoA 환원효소 억제제 (예를 들어, 심바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴 및 로수바스타틴), (ii) 담즙산 격리제 (예를 들어, 콜레스틸란, 콜레스티미드, 콜레세발람 히드로클로라이드, 콜레스티폴, 콜레스티라민 및 가교된 덱스트란의 디알킬아미노알킬 유도체), (iii) 콜레스테롤 흡수 억제제 (예를 들어, 에제티미브), 및 (iv) 아실 CoA:콜레스테롤 아실트랜스퍼라제 억제제 (예를 들어, 아바시미브);

[0652] (11) HDL-상승 약물;

[0653] (12) 항비만 화합물;

[0654] (13) 염증성 병태에 사용하도록 의도되는 작용제, 예컨대 아스피린, 비-스테로이드성 항염증 약물 또는 NSAID, 글루코코르티코이드, 및 선택적 시클로옥시게나제-2 또는 COX-2 억제제;

[0655] (14) 항고혈압제, 예컨대 ACE 억제제 (예를 들어, 리시노프릴, 에날라프릴, 라미프릴, 캅토프릴, 퀴나프릴 및 탄돌라프릴), A-II 수용체 차단제 (예를 들어, 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄 메독소밀, 발사르탄, 텔미사르탄 및 에프로사르탄), 레닌 억제제 (예를 들어, 알리스키렌), 베타 차단제 및 칼슘 채널 차단

제;

[0656] (15) 글루코키나제 활성화제 (GKA) (예를 들어, AZD6370);

[0657] (16) 11β-히드록시스테로이드 데히드로게나제 제1형의 억제제 (예를 들어, 예컨대 미국 특허 번호 6,730,690에 개시된 것들 및 LY-2523199);

[0658] (17) CETP 억제제 (예를 들어, 아나세트라피브 및 토르세트라피브);

[0659] (18) 프룩토스 1,6-비스포스파타제의 억제제 (예를 들어, 예컨대 미국 특허 번호 6,054,587; 6,110,903; 6,284,748; 6,399,782; 및 6,489,476에 개시된 것들);

[0660] (19) 아세틸 CoA 카르복실라제-1 또는 2 (ACC1 또는 ACC2)의 억제제;

[0661] (20) AMP-활성 단백질 키나제 (AMPK) 활성화제;

[0662] (21) G-단백질-커플링 수용체의 다른 효능제: (i) GPR-109, (ii) GPR-119 (예를 들어, MBX2982 및 PSN821), 및 (iii) GPR-40 (예를 들어, TAK875, 5-[4-[[(1R)-4-[6-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸피리딘-3-일]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]옥시]페닐]이소티아졸-3-올 1-옥시드, 5-(4-((3-(2,6-디메틸-4-(3-(메틸술포닐)프로폭시)페닐)페닐)메톡시)페닐)이소, 5-(4-((3-(2-메틸-6-(3-히드록시프로폭시)피리딘-3-일)-2-메틸페닐)메톡시)페닐)이소티아졸-3-올 1-옥시드, 및 5-[4-[[3-[4-(3-아미노프로폭시)-2,6-디메틸페닐]페닐]메톡시]페닐]이소티아졸-3-올 1-옥시드);

[0663] (22) SSTR3 길항제 (예를 들어, 예컨대 WO 2009/001836에 개시된 것들);

[0664] (23) 뉴로메딘 U 수용체 효능제 (예를 들어, 예컨대 뉴로메딘 S (NMS)를 포함하나 이에 제한되지는 않는, WO 2009/042053에 개시된 것들);

[0665] (24) SCD 억제제;

[0666] (25) GPR-105 길항제 (예를 들어, 예컨대 WO 2009/000087에 개시된 것들);

[0667] (26) SGLT 억제제 (예를 들어, ASP1941, SGLT-3, 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진, BI-10773, PF-04971729, 레모글로플로진, TS-071, 토포글리플로진, 에르투글리플로진, 이프라글리플로진 및 LX-4211);

[0668] (27) 아실 조효소 A:디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 1 및 2 (DGAT-1 및 DGAT-2)의 억제제;

[0669] (28) 지방 산 합성효소의 억제제;

[0670] (29) 아실 조효소 A:모노아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 1 및 2 (MGAT-1 및 MGAT-2)의 억제제;

[0671] (30) TGR5 수용체 (또한 GPBAR1, BG37, GPCR19, GPR131 및 M-BAR로서 공지됨)의 효능제;

[0672] (31) 회장 담즙산 수송체 억제제;

[0673] (32) PACAP, PACAP 모방체 및 PACAP 수용체 3 효능제;

[0674] (33) PPAR 효능제;

[0675] (34) 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제;

[0676] (35) IL-1b 항체 (예를 들어, XOMA052 및 카나키누맙); 및

[0677] (36) 브로모크립틴 메실레이트 및 그의 급속-방출 제제.

[0678] 메트포르민 히드로클로라이드, 피오글리타존, 로시글리타존, 심바스타틴, 아토르바스타틴 또는 술포닐우레아가 특히 중요하다.

[0679] 본원에 개시된 바와 같은 화합물과 조합될 수 있는 항비만 화합물은 토피라메이트; 조니사미드; 날트렉손; 펜테르민; 부프로피온; 부프로피온과 날트렉손의 조합; 부프로피온과 조니사미드의 조합; 토피라메이트와 펜테르민의 조합; 펜플루라민; 덱스펜플루라민; 시부트라민; 리파제 억제제, 예컨대 오를리스타트 및 세틸리스타트; 멜라노코르틴 수용체 효능제, 특히 멜라노코르틴-4 수용체 효능제; CCK-1 효능제; 멜라닌-응집 호르몬 (MCH) 수용체 길항제; 뉴로펩티드 Y1 또는 Y5 길항제 (예컨대 MK-0557); CB1 수용체 역 효능제 및 길항제 (예컨대 리모나반트 및 타라나반트); β3 아드레날린성 수용체 효능제; 그렐린 길항제; 봄베신 수용체 효능제 (예컨대 봄베신 수용체 하위유형-3 효능제); 및 5-히드록시트립타민-2c (5-HT2c) 효능제, 예컨대 로르카세린을 포함한다. 본

발명의 화합물과 조합될 수 있는 항비만 화합물의 검토를 위해서는 문헌 [Chaki et al., "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001)]; [Spanswick and Lee, "Emerging antiobesity drugs," Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003)]; [Fernandez-Lopez, et al., "Pharmacological Approaches for the Treatment of Obesity," Drugs, 62: 915-944 (2002)]; 및 [Gadde, et al., "Combination pharmaceutical therapies for obesity," Exp. Opin. Pharmacother., 10: 921-925 (2009)]을 참조한다.

[0680] 본 발명의 또 다른 측면에서, 하기 작용제 중 1종 이상을 포함하는 제약 조성물이 개시된다:

[0681] (a) 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 공-효능제, 여기서 각각의 공-효능제는 독립적으로 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드일 수 있음;

[0682] (b) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물:

[0683] (1) 디펩티딜 펩티다제-IV (DPP-4) 억제제;

[0684] (2) 인슐린 감작제, 예컨대 (i) PPARɣ 효능제, 예컨대 글리타존 (예를 들어 AMG 131, MBX2044, 미토글리타존, 로베글리타존, IDR-105, 피오글리타존, 로시글리타존 및 발라글리타존), 및 다른 PPAR 리간드, 예컨대 (1) PPARα/ɣ 이중 효능제, 예컨대 ZYH1, YYH2, 치글리타자르, GFT505, 무라글리타자르, 알레글리타자르, 소델글리타자르 및 나베글리타자르, (2) PPARα 효능제, 예컨대 페노피브르산 유도체 (예를 들어, 겜피브로질, 클로피브레이트, 시프로피브레이트, 페노피브레이트 및 베자피브레이트), (3) 선택적 PPARɣ 조정제 (SPPARɣM's), 및 (4) PPARɣ 부분 효능제; (ii) 비구아니드, 예컨대 메트포르민 및 그의 제약상 허용되는 염, 특히 메트포르민 히드로클로라이드, 및 그의 연장-방출 제제, 예컨대 글루메트자®, 포르타메트® 및 글루코파지엑스알®; (iii) 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제, 예컨대 ISI-113715 및 TTP814;

[0685] (3) 술포닐우레아 및 비-술포닐우레아 인슐린 분비촉진제 (예를 들어, 톨부타미드, 글리부리드, 글리피지드, 글리메피리드, 미티글리니드 및 메글리티니드, 예컨대 나테글리니드 및 레파글리니드);

[0686] (4) α-글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아카르보스, 보글리보스 및 미글리톨);

[0687] (5) 글루카곤 수용체 길항제;

[0688] (6) LDL 콜레스테롤 강하제 예컨대 (i) HMG-CoA 환원효소 억제제 (예를 들어, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴 및 로수바스타틴), (ii) 담즙산 격리제 (예를 들어, 콜레스틸란, 콜레스티라민, 콜레스티미드, 콜레세벨람 히드로클로라이드, 콜레스티폴 및 가교된 덱스트란의 디알킬아미노알킬 유도체), (iii) 콜레스테롤 흡수 억제제 (예를 들어, 에제티미브), 및 (iv) 아실 CoA:콜레스테롤 아실트랜스퍼라제 억제제 (예를 들어, 아바시미브);

[0689] (7) HDL-상승 약물; 및 니코틴산 수용체 효능제;

[0690] (8) 항비만 화합물;

[0691] (9) 염증성 병태에 사용하도록 의도되는 작용제, 예컨대 아스피린, 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 글루코코르티코이드, 및 선택적 시클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제제;

[0692] (10) 항고혈압제, 예컨대 ACE 억제제 (예를 들어, 에날라프릴, 리시노프릴, 라미프릴, 캅토프릴, 퀴나프릴 및 탄돌라프릴), A-II 수용체 차단제 (예를 들어, 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄 메독소밀, 발사르탄, 텔미사르탄 및 에프로사르탄), 레닌 억제제 (예를 들어, 알리스키렌), 베타 차단제 (예를 들어, 칼슘 채널 차단제);

[0693] (11) 글루코키나제 활성화제 (GKA) (예를 들어, AZD6370);

[0694] (12) 11β-히드록시스테로이드 데히드로게나제 제1형의 억제제 (예를 들어, 예컨대 미국 특허 번호 6,730,690; WO 03/104207; 및 WO 04/058741에 개시된 것들);

[0695] (13) 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 (CETP)의 억제제 (예를 들어, 토르세트라피브 및 MK-0859);

[0696] (14) 프룩토스 1,6-비스포스파타제의 억제제 (예를 들어, 예컨대 미국 특허 번호 6,054,587; 6,110,903; 6,284,748; 6,399,782; 및 6,489,476에 개시된 것들);

[0697] (15) 아세틸 CoA 카르복실라제-1 또는 2 (ACC1 또는 ACC2)의 억제제;

[0698] (16) AMP-활성 단백질 키나제 (AMPK) 활성화제;

[0699] (17) G-단백질-커플링 수용체의 효능제: (i) GPR-109, (ii) GPR-119 (예를 들어, MBX2982 및 PSN821), 및 (iii) GPR-40 (예를 들어, TAK875, 5-[4-[[(1R)-4-[6-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸피리딘-3-일]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]옥시]페닐]이소티아졸-3-올 1-옥시드, 5-(4-((3-(2,6-디메틸-4-(3-(메틸술포닐)프로폭시)페닐)페닐)메톡시)-페닐)이소, 5-(4-((3-(2-메틸-6-(3-히드록시프로폭시)피리딘-3-일)-2-메틸페닐)메톡시)-페닐)이소티아졸-3-올 1-옥시드, 및 5-[4-[[3-[4-(3-아미노프로폭시)-2,6-디메틸페닐]페닐]-메톡시]페닐]이소티아졸-3-올 1-옥시드);

[0700] (18) SSTR3 길항제 (예를 들어, 예컨대 WO 2009/011836에 개시된 것들);

[0701] (19) 뉴로메딘 U 수용체 효능제 (예를 들어, 예컨대 뉴로메딘 S (NMS)를 포함하나 이에 제한되지는 않는, WO2009/042053에 개시된 것들);

[0702] (20) 스테아로일-조효소 A 델타-9 불포화효소 (SCD)의 억제제;

[0703] (21) GPR-105 길항제 (예를 들어, 예컨대 WO 2009/000087에 개시된 것들);

[0704] (22) 글루코스 흡수 억제제, 예컨대 나트륨-글루코스 수송체 (SGLT) 억제제 및 그의 다양한 이소형, 예컨대 SGLT-1; SGLT-2 (예를 들어, ASP1941, TS071, BI10773, 토포글리플로진, LX4211, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 에르투글리플로진, 이프라글리플로진 및 레모글리플로진; 및 SGLT-3);

[0705] (23) 아실 조효소 A:디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 1 및 2 (DGAT-1 및 DGAT-2)의 억제제;

[0706] (24) 지방 산 합성효소의 억제제;

[0707] (25) 아실 조효소 A:모노아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 1 및 2 (MGAT-1 및 MGAT-2)의 억제제;

[0708] (26) TGR5 수용체 (또한 GPBAR1, BG37, GPCR19, GPR131 및 M-BAR로서 공지됨)의 효능제;

[0709] (28) 브로모크립틴 메실레이트 및 그의 급속-방출 제제, 및

[0710] (29) IL-1b 항체 (예를 들어, XOMA052 및 카나키누맙); 및

[0711] (c) 제약상 허용되는 담체.

[0712] 본 발명의 공-효능제 펩티드가 1종 이상의 다른 약물, 펩티드 또는 단백질과 동시에 사용되는 경우에, 본 발명의 공-효능제 펩티드 이외에 이러한 다른 약물, 펩티드 또는 단백질을 함유하는 제약 조성물이 제공될 수 있다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 공-효능제 펩티드 이외에 1종 이상의 다른 활성 성분을 또한 함유하는 것들을 포함한다.

[0713] 본원에 개시된 하나 이상의 공-효능제 펩티드를 포함하는 약리학적 조성물을 개체에게 투여하는 방법은 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외 및 경구 경로를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 내벽 (예를 들어, 구강 점막, 직장 및 장 점막 등), 안구를 통한 흡수 등에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적-활성 작용제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신성 또는 국부성일 수 있다. 추가로, 조성물을 뇌실내 및 척수강내 주사를 포함한 임의의 적합한 경로에 의해 중추 신경계로 투여하는 것이 유리할 수 있다. 뇌실내 주사는 저장소 (예를 들어, 옴마야(Ommaya) 저장소)에 부착된 뇌실내 카테터에 의해 가능해질 수 있다. 또한 흡입기 또는 네뷸라이저의 사용, 및 에어로졸화제가 수반된 제제의 사용에 의해 폐 투여가 이용될 수 있다. 또한 본원에 개시된 하나 이상의 공-효능제 펩티드를 치료를 필요로 하는 부위에 국부적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있으며; 이는, 예를 들어, 비제한적으로, 수술 동안의 국부 주입, 국소 적용, 주사, 카테터, 좌제, 또는 이식물에 의해 달성될 수 있다.

[0714] 리포솜, 마이크로입자, 마이크로캡슐로의 캡슐화; 미니셀; 중합체; 캡슐; 정제 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 전달 시스템이 공지되어 있으며, 본원에 개시된 공-효능제 펩티드를 투여하는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 개시된 공-효능제 펩티드는 소포, 특히 리포솜으로 전달될 수 있다. 리포솜에서, 본원에 개시된 공-효능제 펩티드는, 다른 제약상 허용되는 담체 이외에도, 수성 용액 중에서 미셀, 불용성 단일층, 액정, 또는 층상 층으로서 응집된 형태로 존재하는 양친매성 작용제 예컨대 지질과 조합된다. 리포솜 제제에 적합한 지질은, 비제한적으로, 모노글리세리드, 디글리세리드, 술파티드, 리소레시틴, 인지질, 사포닌, 담즙산 등을 포함한다. 이러한 리포솜 제제의 제조는, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,837,028 및 미국 특허 번

호 4,737,323에 개시된 바와 같이, 관련 기술분야의 기술 수준 내에 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 공-효능제 펩티드는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다: 전달 펌프 (예를 들어, 문헌 [Saudek, *et al.*, New Engl. J. Med. 321: 574 (1989)] 참조) 및 반-투과성 중합체성 물질 (예를 들어, 문헌 [Howard, *et al.*, J. Neurosurg. 71: 105 (1989)] 참조). 추가적으로, 제어 방출 시스템은 치료 표적에 근접하게 배치될 수 있으므로, 전신용 용량의 부분만을 요구한다. 예를 들어, 문헌 [Goodson, In: *Medical Applications of Controlled Release*, 1984. (CRC Press, Bocca Raton, Fla.)]을 참조한다.

[0715] 특정한 장애 또는 병태의 치료에 유효할, 본원에 개시된 공-효능제 펩티드 중 하나 이상을 포함하는 조성물의 양은 장애 또는 병태의 성질에 좌우될 것이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 추가로, 최적의 투여량 범위를 확인하는데 도움이 되도록 시험관내 검정이 임의적으로 이용될 수 있다. 제제에 이용될 정확한 용량 또한 투여 경로, 및 질환 또는 장애의 전반적 심각성에 좌우될 것이며, 진료의의 판단 및 각 환자의 상황에 따라 결정되어야 한다. 궁극적으로, 담당 의사가 각각의 개별 환자를 치료하기 위한 조성물의 양을 결정할 것이다. 처음에는, 담당 의사가 조성물의 저용량을 투여하여 환자의 반응을 관찰할 것이다. 최적의 치료 효과가 환자에게 얻어질 때까지 조성물의 보다 고용량이 투여될 수 있고, 이 시점에서 투여량은 더 이상 증가되지 않는다.

[0716] 일반적으로, 1일 용량 범위는, 단일 또는 분할 용량으로, 포유동물의 체중 kg당 약 0.001 mg 내지 약 100 mg, 바람직하게는 kg당 0.01 mg 내지 약 50 mg, 가장 바람직하게는 kg당 0.1 내지 10 mg의 범위 내에 있다. 다른 한편으로는, 일부 사례에서 이들 한계치를 벗어난 투여량을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 그러나, 본원에 개시된 하나 이상의 공-효능제 펩티드를 포함하는 조성물의 정맥내 투여에 적합한 투여량 범위는 일반적으로 체중 킬로그램 (Kg)당 약 5-500 마이크로그램 (μg)의 활성 화합물이다. 비강내 투여에 적합한 투여량 범위는 일반적으로 약 0.01 pg/kg 체중 내지 1 mg/kg 체중이다.

[0717] 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 추정될 수 있다. 좌제는 일반적으로 활성 성분을 0.5 중량% 내지 10 중량%의 범위로 함유하고; 경구 제제는 바람직하게는 10% 내지 95%의 활성 성분을 함유한다. 궁극적으로, 담당 의사가 본 발명의 본원에 개시된 하나 이상의 공-효능제 펩티드를 포함하는 조성물을 사용하는 요법의 적절한 지속기간을 결정할 것이다. 투여량은 또한 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 것이다.

[0718] 본원에 개시된 제약 조성물의 성분 중 1종 이상 및 공-효능제 펩티드가 충전된 하나 이상의 용기를 포함하는 제약 팩 또는 키트가 추가로 제공된다. 제약 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 안내문이 임의적으로 이러한 용기(들)에 동반될 수 있으며, 이러한 안내문은 인간 투여용의 제조, 사용 또는 판매에 대한 기관에 의한 승인을 반영한다.

[0719] 본 발명은 비만 대사 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 상기 언급된 펩티드 중 어느 하나의 용도를 추가로 제공한다.

[0720] 본 발명은 비만 대사 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 상기 언급된 조성물 중 어느 하나의 용도를 추가로 제공한다.

[0721] 특정한 측면에서, 대사 질환은 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만이다.

[0722] 특정한 측면에서, 당뇨병은 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병이다.

[0723] 특정한 측면에서, 의약은 1종 초과의 대사 질환, 예를 들어, 당뇨병 및 NASH, NAFLD 또는 비만; 비만 및 NASH 또는 NAFLD; 당뇨병, NASH 및 비만; 당뇨병, NAFLD 및 비만; 또는 당뇨병 및 비만의 치료를 위한 것이다.

[0724] 환자 또는 개체에서 대사 질환을 치료하는 방법으로서: 환자 또는 개체에게 공-효능제 펩티드를 포함하는 상기 언급된 조성물 중 어느 하나를 환자 또는 개체에서 대사 질환을 치료하기 위한 유효량으로 투여하고, 환자 또는 개체에게 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물을 환자 또는 개체에서 대사 질환을 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 방법이 추가로 제공된다.

[0725] 특정한 측면에서, 공-효능제 펩티드를 포함하는 조성물이, 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물이 투여되는 시점 이전의 시점에 투여된다. 또 다른 측면에서, 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물이, 공-효능제 펩티드를 포함하는 조성물이 투여되는 시점 이전의 시점에 투여된다. 추가의 또 다른 측면에서, 공-효능제 펩티드를 포함하는 조성물이, 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물이 투여되는 것과 동일한 시점

에 투여된다.

[0726] 특정한 측면에서, 인슐린 유사체는 인슐린 데테미르, 인슐린 글라진, 인슐린 레베미르, 인슐린 글루리신 또는 인슐린 리스프로이다.

[0727] 특정한 측면에서, 대사 질환은 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만이다.

[0728] 특정한 측면에서, 당뇨병은 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병이다.

[0729] 특정한 측면에서, 환자는 1종 초과의 대사 질환, 예를 들어, 당뇨병 및 NASH, NAFLD 또는 비만; 비만 및 NASH 또는 NAFLD; 당뇨병, NASH 및 비만; 당뇨병, NAFLD 및 비만; 또는 당뇨병 및 비만을 갖는다.

[0730] 본 발명은 상기 언급된 펩티드 중 어느 하나; 인슐린 또는 인슐린 유사체; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 추가로 제공한다.

[0731] 본 발명은 대사 질환의 치료를 위한, 상기 언급된 펩티드 중 어느 하나; 인슐린 또는 인슐린 유사체; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 용도를 추가로 제공한다.

[0732] 특정한 측면에서, 대사 질환은 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만이다. 추가의 측면에서, 당뇨병은 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병이다.

[0733] 본 발명은 대사 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의, 상기 언급된 펩티드 중 어느 하나; 인슐린 또는 인슐린 유사체; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 용도를 추가로 제공한다.

[0734] 특정한 측면에서, 대사 질환은 당뇨병, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 비만이다. 추가의 측면에서, 당뇨병은 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병이다.

[0735] 약어 목록 Aq 또는 aq.는 수성이고; CH_2Cl_2는 디클로로메탄이고; DCM은 디클로로메탄이고; Dde는 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥스-1-일리덴)에틸이고; DIC는 N,N'-디이소프로필카르보디이미드이고; DIEA는 디이소프로필에틸아민이고; DMF는 N,N-디메틸포름아미드이고; DMSO는 디메틸술폭시드이고; Fmoc는 플루오레닐메틸옥시카르보닐이고; Fmoc-Cl은 플루오레닐메틸옥시카르보닐 클로라이드이고; g는 그램이고; h 또는 hr 또는 hrs는 시간이고; 제2 세대 그럽스 촉매®는 벤질리덴[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴]디클로로(트리시클로헥실포스핀)루테늄이고; HATU는 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트이고; HOAt는 히드록시벤조아자트리아졸이고; HOBt는 히드록시벤조트리아졸이고; L은 리터이고; LC-MS는 액체 크로마토그래피-질량 분광분석법이고; mL은 밀리리터이고; min 또는 mins는 분이고; Mol은 몰이고; mmol은 밀리몰이고; mg는 밀리그램이고; MS는 질량 분광분석법이고; N은 노르말이고; NMP는 1-메틸-2-피롤리디논이고; PG는 보호기이고; rt 또는 r.t. 또는 RT는 실온이고; t-Bu는 tert-부틸이고; t-BuOH는 tert-부틸 알콜이고; TFA는 트리플루오로아세트산이고; UPLC는 초고성능 액체 크로마토그래피이다.

[0736] 본 발명의 화합물의 합성 방법:

[0737] 하기 반응식 및 실시예는 적절한 물질을 사용하여, 본 발명의 펩티드를 합성하는데 이용될 수 있는 방법을 예시한다. 이들 반응식 및 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공된 것이며, 개시된 발명에 대한 제한으로 해석되어서는 안된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자라면, 이들 펩티드를 제조하는데 하기 제조 절차의 조건 및 공정뿐만 아니라 보호기의 공지된 변형이 사용될 수 있다는 것을 용이하게 이해할 것이다. 출발 물질은 상업적으로 입수가능거나 또는 문헌에서 공지된 절차에 의해 또는 예시된 바와 같이 제조된다. 모든 온도는, 달리 나타내지 않는 한, 섭씨 온도이다.

[0738] 실시예 1

[0739] 서열식별번호: 6-19의 펩티드 (표 1)의 일반적 합성 절차

[0740] 표 1의 펩티드를 심포니(Symphony) 프로틴 테크놀로지스 인크.(Protein Technologies Inc.) 신시사이저로, 링크-아미드 PEG-PS 레진인 챔피온(Champion) (바이오서치 테크놀로지스(Biosearch Technologies), 150 μmol, 로딩 0.28 mmol/g) 상에서 고체 상 Fmoc/tBu 전략을 통해 합성하였다.

[0741] 모든 아미노산을 DMF 중 0.3M HOBt (히드록시벤조트리아졸)의 용액에 0.3 M의 농도로 용해시켰다. 아미노산을 등몰량의 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트) 및 NMP 중 2M 용액으로서 2배 몰 과량의 DIEA (디이소프로필에틸아민)로 활성화시켰다. 아실화 반응을 레진 유리 아미노

기 상에서 5배 과량의 활성화된 아미노산으로 1시간 동안 수행하였다.

[0742] 45분의 이중 아실화 반응이 His^{1}에서 Thr^{7}로, Asp^{15}에서 Aib^{16} (아미노이소부티르산)으로, 또한 Phe^{22}에서 Val^{23}으로 수행되었다. N-말단 잔기는 Boc-His(Trt)-OH로서 혼입되었다. seq ID 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16의 경우에는, 위치 10에서의 Lys가 직교 Dde [1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥스-1-일리덴)에틸] 보호기에 의해 보호되었다.

[0743] 서열 ID 6-19를 하기 목록으로부터의 2개의 올레핀-보유 아미노산을 갖는 레진 상에서 펩티드 전구체로서 조립하였다: S_{5me}, S_{7me}, S_{5H} 및 R_{6me}.

[0744] R_{6me}, S_{7me}, S_{5me} 및 S_{5H}와 같은 올레핀 보유 아미노산이 서열 내 적합한 위치에서, 즉, i, i+4 (S_{5me}와 S_{5me} 또는 S_{5H}와 S_{5H}의 경우에) 또는 i, i+7 (R_{6me} & S_{7me})에서 폐환 복분해의 화학적 전략의 적용에 의해 조합되어 완전 탄화수소 연결을 형성한다. 하나의 R_{6me} 아미노산 및 하나의 S_{7me} 아미노산은, 서열식별번호: 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 13의 구조에 대해 제시된 바와 같이, 이들의 알파 탄소 사이에 (E 또는 Z)-트리데스-6-엔의 연결이 형성되면서 고리화되어 완전 탄화수소 고리를 형성한다. 2개의 S_{5me} 아미노산은, 서열식별번호: 12, 14 및 19의 구조에 대해 제시된 바와 같이, 이들의 알파 탄소 사이에 (E 또는 Z)-데스-5-엔의 연결이 형성되면서 고리화되어 완전 탄화수소 고리를 형성한다. 2개의 S_{5H} 아미노산은, 서열식별번호: 15, 16, 17 및 18의 구조에 대해 제시된 바와 같이, 이들의 알파 탄소 사이에 (E 또는 Z)-데스-5-엔의 연결이 형성되면서 고리화되어 완전 탄화수소 고리를 형성한다.

[0745] 모든 올레핀 아미노산은 HOAt (히드록시벤조아자트리아졸) 및 DIC (N,N'-디이소프로필카르보디이미드)로 활성화되어, 수동식 커플링에 의해 혼입되었다. 서열 ID 6-19를 위해, 조립의 후기에 상응하는 펩티드 레진을 1시간 동안 2 사이클로 환류 하에 디클로로에탄 중 20 mol의 제2 세대 그럽스 촉매®와 함께 인큐베이션함으로써 올레핀 측쇄 사이의 폐환 복분해를 수행하였다. 복분해 후에, Lys^{10}의 Dde 보호기를 DMF 중 2% 히드라진 용액으로의 처리에 의해 제거하였고, 서열 ID 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16을 갖는 펩티드의 경우에는, DIC 및 HOAt로 활성화된 Fmoc-Glu-OtBu 잔기 및 팔미트산의 수동식 커플링에 의해 측쇄 유도체화를 달성하였다.

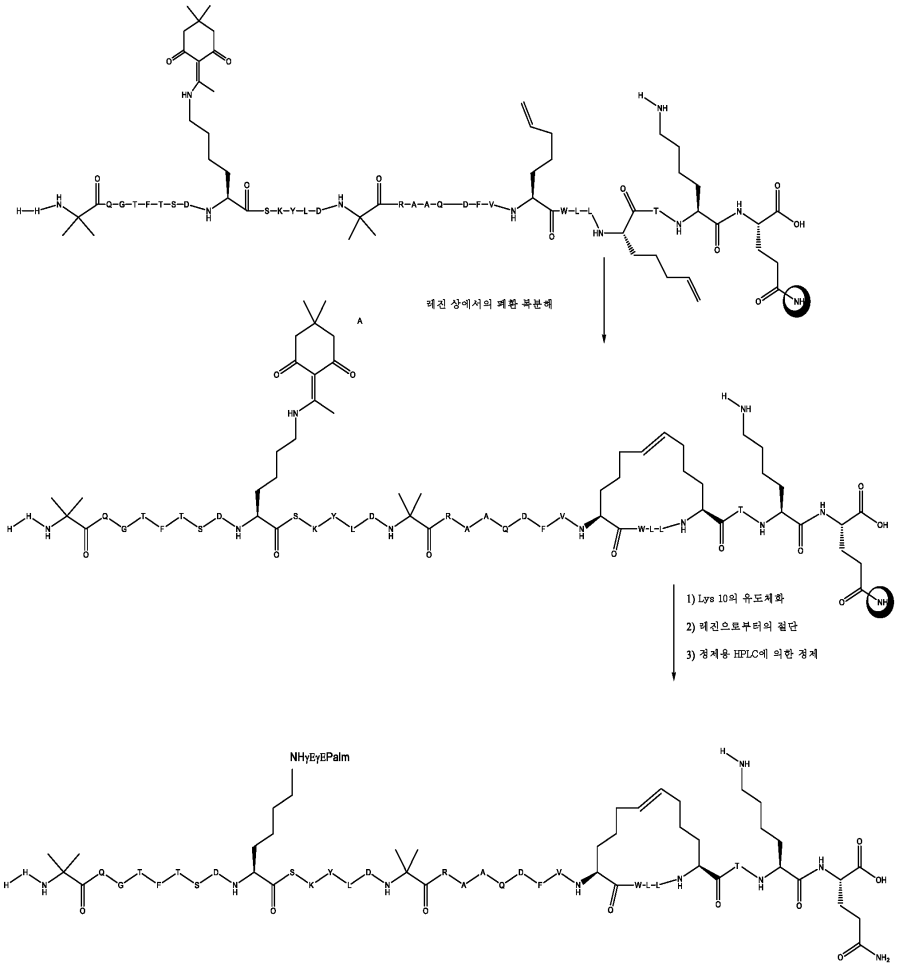
[0746] 건조 펩티드-레진을 실온에서 2시간 동안 88% TFA, 5% 페놀, 2% 트리이소프로필실란 및 5% 물로 처리하여 보호기의 탈보호 및 레진으로부터의 절단을 제공하였다. 용액을 여과하여 레진을 제거하고, 조 펩티드 용액을 차가운 메틸 tert-부틸 에테르로 침전시켰다. 펩티드 펠릿을 2회 차가운 메틸 tert-부틸 에테르로 재현탁시키고, 세척하고, 원심분리하였다. 펩티드 펠릿을 진공 하에 건조시킨 다음에, H_2O, 20% 아세토니트릴에 재현탁시키고, 동결건조시켰다.

[0747] 서열 ID: 6-19를 갖는 조 펩티드를 용리액으로서 (A) 물 중 0.1% TFA 및 (B) 아세토니트릴 중 0.1% TFA를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하였다.

[0748] 모든 최종 펩티드를 45℃에서 BEH300 C4 액퀴티 워터스(Acquity Waters) 2.1 x 100 mm, 1.7㎛를 사용하는 액퀴티 UPLC 워터스 크로마토그래프 상에서, 용매로서 H_2O, 0.1% TFA (A) 및 CH_3CN, 0.1% TFA (B)를 사용하여, 액퀴티 SQ 검출기 상에서의 전기분무 질량 분광측정법에 의해 특징화하였다.

[0749] 실시예 2

[0750] 펩티드 서열식별번호: 16 (TP551)



[0751]

[0752] 서열식별번호: 16의 펩티드

[0753] HUQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDURAAQDFV*S_{5H}WLL*S_{5H}TKγE-NH_2

[0754] 를 적절한 출발 물질 및 시약으로 출발하여 실시예 1의 방법에 따라 합성하였다.

[0755] 45분의 이중 아실화 반응이 His^{1}에서 Thr^{7}로, Asp^{15}에서 Aib^{16} (아미노이소부티르산)으로, 또한 Phe^{22}에서 Val^{23}으로 수행되었다. N-말단 잔기는 Boc-His(Trt)-OH로서 혼입되었다. 위치 10에서의 리신이 직교 Dde [1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥스-1-일리덴)에틸] 보호기에 의해 보호되었다.

[0756] 서열 ID 16을 2개의 올레핀-보유 아미노산으로서 S_{5H}를 갖는 레진 상에서 펩티드 전구체로서 조립하였다.

[0757] 2개의 올레핀 보유 아미노산으로서 S_{5H}가 i, i+4, 즉, 서열 내 24 및 28에서 폐환 복분해의 화학적 전략의 적용에 의해 조합되어 완전 탄화수소 연결을 형성하였다. 2개의 S_{5H} 아미노산은, 서열식별번호: 16의 구조에 대해 제시된 바와 같이, 이들의 알파 탄소 사이에 (E 또는 Z)-데스-5-엔의 연결이 형성되면서 고리화되어 완전 탄화수소 고리를 형성한다.

[0758] 올레핀 아미노산은 HOAt (히드록시벤조아자트리아졸) 및 DIC (N,N'-디이소프로필카르보디이미드)로 활성화되어, 수동식 커플링에 의해 혼입되었다. 조립의 후기에 상응하는 펩티드 레진을 1시간 동안 2 사이클로 환류 하에 디클로로에탄 중 20 mol의 제2 세대 그럽스 촉매®와 함께 인큐베이션함으로써 올레핀 측쇄 사이의 폐환 복분해를 수행하였다. 복분해 후에, Lys^{10}의 Dde 보호기를 DMF 중 2% 히드라진 용액으로의 처리에 의해 제거하였고, DIC 및 HOAt로 활성화된 Fmoc-Glu-OtBu 잔기 및 팔미트산의 수동식 커플링에 의해 측쇄 유도체화를 달성하였다.

[0759] 건조 펩티드-레진을 실온에서 2시간 동안 88% TFA, 5% 페놀, 2% 트리이소프로필실란 및 5% 물로 처리하여 보호기의 탈보호 및 레진으로부터의 절단을 제공하였다. 용액을 여과하여 레진을 제거하고, 조 펩티드 용액을 차가

운 메틸 tert-부틸 에테르로 침전시켰다. 펩티드 펠릿을 2회 차가운 메틸 tert-부틸 에테르로 재현탁시키고, 세척하고, 원심분리하였다. 펩티드 펠릿을 진공 하에 건조시킨 다음에, H_2O, 20% 아세토니트릴에 재현탁시키고, 동결건조시켰다.

[0760] 조 펩티드 (3 ml의 DMSO 중 200 mg)를 정제용 워터스 델타팩(Deltapak) C4 (40 x 200 mm, 15 μm, 300Å)를 사용하고, 용리액으로서 (A) 물 중 0.1% TFA 및 (B) 아세토니트릴 중 0.1% TFA를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 용리액 B의 하기 구배가 사용되었다: 5 min에 걸쳐 35%B → 30%B, 20min에 걸쳐 30%B → 50%B-80%B, 유량 80 mL/min, 파장 214 nm.

[0761] 최종 펩티드를 45℃에서 BEH300 C4 액퀴티 워터스 2.1 x 100 mm, 1.7μm를 사용하는 액퀴티 UPLC 워터스 크로마토그래프 상에서, 용매로서 H_2O, 0.1% TFA (A) 및 CH_3CN, 0.1% TFA (B)를 사용하여, 액퀴티 SQ 검출기 상에서의 전기분무 질량 분광측정법에 의해 특징화하였다. 펩티드를 액퀴티 SQ 검출기 상에서의 전기분무 질량 분광측정법에 의해 특징화하였다 (MW 실측치: 4073.71 Da; MW 기대치: 4074.2).

[0762] 실시예 3

[0763] 글루카곤 수용체 (GCGR) 및 GLP-1 수용체 (GLP1R)에서의 펩티드의 활성을 cAMP 활성 검정으로 측정하였다.

[0764] 펩티드를 100% DMSO에 용해시키고, 연속 희석하여 10 포인트 역가를 생성하였다. 이어서, 펩티드 용액을 384-웰 검정 플레이트로 옮겼다 (150 nL/웰). 인간 GLP1R 또는 인간 GCGR을 발현하는 즉시 검정가능한 냉동 세포를 DMEM 배지 (깁코(GIBCO)), 10% FBS (깁코), 1x NEAA (깁코), 1x P/S (깁코), 10ug/ml 블라스티시딘 (깁코) 및 200 μg/mL 히그로마이신 (깁코)으로 이루어진 성장 배지에 현탁시켰다. 이어서, 세포를 20% 인간 혈청 (MP 바이오메디칼(MP Biomedical))의 존재 하에 또는 그의 부재 하에, PBS (깁코), 7.5% BSA (퍼킨 엘머(Perkin Elmer)), 100 μM RO 20-1724 (시그마(Sigma))로 이루어진 검정 완충제로 희석하였다. 이어서, 세포 현탁액 (15 μL)을 펩티드 용액을 함유하는 검정 플레이트에 첨가하였다 (인간 GCGR의 경우에는 30,000개 세포/웰; 인간 GLP1R의 경우에는 10,000개 세포/웰). 세포를 실온의 암실에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. cAMP의 생산을 히트헌터(HitHunter)™ cAMPXS 키트 (디스커버X(DiscoverX))를 사용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 결정하였다. 플레이트를 실온의 암실에서 밤새 인큐베이션하였다. 발광을 엔비전 멀티라벨(EnVision Multilabel) 플레이트 리더 (퍼킨 엘머)를 사용하여 측정하였다. 천연 GLP-1 및 글루카곤 (바켐(Bachem))을 대조군 펩티드로서 사용하였다. EC_{50} 값을 레벤버그-마퀴트(Levenberg-Marquardt) 알고리즘에 기반한 4 파라미터 로지스틱 피팅을 사용하여 계산하였다.

[0765] 본 발명의 펩티드는 글루카곤 및 GLP-1 수용체 각각에서 5 nM 미만인 EC_{50} 값을 갖는다. 서열식별번호: 6-19의 펩티드는 표 2에 제시된 특정한 글루카곤 수용체 EC_{50} 값 및 GLP-1 수용체 EC_{50} 값을 갖는다.

표 2

SEQ ID NO:	펩티드	GCGR EC50 인간	GLP1R EC50 인간	hGCGR/hGLP1R (hTone)
6	HsQGTFTSDKS*R_{6me}YLDERA*S_{7me}QDFVQWLLDT-NH_2	20	5.3	NA
7	HsQGTFTSDK(γEγEC16)S*R_{6me}YLDERA*S_{7me}QDFVQWLLDT-NH_2	5	0.77	NA
8	HsQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDE*R_{6me}AAQDFV*S_{7me}WLLDT-NH_2	5	2.28	NA
9	HsQGTFTSDKSKYLDE*R_{6me}AAQDFV*S_{7me}WLLDT-NH_2	5	5	NA
10	HsQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDERAA*R_{6me}DFVQWL*S_{7me}DT-NH_2	8.64	0.45	19.02
11	HsQGTFTSDKSKYLDERAA*R_{6me}DFVQWL*S_{7me}DT-NH_2	5	2.74	1.82
12	HsQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDERAA*S_{5me}DFV*S_{5me}WLLDT-NH_2	1.2	1.05	1.14
13	HUQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDURAAQ*R_{6me}FVQWLM*S_{7me}TKγE-NH_2	5	0.26	19.11
14	HUQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDURAAQDFV*S_{5me}WLM*S_{5me}TKγE-NH_2	4.56	0.13	35.14
15	HsQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDERAA*S_{5H}DFV*S_{5H}WLLDT-NH_2	0.67	1.5	0.44
16	HUQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDURAAQDFV*S_{5H}WLL*S_{5H}TKγE-NH_2	0.48	0.18	2.67
17	HsQGTFTSDKSKYLDERAA*S_{5H}DFV*S_{5H}WLLDT-NH_2	3.38	2.38	1.42
18	HUQGTFTSDKSKYLDURAAQDFV*S_{5H}WLL*S_{5H}TKγE-NH_2	4.25	0.13	33.1
19	HsQGTFTSDKSKYLDERAA*S_{5me}DFV*S_{5me}WLLDT-NH_2	2.15	2.79	0.77

표 범례: U= 알파-아미노이소부티르산; γE= γ-글루탐산; γE γE = γ-글루탐산- γ-글루탐산; s=D-세린; C16 = -CO-$(CH_2)_{14}$-CH_3; *X = 고리화하여 이중 결합 함유 고리를 형성하는 아미노산; S5me = (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산; S7me = (S)-2-아미노-2-메틸논-8-엔산; S5H = (S)-2-아미노헵트-6-엔산; R6me = (R)-2-아미노-2-메틸옥트-7-엔산; 및 NH_2 = C-말단 아미드

[0766]

[0767]

[0768] 실시예 4

[0769] 티오플라빈 T 검정

[0770] 스테이플화된 펩티드의 물리적 안정성을 피브릴 형성이 시작되기 전의 시간량을 결정하는 티오플라빈 T 검정으로 시험할 수 있다 (Schlein, Morten; The AAPS Journal, Vol. 19, No. 2, March 2017).

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Bianchi, Elisabetta

Deng, Qiaolin

Lin, Songnian

Orvieto, Frederica

Palani, Anandan

Pessi, Antonello

Sawyer, Tomi

<120> STAPLED OLEFIN CO-AGONISTS OF THE GLUCAGON AND GLP-1 RECEPTORS

<130> 24934-WO-PCT

<160> 20

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 3

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 4

<211> 39

<212> PRT

<213> Heloderma suspectum

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 5

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp

<210> 6

<211> 29

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(19)

<223> Miscellaneous feature: the alkene chain of the amino acid at position 12 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is (R)-2-amino-2-methyloct-7-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylnon-8-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> amino acid has C terminal amide

<400> 6

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Xaa Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Xaa Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 7

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(19)

<223> Miscellaneous feature: the alkene chain of the amino acid at position 12 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Lysine conjugated to gamma-Glu-gamma-Glu- C16 fatty acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is (R)-2-amino-2-methyloct-7-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylnon-8-enoic acid

<220

><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> amino acid has C terminal amide

<400> 7

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

1 5 10 15

Arg Ala Xaa Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 8

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(24)

<223> Miscellaneous feature: the alkene chain of the amino acid at

position 17 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Lys conjugated to gamma-Glu-gamma-Glu- C16 fatty acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is (R)-2-amino-2-methyloct-7-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylnon-8-enoic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> amino acid has C terminal amide

<400> 8

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

1 5 10 15

Xaa Ala Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 9

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(24)

<223> Miscellaneous feature: the alkene chain of the amino acid at

position 17 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is (R)-2-amino-2-methyloct-7-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylnon-8-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> amino acid has C terminal amide

<400> 9

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

1 5 10 15

Xaa Ala Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 10

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(27)

<223> Miscellaneous feature: the alkene chain of the amino acid at position 20 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 27

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Lysine conjugated to gamma-Glu-gamma-Glu- C16 fatty acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is (R)-2-amino-2-methyloct-7-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylnon-8-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> amino acid has C terminal amide

<400> 10

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 11

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(27)

<223> Miscellaneous feature :the alkene chain of the amino acid at position 20 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 27

<220><

221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is (R)-2-amino-2-methyloct-7-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylnon-8-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> amino acid has C terminal amide

<400> 11

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 12

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(24)

<223> Miscellaneous feature: the alkene chain of the amino acid at position 20 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Lysine conjugated to gamma-Glu-gamma-Glu- C16 fatty acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> amino acid has C terminal amide

<400> 12

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 13

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(28)

<223> Miscellaneous feature: the alkene chain of the amino acid at position 21 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 28

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is alpha aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Lysine conjugated to gamma-Glu-gamma-Glu- C16 fatty acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is alpha aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is (R)-2-amino-2-methyloct-7-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylnon-8-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is C terminal amide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is Lysine conjugated to gamma-Glutamic acid

<400> 13

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Thr Xaa

20 25 30

<210> 14

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

<223> Miscellaneous feature: the alkene chain of the amino acid at position 24 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 28

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is alpha aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Lysine conjugated to gamma-Glu-gamma-Glu- C16 fatty acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is alpha aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is C terminal amide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is Lysine conjugated to gamma-Glutamic acid

<400> 14

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Thr Xaa

20 25 30

<210> 15

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(24)

<223> Miscellaneous feature: the alkene chain of the amino acid at position 20 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Lys conjugated to gamma-Glu-gamma-Glu- C16 fatty acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is (S)-2-aminohept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is (S)-2-aminohept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> amino acid has C terminal amide

<400> 15

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 16

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

<223> Miscellaneous feature :the alkene chain of the amino acid at position 24 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 28

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is alpha aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Lysine conjugated to gamma-Glu-gamma-Glu- C16 fatty acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is alpha aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is (S)-2-aminohept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is (S)-2-aminohept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is C terminal amide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is Lysine conjugated to gamma-Glutamic acid

<400> 16

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Thr Xaa

20 25 30

<210> 17

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(24)

<223> Miscellaneous feature: the alkene chain of the amino acid at position 20 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is (S)-2-aminohept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is (S)-2-aminohept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> amino acid has C terminal amide

<400> 17

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 18

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

<223> Miscellaneous feature: the alkene chain of the amino acid at position 24 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 28

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is alpha aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is alpha aminoisobutyric acid

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is (S)-2-aminohept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is (S)-2-aminohept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is C terminal amide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is Lysine conjugated to gamma-Glutamic acid

<400> 18

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Thr Xaa

20 25 30

<210> 19

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(24)

<223> Miscellaneous feature: the alkene chain of the amino acid at position 20 forms a double bond containing ring with the alkene chain of the amino acid at position 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> amino acid has C terminal amide

<400> 19

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 20

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> Miscellaneous feature: wherein the alkene chain of
(R)-2-amino-2-methyloct-7-enoic acid forms a double bond
containing ring with the alkene chain of
(S)-2-amino-2-methylnon-8-enoic acid; or the alkene chains of

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is alpha-aminoisobutyric acid or D-Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Lysine, Lysine conjugated to a fatty acid, or Lysine
conjugated to a fatty diacid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is (R)-2-amino-2-methyloct-7-enoic acid, or Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is alpha-aminoisobutyric acid, or Glutamic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is (R)-2-amino-2-methyloct-7-enoic acid, or Arginine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is (S)-2-amino-2-methylnon-8-enoic acid, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Glutamine, (R)-2-amino-2-methyloct-7-enoic acid,
(S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid, or (S)-2-aminohept-6-enoic
acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Aspartic acid or (R)-2-amino-2-methyloct-7-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Glutamine, (S)-2-amino-2-methylnon-8-enoic acid, (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid, or (S)-2-aminohept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Leucine, (S)-2-amino-2-methylnon-8-enoic acid, or Methionine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Aspartic acid, (S)-2-amino-2-methylnon-8-enoic acid, (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid, or (S)-2-aminohept-6-enoic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is absent, or Lysine conjugated by a gamma-glutamic acid spacer

<400> 20

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

1 5 10 15

Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Xaa Thr Xaa

20 25 30