



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0079875
 (43) 공개일자 2016년07월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/605 (2006.01) *A61K 38/26* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/605 (2013.01)
A61K 38/26 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7014987
- (22) 출원일자(국제) 2014년11월06일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년06월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/073970
- (87) 국제공개번호 WO 2015/067715
 국제공개일자 2015년05월14일
- (30) 우선권주장
 13191843.5 2013년11월06일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 14176878.8 2014년07월14일
 유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인
질랜드 파마 에이/에스
 덴마크 디케이-2600 글로스트롭 스메텔란드 36
- (72) 발명자
셸턴 앤 페르닐레 토프팅
 덴마크 디케이-2600 글로스트롭 스메텔란드 36
닐레가르 피아
 덴마크 디케이-2600 글로스트롭 스메텔란드 36
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **G I P-G L P-1 이원 효능제 화합물 및 방법**

(57) 요약

본 발명은, 이원 GIP 및 GLP-1 활성을 갖는 아실화된 GIP 유사체 및 대사 장애의 치료시 이들의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

포그 제이콥 울리케

덴마크 디케이-2600 글로스트룹 스테델란드 36 질
랜드 파마 에이/에스 내

크누센 카르슈텐 보예

덴마크 디케이-2600 글로스트룹 질랜드 파마 에이
/에스 내

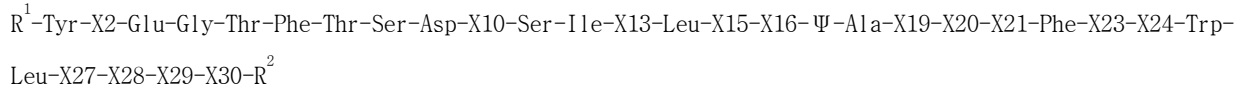
명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반 화학식 I를 갖는 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

R^1 은 H, C_{1-4} 알킬, 아세틸, 포르밀, 벤조일, 트리플루오로아세틸 또는 pGlu이고;

X2는 Aib 및 D-Ala로부터 선택되고;

X10은 Tyr 및 Leu으로부터 선택되고;

X13은 Ala, Tyr 및 Aib으로부터 선택되고;

X15는 Asp 및 Glu으로부터 선택되고;

X16은 Glu 및 Lys으로부터 선택되고;

X19는 Gln 및 Ala으로부터 선택되고;

X20은 Lys 및 Arg으로부터 선택되고;

X21은 Ala 및 Glu으로부터 선택되고;

X23은 Val 및 Ile으로부터 선택되고;

X24는 Asn 및 Glu으로부터 선택되고;

X27은 Leu, Glu 및 Val으로부터 선택되고;

X28은 Ala, Ser 및 Arg으로부터 선택되고;

X29는 Aib, Ala 및 Gln으로부터 선택되고;

X30은 Lys, Gly 및 Y1으로부터 선택되거나 부재하고;

Y1(존재하는 경우)은 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Lys-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser, Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser 및 Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser으로부터 선택되고;

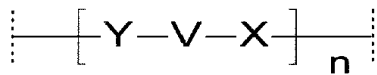
Ψ 은, 화학식 $-Z^1$ 또는 $-Z^2-Z^1$ 을 갖는 치환체에 측쇄가 접합된 Lys, Arg, Orn 또는 Cys의 잔기이고; 여기서:

$-Z^1$ 은 쇠의 한 말단의 극성 그룹 및 상기 극성 그룹으로부터 먼 쇠의 말단의 $-X$ -인 Ψ 또는 Z^2 로의 연결부를 갖는 지방산 쇠이고,

여기서, 상기 극성 그룹은 카르복실산 또는 카르복실산 생물학적 동배체(bioisostere), 포스폰산 또는 설폰산 그룹을 포함하고;

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

$-Z^2-$ (존재하는 경우)는 Z^1 을 Ψ 에 연결하는 하기 화학식의 스페이서이고;



상기 화학식에서:

각각의 Y는 독립적으로 -NH, -NR, -S 또는 -O이고, 여기서, R은 보호 그룹인 알킬이거나 스페이서 Z^2 의 다른 부분에 링크를 형성하고;

각각의 X는 독립적으로 결합, CO-, SO- 또는 SO₂-이고;

단, Y가 -S인 경우, 이에 결합되는 X는 결합이고;

각각의 V는 독립적으로 Y와 X를 링크하는 2가의 유기적 모이어티이고;

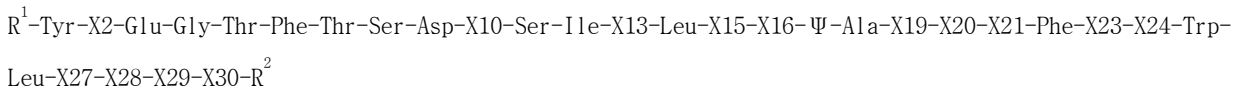
n은 1 내지 10이고;

R^2 는 -NH₂ 또는 -OH이다.

청구항 2

하기 일반 화학식 Ib를 갖는 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 Ib]



상기 화학식 Ib에서,

R^1 은 H, C₁₋₄ 알킬, 아세틸, 포르밀, 벤조일, 트리플루오로아세틸 또는 pGlu이고;

X2는 Aib 및 D-Ala로부터 선택되고;

X10은 Tyr 및 Leu로부터 선택되고;

X13은 Ala, Tyr 및 Aib로부터 선택되고;

X15는 Asp 및 Glu로부터 선택되고;

X16은 Glu 및 Lys로부터 선택되고;

X19는 Gln 및 Ala로부터 선택되고;

X20은 Lys 및 Arg로부터 선택되고;

X21은 Ala 및 Glu로부터 선택되고;

X23은 Val 및 Ile로부터 선택되고;

X24는 Asn 및 Glu로부터 선택되고;

X27은 Leu, Glu 및 Val로부터 선택되고;

X28은 Ala, Ser 및 Arg로부터 선택되고;

X29는 Aib, Ala, Glu 및 Gln로부터 선택되고;

X30은 Lys, Gly 및 Y1로부터 선택되거나 부재하고;

Y1(존재하는 경우)은 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Lys-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser 및 Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-

Asp15, Gln19, Arg20, Ala21;
 Glu15, Gln19, Arg20, Ala21;
 Aib2, Glu15, Gln19, Arg20, Ala21;
 Aib2, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21;
 Glu15, Leu27, Ala28, Gln29;
 Glu15, Gln19, Arg20, Ala21; Leu27, Ala28, Gln29;
 Glu15, Gln19, Arg20, Ala21, Glu24;
 Aib2, Glu15, Gln19, Arg20, Ala21, Glu24;
 Aib2, Ala13, Asp15, Gln19, Arg20, Ala21, Glu24;
 Aib2, Ala13, Asp15, Gln19, Arg20, Ile23, Glu24;
 Aib2, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Glu24;
 Aib2, Ala13, Gln19, Arg20, Ala21, Glu24;
 Asp15, Ile23, Gln29
 Glu15, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Glu15, Gln19, Arg20, Ala21; Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Ala19, Lys20, Glu21;
 Ala13, Ala19, Lys20, Glu21;
 Ala19, Lys20, Glu21, Ser28;
 Ala19, Lys20, Glu21, Ala29;
 Ala19, Lys20, Glu21, Ser28, Ala29;
 Glu15, Ala19, Lys20, Glu21;
 Ala13, Asp15, Ala19, Lys20, Glu21;
 Glu15, Ala19, Lys20, Glu21, Ser28;
 Glu15, Ala19, Lys20, Glu21, Ala29;
 Ala13, Asp15, Ala19, Lys20, Glu21, Ala29;
 Glu15, Ala19, Lys20, Glu21, Ser28, Ala29;
 Glu16, Ala19, Lys20, Glu21;
 Ala13, Asp15, Glu24, Gln29
 Glu16, Ala19, Lys20, Glu21, Ser28;
 Glu16, Ala19, Lys20, Glu21, Ala29;
 Glu16, Ala19, Lys20, Glu21, Ser28, Ala29;
 Ala13, Asp15, Ile23;
 Glu27, Ser28, Ala29;
 Glu16, Glu27, Ser28, Ala29;
 Ala19, Lys20, Glu21, Glu27, Ser28, Ala29;
 Glu16, Ala19, Lys20, Glu21, Glu27, Ser28, Ala29;

Val27, Aib29;

Asn24, Val27, Aib29;

Asn24, Aib29;

Ala13, Asp15, Glu27;

Glu15, Glu24;

Glu15, Glu24; 및

Leu10, 또는 Leu10과의 조합으로의 상기 중 임의의 하나.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIP 유사체의 위치 1 내지 29가 하기 서열:

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKKAQRAFVEWLLAQ

와 비교하여 최대 8개의 변화를 갖는, GIP 유사체.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 GIP 유사체의 위치 1 내지 29가 상기 서열과 비교하여 6개 이상의 변화를 갖는 경우, 상기 유사체가 Ala20, Lys21 및 Glu22의 전부 및 임의로 Ser28 및 Ala29 중 하나 또는 둘 다를 보유하는, GIP 유사체.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 유사체가 Ala19, Lys20 및 Glu21을 보유하지 않는 경우, 위치 1 내지 29가 상기 서열과 비교하여 4개 이하의 변화를 갖는, GIP 유사체.

청구항 8

제1항 또는 제4항에 있어서, 상기 GIP 유사체의 위치 1 내지 29가 하기 서열:

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKKAKEFVEWLLSA 또는

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDEKKAKEFIEWLESA

와 비교하여 최대 6개의 변화를 갖는, GIP 유사체.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 유사체가 Ala19, Lys20 및 Glu21 중 1개, 2개 또는 전부를 보유하는, GIP 유사체.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 유사체가 하기 중 하나 이상을 추가로 보유하는, GIP 유사체:

Glu15 및/또는 Glu16;

Ser28 및/또는 Ala29;

Val27 및/또는 Aib29;

Asn24, Val27 및/또는 Aib29;

Asn24 및/또는 Aib29;

Glu15 및/또는 Glu27;

Ala13, Glu15 및/또는 Glu16;

Ala13, Ser28 및/또는 Ala29;

Ala13, Val27 및/또는 Aib29;
 Ala13, Asn24, Val27 및/또는 Aib29;
 Ala13, Asn24 및/또는 Aib29;
 Ala13, Glu15 및/또는 Glu27;
 Asp15 및/또는 Glu16;
 Asp15, Ser28 및/또는 Ala29;
 Asp15, Val27 및/또는 Aib29;
 Asp15, Asn24, Val27 및/또는 Aib29;
 Asp15, Asn24, Aib29;
 Asp15, Glu27;
 Glu15 또는 Glu16 또는 Ile23;
 Ile23, Ser28 및/또는 Ala29;
 Ile23, Val27 및/또는 Aib29;
 Ile23, Asn24, Val27 및/또는 Aib29;
 Ile23, Asn24 및/또는 Aib29;
 Glu15, Ile23 및/또는 Glu27;
 Aib2 및/또는 Ala13;
 Aib2 및/또는 Tyr13;
 Asp15 및/또는 Glu16;
 Ile23 및/또는 Glu24;
 DAla, Ser28 및/또는 Ala29;
 Asn24 및/또는 Arg20;
 Asn24 및/또는 Ala29.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 1 내지 29의 가변적 위치에 하기 잔기들의 조합 중 하나를 보유하는, GIP 유사체:

Aib2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 D-Ala2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Tyr10, Tyr13, Glu15, Lys16, Ala19, Lys20, Glu21, Val23, Glu24, Leu27, Ser28, Ala29;
 Aib2, Tyr10, Aib13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Asn24, Leu27, Ala28, Aib29;
 Aib2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Glu16, Ala19, Lys20, Glu21, Ile23, Glu24, Glu27, Ser28, Ala29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Asn24, Val27, Ala28, Aib29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Leu10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Tyr10, Tyr13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Arg28, Ala29;

Aib2, Leu10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Asn24, Val27, Ala28 Aib29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Val27, Ala28, Aib29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Leu10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg 20, Ala21, Val23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 D-Ala2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Ala19, Lys20, Glu21, Val23, Glu24, Leu27, Ser28, Ala29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Asn24, Leu27, Ala28, Aib29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Glu16, Ala19, Lys20, Glu21, Ile23, Glu24, Glu27, Ser28, Ala29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Arg28, Ala29;
 Aib2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 D-Ala2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Tyr10, Tyr13, Glu15, Lys16, Ala19, Lys20, Glu21, Ile23, Glu24, Leu27, Ser28, Ala29;
 Aib2, Tyr10, Aib13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Asn24, Leu27, Ala28, Aib29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Asn24, Val27, Ala28, Aib29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Leu10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Tyr10, Tyr13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Leu27, Arg28, Ala29;
 Aib2, Leu10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Asn24, Val27, Ala28 Aib29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Val27, Ala28, Aib29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29;
 Aib2, Leu10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg 20, Ala21, Ile23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 잔기 1 내지 29가 하기 서열을 갖는, GIP 유사체:

- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK Ψ AAKEFVEWLLSA;
- Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFNWLLA-Aib;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE Ψ AAKEFIEWLESA;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFNWLVA-Aib;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK Ψ AQRAFVEWLLRA;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK Ψ AQRAFVNWLVA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLVA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLEAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLEAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
 Y-DA1a-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
 Y-DA1a-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAAP;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AAKEFVEWLLSA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE Ψ AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKAFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE Ψ AQRAFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQREFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQREFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKEFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKEFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFIEWLLAQ-;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKEFVEWLLAA.
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVEWLLAE; 또는
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAE.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 펩타이드 백본(backbone)(화학식 I)이 하기 서열을 갖는, GIP 유사체:

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK Ψ AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVNWLLA-Aib-K;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE Ψ AAKEFIEWLESA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQ K;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK Ψ AQRAFVEWLLRA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVNWLV-Aib-K;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK Ψ AQRAFVNWLV-Aib-K;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLV-Aib-K;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLEAQPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLEAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLEAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-DA1a-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS;
 Y-DA1a-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAAPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE Ψ AQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKAFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPP;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS; 또는
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Ψ가, 화학식 -Z¹ 또는 -Z²-Z¹을 갖는 치환체에 측쇄가 접합된 Lys의 잔기인, GIP 유사체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치환체가 화학식 $-Z^2-Z^1$ 을 갖는, GIP 유사체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 이 $HOOC-B-C_{16-22}$ 알킬렌-(CO)-이고, 여기서, B는 결합인, GIP 유사체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 이

17-카르복시헵타데카노일 $[HOOC-(CH_2)_{16}-(CO)-]$;

19-카르복시노나데카노일 $[HOOC-(CH_2)_{18}-(CO)-]$; 또는

21-카르복시헤니코사노일 $[HOOC-(CH_2)_{20}-(CO)-]$

인, GIP 유사체.

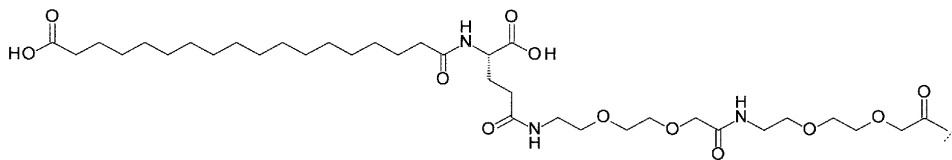
청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2 가 이소Glu, Dapa 또는 Peg3의 잔기를 포함하는, GIP 유사체.

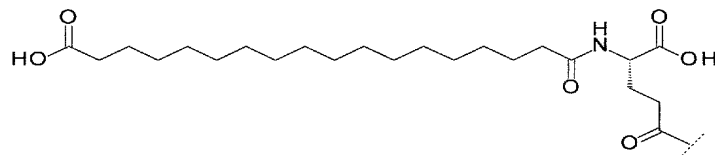
청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, $-Z^2-Z^1$ 이:

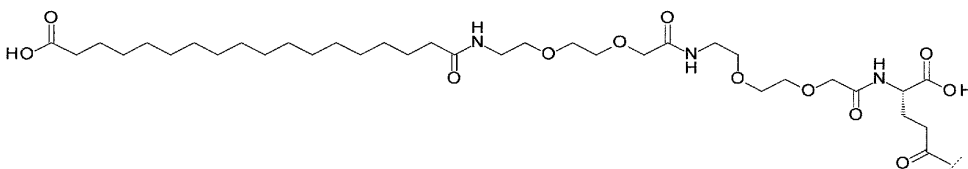
(i) [17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3



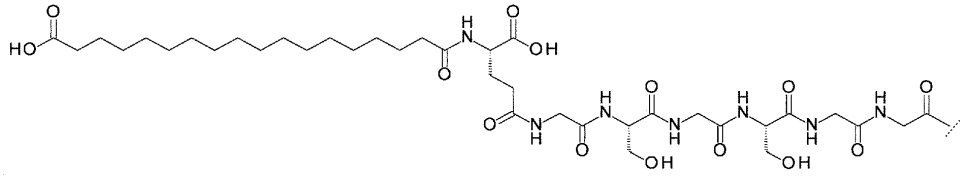
(ii) [17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu



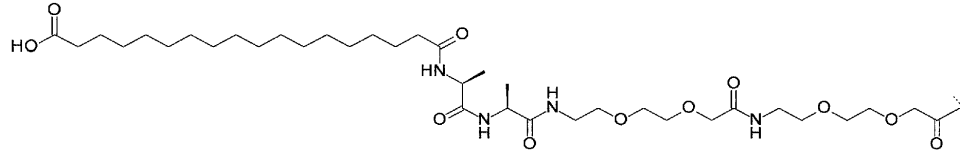
(iii) [17-카르복시-헵타데카노일]-Peg3-Peg3-이소Glu



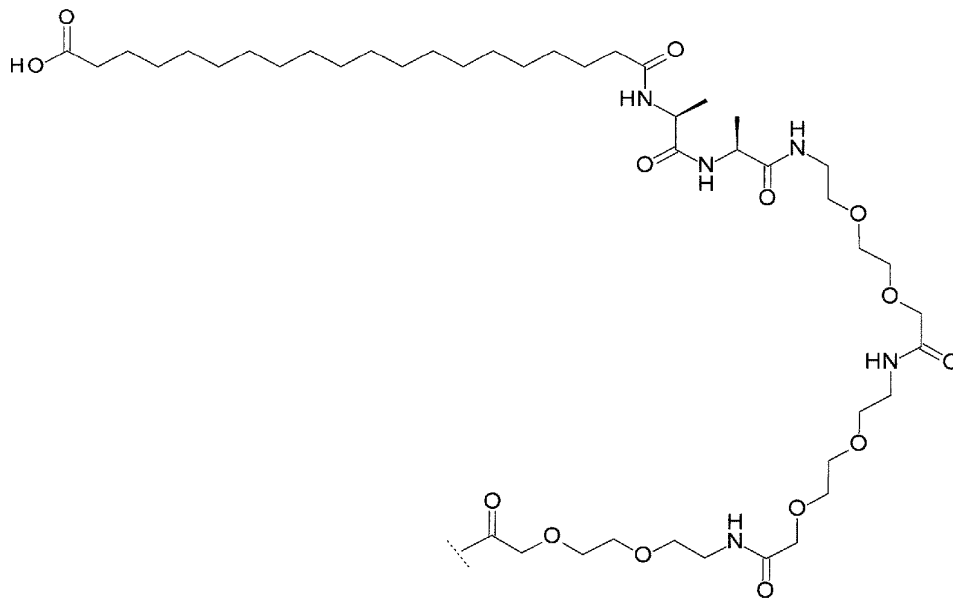
(iv) [17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-GSGSGG



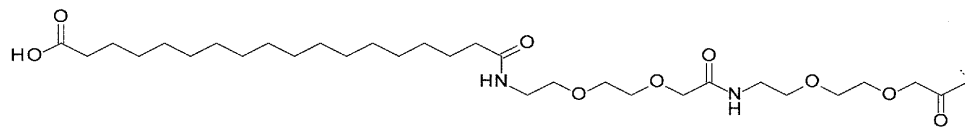
(v) [17-카르복시-헵타데카노일]-AA-Peg3-Peg3



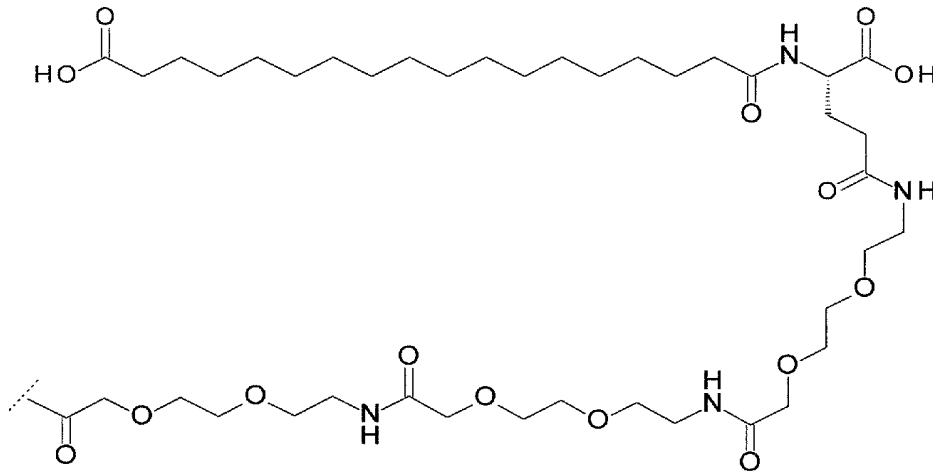
(vi) ([19-카르복시-노나데카노일]-AA-Peg3-Peg3-Peg3)



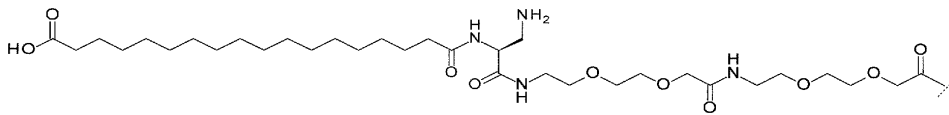
(vii) [17-카르복시-헵타데카노일]-Peg3-Peg3



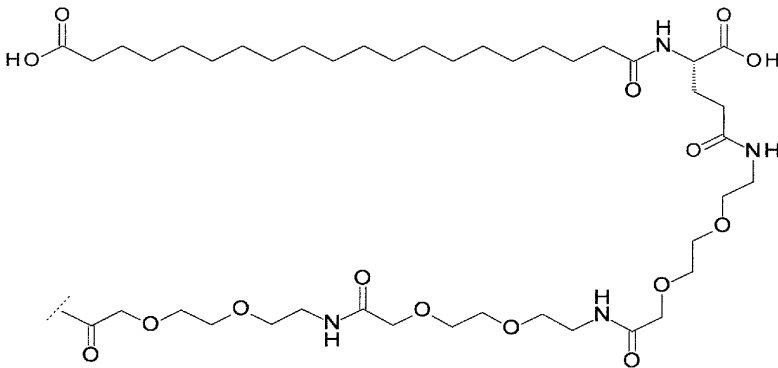
(viii) [17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3-Peg3



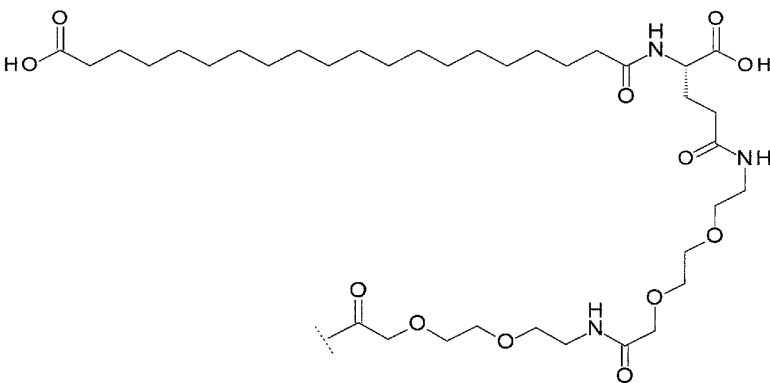
(ix) [17-카르복시-헵타데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3



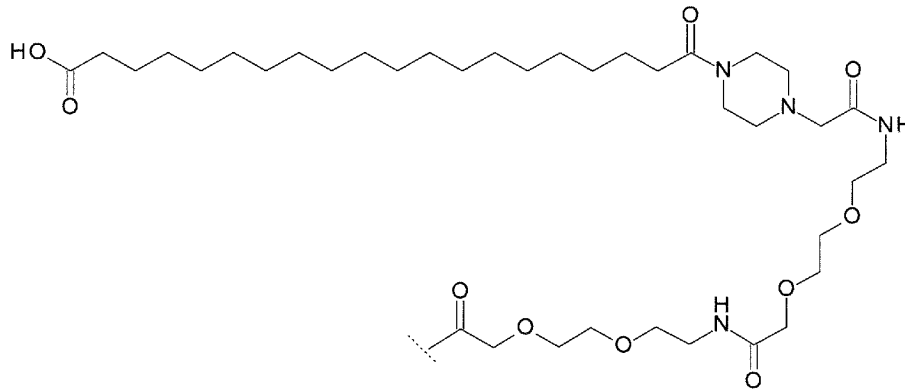
(x) [19-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3-Peg3



(xi) [19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3

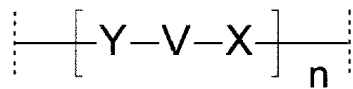


(xii) (19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3



또는

(xiii) (19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg6



인, GIP 유사체.

청구항 20

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 잔기 1 내지 29가 하기 서열을 갖는, GIP 유사체:

- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu)-AQRAFVEWLLAQ;
- H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQ;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSA;
- Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLLA-Aib;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFIEWLESA;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA;
- Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib;

Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLVA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ.
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA;
 Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-DA1a-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-DA1a-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKAFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-카르복시-노나데카노일)-[피페라진-1-일]-아세틸)-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ; 또
 는
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-카르복시-노나데카노일)-[피페라진-1-일]-아세틸)-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAA.

청구항 21

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 펩타이드 백본(화학식 I)이 하기 서열을 갖는, GIP 유사체:

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLLA-Aib-K;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFIEWLESA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLVA-Aib-K;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA;
 Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-DA1a-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK;

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS;
 Y-DA1a-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKAFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-
 AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS; 또는
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 주사 또는 주입에 의한 투여에 적합한 액체로서 제형화되거나, 상기 GIP 유사체의 서방출을 야기하도록 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 의학적 치료 방법에서 사용하기 위한, GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 대사 장애의 치료 및/또는 예방 방법에서 사용하기 위한, GIP 유사체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 대사 장애가 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애 또는 비만 또는 비만 관련 장애인, GIP 유사체.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 당뇨병 관련 장애가 인슐린 내성, 포도당 불내성, 증가된 공복 혈당, 저혈당증(예를 들면, 인슐린 치료에 의해 유도됨), 전-당뇨병, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신성 당뇨병 고혈압, 이상지질혈증, 골 관련 장애 또는 이들의 조합인, GIP 유사체.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 당뇨병 관련 장애가 죽상 동맥경화증, 동맥경화증, 관상 심장 질환, 말초 동맥 질환, 뇌졸중이거나; 죽종형성 이상지질혈증, 혈액 지방 장애, 상승된 혈압, 고혈압, 전혈전성(prothrombotic) 상태 또는 전염증성(proinflammatory) 상태와 관련되어 있는 병태인, GIP 유사체.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 당뇨병-관련 장애가 증가된 골절 위험을 포함하는 골다공증인, GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 혈액 지방 장애가 고 트리글리세라이드, 저 HDL 콜레스테롤, 고 LDL 콜레스테롤, 동맥벽 내의 플라크 증강 또는 이들의 조합인, GIP 유사체.

청구항 31

제28항에 있어서, 상기 전혈전성 상태가 혈액 중의 고 피브리노겐 수준 또는 혈액 중의 고 플라스미노겐 활성화제 저해제-1 수준을 포함하는, GIP 유사체.

청구항 32

제28항에 있어서, 상기 전염증성 상태가, 혈액 중의 상승된 C-반응성 단백질 수준을 포함하는, GIP 유사체.

청구항 33

제26항에 있어서, 상기 비만 관련 장애가 비만 연관된 염증, 비만 연관된 담낭 질환 또는 비만 유도된 수면 무호흡이거나, 죽종형성 이상지질혈증, 혈액 지방 장애, 상승된 혈압, 고혈압, 전혈전성 상태, 및 전염증성 상태, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 병태와 관련되어 있을 수 있는, GIP 유사체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 GIP 및 GLP-수용체 둘 다에서 효능제 활성을 갖는 화합물에 관한 것이고, 대사 장애의 치료시 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 당뇨병 및 비만은, 전세계적으로 증가하고 있는 건강 문제이며, 각종의 다른 질환, 특히, 심혈관 질환(CVD), 폐쇄성 수면 무호흡증, 뇌졸중, 말초 동맥 질환, 미세 혈관 합병증 및 골관절염과 관련되어 있다. 전세계적으로 2억 4천 6백만명의 당뇨병을 지닌 사람들이 존재하며 2025년까지 3억 8천만명이 당뇨병을 가질 것으로 추정되고 있다. 많은 사람들이, 높은/비정상 LDL 및 트리글리세라이드 및 낮은 HDL을 포함하는 추가의 심혈관 위험 인자를 갖는다. 심혈관 질환은, 당뇨병을 지닌 사람들 중 약 50%의 사망률을 차지하고, 비만 및 당뇨병에 관한 이환율 및 사망률은, 효과적인 치료 선택을 위한 의학적 요구를 강조하고 있다.

[0003] 인크레틴은 포도당-자극된 인슐린 분비를 향상시킴으로써 혈당을 조절하는 위장 호르몬이다[참조: Drucker, DJ and Nauck, MA, Lancet 368: 1696-705 (2006)]. 지금까지 2개의 공지된 인크레틴: 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1), 및 포도당-의존성 인슐린분비성 폴리펩타이드(GIP)가 존재한다. 인크레틴 GLP-1은 프레-프로글루카곤(pre-proglucagon) 유전자로부터 유도된다. 프레-프로글루카곤은, 상이한 조직에서 프로세싱되어, 글루카곤, GLP-1, 글루카곤-유사 펩타이드-2(GLP-2) 및 옥신토모듈린(OXM)을 포함하는 다수의 상이한 프로글루카곤-유도된 펩타이드를 형성하는, 158개 아미노산 전구체 폴리펩타이드이다. 글루카곤은, 프레-프로글루카곤의 33번 내지

61번 아미노산에 상응하는 29개-아미노산 펩타이드이고, 한편, GLP-1은, 프레-프로글루카곤의 72 내지 108번 아미노산에 상응하는 37개-아미노산 펩타이드로서 생산된다. GIP는, 133개-아미노산 전구체, 프레-프로-GIP로부터 단백질분해적으로 프로세싱됨으로써 유도된 42개-아미노산 펩타이드이다. 모든 펩타이드들은, 포도당 항상성, 인슐린 분비, 위 배출 및 장 성장, 및 음식 섭취의 조절을 포함하는 광범위한 생리학적 기능에 관여한다.

[0004] 인크레틴의 발견은 진성 당뇨병의 치료를 위한 2가지 신규 부류의 약물의 개발을 유도하여 왔다. 따라서, 주사 가능한 GLP-1 수용체 효능제, 및 내인성 GLP-1 및 GIP 둘 다의 효소적 불활성화를 저해하는 소분자 화합물(경구 DPP-4 저해제)가 현재 시판되고 있다(GLP-1 수용체 효능제: Byetta™, Bydureon™, Lixisenatide™ 및 Victoza™; 및 DPP-4 저해제: Januvia™, Galvus™, Onglyza™ 및 Trajenta™). 인슐린 분비에 대한 GLP-1 및 GIP의 급성 효과 이외에도, 인크레틴은 일부 장기간 효과를 갖는다. 몇몇의 실험실로부터의 증거는, GLP-1 수용체 효능제가 아포토시스(apoptosis)를 저해하고 증식을 향상시킴으로써 췌장 β-세포를 보호함을 나타낸다. 예를 들면, 파릴라 등(Farilla *et al.*)에 의한 연구는 GLP-1이 사람 섬세포(islet)에서 항-아포토시스 효과를 가짐을 보여주었다[참조: Farilla, L, *Endocrinology* 144: 5149-58 (2003)]. 이러한 효과는 최근까지 GIP에 대해 보고되지 않았다. 바이덴마이어 등(Weidenmaier *et al.*)은 DPP-4 내성 GIP 유사체가 항-아포토시스 효과를 가졌음을 보고하였다[참조: Weidenmaier, SD, *PLoS One* 5(3): e9590 (2010)]. 흥미롭게도, 당뇨병 및 비만의 마우스 모델에서, GLP-1 수용체 효능제 리라글루티드 및 아실화된 GIP 유사체의 조합물은 리라글루티드 및 GIP 유사체만을 사용한 치료와 비교하여 우수한 포도당-저하 및 인슐린분비성 효과를 나타내었다[참조: Gault, VA, *Clinical Science* 121: 107-117 (2011)].

[0005] GLP-1 수용체 효능제를 이용한 만성 치료는, 당뇨병 사람에서 유의한 체중 감량을 야기한다. 흥미롭게도, 유사한 환자에서 DPP-4 저해제의 연장된 사용은 체중을 지속적으로 변화시키지 않는다. 증거는, GLP-1 및 GIP를 동시-투여하는 경우에 GLP-1 효능제 치료와 관련된 체중 감량이 향상됨을 시사한다[참조: Matthias Tschop oral presentation at ADA (American Diabetes Association), 2011]. 설치류에서, GLP-1 및 GIP의 동시-투여는 GLP-1 치료 단독보다 더 큰 체중 감량을 초래한다(Finan, *Sci Transl Med.* 2013; 5(209):209ra151. Irwin N et al, 2009, *Regul Pept*; 153: 70-76. Gault et al, 2011, *Clin Sci*; 121:107-117). 따라서, 혈당 제어를 개선시키는 것 이외에도, GIP는 또한 GLP-1-매개된 체중 감량도 향상시킬 수 있다.

[0006] 최근, 다양한 펩타이드들이 GIP 및 GLP-1 수용체 둘 다에 결합하여 이들을 활성화시키고 체중 증가를 억제하고 음식 섭취를 감소시키는 것으로 밝혀졌다(예를 들면, 문헌[WO 2012/088116, WO 2010/148089, WO 2012/167744, WO 2913/164483, WO 2014/096145, WO 2014/096150 및 WO 2014/096149]을 참조한다). 그러나, 이들 펩타이드의 대부분은 짧은 말단 제거 반감기($T_{1/2}$)를 갖는다.

발명의 내용

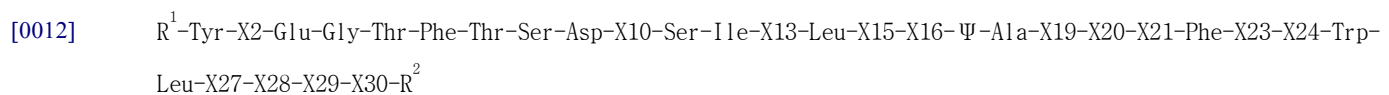
[0007] **본 발명의 요약**

[0008] 광의적으로, 본 발명은, 야생형 GIP와 비교하여 1개 이상의 치환을 포함하고, 예를 들면, 시험관내 효능 검정으로 평가시 변경된, 바람직하게는 증가된 GLP-1 활성 및 마우스에서의 생체내 연구로 평가시 변경된, 바람직하게는 증가된 말단 제거 반감기($T_{1/2}$)의 특성을 가질 수 있는, 아실화되고 절단된(truncated) GIP 유사체에 관한 것이다.

[0009] 본 발명에서, GIP-GLP1 이원 작용 수용체 효능제는 개선된 혈당 제어 및 향상된 체중 감량을 제공하므로, 상기 이원 효능제는 현존하고 시판되는 GLP-1 유사체보다 우수하다는 것이 동물에서 밝혀져 왔다. 따라서, 본원에 개시되는 GIP-GLP1 이원 효능제(또한 GIP 유사체로서도 나타냄)는 2형 진성 당뇨병, 비만 및 관련 장애에 대한 치료제로서 사용될 수 있다.

[0010] 본 발명은 하기 일반 화학식 I를 갖는 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:

[0011] [화학식 I]



[0013] 상기 화학식 I에서,

- [0043] 또한, 본 발명은 하기 일반 화학식 Ib를 갖는 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:
- [0044] [화학식 Ib]
- [0045] R^1 -Tyr-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X10-Ser-Ile-X13-Leu-X15-X16- Ψ -Ala-X19-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29-X30- R^2
- [0046] 상기 화학식 Ib에서,
- [0047] R^1 은 H, C₁₋₄ 알킬, 아세틸, 포르밀, 벤조일, 트리플루오로아세틸 또는 pGlu이고;
- [0048] X2는 Aib 및 D-Ala로부터 선택되고;
- [0049] X10은 Tyr 및 Leu으로부터 선택되고;
- [0050] X13은 Ala, Tyr 및 Aib으로부터 선택되고;
- [0051] X15는 Asp 및 Glu으로부터 선택되고;
- [0052] X16은 Glu 및 Lys으로부터 선택되고;
- [0053] X19는 Gln 및 Ala으로부터 선택되고;
- [0054] X20은 Lys 및 Arg으로부터 선택되고;
- [0055] X21은 Ala 및 Glu으로부터 선택되고;
- [0056] X23은 Val 및 Ile으로부터 선택되고;
- [0057] X24는 Asn 및 Glu으로부터 선택되고;
- [0058] X27은 Leu, Glu 및 Val으로부터 선택되고;
- [0059] X28은 Ala, Ser 및 Arg으로부터 선택되고;
- [0060] X29는 Aib, Ala, Glu 및 Gln으로부터 선택되고;
- [0061] X30은 Lys, Gly 및 Y1로부터 선택되거나 부재하고;
- [0062] Y1(존재하는 경우)은 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Lys-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser, Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser 및 Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser으로부터 선택되고;
- [0063] Ψ 은, 화학식 -Z¹ 또는 -Z²-Z¹을 갖는 치환체에 측쇄가 접합된 Lys, Arg, Orn 또는 Cys의 잔기이고; 여기서:
- [0064] -Z¹은 쇠의 한 말단에의 극성 그룹 및 상기 극성 그룹으로부터 먼 쇠의 말단의 -X-인 Ψ 또는 Z²로의 연결부를 갖는 지방산 쇠이고,
- [0065] 여기서, 상기 극성 그룹은 카르복실산 또는 카르복실산 생물학적 동배체, 포스폰산 또는 설펜산 그룹을 포함하고;
- [0066] -X-는 결합, -CO-, -SO- 또는 -SO₂-이고;
- [0067] -Z²-(존재하는 경우)는 Z¹을 Ψ 에 연결하는 하기 화학식의 스페이서이고;
- [0068]
$$\vdots \left[\text{Y-V-X} \right]_n \vdots$$
- [0069] 상기 화학식에서:
- [0070] 각각의 Y는 독립적으로 -NH-, -NR-, -S 또는 -O이고, 여기서, R은 보호 그룹인 알킬이거나 스페이서 Z²의 다른 부

- [0098] 각각의 Y는 독립적으로 -NH, -NR, -S 또는 -O이고, 여기서, R은 보호 그룹인 알킬이거나 스페이서 Z²의 다른 부분에 링크를 형성하고;
- [0099] 각각의 X는 독립적으로 결합, CO-, SO- 또는 SO₂-이고;
- [0100] 단, Y가 -S인 경우, 이에 결합되는 X는 결합이고;
- [0101] 각각의 V는 독립적으로 Y와 X를 링크하는 2가의 유기적 모이어티이고;
- [0102] n은 1 내지 10이고;
- [0103] R²는 -NH₂ 또는 -OH이다.
- [0104] 의심을 회피하기 위해, 본 발명의 모든 양상에서, 변이성(variability)을 허용하는 것으로 명백하게 언급되어 있지 않은 이들 위치는 고정되어 있고, 언급된 잔기만을 포함할 수 있다.
- [0105] 1 내지 29의 가변적 위치에 존재할 수 있는 잔기들의 조합으로는 하기가 포함된다:
- [0106] Gln19, Arg20, Ala21;
- [0107] Aib2, Gln19, Arg20, Ala21;
- [0108] Asp15, Gln19, Arg20, Ala21;
- [0109] Aib2, Ala13, Gln19, Arg20, Ala21;
- [0110] Lys16, Gln19, Arg20, Ala21;
- [0111] Aib2, Ala13, Asp15, Gln19, Arg20, Ala21;
- [0112] Aib2, Asp15, Gln19, Arg20, Ala21;
- [0113] Aib2, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21;
- [0114] Aib2, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21;
- [0115] Leu27, Ala28, Gln29;
- [0116] Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0117] Gln19, Arg20, Ala21; Leu27, Ala28, Gln29;
- [0118] Gln19, Arg20, Ala21; Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0119] Asp15, Gln19, Arg20, Ala21;
- [0120] Glu15, Gln19, Arg20, Ala21;
- [0121] Aib2, Glu15, Gln19, Arg20, Ala21;
- [0122] Aib2, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21;
- [0123] Glu15, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0124] Glu15, Gln19, Arg20, Ala21; Leu27, Ala28, Gln29;
- [0125] Glu15, Gln19, Arg20, Ala21, Glu24;
- [0126] Aib2, Glu15, Gln19, Arg20, Ala21, Glu24;
- [0127] Aib2, Ala13, Asp15, Gln19, Arg20, Ala21, Glu24;
- [0128] Aib2, Ala13, Asp15, Gln19, Arg20, Ile23, Glu24;
- [0129] Aib2, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Glu24;
- [0130] Aib2, Ala13, Gln19, Arg20, Ala21, Glu24;

- [0131] Asp15, Ile23, Gln29
- [0132] Glu15, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0133] Glu15, Gln19, Arg20, Ala21; Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0134] Ala19, Lys20, Glu21;
- [0135] Ala13, Ala19, Lys20, Glu21;
- [0136] Ala19, Lys20, Glu21, Ser28;
- [0137] Ala19, Lys20, Glu21, Ala29;
- [0138] Ala19, Lys20, Glu21, Ser28, Ala29;
- [0139] Glu15, Ala19, Lys20, Glu21;
- [0140] Ala13, Asp15, Ala19, Lys20, Glu21;
- [0141] Glu15, Ala19, Lys20, Glu21, Ser28;
- [0142] Glu15, Ala19, Lys20, Glu21, Ala29;
- [0143] Ala13, Asp15, Ala19, Lys20, Glu21, Ala29;
- [0144] Glu15, Ala19, Lys20, Glu21, Ser28, Ala29;
- [0145] Glu16, Ala19, Lys20, Glu21;
- [0146] Ala13, Asp15, Glu24, Gln29
- [0147] Glu16, Ala19, Lys20, Glu21, Ser28;
- [0148] Glu16, Ala19, Lys20, Glu21, Ala29;
- [0149] Glu16, Ala19, Lys20, Glu21, Ser28, Ala29;
- [0150] Ala13, Asp15, Ile23;
- [0151] Glu27, Ser28, Ala29;
- [0152] Glu16, Glu27, Ser28, Ala29;
- [0153] Ala19, Lys20, Glu21, Glu27, Ser28, Ala29;
- [0154] Glu16, Ala19, Lys20, Glu21, Glu27, Ser28, Ala29;
- [0155] Val27, Aib29;
- [0156] Asn24, Val27, Aib29;
- [0157] Asn24, Aib29;
- [0158] Glu15, Glu27;
- [0159] Glu15, Glu24; 및
- [0160] Leu10, 또는 Leu10과의 조합으로의 상기 중 임의의 하나.
- [0161] 몇몇의 실시형태에서, 상기 GIP 유사체의 위치 1 내지 29는 하기 서열:
- [0162] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKKAQRAFVEWLLAQ
- [0163] 와 비교하여 (화학식 I의 제약조건(constraints) 내에서) 최대 8개의 변화, 예를 들면, 상기 서열과 비교하여 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 변화를 갖는다.
- [0164] 상기 GIP 유사체의 위치 1 내지 29가 상기 서열과 비교하여 6개 이상의 변화를 갖는 경우, 이들 유사체는 Ala19, Lys20 및 Glu21의 전부를 보유할 수 있다. 또한, 이들 유사체는 Ser28 및 Ala29 중 하나 또는 둘 다를

보유할 수 있다.

- [0165] 상기 유사체가 Ala19, Lys20 및 Glu21을 보유하지 않는 경우, 위치 1 내지 29는 상기 서열과 비교하여 4개 이하의 변화를 갖는다.
- [0166] 다른 실시형태에서, 상기 GIP 유사체의 위치 1 내지 29는 하기 서열:
- [0167] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKKAKEFVEWLLSA 또는
- [0168] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDEKAAKEFIEWLESA
- [0169] 와 비교하여 (화학식 I의 제약조건 내에서) 최대 6개의 변화, 예를 들면, 상기 서열과 비교하여 최대 1, 2, 3, 4 또는 5개의 변화를 갖는다.
- [0170] 이러한 유사체는 Ala19, Lys20 및 Glu21 중 1개, 2개 또는 전부를 보유하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0171] 이들 유사체는 하기 중 하나 이상을 추가로 보유할 수 있다:
- [0172] Glu15 및/또는 Glu16;
- [0173] Ser28 및/또는 Ala29;
- [0174] Val27 및/또는 Aib29;
- [0175] Asn24, Val27 및/또는 Aib29;
- [0176] Asn24 및/또는 Aib29;
- [0177] Glu15 및/또는 Glu27;
- [0178] Ala13, Glu15 및/또는 Glu16;
- [0179] Ala13, Ser28 및/또는 Ala29;
- [0180] Ala13, Val27 및/또는 Aib29;
- [0181] Ala13, Asn24, Val27 및/또는 Aib29;
- [0182] Ala13, Asn24 및/또는 Aib29;
- [0183] Ala13, Glu15 및/또는 Glu27;
- [0184] Asp15 및/또는 Glu16;
- [0185] Asp15, Ser28 및/또는 Ala29;
- [0186] Asp15, Val27 및/또는 Aib29;
- [0187] Asp15, Asn24, Val27 및/또는 Aib29;
- [0188] Asp15, Asn24, 및/또는 Aib29;
- [0189] Asp15, 및/또는 Glu27;
- [0190] Glu15 또는 Glu16 및/또는 Ile23;
- [0191] Ile23, Ser28 및/또는 Ala29;
- [0192] Ile23, Val27 및/또는 Aib29;
- [0193] Ile23, Asn24, Val27 및/또는 Aib29;
- [0194] Ile23, Asn24 및/또는 Aib29;
- [0195] Glu15, Ile23 및/또는 Glu27;
- [0196] Aib2 및/또는 Ala13;
- [0197] Aib2 및/또는 Tyr13;

- [0198] Asp15 및/또는 Glu16;
- [0199] Ile23 및/또는 Glu24;
- [0200] DAla, Ser28 및/또는 Ala29;
- [0201] Asn24 및/또는 Arg20;
- [0202] Asn24 및/또는 Ala29.
- [0203] 1 내지 29의 가변적 위치에 존재할 수 있는 구체적 잔기들의 조합으로는 하기가 포함된다:
- [0204] Aib2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0205] D-Ala2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0206] Aib2, Tyr10, Tyr13, Glu15, Lys16, Ala19, Lys20, Glu21, Val23, Glu24, Leu27, Ser28, Ala29;
- [0207] Aib2, Tyr10, Aib13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0208] Aib2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Asn24, Leu27, Ala28, Aib29;
- [0209] Aib2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Glu16, Ala19, Lys20, Glu21, Ile23, Glu24, Glu27, Ser28, Ala29;
- [0210] Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Asn24, Val27, Ala28, Aib29;
- [0211] Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0212] Aib2, Leu10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0213] Aib2, Tyr10, Tyr13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Arg28, Ala29;
- [0214] Aib2, Leu10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Asn24, Val27, Ala28, Aib29;
- [0215] Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Val27, Ala28, Aib29;
- [0216] Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29;
- [0217] Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29;
- [0218] Aib2, Leu10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29;
- [0219] Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0220] D-Ala2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0221] Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Ala19, Lys20, Glu21, Val23, Glu24, Leu27, Ser28, Ala29;
- [0222] Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0223] Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Asn24, Leu27, Ala28, Aib29;
- [0224] Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Glu16, Ala19, Lys20, Glu21, Ile23, Glu24, Glu27, Ser28, Ala29;
- [0225] Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Val23, Glu24, Leu27, Arg28, Ala29;
- [0226] Aib2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0227] D-Ala2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0228] Aib2, Tyr10, Tyr13, Glu15, Lys16, Ala19, Lys20, Glu21, Ile23, Glu24, Leu27, Ser28, Ala29;
- [0229] Aib2, Tyr10, Aib13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0230] Aib2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Asn24, Leu27, Ala28, Aib29;
- [0231] Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Asn24, Val27, Ala28, Aib29;
- [0232] Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
- [0233] Aib2, Leu10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;

- [0234] Aib2, Tyr10, Tyr13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Leu27, Arg28, Ala29;
- [0235] Aib2, Leu10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Asn24, Val27, Ala28, Aib29;
- [0236] Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Val27, Ala28, Aib29;
- [0237] Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29;
- [0238] Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21, Ile23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29;
- [0239] Aib2, Leu10, Ala13, Glu15, Lys16, Gln19, Arg 20, Ala21, Ile23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29.
- [0240] 화학식 I의 잔기 1 내지 29는 하기 서열을 가질 수 있다:
- [0241] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- [0242] Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- [0243] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK Ψ AAKEFVEWLLSA;
- [0244] Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- [0245] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVNWLLA-Aib;
- [0246] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE Ψ AAKEFIEWLESA;
- [0247] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVNWLVA-Aib;
- [0248] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- [0249] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- [0250] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK Ψ AQRAFVEWLLRA;
- [0251] Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK Ψ AQRAFVNWLVA-Aib;
- [0252] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLVA-Aib;
- [0253] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLEAQ;
- [0254] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLEAQ;
- [0255] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- [0256] Y-DA1a-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- [0257] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- [0258] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- [0259] Y-DA1a-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- [0260] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAAP;
- [0261] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AAKEFVEWLLSA;
- [0262] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- [0263] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKAFVEWLLAA;
- [0264] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE Ψ AQRAFVEWLLAA;
- [0265] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQREFVEWLLAQ;
- [0266] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQREFVEWLLAQ;
- [0267] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKEFVEWLLAQ;
- [0268] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKEFVEWLLAA;
- [0269] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFIEWLLAQ-;

- [0270] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQ;
- [0271] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKEFVEWLLAA.
- [0272] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVEWLLAE; 또는
- [0273] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAE.
- [0274] 화학식 I의 잔기 1 내지 29는 하기 서열을 가질 수 있다:
- [0275] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0276] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0277] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0278] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0279] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0280] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0281] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0282] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0283] Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0284] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSA;
- [0285] Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0286] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLLA-Aib;
- [0287] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFIEWLESA;
- [0288] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib;
- [0289] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib;
- [0290] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0291] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0292] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA;
- [0293] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib;
- [0294] Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib;
- [0295] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLVA-Aib;
- [0296] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ;
- [0297] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ;
- [0298] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ;
- [0299] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0300] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ; or
- [0301] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ.
- [0302] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0303] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA;
- [0304] Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0305] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;

- [0306] Y-DA1a-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0307] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0308] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0309] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0310] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0311] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQQ;
- [0312] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0313] Y-DA1a-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0314] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAA;
- [0315] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSA;
- [0316] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0317] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAA;
- [0318] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKAFVEWLLAA;
- [0319] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQ;
- [0320] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQ;
- [0321] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQ;
- [0322] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAA;
- [0323] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQ;
- [0324] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
- [0325] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ; 또
는
- [0326] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAA.
- [0327] 화학식 I의 펩타이드 백본(backbone)은 하기 서열을 가질 수 있다:
- [0328] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0329] Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0330] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK Ψ AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS;
- [0331] Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0332] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVNWLLA-Aib-K;
- [0333] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE Ψ AAKEFIEWLESA;
- [0334] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS;
- [0335] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQK;
- [0336] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQK;
- [0337] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK Ψ AQRAFVEWLLRA;
- [0338] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVNWLVA-Aib-K;
- [0339] Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK Ψ AQRAFVNWLVA-Aib-K;
- [0340] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLVA-Aib-K;

- [0341] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLEA QGPSSGAPPPS;
- [0342] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLEAQK;
- [0343] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLEAQK;
- [0344] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0345] Y-DA1a-EGTFTSDYSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0346] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS;
- [0347] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS;
- [0348] Y-DA1a-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS;
- [0349] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAAPSSGAPPPS;
- [0350] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS;
- [0351] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0352] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0353] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE Ψ AQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
- [0354] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKAFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
- [0355] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0356] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0357] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0358] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
- [0359] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0360] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPP;
- [0361] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0362] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
- [0363] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK Ψ AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0364] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK Ψ AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS;
- [0365] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS; 또는
- [0366] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK Ψ AQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS.
- [0367] 화학식 I의 펩타이드 백본은 하기 서열을 가질 수 있다:
- [0368] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소G1u-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0369] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-isoG1u-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0370] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소G1u)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS
- [0371] HY-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소G1u-GSGGG)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0372] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0373] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소G1u-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0374] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0375] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-isoG1u-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0376] Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소G1u-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;

- [0377] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS;
- [0378] Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0379] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLLA-Aib-K;
- [0380] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFIEWLESA;
- [0381] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS;
- [0382] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K[19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS;
- [0383] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQK;
- [0384] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQK;
- [0385] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLRA;
- [0386] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K;
- [0387] Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K;
- [0388] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLVVA-Aib-K;
- [0389] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLEAQGPSSGAPPPS;
- [0390] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLEAQK;
- [0391] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K[19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQK;
- [0392] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K[19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLEAQK;
- [0393] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLEAQGPSSGAPPPS;Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQK;
- [0394] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLRA;Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0395] Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0396] Y-DA1a-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0397] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQKPSGAPPPS;
- [0398] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0399] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu)-AQRAFVWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0400] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0401] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLEAQK
- [0402] Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQGPSSGAPPPS
- [0403] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQKPSGAPPPS;
- [0404] Y-DA1a-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQKPSGAPPPS;
- [0405] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAAPSSGAPPPS;
- [0406] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS;
- [0407] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0408] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0409] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVWLLAAGPSSGAPPPS;
- [0410] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKAFVWLLAAGPSSGAPPPS;

- [0411] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0412] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0413] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0414] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
- [0415] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0416] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0417] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
- [0418] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
- [0419] Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS;
- [0420] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS; 또는
- [0421] Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS.
- [0422] 화학식 I의 펩타이드 백본은 하기 서열을 가질 수 있다:
- [0423] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0424] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0425] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0426] H-H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0427] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂
- [0428] H-H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0429] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0430] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0431] H-Y-DAIa-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0432] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0433] H-Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0434] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLLA-Aib-K-NH₂;
- [0435] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFIEWLESA-NH₂;
- [0436] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS-NH₂;
- [0437] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS-NH₂;
- [0438] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH₂;
- [0439] H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH₂;
- [0440] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA-NH₂;

- [0441] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVLA-Aib-K-NH₂;
- [0442] H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVLA-Aib-K-NH₂;
- [0443] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLVA-Aib-K-NH₂;
- [0444] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQQPSSGAPPPS-NH₂;
- [0445] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQQ-NH₂;
- [0446] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH₂;
- [0447] H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH₂;
- [0448] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQQPSSGAPPPS-NH₂;
- [0449] H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH₂;
- [0450] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA-NH₂;
- [0451] H-Y-DA1a-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0452] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0453] H-Y-DA1a-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0454] H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS-NH₂;
- [0455] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0456] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0457] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0458] H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQQ-NH₂;
- [0459] H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0460] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS-NH₂;
- [0461] H-Y-DA1a-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS-NH₂;
- [0462] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAPSSGAPPPS-NH₂;
- [0463] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0464] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0465] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0466] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0467] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKAFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0468] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0469] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0470] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;

- [0471] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0472] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0473] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0474] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0475] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0476] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS-NH₂;
- [0477] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS-NH₂; 또는
- [0478] H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS-NH₂.
- [0479] Y1 그룹의 몇몇은 존재하는 경우 생체내에서, 예를 들면, 혈청에서 증가된 안정성을 제공할 수 있고, 따라서, GIP 유사체의 반감기에 기여할 수 있다. 이론에 얽매이지 않으면서, 이들 그룹은 분자의 3차원 입체배좌 (conformation)를 안정화시키고/시키거나 단백질용해성 분해에 대한 내성을 제공할 수 있는 것으로 생각된다.
- [0480] 예를 들면, Y1 서열 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser, Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser 및 Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser은 엑센딘(Exendin)-4 분자의 C-말단부와 상동성을 갖고, 유의한 수준의 GLP-1 효능제 활성을 부수적으로 제공하지 않으면서 분자의 안정성에 기여하는 것으로 밝혀진다.
- [0481] 본 발명은 본원에 기술되는 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 담체, 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다. 상기 GIP 유사체는 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 산 부가염일 수 있다.
- [0482] 상기 약제학적 조성물은 주사 또는 주입에 의한 투여에 적합한 액체로서 제형화되거나, 상기 GIP 유사체의 서방출을 야기하도록 제형화된다.
- [0483] 본 발명은 본원에 기술되는 GIP 유사체를 포함하는 치료학적 키트 및 본원에 기술되는 GIP 유사체를 포함하는 디바이스(device)를 추가로 제공한다.
- [0484] 본 발명은 의학적 치료 방법에서 사용하기 위한, 예를 들면, 대사 장애의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한, 본원에 기술되는 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 추가로 제공한다.
- [0485] 본 발명은 대사 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조시의 본원에 기술되는 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0486] 본 발명은 대상체에게 본원에서 기술되는 GIP 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하는, 대상체에서의 대사 장애의 예방 및/또는 치료의 방법을 추가로 제공한다.
- [0487] 상기 대사 장애는 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애 또는 비만 또는 비만 관련 장애일 수 있다. 비만과 당뇨병 사이의 관련은 익히 공지되어 있고, 따라서 이들 병태는 반드시 별개이거나 상호 배타적인 것은 아니다.
- [0488] 당뇨병 관련 장애로는 인슐린 내성, 포도당 불내성, 증가된 공복 혈당, 전-당뇨병, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신성 당뇨병 고혈압, 이상지질혈증 및 이들의 조합이 포함된다.
- [0489] 당뇨병 관련 장애로는 또한 죽상 동맥경화증, 동맥경화증, 관상 심장 질환, 말초 동맥 질환, 및 뇌졸중이 포함되거나; 죽종형성 이상지질혈증, 혈액 지방 장애, 상승된 혈압, 고혈압, 전혈전성(prothrombotic) 상태, 골 관련 장애 및 전염증성(proinflammatory) 상태와 관련되어 있는 병태가 포함된다.
- [0490] 골 관련 장애로는 이에 한정되는 것은 아니지만, 골다공증, 및 증가된 골절 위험이 포함된다.
- [0491] 상기 혈액 지방 장애는 고 트리글리세라이드, 저 HDL 콜레스테롤, 고 LDL 콜레스테롤, 및 동맥벽 내의 플라크 증강 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0492] 상기 전혈전성 상태는 혈액 중의 고 피브리노겐 수준 또는 혈액 중의 고 플라스미노겐 활성화제 저해제-1 수준 으로부터 선택될 수 있다.

[0493] 상기 전염증성 상태는 혈액 중의 상승된 C-반응성 단백질 수준일 수 있다.

[0494] 비만 관련 장애로는 비만 연관된 염증, 비만 연관된 담낭 질환 및 비만 유도된 수면 무호흡이 포함되거나, 죽종 형성 이상지질혈증, 혈액 지방 장애, 상승된 혈압, 고혈압, 전혈전성 상태, 및 전염증성 상태, 또는 이들의 조합 으로부터 선택되는 병태와 관련되어 있을 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0495] **도 1:** 5-시간 절식된 당뇨병 db/db 마우스에서의 IPGTT시 혈당 곡선 수준(도 1a, 도 1b) 및 혈당 곡선 아래 면 적(AUC)(도 1c). 마우스에게, 포도당을 i.p. 주사(t=0)하기 22시간 전에 비히클 또는 GIP-GLP-1 이원 작용성 수용체 효능제(0.5 및 5nmol/kg)를 s.c. 주사하였다. 포도당을 i.p. 주사하기 4시간 전에 GLP-1 유사체 리라글 루타이드(10nmol/kg)를 s.c. 투여하였다. 데이터는 평균 ± SEM이고; n은 8이다.

도 2: 18-일의 연구 기간 동안 DIO 마우스에서의 상대적 체중 변화(델타 Δ = 각각의 연구일에서의 체중 - 0일 째 체중)(도 2a) 및 절대적 체중 변화(델타 Δ = 18일째의 체중 - 0일째 체중)(도 2b). 동물들은 3일마다 1회 비히클 또는 GIP-GLP-1 이원 작용성 수용체 효능제(3nmol/kg)의 s.c. 주사로 치료하였다. 데이터는 평균 ± SEM; n은 7 내지 9이다.

도 3: DIO 마우스에서의 누적된 음식 섭취. 동물들은 3일마다 1회 비히클 또는 GIP-GLP-1 이원 작용성 수용체 효능제(3nmol/kg)의 s.c. 주사로 치료하였다. 데이터는 평균 ± SEM; n은 4 내지 5이다.

도 4: 12일째에 5-시간 절식된 DIO 마우스에서의 OGTT 동안의 혈당 수준(도 4a) 및 혈당 곡선 아래 면적(AUC) (도 4b). 포도당 위관 영양법(oral gavage)(t=0) 5시간 전에 마우스에게 비히클 또는 시험 물질(3nmol/kg)을 주사하였다. 데이터는 평균 ± SEM이고; n은 7 내지 9이다.

도 5: 18일째에 5-시간 절식된 DIO 마우스에서의 혈당. 혈액 샘플링하기 5시간 전에 마우스에게 비히클 또는 GIP-GLP-1 이원 작용성 수용체 효능제(3nmol/kg)를 주사하였다. 데이터는 평균 ± SEM이고; n은 7 내지 9이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0496] 본원에 달리 정의하지 않는 한, 본 출원에서 사용된 과학적 및 기술적 용어들은 당해 분야의 숙련가들이 통상적 으로 이해하는 의미를 가질 것이다. 일반적으로, 본원에 기술된 화학, 분자 생물학, 세포 및 암 생물학, 면역 학, 미생물학, 약학, 및 단백질 및 핵산 화학과 관련하여 사용된 명명법, 및 이들의 기술은 당해 분야에서 익히 공지되어 있고 일반적으로 사용된다.

[0497] 정의

[0498] 달리 정의하지 않는 한, 하기의 정의들은 상기 기술된 설명에서 사용되는 구체적인 용어에 대해 제공된다.

[0499] 본 명세서에 전체에서, 용어 "포함하다(comprise)" 또는 "포함한다(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)" 과 같은 변형은 기술된 정수(또는 구성성분) 또는 정수(또는 구성성분)의 그룹을 포함하지만, 임의의 다른 정수 (또는 구성성분) 또는 정수(또는 구성성분)의 그룹을 배제시키는 것은 아님을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

[0500] 단수형("a", "an", 및 "the")은, 내용이 달리 명확하게 기술되지 않는 한 복수를 포함한다.

[0501] 용어 "포함하는"은 "포함하지만 이에 한정되는 것은 아님"을 의미하는 것으로 사용된다. "포함하는" 및 "포함 하지만 이에 한정되는 것은 아님"은 상호교환적으로 사용된다.

[0502] 용어 "환자", "대상체", 및 "개체"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, 사람 또는 비-사람 동물을 말한다. 이들 용어로는 사람, 영장류, 가축 동물(예를 들면, 소, 돼지), 반려 동물(예를 들면, 개, 고양이) 및 설치류(예를 들면, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물이 포함된다.

[0503] 본 발명의 맥락에서 용어 "용매화물"은 용질(이 경우, 본 발명에 따른 펩타이드 접합체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)과 용매 사이에 형성된 규정된 입체화학의 복합체를 말한다. 이와 관련된 용매는, 예를 들면, 물, 에탄올 또는 다른 약제학적으로 허용되는, 전형적으로는 소-분자 유기 중, 예를 들면, 아세트산 또는 락트산일 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다. 문제의 용매가 물인 경우, 이러한 용매화물은 일반적으로 수화물로서

언급된다.

[0504] 본 발명의 내용에서 사용된 용어 "GIL-GLP-1 이원 수용체 효능제"는 GIP 수용체 및 GLP-1 수용체 둘 다를 활성화시키는 물질(리간드)을 말한다.

[0505] 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 청구범위 전체에서 천연의(또는 "단백질원성") 아미노산에 대한 종래의 1-문자 및 3-문자 암호가 사용되고, 또한, Aib(α -아미노이소부티르산), Orn(오르니틴) 및 D-Ala(D-알라닌)과 같은 다른 (비-천연 또는 "비-단백질원성") α -아미노산에 대한 일반적으로 허용되는 3 문자 암호도 사용된다. 본 발명의 펩타이드 내의 모든 아미노산 잔기는 명확하게 언급된 경우를 제외하고는 바람직하게는 L-입체배치이다.

[0506] 본원에 개시된 서열 중에는 서열의 아미노 말단(N-말단)에 "H-" 모이어티, 및 서열의 카복시 말단(C-말단)에 "-OH" 모이어티 또는 "-NH₂" 모이어티를 포함하는 서열이 존재한다. 이러한 경우, 및 달리 나타내지 않는 경우, 문제의 서열의 N-말단에서 "H-" 모이어티는 N-말단에서의 유리 1차 또는 2차 아미노 그룹의 존재에 상응하는 수소 원자(즉, R¹ = H)를 나타내고, 한편, 서열의 C-말단에서의 "-OH" 또는 "-NH₂" 모이어티(즉, R² = OH 또는 NH₂)는 각각 C-말단에서의 카르복시(COOH) 그룹 또는 아미도(CONH₂) 그룹을 나타낸다.

[0507] 피로글루탐산(pGlu: (S)-(-)-2-피롤리돈-5-카르복실산), C1-4 알킬, 아세틸, 포르밀, 벤조일 및 트리플루오로아세틸을 포함하는 다른 R¹ 그룹이 N-말단에 있을 수 있다.

[0508] 수용체 효능제 활성

[0509] 상기 언급된 바와 같이, 본원에 기술되는 화합물은 GIP-GLP 1 이원 수용체 효능제이다. 즉, 말하자면 이들은 GIP 수용체 및 GLP-1 수용체 둘 다에 효능제 활성을 갖는다.

[0510] 본 발명의 내용에서 사용되는 용어 "효능제"는 특정 수용체에 결합하고 당해 수용체에 의해 신호전달을 활성화할 수 있는 물질(리간드)을 말한다. 따라서, GIP 수용체 효능제는 GIP 수용체(GIP-R로 명명함)에 결합하고 이 수용체에 의해, 예를 들면, cAMP의 생성 또는 Ca²⁺ 방출의 유도에 의해 신호전달을 활성화할 수 있다. 따라서, GIP 수용체에서의 효능제 활성은 GIP 수용체 신호전달을 평가함으로써 측정할 수 있고, 이는 예를 들면, cAMP 생산 또는 Ca²⁺ 방출을 통해 측정할 수 있다.

[0511] 사람 GIP 수용체를 암호화하는 cDNA 서열은 GenBank 수탁번호 BC101673(GI:75516688)을 갖는다. 암호화된 아미노산 서열(신호 펩타이드 포함)은 하기와 같다:

[0512] 1 MTTSPILQLL LRLSLCGLLL QRAETGSKGQ TAGELYQRWE RYRRECQETL AAAEPPSGLA
 61 CNGSFDMYVC WDYAAPNATA RASCPWYLPW HHHVAAGFVL RQCGSDGQWG LWRDHTQCEN
 121 PEKNEAFLDQ RLILERLQVM YTVGYSLSLA TLLLALLIIS LFRRLHCTRN YIHINLFTSF
 181 MLRAAAILSR DRLLPRPGPY LGDQALALWN QALAACRTAQ IVTQYCVGAN YTWLLVEGVY
 241 LHSLLVLVGG SEEGHFRYYL LLGWGAPALF VIPWVIVRYL YENTQCWERN EVKAIWIIIR
 301 TPILMTILIN FLIFIRILGI LLSKLRTRQM RCRDYRLRIA RSTLTLVPLL GVHEVVFAPV
 361 TEEQARGALR FAKLGFEIFL SSFQGFVSV LYCFINKEVQ SEIRRGWHHC RLRRSLGEEQ
 421 RQLPERAFRA LPSGSGPGEV PTSRGLSSGT LPGPGNEASR ELESYC

[0513] (GenBank AAI01674.1 GI:75516689). 이는 GIP 신호전달을 측정하기 위한 임의의 검정에서 사용될 수 있다.

[0515] 유사하게, 당해 화합물은 GLP-1 수용체(GLP-1-R)에서 효능제 활성을 갖고, 즉, 이들은 GLP-1 수용체에 결합하고 이 수용체에 의해, 예를 들면, cAMP의 생성 또는 Ca²⁺ 방출의 유도에 의해 신호전달을 활성화할 수 있다. 따라서, GLP-1 수용체에서의 효능제 활성은 GLP-1 수용체 신호전달을 평가함으로써 측정할 수 있고, 이는 예를 들면, cAMP 생산 또는 Ca²⁺ 방출을 통해 측정할 수 있다.

[0516] GLP-1 수용체는 최초 수탁 번호 P43220을 갖는 사람 글루카곤-유사 펩타이드 1 수용체(GLP-1R)의 서열을 가질 수 있다. 전구체 단백질(신호 펩타이드 포함)은 최초 수탁 번호 NP_002053.3; GI:166795283을 갖고 하기 서열을 갖는다:

1 MAGAPGPLRL ALLLLGMVGR AGPRPQGATV SLWETVQKWR EYRRQCQRSL TEDPPPATDL
 61 FCNRTFDEYA CWPDGEPSF VNVSCPWYLP WASSVPQGHV YRFCTAEGWL LQKDNSSLPW
 121 RDLSECEESK RGERSSPEEQ LLFLYIIYTV GYALSFSALV IASAILLGFR HLHCTRNYIH
 181 LNLFASFILR ALSVFIKDAK LKWMYSTAAQ QHQWDGLLSY QDLSLSCRLVF LLMQYCVAAAN
 241 YYWLLVEGVY LYTLAFLSVL SEQWIFRLYV SIGWGVPLLF VVPWGIKYL YEDEGCWTRN
 301 SNMNYWLIIR LPILFAIGVN FLIFVRVICI VVSKLKANLM CKTDIKCRLA KSTLTLIPLL
 361 GTHEVIFAFV MDEHARCTLR FIKLFTLSF TSFQGLMVAI LYCFVNNEVQ LEFRKSWERW
 421 RLEHLHIQRD SSMKPLKCPST SSLSSGATAG SSMYTATCQA SCS.

[0517]

이는 GIP 신호전달을 측정하기 위한 임의의 검정에서 사용될 수 있다.

[0518]

본 발명의 화합물은 특히 당뇨병 및 비만과 같은 대사 질환의 치료시 적어도 하나의 GIP 및 하나의 GLP-1 생물학적 활성을 갖는다. 이는 실시예에서 기술되는 바와 같이, 예를 들면, 생체내 검정으로 평가될 수 있으며, 여기서, 혈당 수준 또는 다른 생물학적 활성은 시험 동물이 치료되거나 GIP 유사체에 노출된 후에 측정된다. 특히, 본 발명의 화합물은 당뇨병 대상체에게 투여되는 경우 혈당 조절을 개선시킬 수 있다. 추가로 또는 대안으로, 이들은 과체중 또는 비만 대상체에게 투여되는 경우 체중을 감소시킬 수 있다. 각각의 경우에, 당해 효과는 비슷한 투약 용법에 따라 제공된 경우 비슷한 대상체에서 야생형 사람 GIP 또는 GLP-1의 동등한 양(질량, 또는 몰비에 의해)으로 수득된 것보다 우수할 수 있다.

[0519]

시험관내 검정시 활성은 또한 화합물의 활성의 척도로서 사용될 수 있다. 전형적으로 당해 화합물은 GLP-1 및 GIP 수용체(각각 GLP-1-R 및 GIP-R로 명명함) 둘 다에서 활성을 갖는다. EC₅₀ 값은 제공된 수용체에서 효능제 효력의 수적 척도로서 사용될 수 있다. EC₅₀ 값은 특정 검정에서 화합물의 최대 활성의 절반을 달성하는데 요구되는 화합물의 농도의 척도이다. 따라서, 예를 들면, 특정 검정에서 천연의 GIP의 EC₅₀[GLP-1R]보다 낮은 EC₅₀[GLP-1R]을 갖는 화합물은 GIP보다 GLP-1R에서 보다 높은 효력을 갖는 것으로 간주될 수 있다. 본 발명의 일부 실시형태에서, EC₅₀ GLP-1-R 및/또는 EC₅₀ GIP-R은 예를 들면, 실시예 2에 기술된 검정을 사용하여 평가하는 경우, 1.0nM 미만, 0.9nM 미만, 0.8nM 미만, 0.7nM 미만, 0.6nM 미만, 0.5nM 미만, 0.4nM 미만, 0.3nM 미만, 0.2nM 미만, 0.1nM 미만, 0.09nM 미만, 0.08nM 미만, 0.07nM 미만, 0.06nM 미만, 0.05nM 미만, 0.04nM 미만, 0.03nM 미만, 0.02nM 미만, 0.01nM 미만, 0.009nM 미만, 0.008nM 미만, 0.007nM 미만, 0.006nM 미만, 0.005nM 미만 또는 0.004nM 미만이다. 임의의 제공된 검정에서, 제공된 검정에서 화합물의 EC₅₀ 값은 사람 GIP의 EC₅₀에 대해 평가할 수 있다. 따라서, 사람 GIP 수용체에서 시험 화합물의 EC₅₀ 값 대 야생형 사람 GIP의 EC₅₀ 값의 비(EC₅₀[시험 화합물] / EC₅₀[GIP])는 10 미만, 5 미만, 1 미만, 0.1 미만, 0.05 미만 또는 0.01 미만일 수 있다. GLP-1 수용체에서 시험 화합물의 EC₅₀ 값 대 야생형 사람 GIP의 EC₅₀ 값의 비(EC₅₀[시험 화합물] / EC₅₀[GIP])는 10 미만, 5 미만, 1 미만, 0.1 미만, 0.05 또는 0.01 미만일 수 있다. 시험 화합물 및 사람 GIP에 대한 2개의 수용체에서 EC₅₀ 값의 비를 비교하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 바람직하게는 시험 화합물은 동일한 검정에서 GIP에 대해 동등한 비보다 큰 EC₅₀[GIP] / EC₅₀[GLP-1]을 갖는다.

[0520]

친지성 그룹

[0521]

모든 양상에서, 본 발명의 화합물은 잔기 Ψ , 즉, 하기에 보다 상세하게 기술되는 치환체 $-Z^2-Z^1-$ 에 측쇄가 접합된 Lys, Arg, Orn 및 Cys로부터 선택되는 잔기를 포함한다.

[0522]

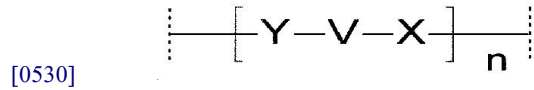
임의의 특정 이론에 얽매이지 않으면서, 치환체가 혈류 내의 혈장 단백질(알부민)에 결합하고, 이로써 본 발명의 화합물을 효소적 분해 및 신장 클리어런스(renal clearance)로부터 차폐시키고, 이에 의해 당해 화합물의 반감기가 향상되는 것으로 생각된다. 또한, 친지성 치환체는 예를 들면, GIP 수용체 및/또는 GLP-1 수용체와 관련하여, 화합물의 효력을 조정할 수 있다.

[0523]

치환체는 알파-탄소로부터 측쇄의 원위 말단에서 기능성 그룹에 접합된다. 따라서, 당해 기능성 그룹에 의해 매개되는 상호작용(예를 들면, 분자-내 및 분자-간 상호작용)에 참여하는 Lys, Arg, Orn 또는 Cys 측쇄의 정상적 능력은 치환체의 존재에 의해 감소되거나 완전히 제거될 수 있다. 따라서, 화합물의 전체 특성은 잔기 Ψ 로서 존재하는 실제 아미노산의 변화에 상대적으로 무감각할 수 있다. 결과적으로, 잔기 Lys, Arg, Orn 및 Cys 중 임의의 잔기는 Ψ 이 허용되는 경우 임의의 위치에 존재할 수 있는 것으로 생각된다. 그러나, 소정 실시형태에서, Ψ 의 아미노산 구성성분이 Lys인 것이 유리할 수 있다.

[0524]

- [0525] Ψ 은, 화학식 $-Z^1$ 또는 $-Z^2-Z^1$ 을 갖는 치환체에 측쇄가 접합된 Lys, Arg, Orn 또는 Cys의 잔기이고;
- [0526] $-Z^1$ 은 쇠의 한 말단에의 극성 그룹 및 상기 극성 그룹으로부터 먼 쇠의 말단의 $-X$ 인 Ψ 또는 Z^2 로의 연결부를 갖는 지방산 쇠이고,
- [0527] 여기서, 상기 극성 그룹은 카르복실산 또는 카르복실산 생물학적 동배체, 포스폰산 또는 설펜산 그룹을 포함하고;
- [0528] $-X$ 는 결합, $-CO-$, $-SO-$ 또는 $-SO_2-$ 이고;
- [0529] $-Z^2$ 는 존재하는 경우 Z^1 을 Ψ 에 연결하는 하기 화학식의 스페이서이고;

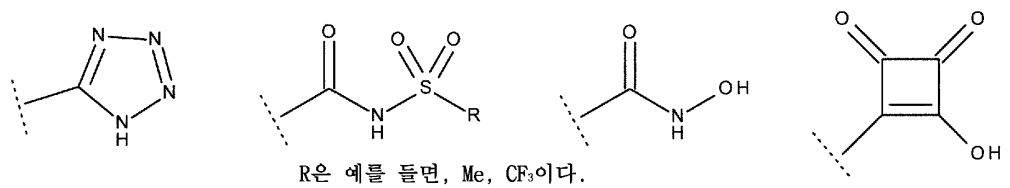


- [0531] 상기 화학식에서:
- [0532] 각각의 Y는 독립적으로 $-NH$, $-NR$, $-S$ 또는 $-O$ 이고, 여기서, R은 보호 그룹인 알킬이거나 스페이서 Z^2 의 다른 부분에 링크를 형성하고;
- [0533] 각각의 X는 독립적으로 결합, $CO-$, $SO-$ 또는 SO_2- 이고;
- [0534] 단, Y가 $-S$ 인 경우, 이에 결합되는 X는 결합이고;
- [0535] 각각의 V는 독립적으로 Y와 X를 링크하는 2가의 유기적 모이어티이고;
- [0536] n은 1 내지 10이다;

- [0537] 그룹 Z^1
- [0538] Z^1 은 본원에서 $-X$ 로서 나타낸 Ψ 에의 또는 Z^2 에의 연결부 및 Z^2 에의 연결부로부터 먼 쇠의 말단에 극성 그룹을 갖는 지방산 쇠이다. $-X$ 는 극성 그룹과 관련하여 w-위치에, 즉, 극성 그룹으로부터 먼 쇠의 말단에 위치하는 연결부, 예를 들면, 결합, 아실($-CO-$), 설피닐($-SO-$) 또는 설포닐($-SO_2-$)일 수 있다. Z^1 이 Ψ 에 직접적으로 결합하는 경우, 즉, Z^2 가 존재하지 않는 경우, 바람직하게는 $-X$ 는 아실($-CO-$), 설피닐($-SO-$) 또는 설포닐($-SO_2-$)이다. 가장 바람직하게는 X는 아실($-CO-$)이다.

- [0539] 바람직하게, 극성 그룹은 산성 또는 약산성 그룹, 예를 들면, 카르복실산 또는 카르복실산 생물학적 동배체, 포스포네이트 또는 설포네이트이다. 상기 극성 그룹은 물에서 -2 내지 12, 보다 바람직하게는 1 내지 7, 보다 바람직하게는 3 내지 6의 pK_a 를 가질 수 있다. 소정의 바람직한 극성 그룹은 4 내지 5의 pK_a 를 갖는다.

- [0540] 극성 그룹은 카르복실산 또는 카르복실산 생물학적 동배체를 포함하는 것이 바람직하다. 적합한 카르복실산 생물학적 동배체는 당해 분야에 공지되어 있다. 바람직하게, 생물학적 동배체는 상응하는 카르복실산과 유사한 pK_a 를 갖는 양성자(proton)를 갖는다. 적합한 생물학적 동배체의 예로는 하기에 나타낸 바와 같은(---은 부착 점을 나타낸다) 테트라졸, 아실설포미드, 아실하이드록실아민 및 스쿠아르산 유도체가 포함될 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다:



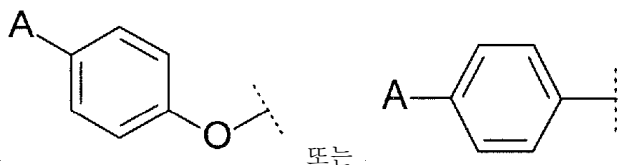
- [0542] 극성 그룹은 화학식 A-B-의 그룹일 수 있고, 여기서, A는 카르복실산($-COOH$) 또는 카르복실산 생물학적 동배체, 포스폰산($-P(O)(OH)_2$) 또는 설펜산($-SO_3H$) 그룹이고, B는 A와 지방산 쇠 사이의 결합 또는 링커이다. 몇몇의

실시형태에서, 극성 그룹은 -COOH이고, 즉, A는 -COOH이고 B는 결합이다.

[0543] B가 링커인 경우, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, C₆아릴렌 또는 C₅₋₆헤테로아릴렌 또는 C₆아릴렌-O- 또는 C₅₋₆헤테로아릴렌-O-일 수 있다.

[0544] B가 페닐렌인 경우, 예를 들면, 1,2-페닐렌, 1,3-페닐렌, 1,4-페닐렌으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 (A-B가 4-벤조산 치환체 또는 4-벤조산 생물학적 동배체가 되도록) 1,4-페닐렌이다. B가 페닐렌-O-인 경우, 예를 들면, 1,2-페닐렌-O-, 1,3-페닐렌-O-, 1,4-페닐렌-O-로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 1,4-페닐렌-O-이다. B의 각각의 페닐렌은, 플루오로, 메틸, 트리플루오로메틸, 아미노, 하이드록실 및 C₁₋₄알콕시, 바람직하게는 메톡시로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 치환체 정체성(identity) 및 위치는 극성 그룹의 pK_a를 미묘하게 변경시키도록 선택될 수 있음이 이해될 것이다. 적합한 유도적 또는 공명적 전자-구인성(electron-withdrawing) 또는 공여성(donating) 그룹 및 이들의 위치적 효과는 당해 분야에 공지되어 있다. 몇몇의 실시형태에서, B는 C₅₋₆헤테로아릴렌, 예를 들면, 피리디닐렌 또는 티오푸라닐렌일 수 있고, 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0545] 예를 들면, 몇몇의 실시형태에서, A-B는 하기로부터 선택될 수 있다:



[0546] 바람직하게, A는 -COOH이다. 몇몇의 바람직한 극성 그룹에서, A는 카르복실산이고 B는 C₆아릴렌-O-이다.

[0548] 본원에서 사용되는 지방산 쇠는, 대부분 수소 또는 수소-유사 원자들로 치환된 탄소 원자들의 쇠, 예를 들면, 탄화수소 쇠를 포함하는 모이어티를 말한다. 이러한 지방산 쇠는 종종 친지성으로서 나타내지만, 치환이 전체 분자의 친지성 특성을 변경시킬 수 있음이 이해될 것이다.

[0549] 지방산 쇠는 지방족일 수 있다. 이는 전체적으로 포화될 수 있거나 1개 이상의 이중 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다. 각각의 이중 결합은 존재하는 경우 E 또는 Z 입체배치로 존재할 수 있다. 또한, 지방산 쇠는 쇠의 길이 내에 1개 이상의 사이클로알킬렌 또는 헤테로사이클로알킬렌 모이어티를 가질 수 있고, 추가로 또는 대안으로 쇠의 길이 내에 1개 이상의 아릴렌 또는 헤테로아릴렌 모이어티를 가질 수 있다. 예를 들면, 지방산 쇠는 예를 들면, 하기에 나타낸 바와 같이(여기서, ---는 쇠 내의 부착점을 나타낸다) 쇠의 길이 내에 페닐렌 또는 피페라지닐렌 모이어티를 포함할 수 있다.

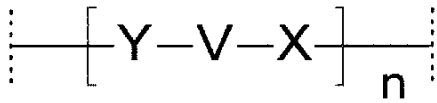


[0550] 지방산 쇠는 지방산으로부터 유도될 수 있고, 예를 들면, 6 내지 12개의 탄소 원자의 지방족 테일(tail)을 갖는 중간-쇄(medium-chain) 지방산(MCFA), 13 내지 21개의 탄소 원자의 지방족 테일을 갖는 장-쇄(long-chain) 지방산(LCFA), 또는 22개 이상의 탄소 원자의 지방족 테일을 갖는 초 장-쇄(very long-chain) 지방산(LCFA)으로부터 유도될 수 있다. 선형 포화 지방산으로부터 적합한 지방산 쇠가 유도될 수 있는 선형 포화 지방산의 예로는 트리데실(트리데칸)산, 미리스트(테트라데칸)산, 펜타데실(펜타데칸)산, 팔미트(헥사데칸)산, 마르가르(헵타데칸)산, 및 아라키딘(에이코산)산이 포함된다. 선형 불포화 지방산으로부터 적합한 지방산 쇠가 유도될 수 있는 선형 불포화 지방산의 예로는 미리스트올레산, 팔미트올레산, 사피엔산 및 올레산이 포함된다.

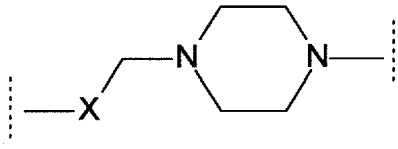
[0552] 지방산 쇠는 아마이드 링크, 설펜아미드 링크, 설펜아미드 링크에 의해 또는 에스테르 링크에 의해 또는 에테르, 티오에테르 또는 아민 링크에 의해 Ψ 에 또는 Z²에 연결될 수 있다. 따라서, 지방산 쇠는 w 위치, 즉, 극성 그룹과 먼 위치에 Z²에의 결합 또는 아실(-CO-), 설펜(-SO-) 또는 설펜(-SO₂-) 그룹을 가질 수 있다. 바람직하게, 지방산 쇠는 극성 그룹과 먼 위치에 아실(-CO-) 그룹을 갖고, 아마이드 또는 에스테르 링크에 의해 Z²에 연결된다.

- [0553] 몇몇의 실시형태에서, Z^1 은 하기 화학식:
- [0554] A-B-Alk-X-
- [0555] 의 그룹이고,
- [0556] 여기서, A-B-는 상기 정의된 극성 그룹이고, X는 결합, 아실(-CO-), 설피닐(-SO-) 또는 설포닐(-SO₂-)이고, Alk는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 지방산 쇠이다. 지방산 쇠는 바람직하게는 16 내지 28개 탄소 원자 길이(예를 들면, C₁₆₋₂₈알킬렌), 보다 바람직하게는 16 내지 26개 탄소 원자 길이(예를 들면, C₁₆₋₂₆알킬렌), 보다 바람직하게는 16 내지 22개 탄소 원자 길이(예를 들면, C₁₆-알킬렌)이고, 포화되거나 불포화될 수 있다. 바람직하게, Alk는 포화되고, 즉, Alk는 알킬렌인 것이 바람직하다.
- [0557] 몇몇의 실시형태에서, Z^1 은 하기 화학식:
- [0558] A-B-Alk-(CO)-
- [0559] 의 아실 그룹, 또는 하기 화학식:
- [0560] A-B-Alk-(SO₂)-
- [0561] 의 설포닐 그룹이다.
- [0562] 지방산 쇠 상의 임의의 치환체는 플루오로, C₁₋₄알킬, 바람직하게는 메틸; 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸, 아미노, 하이드록실, C₁₋₄알콕시, 바람직하게는 메톡시; 옥소 및 카르복실로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 쇠를 따라 임의의 포인트에 독립적으로 위치할 수 있다. 몇몇의 실시형태에서, 각각의 임의의 치환체는 플루오로, 메틸 및 하이드록실로부터 선택된다. 1개 초과와 치환체가 존재하는 경우, 치환체들은 동일하거나 상이할 수 있다. 바람직하게, 치환체들의 수는 0 내지 3이고; 지방산 쇠는 치환되지 않은 것이 보다 바람직하다.
- [0563] 바람직하게, Z^1 은 하기 화학식:
- [0564] A-B-알킬렌-(CO)-
- [0565] 의 아실 그룹이고,
- [0566] 여기서, A 및 B는 상기 정의된 바와 같다.
- [0567] 몇몇의 실시형태에서, Z^1 은:
- [0568] 4-카르복시페녹시노나노일 HOOC-C₆H₄-O-(CH₂)₈-(CO)-
- [0569] 이다.
- [0570] 소정의 바람직한 Z^1 은 장-쇠의 포화된 화학식 HOOC-(CH₂)₁₂₋₂₂-COOH의 α, ω-디카르복실산, 바람직하게는 지방족 쇠에 짝수의 탄소 원자를 갖는 장-쇠의 포화된 α, ω-디카르복실산으로부터 유도된다. 예를 들면, 이들에 한정되지 않지만, Z^1 은 하기 일 수 있다.
- [0571] 17-카르복시헵타데카노일 HOOC-(CH₂)₁₆-(CO)-;
- [0572] 19-카르복시노나데카노일 HOOC-(CH₂)₁₈-(CO)-; 또는
- [0573] 21-카르복시헤니코사노일 HOOC-(CH₂)₂₀-(CO)-.
- [0574] 카르복실산 그룹은 본원에 상세하게 설명된 바와 같은 생물학적 동배체에 의해 대체될 수 있다.
- [0575] 그룹 Z^2
- [0576] Z^2 는 ψ의 아미노산 구성성분의 측쇄에 Z^1 을 연결하는 임의의 스페이서이다. 가장 일반적으로, Z^2 는, 존재하는

경우, 한 말단에 질소, 산소 또는 황 원자일 수 있는 Y에 의해 그리고 다른 말단에 결합 또는 아실(-CO-), 설퍼닐(-SO-), 설퍼닐(-SO₂-)일 수 있거나 부재하는 X에 의해 결합된 스페이서이다. 따라서, Z²는 하기 화학식(---는 부착점을 나타낸다)의 스페이서일 수 있고:

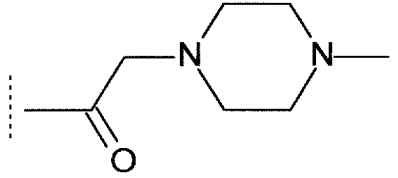


- [0577]
- [0578] 여기서:
- [0579] Y는 -NH-, -NR-, -S 또는 -O일 수 있고, 여기서, R은 보호 그룹인 알킬일 수 있거나 스페이서의 다른 부분에 링크를 형성할 수 있고, 나머지 원자가(valency)는 Z¹에 링크를 형성하고;
- [0580] X는 결합, CO-, SO- 또는 SO₂-일 수 있고, 나머지 원자가는 ψ의 아미노산 구성성분의 측쇄에 링크를 형성하고;
- [0581] V는 Y와 X를 링크하는 2가의 유기적 모이어티이고;
- [0582] n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 수 있다. n이 2 이상인 경우, 각각의 Y, V 및 X는 모든 다른 Y, V 및 X와 독립적이다.
- [0583] 따라서, Z²는 Y 및 X 그리고 Z¹ 및 측쇄 상의 상응하는 링크 그룹의 특성에 의존하여 각각의 측쇄에 아마이드, 설퍼아미드, 설퍼아미드에 또는 에스테르 링크에 의해 또는 아미노, 에테르 또는 티오에테르 링크에 의해 결합될 수 있다. n이 2 이상인 경우, 각각의 V는 또한 각각의 인접한 V에 기술된 바와 같은 링크에 의해 결합될 수 있다. 바람직하게, 링크는 아마이드, 에스테르 또는 설퍼아미드이고, 가장 바람직하게는 아마이드이다. 따라서, 몇몇의 실시형태에서, 각각의 Y는 -NH 또는 -NR이고 각각의 X는 -CO 또는 SO₂-이다.
- [0584] 몇몇의 실시형태에서, Z²는 화학식 -S_A-, -S_B-, -S_A-S_B- 또는 -S_B-S_A-의 스페이서이고, 여기서, S_A 및 S_B는 하기 정의되는 바와 같다.
- [0585] 몇몇의 실시형태에서, Z²는 -S_A-, -S_B- 또는 -S_B-S_A-로부터 선택되고, 즉, [측쇄]-Z²Z¹은 [측쇄]-S_A-Z¹, [측쇄]-S_B-Z¹ 또는 [측쇄]-S_B-S_A-Z¹이다.
- [0586] 그룹 S_A
- [0587] S_A는 단일 아미노산 잔기 또는 아미노산 유도체의 잔기, 특히, C 말단의 카르복시 모이어티의 위치에 설퍼닐 또는 설퍼닐을 갖는 아미노산 유도체 잔기이다. 추가로 또는 대안으로, 단일 아미노산 잔기는 N 말단의 질소 원자의 위치에 산소 또는 황 원자를 가질 수 있다.
- [0588] S_A는 질소-함유 헤테로사이클을 포함할 수 있고, 상기 질소-함유 헤테로사이클은 친지성 그룹 내에서 한 말단에 결합, 카르복시, 설퍼닐 또는 설퍼닐 그룹을 통해 그리고 다른 말단에 환 질소 원자를 통해 결합되어 있다. 예를 들면, S_A는 피페라진 환을 포함할 수 있다.
- [0589] 적합하게, S_A는 1 또는 2개의 질소 원자를 갖고 -X 또는 -L-X 그룹으로 치환된 5 내지 8원 헤테로사이클이고, 여기서, X는 결합, CO-, SO- 또는 SO₂-이고, L은, 존재하는 경우, C₁₋₄알킬렌이다(-는 친지성 그룹 내의 부착점을 나타낸다).
- [0590] 바람직하게, S_A는 1 또는 2개, 바람직하게는 2개의 질소 원자를 갖고 -CH₂CO-, -CH₂SO- 또는 -CH₂SO₂- 그룹으로 치환된 6-원 헤테로사이클이다. 예를 들면, S_A는 하기 화학식일 수 있다:



[0591]

[0592] 예를 들면, S_A는 하기 화학식일 수 있다:



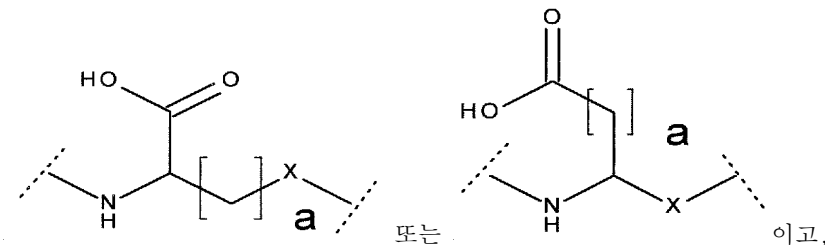
[0593]

(본원에서 피페라진-1-일-아세틸로 나타냄).

[0594] 바람직하게, S_A는 단일 아미노산 잔기 또는 피페라진-1-일-아세틸이다. 보다 바람직하게, S_A는 단일 아미노산 잔기이다. 몇몇의 실시형태에서, 아미노산은 γ -Glu, α -Glu, α -Asp, β -Asp, Ala, Dapa(2,3-디아미노프로피온산) 또는 Dab(2,4-디아미노부탄산)으로부터 선택될 수 있다. 1개 초과 카르복실산 또는 아미노 모이어티가 존재하는 경우, 연결은 적절하게 임의의 모이어티에 존재할 수 있음이 이해될 것이다. 잔기 내에 결합되지 않은 임의의 카르복실산 또는 아미노 잔기는 유리 상태, 즉, 유리 카르복실산 또는 1차 아민으로서 존재할 수 있거나, 유도체화될 수 있다. 적합한 유도체화는 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 카르복실산 모이어티는 S_A 아미노산 잔기 내에 에스테르로서, 예를 들면, 메틸 에스테르로서 존재할 수 있다. 아미노 모이어티는 알킬화된 아민, 예를 들면, 메틸화된 아민으로서 존재할 수 있거나 아미드 또는 카르바메이트 모이어티로서 보호될 수 있다. 다른 적합한 아미노산으로는 β -Ala(3-아미노프로판산) 및 Gaba(4-아미노부탄산) 및 유사한 ω 아미노산이 포함된다.

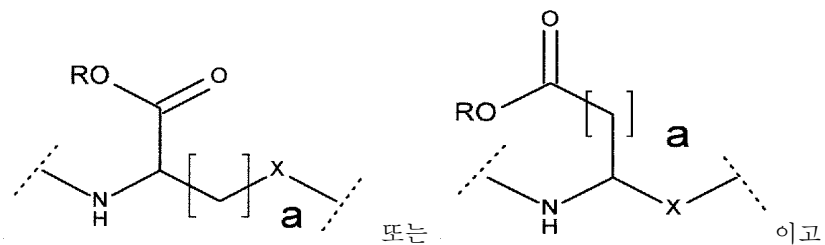
[0595] 아미노산은 D 또는 L, 또는 라세미 또는 거울상이성체 농축된(enantioenriched) 혼합물일 수 있음이 이해될 것이다. 몇몇의 실시형태에서, 아미노산은 L-아미노산이다. 몇몇의 실시형태에서, 아미노산은 D-아미노산이다.

[0596] 몇몇의 바람직한 실시형태에서, S_A는 카르복실산 치환체를 갖고, γ -Glu, α -Glu, α -Asp 및 β -Asp, 및 이들의 설피닐 및 설포닐 유도체가 바람직하다. 따라서, 몇몇의 실시형태에서, 아미노산 잔기는:



[0597]

[0598] 여기서, -X는 -CO-, -SO-, -SO₂-이고, 바람직하게는 -CO-이고, a는 1 또는 2이며, 바람직하게는 2이다. 몇몇의 실시형태에서, 카르복실산은 에스테르이고, 아미노산 잔기는:



[0599]

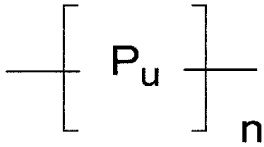
[0600] 여기서, -X는 -CO-, -SO-, -SO₂-이고, 바람직하게는 -CO-이고, a는 1 또는 2이며, 바람직하게는 2이고, R은 C₁₋₄알킬 또는 C₆아릴이다. 바람직하게, R은 C₁₋₄알킬이고, 바람직하게는 메틸 또는 에틸, 보다 바람직하게는 에틸이다.

[0601] 바람직한 카르복실산을 지닌 S_A 그룹은 γ -Glu이다.

[0602] 바람직하게, S_A는 Dapa 또는 γ-Glu로부터 선택된다. 가장 바람직하게, S_A는 γ-Glu이다.

[0603] 그룹 S_B

[0604] S_B는 하기 일반 화학식의 링커일 수 있고:



[0605]

[0606] 여기서, P_u는 중합체성 단위이고 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 링커 S_B의 한 말단은 -NH-, -NR-, -S 또는 -O이고, 여기서, R은 보호 그룹인 알킬일 수 있거나 중합체성 단위의 다른 부분에 링크를 형성할 수 있고; 한편, 다른 말단은 결합 또는 CO-, SO- 또는 SO₂-이다. 따라서, 각각의 중합체성 단위 P_u는 Y 및 X 그리고 Z¹, S_A 및 Lys 상의 상응하는 링크 그룹의 특성에 의존하여 각각의 측쇄에 아마이드, 설펜아미드, 설펜아미드 또는 에스테르 링크에 의해 또는 아마노, 에테르 또는 티오에테르 링크에 의해 결합될 수 있다.

[0607] 몇몇의 실시형태에서, 각각의 P_u는 독립적으로 하기 화학식의 단위일 수 있고:



[0608]

[0609] 여기서:

[0610] Y는 -NH-, -NR-, -S 또는 -O일 수 있고, 여기서, R은 보호 그룹인 알킬일 수 있거나 스페이서의 다른 부분에 링크를 형성할 수 있고, 나머지 원자가는 Z¹에 링크를 형성하고;

[0611] X는 결합, CO-, SO- 또는 SO₂-일 수 있고, 나머지 원자가는 Lys에 링크를 형성하고;

[0612] V는 Y와 X를 링크하는 2가의 유기적 모이어티이다.

[0613] 몇몇의 실시형태에서, V는 천연 또는 비천연 아미노산의 α-탄소이고, 즉, V는 -CHR^{AA}-이고, 여기서, R^{AA}는 아미노산 측쇄이거나; V는 임의로 치환된 C₁₋₆알킬렌이거나, V는 PEG 쇠로서도 공지되어 있는, 일련의 1개 이상의 단위의 에틸렌 글리콜을 포함하는 쇠, 예를 들면, -CH₂CH₂-(OCH₂CH₂)_m-O-(CH₂)_p-이고, 여기서, m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; X가 CO-인 경우, p는 바람직하게는 1, 3, 4 또는 5이다. 임의의 알킬렌 치환체로는 플루오로, 메틸, 하이드록시, 하이드록시메틸 및 아미노가 포함된다.

[0614] 바람직한 P_u 단위로는 하기가 포함되고:

[0615] (i). 단일 아미노산 잔기: P_uⁱ;

[0616] (ii). 디펩타이드 잔기: P_uⁱⁱ; 및

[0617] (iii). 아미노-(PEG)_m-카르복실산 잔기: P_uⁱⁱⁱ,

[0618] 임의의 조합 또는 순서로 존재할 수 있다. 예를 들면, S_B는 P_uⁱ, P_uⁱⁱ 및 P_uⁱⁱⁱ 각각의 1개 이상을 임의의 순서로 포함할 수 있거나, P_uⁱ, P_uⁱⁱ 및 P_uⁱⁱⁱ 중 1개 이상의 단위만을 포함할 수 있거나, P_uⁱ 및 P_uⁱⁱ, P_uⁱ 및 P_uⁱⁱⁱ, 또는 P_uⁱⁱ 및 P_uⁱⁱⁱ로부터 선택되는 1개 이상의 단위를 포함할 수 있다.

[0619] (i). P_uⁱ 단일 아미노산 잔기

[0620] 각각의 P_U^i 는 임의의 천연 또는 비천연 아미노산 잔기로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 예를 들면, Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α -Glu, γ -Glu, Asp, Ser, Thr, Dapa, Gaba, Aib, β -Ala, 5-아미노펜타노일, 6-아미노헥사노일, 7-아미노헵타노일, 8-아미노옥타노일, 9-아미노노노나노일 및 10-아미노데카노일로부터 선택될 수 있다. 바람직하게, P_U^i 아미노산 잔기는 Gly, Ser, Ala, Thr 및 Cys으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 Gly 및 Ser으로부터 선택된다.

[0621] 몇몇의 실시형태에서, S_B 는 $-(P_U^i)_n-$ 이고, 여기서, n은 1 내지 8이고, 보다 바람직하게는 5 내지 7이고, 가장 바람직하게는 6이다. 몇몇의 바람직한 실시형태에서, S_B 는 $-(P_U^i)_n-$ 이고, n은 6이고 각각의 P_U^i 는 Gly 또는 Ser으로부터 독립적으로 선택되며, 바람직한 서열은 -Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Gly-이다.

[0622] (ii). P_U^{ii} 디펩타이드 잔기

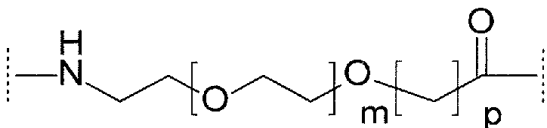
[0623] 각각의 P_U^{ii} 는 아미드 링크에 의해 결합된 2개의 천연 또는 비천연 아미노산 잔기들을 포함하는 임의의 디펩타이드 잔기로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 바람직한 P_U^{ii} 디펩타이드 잔기로는 Gly-Gly, Gly-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala, Ala-Gly, 및 Ala-Ala, 보다 바람직하게는 Gly-Ser 및 Gly-Gly이 포함된다.

[0624] 몇몇의 실시형태에서, S_B 는 $-(P_U^{ii})_n-$ 이고, 여기서, n은 2 내지 4이고, 보다 바람직하게는 3이고, 각각의 P_U^{ii} 는 Gly-Ser 및 Gly-Gly으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직한 서열은 $-(Gly-Ser)-(Gly-Ser)-(Gly-Gly)$ 이다.

[0625] P_U^i 및 P_U^{ii} 내에 입체 중심(stereogenic centre)을 갖는 아미노산은 라세미, 거울상이성체 농축된 또는 거울상이성체 순수한 아미노산일 수 있다. 몇몇의 실시형태에서, 상기 아미노산 또는 각각의 아미노산은 독립적으로 L-아미노산이다. 몇몇의 실시형태에서, 상기 아미노산 또는 각각의 아미노산은 독립적으로 D-아미노산이다.

[0626] (iii). P_U^{iii} 아미노-(PEG)_m-카르복실산 잔기

[0627] 각각의 P_U^{iii} 는 독립적으로 하기 일반 화학식의 잔기일 수 있고:



[0628] 여기서, m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 바람직하게는 1, 2, 3 또는 4이고, 보다 바람직하게는 1 또는 2이고, p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 예를 들면, 1, 3, 4 또는 5이고, 바람직하게는 1이다.

[0630] 몇몇의 실시형태에서, m은 1이고 p는 1이고, 즉, P_U^{iii} 는 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산($\{2-[2\text{-아미노에톡시}]\text{에톡시}\}$ 아세트산 및 $H_2N\text{-PEG}_3\text{-COOH}$ 로서도 공지되어 있음)의 잔기이다. 이러한 잔기는 본원에서 $-\text{PEG}_3-$ 로서도 나타낸다.

[0631] 몇몇의 실시형태에서, m은 5이고, p는 2이고, 즉, P_U^{iii} 는 2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산($H_2N\text{-PEG}_6\text{-COOH}$ 로서도 공지되어 있음)의 잔기이다. 이러한 잔기는 본원에서 $-\text{PEG}_6-$ 로서도 나타낸다.

[0632] 몇몇의 실시형태에서, m은 2이고 p는 1이고, 즉, P_U^{iii} 는 11-아미노-3,6,9-트리옥사운데칸산($H_2N\text{-PEG}_4\text{-COOH}$ 로서도 공지되어 있음)의 잔기이다. 이러한 잔기는 본원에서 $-\text{PEG}_4-$ 로서도 나타낸다.

[0633] 몇몇의 실시형태에서, S_B 는 $-(P_U^{iii})_n-$ 이고, 여기서, n은 1 내지 3이고, 보다 바람직하게는 2이다.

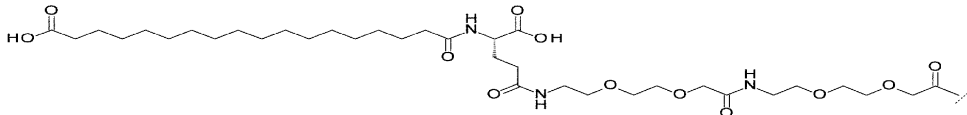
[0634] 몇몇의 바람직한 실시형태에서, S_B는 -PEG₃-PEG₃- 및 -PEG₃-PEG₃-PEG₃-로부터 선택된다. 가장 바람직하게, S_B는 -PEG₃-PEG₃-이다.

[0635] 바람직한 -Z²-Z¹

[0636] 상기 선택사항들(preferences)이 독립적으로 조합되어 바람직한 -Z¹ 및 -Z²-Z¹ 조합을 제공할 수 있음이 이해될 것이다.

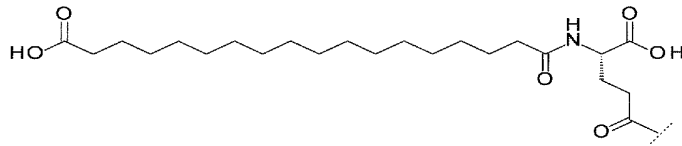
[0637] 몇몇의 바람직한 -Z²-Z¹ 조합들을 하기에 나타낸다(각각의 경우에, ---는 Ψ 의 아미노산 구성성분의 측쇄에의 부착점을 나타낸다):

[0638] (i) [17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3



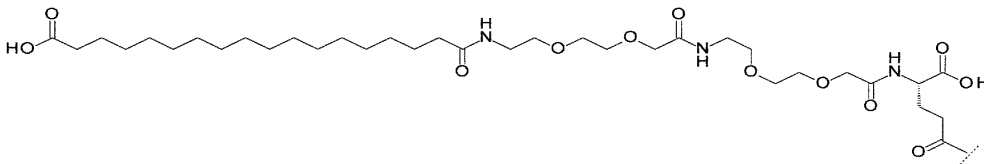
[0639]

[0640] (ii) [17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu



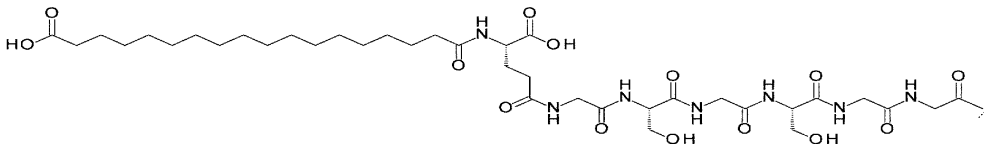
[0641]

[0642] (iii) [17-카르복시-헵타데카노일]-Peg3-Peg3-이소Glu



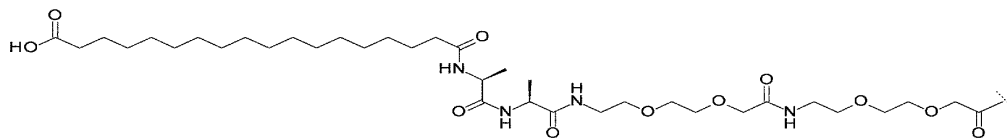
[0643]

[0644] (iv) [17-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-GSGSGG



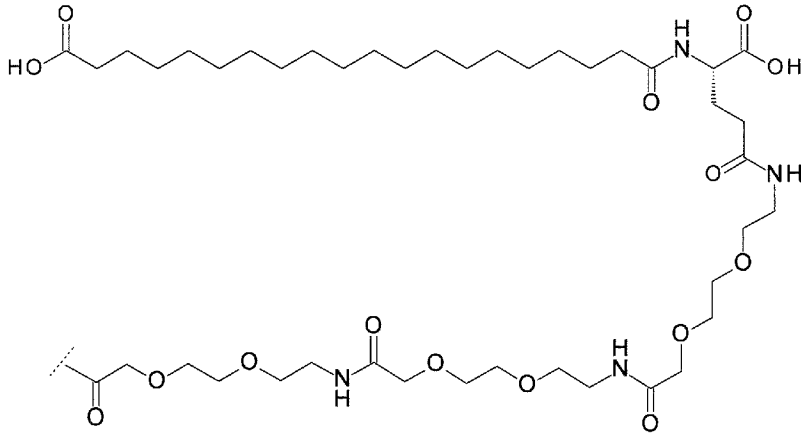
[0645]

[0646] (v) [17-카르복시-헵타데카노일]-AA-Peg3-Peg3



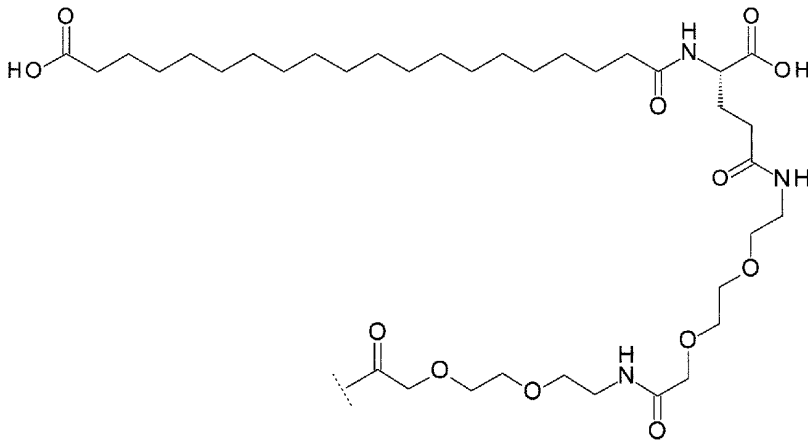
[0647]

[0656] (x) [19-카르복시-헵타데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3-Peg3



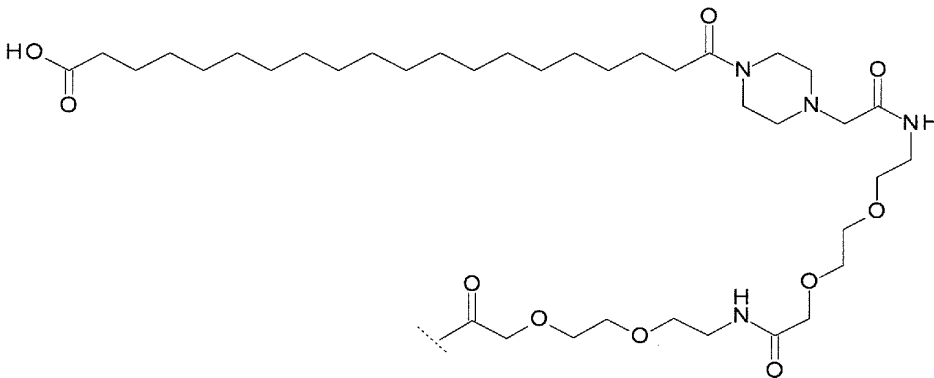
[0657]

[0658] (xi) [19-카르복시-노나데카노일]-이소Glu-Peg3-Peg3



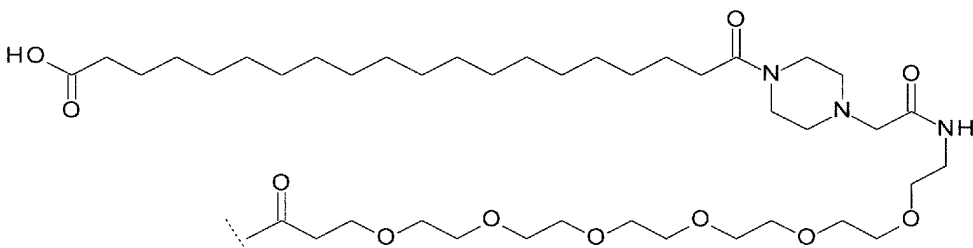
[0659]

[0660] (xii) (19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3



[0661]

[0662] (xiii) (19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg6



[0663]

[0664] 당해 분야 숙련가는 본 발명과 관련하여 사용되는 화합물을 제조하기 위한 적합한 기술을 익히 알 것이다. 적

합한 화학의 예는 예를 들면, W098/08871, W000/55184, W000/55119, Madsen et al.(J. Med. Chem. 2007, 50, 6126-32) 및 Knudsen et al. 2000(J. Med Chem. 43, 1664-1669)을 참조한다.

[0665] 임상학적 유용성

[0666] 본 발명의 내용에서 사용되는 GIP 유사체 화합물은 비만, 진성 당뇨병(당뇨병), 비만-관련 장애 및 당뇨병-관련 장애를 포함하는 대사 질환에 대한 매력적인 치료 선택을 제공할 수 있다. 당뇨병은 인슐린 분비, 인슐린 작용 또는 둘 다의 결함으로부터 초래되는 고혈당증을 특징으로 하는 대사 질환의 그룹을 포함한다. 당뇨병은 병인적 특징에 기초하여 1형 당뇨병, 2형 당뇨병 및 임신성 당뇨병으로 분류된다. 1형 당뇨병은 전체 당뇨병 사례의 5 내지 10%를 차지하고, 인슐린-분비성 췌장 β-세포의 자가-면역 파괴에 의해 야기된다. 당뇨병의 급성 징후로는 과도한 뇨 생산이 포함되고, 이는 보상적 갈증 및 증가된 수분 섭취, 흐린 시야, 설명되지 않는 체중 감소, 무기력 및 에너지 대사의 변화를 초래한다. 그러나, 2형 당뇨병에서 증상은 흔히 심각하지 않거나 부재할 수 있다. 당뇨병의 만성 고혈당증은 장기 손상, 기능장애 및 각종 기관, 주로 눈, 신장, 신경, 심장 및 혈관의 부전과 관련되어 있다.

[0667] 2형 당뇨병은 당뇨병 사례의 90 내지 95%를 차지하고, 복잡한 대사 장애의 세트의 결과이다. 그러나, 증상은 흔히 심각하지 않거나 부재할 수 있다. 2형 당뇨병은 진단학적 역치 미만의 혈장 포도당 수준을 유지하기에 불충분해지는 내인성 인슐린 생산의 결과이다.

[0668] 임신성 당뇨병은 임신 동안 확인되는 임의의 정도의 포도당 불내성을 말한다.

[0669] 전-당뇨병은 손상된 공복 혈당 및 손상된 포도당 불내성을 포함하고, 혈당 수준이 상승하지만 당뇨병에 대한 임상학적 진단을 위해 확립된 수준 미만인 경우에 발생하는 상태를 말한다.

[0670] 2형 당뇨병 및 전-당뇨병에 걸린 사람들의 많은 비율은 복부 비만(복부 내장 기관 주변의 과도한 지방 조직), 죽종 형성 이상지질혈증(동맥벽내 플라크 축적(buildup)을 조성하는 고 트리글리세라이드, 저 HDL 콜레스테롤 및/또는 고 LDL 콜레스테롤을 포함하는 혈액 지방 장애), 상승된 혈압(고혈압), 전혈전성(prothrombotic) 상태(예를 들면, 혈액 중의 고 피브리노겐 또는 플라스미노겐 활성인자 억제제-1), 및/또는 전염증성(proinflammatory) 상태(예를 들면, 혈액 중의 상승된 C-반응성 단백질)을 포함하는 추가의 대사 위험 인자들의 높은 출현율(prevalence)로 인한 이환율 및 사망률의 증가된 위험에 처해 있다.

[0671] 역으로, 비만은 진행성 전-당뇨병, 2형 당뇨병 및 예를 들면, 소정 유형의 암, 폐쇄성 수면 무호흡증 및 담낭 질환의 증가된 위험을 제공한다. 이상지질혈증은 심혈관 질환의 증가된 위험과 관련되어 있다. 고 밀도 지단백질(HDL)은, 혈장 HDL 농도와 죽상 동맥경화성 질환의 위험 사이에 역 상관관계가 존재하므로 임상학적으로 중요하다. 죽상 동맥경화성 플라크 내에 저장된 콜레스테롤의 대부분은 LDL로부터 기원하므로 저 밀도 지단백질(LDL)의 상승된 농도는 죽상 동맥경화증과 밀접하게 관련되어 있다. HDL/LDL 비는 죽상 동맥경화증 및 특히 관상 죽상 동맥경화증에 대한 임상학적 위험 지표이다.

[0672] 본 발명의 내용에서 사용되는 화합물은 GIP-GLP1 이원 효능제로서 작용한다. 상기 이원 효능제는 예를 들면, 지방 대사 및 체중 감량, 및 혈당에 대한 GIP의 효과와, 예를 들면, 혈당 수준 및 음식 섭취에 대한 GLP-1의 효과를 조합할 수 있다. 따라서, 이들은 과도한 지방 조직의 제거를 가속화하고, 지속가능한 체중 감량을 유도하며, 혈당 조절을 개선시키도록 작용할 수 있다. 또한, 이원 GIP-GLP1 효능제는 고 LDL-콜레스테롤과 같은 고 콜레스테롤과 같은 심혈관 위험 인자를 감소시키도록 작용할 수 있다.

[0673] 따라서, 본 발명의 GIP-GLP1 이원 효능제 화합물은 체중 증가를 방지하고, 체중 감량을 촉진하며, 과도한 체중을 감소시키거나, 병적 비만을 포함하는 비만을(예를 들면, 식욕, 급식, 음식 섭취, 칼로리 섭취 및/또는 에너지 소비 및 지질분해의 조절에 의해) 치료하고, 비만 관련된 염증, 비만 관련된 담낭 질환 및 비만 유도된 수면 무호흡증을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 관련 질환 및 건강 상태를 예방하기 위한 약제학적 제제로서(단독으로 또는 조합으로) 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 내용에서 사용되는 GIP-GLP1 이원 효능제 화합물은 인슐린 내성, 포도당 불내성, 전-당뇨병, 증가된 공복 혈당, 2형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증(또는 이들 대사 위험 인자들의 조합), 죽상 동맥경화증, 동맥경화증, 관상 심장 질환, 말초 동맥 질환 및 뇌졸중의 치료에 사용될 수 있다. 이들은 비만과 관련될 수 있는 모든 병태이다. 그러나, 본 발명의 내용에서 사용되는 화합물의 효과는 전체적으로 또는 부분적으로 체중에 대한 효과를 통해 매개될 수 있거나, 이들과는 독립적일 수 있다.

[0674] 따라서, GIP-GLP1 이원 효능제 화합물은 인슐린 내성, 포도당 불내성, 증가된 공복 혈당, 전-당뇨병, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신성 당뇨병 고혈압, 이상지질혈증 또는 이들의 조합을 포함하는 본원에 기술되는 질환, 장애 또는 병태 중 임의의 것의 치료 및/또는 예방을 위해(단독으로 또는 조합으로) 사용될 수 있다. 소정 실시

형태에서, 당뇨병 관련 장애는 죽상 동맥경화증, 동맥경화증, 관상 심장 질환, 말초 동맥 질환 및 뇌졸중으로부터 선택되거나; 죽종형성 이상지질혈증, 혈액 지방 장애, 상승된 혈압, 고혈압, 전혈전성 상태, 및 전염증성 상태, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 병태와 관련되어 있다. 소정 실시형태에서, 혈액 지방 장애는 고 트리글리세라이드, 저 HDL 콜레스테롤, 고 LDL 콜레스테롤, 동맥 벽내 플라크 축적, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 소정 실시형태에서, 전혈전성 상태는 혈액 중의 고 피브리노겐 수준 및 혈액 중의 고 플라스미노겐 활성 인자 억제제-1 수준으로부터 선택된다. 소정 실시형태에서, 전염증성 상태는 혈액 중의 상승된 C-반응성 단백 질 수준이다. 소정 실시형태에서, 비만 관련 장애는 비만 관련된 염증, 비만 관련된 당뇨병 질환 및 비만 유도된 수면 무호흡증으로부터 선택된다.

[0675] 또한, GIP-GLP1 이원 효능제 화합물은 골질의 증가된 위험을 포함하는 당뇨병 관련 골다공증과 관련된 질환, 장애 또는 병태 중 임의의 것의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있다. 관찰되는 골질 위험의 증가는 골 무기질 밀도(bone mineral density)보다는 오히려 손상된 골질(bone quality)과 관련되어 있는 경향이 있다. 적어도 부분적으로 고혈당증, 신경병증 및 비타민 D 부족증의 보다 높은 발병률로 인한 관련 메커니즘은 아직 완전히 이해되어 있지 않다.

[0676] 본 발명은 본 명세서에 기술되는 임상학적 적용 중 임의의 적용을 위한 의약의 제조시, 기술되는 바와 같은 GIP-GLP-1 이원 효능제 화합물의 용도를 제공한다. 임의의 이러한 방법에서 사용하기 위한 화합물에 대한 참조는 그에 맞춰 이해되어야만 한다.

[0677] 몇몇의 실시형태에서, 본 발명은 또한 임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 본 발명의 GIP 유사체를 포함하는 치료학적 키트를 제공한다. 몇몇의 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 GIP 유사체를 전달하기 위한 본 발명의 GIP 유사체를 포함하는 디바이스를 제공한다.

[0678] 약제학적 조성물

[0679] 본 발명의 GIP-GLP1 이원 효능제 화합물, 또는 이의 염 또는 용매화물은 보관 또는 투여용으로 제조된 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있고, 이는 전형적으로 약제학적으로 허용되는 담체 중에 본 발명의 내용에서 사용된 화합물, 또는 이의 염 또는 용매화물의 치료학적 유효량을 포함한다. 몇몇의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 주사 또는 주입에 의해 투여하기에 적합한 액체로서 제형화되거나, GIP-GLP1 이원 효능제 화합물의 서방출을 야기하도록 제형화된다.

[0680] 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량은 예를 들면, 투여의 경로, 치료되는 포유동물의 유형, 및 고려중인 특정 포유동물의 물리적 특성에 의존할 것이다. 이러한 양을 측정하기 위한 이들 인자 및 이들의 관계는 의학 분야의 숙련가에게 익히 공지되어 있다. 이러한 양 및 투여 방법은 최적 효능을 달성하도록 조정될 수 있고, 의학 분야의 숙련가에게 익히 공지되어 있는 체중, 식이, 병행 의약 및 다른 인자들과 같은 인자들에 의존할 수 있다. 사람용으로 가장 적절한 용량 크기 및 투약 용법은 본 발명에 의해 수득된 결과에 의해 안내될 수 있고, 적절하게 설계된 임상 시험에서 확인될 수 있다.

[0681] 유효 용량 및 치료 프로토콜은 실험실 동물에서 저 용량으로 출발한 후 효과를 모니터링하면서 용량을 증가시키고, 또한 투약 용법을 전신적으로 변화시킴으로써 측정할 수 있다. 제공된 대상체에 대한 최적의 용량을 측정하는 경우 다수의 인자들이 임상시에 의해 고려될 수 있다. 이러한 고려사항은 숙련가에게 공지되어 있다. 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 표준 약제학적 담체 중 임의의 것을 포함한다. 치료학적 용도를 위한 약제학적으로 허용되는 담체는 약제 분야에 익히 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)]에 기술되어 있다. 예를 들면, 약산성 또는 생리학적 pH의 멸균 염수 및 포스페이트-완충된 염수를 사용할 수 있다. 적합한 pH 완충제는 예를 들면, 포스페이트, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 말레이트, 트리스/하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS), N-트리스(하이드록시메틸)메틸-3-아미노프로판설폰산(TAPS), 중탄산 암모늄, 디에탄올아민, 소정 실시형태에서 바람직한 완충제일 수 있는 히스티딘, 아르기닌, 라이신, 또는 아세테이트 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 당해 용어는 사람을 포함하는 동물에서 사용하기 위한 US 약전에 나열된 임의의 제제를 추가로 포함한다.

[0682] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 당해 화합물의 염을 말한다. 염으로는 예를 들면, 산 부가염 및 염기성 염과 같은 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다. 산 부가염의 예로는 염화수소염, 시트레이트염 및 아세테이트염이 포함된다. 염기성 염의 예로는 양이온이 나트륨 및 칼륨과 같은 알칼리 금속, 칼슘과 같은 알칼리 토금속, 및 암모늄 이온 $N(R^3)_3(R^4)$ (여기서, R^3 및 R^4 는 임의로 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} -알케닐, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 독립적으로 지정된다)로부터 선택되는 염이 포함된다. 약

제학적으로 허용되는 염의 다른 예는 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, U.S.A., 1985 및 보다 최신판] 및 문헌 [the Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology]에 기술되어 있다.

[0683] "치료"는 유리하거나 바람직한 임상학적 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적을 위해, 유리하거나 바람직한 임상학적 결과는, 검출 가능하거나 검출 불가능한지에 관계없이, 증상의 완화, 질환 정도의 축소, 질환의 안정화(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지체 또는 지연, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화, 및 차도(부분적으로 또는 전체적으로)를 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 또한, "치료"는 치료를 투여받지 않은 경우에 예측된 생존과 비교하여 연장된 생존을 의미할 수 있다. "치료"는 장애의 병리의 발달을 예방하거나 변경시킬 의도로 수행되는 개입이다. 따라서, "치료"는 소정 실시형태에서 치료학적 치료 및 예방 또는 방지 척도 둘 다를 말한다. 치료를 필요로 하는 이들로, 장애가 예방되어야 하는 이들 및 이미 장애를 가진 이들이 포함된다. 치료는 치료의 부재와 비교하는 경우 병리 또는 증상의 증가(예를 들면, 체중 증가, 고혈당증)를 저해하거나 감소시킴을 의미하고, 관련 병태의 완전한 증지를 내포하는 것을 반드시 의미하는 것은 아니다.

[0684] 본 발명의 약제학적 조성물은 단위 용량형 중에 존재할 수 있다. 이러한 형태에서, 당해 조성물은 적절한 양의 활성 구성성분을 함유하는 단위 용량으로 분할된다. 단위 용량형은 패키징된 제제일 수 있으며, 당해 패키지는 구별가능한 양의 제제, 예를 들면, 패키징된 정제, 캡슐제, 및 바이알 또는 앰플 중의 분말제를 함유한다. 또한, 단위 용량형은 캡슐제, 카세트(cachet), 또는 정제 자체일 수 있거나, 이는 이들 패키징된 형태 중 적절한 수의 임의의 것일 수 있다. 이는 예를 들면, 주사 펜 형태의 주사가능한 단일 용량형으로 제공될 수 있다. 조성물은 임의의 적합한 경로 및 투여 수단을 위해 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제로는 경구, 직장, 비강 또는 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 피내, 및 경피 포함) 투여에 적합한 제형으로 사용되는 것들이 포함된다. 제형은 편리하게는 단위 용량형으로 제시될 수 있고 약제 분야에 익히 공지되어 있는 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 피하 또는 경피 투여 방식은 본원에 기술된 소정의 화합물에 특히 적합할 수 있다.

[0685] 병용 치료요법

[0686] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 내용에서 사용된 GIP-GLP-1 이원 효능제 화합물은 당뇨병, 비만, 이상지질혈증 또는 고혈압의 치료를 위한 적어도 하나의 다른 제제와의 병용 치료요법의 일부로서 투여될 수 있다.

[0687] 이러한 경우, 적어도 2개의 활성제는 함께 또는 별도로, 및 동일한 약제학적 제형의 일부로서 또는 별개의 제형으로서 제공될 수 있다. 따라서, 본 발명의 내용에서 사용된 GIP-GLP-1 이원 효능제 화합물(또는 이의 염 또는 용매화물)은 메트포르민, 설폰닐우레아, 글리니드, DPP-IV 저해제, 글리타존 또는 인슐린을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 항당뇨병 제제와 함께 사용될 수 있다. 소정 실시형태에서, 당해 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물은 적당한 혈당 조절을 달성하기 위해, 인슐린, DPP-IV 저해제, 설폰닐우레아 또는 메트포르민, 특히 설폰닐우레아 또는 메트포르민과 함께 사용된다. 소정의 바람직한 실시형태에서, 당해 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물은 적당한 혈당 조절을 달성하기 위해 인슐린 또는 인슐린 유사체와 함께 사용된다. 인슐린 유사체의 예로는 Lantus®, NovoRapid®, Humalog®, NovoMix®, Actraphane HM®, Levemir® 및 Apidra®가 포함되지만 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0688] 소정의 실시형태에서, GIP-GLP-1 이원 효능제 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물은 글루카곤-유사 펩타이드 수용체 1 효능제, 펩타이드 YY 또는 이의 유사체, 칸나비노이드 수용체 1 길항제, 리파제 저해제, 멜라노코르틴 수용체 4 효능제 또는 멜라닌 농축 호르몬 수용체 1 길항제를 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 하나 이상의 항-비만제와 함께 추가로 사용될 수 있다.

[0689] 소정 실시형태에서, GIP-GLP-1 이원 효능제 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물은 안지오텐신-전환 효소 저해제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이노제, 베타-차단제 또는 칼슘 채널 차단제를 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 항-고혈압제와 함께 사용될 수 있다.

[0690] 소정 실시형태에서, GIP-GLP-1 이원 효능제 화합물 또는 이의 염은 스타틴, 피브레이트, 니아신 및/또는 콜레스테롤 흡수 저해제를 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 항-이상지질혈증제와 함께 사용될 수 있다.

[0691] 본 발명의 화합물의 합성

[0692] 핵산 분자는 화학식 I의 아미노산 서열 또는 이의 전구체를 암호화할 수 있다. 암호화된 아미노산 서열은 본

발명의 화합물의 전구체로서 간주될 수 있다.

[0693] 전형적으로, 이러한 핵산 서열은 발현 작제물로서 제공될 것이고, 여기서, 암호화 핵산은 이의 발현을 지지하는 적절한 제어 서열과 기능적으로 연계되어 있다. 발현 작제물은 아미노산 전구체를 발현(및 또한 임의로 분비)할 수 있는 숙주 세포와 관련하여 또는 세포-불포함 발현 시스템에서 제공될 수 있다.

[0694] 본 발명은 본 발명의 GIP 유사체의 생산 방법을 제공하고, 상기 방법은 GIP 유사체의 아미노산 전구체를 발현시키고 상기 전구체를 변형시켜 GIP 유사체를 제공함을 포함한다. 상기 변형은 친지성 모이어티를 도입하기 위한 위치 17에 존재하는 Lys, Arg 또는 Cys 잔기의 화학적 변형, (예를 들면, 비-천연 발생 아미노산 잔기를 도입하기 위한) N-말단 또는 C-말단의 변형 및/또는 분자 내의 임의의 다른 아미노산 측쇄의 변형을 포함할 수 있다.

[0695] 또한, 본 발명의 화합물은 표준 펩타이드 합성 방법에 의해, 예를 들면, 표준 고체-상 또는 액체-상 방법에 의해, 또는 단계별로 또는 단편 어셈블리, 및 최종 펩타이드 화합물 생성물의 단리 및 정제에 의해, 또는 제조 및 합성 방법의 임의의 조합에 의해 제조될 수 있다.

[0696] 본 발명의 펩타이드 화합물은 고체-상 또는 액체-상 펩타이드 합성 수단에 의해 합성하는 것이 바람직할 수 있다. 이와 관련하여, WO 98/11125 또는 특허 문헌[Fields, G.B. et al., "Principles and Practice of Solid-Phase Peptide Synthesis"; in: Synthetic Peptides, Gregory A. Grant (ed.), Oxford University Press (2nd edition, 2002)] 및 본원의 합성 실시예를 참조할 수 있다.

[0697] **실시예**

[0698] 다음의 실시예는 본 발명의 소정 실시형태를 입증한다. 그러나, 이들 실시예는, 이들이 본 발명의 조건 및 범위에 대해 전체적으로 정의되는 것을 의도하거나 주장하는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 실시예는 달리 상세히 설명하지 않는 한 당해 분야의 숙련가에게 익히 공지되어 있고 통상적인 표준 기술을 사용하여 수행하였다. 다음의 실시예는 나열의 목적으로만 제시되며, 임의의 방식으로 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0699] 신호전달 선택성을 나타내는 GIP-GLP1 이원 효능제 화합물, 및 이들 화합물을 스크리닝(screening)하는 방법이 개시되어 있다. 신호전달 선택성은 예를 들면, 우선적인 경로 활성화 또는 우선적인 경로 저해 또는 이들 둘 다일 수 있다. GIP-GLP1 이원 효능제 화합물은 비만, 병적 비만, 비만 관련 염증, 비만 관련 담낭 질환, 비만 유도된 수면 무호흡증, 대사 증후군, 전-당뇨병, 인슐린 내성, 포도당 불내성, 2형 당뇨병, 1형 당뇨병, 고혈압, 동맥경화증 이상지질혈증, 죽상 동맥경화증, 동맥경화증, 관상 심장 질환, 말초 동맥 질환, 및 뇌졸중 또는 미세혈관 질환을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 과도한 체중에 의해 야기되거나 이러한 과도한 체중을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다.

[0700] 본 발명의 몇몇의 실시형태가 나열의 방식으로 기술되어 왔지만, 본 발명은 본 발명의 취지로부터 벗어나 있거나 청구범위의 범위를 넘어서지 않으면서 당해 분야의 숙련가의 영역 내에 있는 다수의 등가물 또는 대안의 해결법을 사용하여, 다수의 상이한 변형, 변화 및 적응으로 실시할 수 있음이 명백할 것이다.

[0701] 본원에 언급된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 공보, 특허 또는 특허 출원이 이의 전문을 인용에 의해 포함된 것으로 구체적으로 및 개별적으로 나타낸 경우와 동일한 정도로 이의 전문이 본원에 인용에 의해 포함된다.

[0702] 본 발명에서 사용되는 방법은 달리 명백하게 나타내는 경우를 제외하고는 하기에 기술된다.

[0703] **실시예 1**

[0704] **아실화된 GIP 유사체의 일반적인 합성**

[0705] 표준 Fmoc 화학을 사용하여 CEM 리버티 펩타이드 합성기(CEM Liberty Peptide Synthesizer) 상에서 고체 상 펩타이드 합성을 수행하였다. TentaGel S Ram 수지(1g; 0.25mmol/g)을 사용하기 전에 NMP(10ml) 중에서 팽윤시켰고, DCM 및 NMP를 사용하여 튜브와 반응 용기 사이를 이동시켰다.

[0706] **커플링**

[0707] DMF/DCM(2:1; 0.2M; 5ml) 중 Fmoc-아미노산을 CEM 디스커버 초음파 유닛 내의 수지에 HATU/DMF 또는 COMU/DMF(0.5M; 2ml) 및 DIPEA-DMF/DCM(2:1)(2.0M; 1ml)과 함께 첨가하였다. 커플링 혼합물에 질소를 버블링(bubbling)하면서 상기 혼합물을 75°C에서 5분 동안 가열하였다. 이어서, 상기 수지를 DMF(4 x 10ml)로 세척하

였다.

- [0708] 탈보호
- [0709] 초기 탈보호를 위해 상기 수지에 피페리딘/DMF(20%; 10ml)를 첨가하였고 상기 혼합물을 초음파(30초; 40℃)로 가열하였다. 상기 반응 용기를 배수하였고, 피페리딘/NMP의 제2부분(20%; 10ml)을 첨가하였고 다시 가열(75℃; 3분)하였다. 이어서, 상기 수지를 DMF(6 x 10ml)로 세척하였다.
- [0710] 측쇄 아실화
- [0711] Fmoc-Lys(ivDde)-OH 또는 대안으로는 직각의 측쇄 보호 그룹을 가진 다른 아미노산을 아실화 위치에 도입하였다. 이어서, 펩타이드 백본의 N-말단은, Boc20을 사용하거나 대안으로는 Boc-보호된 아미노산을 마지막 커플링에서 사용함으로써 Boc-보호되었다. 펩타이드가 여전히 수지에 부착되어 있는 한, 직각의 측쇄 보호 그룹은 NMP 중의 새롭게 제조된 하이드라진 수화물(2 내지 4%)을 2 x 15분 동안 사용하여 선택적으로 개열시켰다. 우선 보호되지 않은 라이신 측쇄를 Fmoc-Glu-OtBu 또는 다른 스페이서 아미노산과 커플링하였고, 이를 피페리딘으로 탈보호하였고, 상기 기술된 바와 같이 펩타이드 커플링 방법을 이용하여 친지성 모이어티로 아실화하였다.
- [0712] 사용된 약어는 다음과 같다:
- [0713] COMU: 1-[(1-(시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)-디메틸아미노-모르폴리노메틸렌)]메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트
- [0714] ivDde: 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)3-메틸-부틸
- [0715] Dde: 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)-에틸
- [0716] DCM: 디클로로메탄
- [0717] DMF: N,N-디메틸포름아미드
- [0718] DIPEA: 디이소프로필에틸아민
- [0719] EtOH: 에탄올
- [0720] Et₂O: 디에틸 에테르
- [0721] HATU: N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄암모늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드
- [0722] MeCN: 아세토니트릴
- [0723] NMP: N-메틸피롤리돈
- [0724] TFA: 트리플루오로아세트산
- [0725] TIS: 트라이소프로필실란
- [0726] 개열
- [0727] 상기 수지를 EtOH(3 x 10ml) 및 Et₂O(3 x 10ml)로 세척하였고 실온(r.t.)에서 향량으로 건조시켰다. TFA/TIS/물(95/2.5/2.5; 40ml, 2h; r.t.)로의 처리에 의해 상기 수지로부터 조 펩타이드(crude peptide)를 개열시켰다. 대부분의 TFA를 감압 하에 제거하였고 상기 조 펩타이드가 침전되었고 디에틸에테르로 3회 세척하였고 실온에서 향량으로 건조시켰다.
- [0728] 조 펩타이드의 HPLC 정제
- [0729] 조 펩타이드를 C-18 컬럼(5cm; 10 μm) 및 분획 수집기가 장착된 PerSeptive Biosystems VISION Workstation을 사용하여 분취용(preparative) 역상 HPLC에 의해 90% 초과로 정제하였고, 완충제 A(0.1% TFA, aq.) 및 완충제 B(0.1% TFA, 90% MeCN, aq.)의 농도구배를 사용하여 35ml/분으로 실행시켰다. 분획을 분석적 HPLC 및 MS로 분석하였고 관련 분획을 혼주(pooling)시켰고 감압 동결건조시켰다. 최종 생성물을 HPLC 및 MS에 의해 특성확인하였다.

[0730] 합성된 화합물을 표 1에 나타낸다.

표 1

| 화합물 번호 | |
|--------|---|
| 1 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 2 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 3 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 4 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 5 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 6 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 7 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 8 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 9 | H-Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 10 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 11 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 12 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLLA-Aib-K-NH ₂ |
| 13 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFIEWLESA-NH ₂ |
| 14 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 15 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 16 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH ₂ |
| 17 | H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH ₂ |
| 18 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA-NH ₂ |
| 19 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K-NH ₂ |
| 20 | H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K-NH ₂ |
| 21 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLVA-Aib-K-NH ₂ |
| 22 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 23 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu- |

[0731]

| | |
|----|---|
| | Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK-NH ₂ |
| 24 | H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK-NH ₂ |
| 25 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH ₂ |
| 26 | H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK-NH ₂ |
| 27 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 28 | H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH ₂ |
| 29 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA-NH ₂ |
| 30 | H-Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 31 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 32 | H-Y-DAla-EGTFTSDYSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 33 | H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 34 | H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS-NH ₂ |
| 35 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 36 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 37 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 38 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS-NH ₂ |
| 39 | H-Y-DAla-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS-NH ₂ |
| 40 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 41 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 42 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 43 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 44 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 45 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQKAFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 46 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 47 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]- |

[0732]

| | |
|----|--|
| | 이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 48 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 49 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 50 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 51 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-카르복시-헵타데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 52 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 53 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-카르복시-노나데카노일)-[(피페라진-1-일)-아세틸]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 54 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 55 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 56 | H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-카르복시-노나데카노일]-이소 Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS-NH ₂ |

[0733]

[0734]

화합물 10번의 합성

[0735]

표준 Fmoc 화학을 사용하여 CEM 리버티 펩타이드 합성기 상에서 고체 상 펩타이드 합성을 수행하였다. TentaGel S Ram S 수지(1.05g; 0.25mmol/g)를 사용하기 전에 DMF(10ml) 중에서 팽윤시켰고 DCM 및 DMF를 사용하여 튜브와 반응 용기 사이를 이동시켰다.

[0736]

커플링

[0737]

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

[0738]

탈보호

[0739]

초기 탈보호를 위해 상기 수지에 피페리딘/DMF(20%; 10ml)를 첨가하였고 상기 혼합물을 초음파(30초; 40℃)로 가열하였다. 상기 반응 용기를 배수하였고, 피페리딘/DMF의 제2부분(20%; 10ml)을 첨가하였고 다시 가열(75℃; 3분)하였다. 이어서, 상기 수지를 DMF(6 x 10ml)로 세척하였다.

[0740]

측쇄 아실화

[0741]

펩타이드가 여전히 수지에 부착되어 있는 한, 각각의 측쇄 보호 그룹은 NMP 중의 새롭게 제조된 하이드라진 수화물(2 내지 4%)을 2 x 15분 동안 사용하여 선택적으로 개열시켰다. 표준 커플링 및 상기 설명된 탈보호 조건을 이용하여 우선 보호되지 않은 라이신 측쇄를 Fmoc-Glu-OtBu 및 2개의 Peg3 빌딩블록과 커플링하였다. 마지막으로 표준 커플링 조건을 이용하여 친지성 모이어티를 17-카르복시-헵타데칸산 모노 tert 부틸 에스테르로서 혼입하였다.

[0742]

개열

[0743]

상기 수지를 EtOH(3 x 10ml) 및 Et₂O(3 x 10ml)로 세척하였고 실온(r.t.)에서 향량으로 건조시켰다. TFA/TIS/H₂O(95/2.5/2.5; 60ml, 2h; r.t.)로의 처리에 의해 상기 수지로부터 조 펩타이드를 개열시켰다. 대부분의 TFA를 감압 하에 제거하였고 상기 조 펩타이드가 침전되었고 디에틸에테르로 3회 세척하였고 실온에서 향량으로 건조시켰다.

[0744]

조 펩타이드의 HPLC 정제

[0745]

조 펩타이드를 Gemini NX 5µ C-18 110A, 10x250mm 컬럼 및 분획 수집기가 장착된 PerSeptive Biosystems

VISION Workstation을 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 45%로 정제하였고, 완충제 A(0.1% TFA, aq.) 및 완충제 B(0.1% TFA, 90% MeCN, aq.)의 농도구배를 사용하여 35ml/분으로 실행시켰다. 분획을 분석적 HPLC 및 MS로 분석하였고 관련 분획을 혼주시켰고 감압 동결건조시켰다. 생성물(96mg)을 분석하여 HPLC 및 MS에 의해 특성화 인된 바 91%의 순도를 제공하였다. 계산된 단일동위원소 질량 = 492.51, 실측치 492.145.

[0746] **실시예 2**

[0747] **사람 GIP 수용체(GIP R) 및 GLP-1 수용체(GLP-1R) 활성 검정**

[0748] 본 발명의 펩타이드 접합체의 시험관내 효과는 본 발명에서 요약한 바와 같이 제조사의 지침에 따라 퍼킨-엘머 (Perkin-Elmer)로부터의 AlphaSceen® cAMP 키트를 사용하여, GIP, GLP1 또는 이들의 유사체에 의한 각각의 수용체의 자극 후 cAMP의 도입을 측정함으로써 평가하였다. 간략하게, 사람 GIP R 또는 GLP-1R을 발현하는 HEK293 세포(사람 GIP R 또는 GLP-1에 대한 cDNA의 형질감염 및 안정한 클론의 선택을 통해 생성된 안정한 세포주)를 0.01% 폴리-L-라이신이 피복된 96-웰 미세여가 플레이트에 30,000세포/웰로 씨딩(seeding)하였고, 200 µl의 성장 배지(DMEM, 10% FCS, 페니실린(100IU/ml), 스트렙토마이신(100µg/ml)) 중의 배양물로 1일 동안 성장시켰다. 분석 당일, 성장 배지를 제거하였고 세포를 150ml의 Tyrode 완충제[Tyrode 염(9.6g/l), 10mM HEPES, pH 7.4]으로 1회 세척하였다. 이어서, 증가하는 농도의 대조군 및 시험 화합물을 함유하는 100ml의 검정 완충제(0.1% W/V 알칼리-처리된 카제인 및 티로이드 완충제 중의 100 µM IBMX)에서 세포를 37°C에서 15분 동안 항온 배양하였다. 상기 검정 완충제를 제거하였고 세포를 웰당 80 µl의 용해 완충제(0.1% w/v BSA, 5mM HEPES, 0.3% v/v Tween-20)에서 용해시켰다. 각각의 웰로부터 10 µl의 용해된 세포를 384-웰 플레이트로 이동시켰고 15 µl의 비드-믹스(검정 완충제 중의 1 단위/15 µl의 항-cAMP 역셉터 비드(Acceptor Bead), 1 단위/15 µl의 도너 비드(Donor Bead), 및 1 단위/15 µl의 비오틴화된 cAMP)와 혼합하였다. 플레이트를 혼합하였고 실온의 암소에서 1시간 동안 항온배양한 후 Envision™ 플레이트 판독기(Perkin-Elmer)를 사용하여 측정하였다.

[0749] 0.1%(v/v) DMSO를 함유하는 KRBH 완충제로 제조된 cAMP 표준 곡선을 이용하여 상기 결과들을 cAMP 농도로 변환시켰다. 곡선 맞춤 프로그램 XLfit를 이용하여 얻어진 cAMP 곡선을 로그 (시험 화합물 농도)에 대한 절대 cAMP 농도(nM)로서 플로팅하였고 분석하였다.

[0750] 수용체에 대한 각각의 시험 화합물의 효력 및 효능제 활성 둘 다를 설명하기 위해 계산된 파라미터들은:

[0751] EC50, 시험 화합물의 효력을 반영하는 cAMP의 최대 상승 수준의 절반을 초래하는 농도였다. 결과는 표 2, 표 2a 및 표 3에 요약한다. 가장 종합적인 데이터는 표 3에 요약된다.

표 2

대조군 펩타이드와 비교한 GIP-R 및 GLP1-R 에 대한 화합물들의 EC₅₀ 평균 값.

| 화합물 | hGIP-R cAMP (nM) | hGLP1- R cAMP (nM) |
|--------|------------------|--------------------|
| hGIP | 0.003 | NA |
| hGLP-1 | >10 | >10 |
| 1 | 0.0055 | 0.012 |
| 2 | 0.0049 | 0.0083 |
| 3 | 0.0086 | 0.011 |
| 4 | 0.0087 | 0.010 |
| 5 | 0.012 | 0.014 |
| 6 | 0.0049 | 0.016 |
| 7 | 0.011 | 0.012 |
| 8 | 0.0053 | 0.012 |
| 9 | 0.0088 | 0.038 |
| 10 | 0.016 | 0.028 |
| 11 | 0.0047 | 0.013 |
| 12 | 0.011 | 0.016 |
| 14 | 0.0064* | 0.0080* |
| 15 | 0.0080 | 0.0088 |
| 16 | 0.0081 | 0.015 |
| 17 | 0.011 | 0.0062 |
| 18 | 0.014 | 0.022 |
| 19 | 0.0073 | 0.014 |
| 20 | 0.0097 | 0.011 |
| 21 | 0.0068 | 0.011 |
| 22 | 0.06 | 0.061 |
| 23 | 0.2 | 0.044 |
| 24 | 0.26 | 0.011 |
| 25 | 0.009 | 0.011 |
| 26 | NT | 0.014 |
| 27 | 0.06 | 0.061 |
| 28 | 0.024 | 0.017 |
| 29 | 0.025 | 0.033 |
| 30 | 0.015 | 0.028 |
| 31 | 0.007 | 0.016 |
| 32 | 0.016 | 0.040 |
| 33 | 0.009 | 0.014 |
| 34 | 0.012 | 0.015 |

NT: 시험되지 않음

* 화합물 14 에 대한 이들 EC₅₀ 값(hGIP-R 및 GLP1-R)은 오류인 것으로 생각된다.

[0752]

[0753] [표 2a]

GIP-R 및 GLP1-R에 대한 화합물 1 내지 화합물 21의 EC50 평균 값을 이용한 2차 검증 연구.

| 화합물 | hGIP-R cAMP (nM) | hGLP1-R cAMP (nM) |
|-----|------------------|-------------------|
| 1 | 0.006 | 0.015 |
| 2 | 0.008 | 0.011 |
| 3 | 0.009 | 0.011 |
| 4 | 0.009 | 0.010 |
| 5 | 0.011 | 0.014 |
| 6 | 0.005 | 0.016 |
| 7 | 0.011 | 0.012 |
| 8 | 0.005 | 0.012 |
| 9 | 0.009 | 0.039 |
| 10 | 0.016 | 0.029 |
| 11 | 0.005 | 0.013 |
| 12 | 0.012 | 0.017 |
| 14 | 0.147 | 0.056 |
| 15 | 0.006 | 0.008 |
| 16 | 0.008 | 0.009 |
| 17 | 0.008 | 0.015 |
| 18 | 0.011 | 0.006 |
| 19 | 0.014 | 0.022 |
| 20 | 0.007 | 0.014 |
| 21 | 0.010 | 0.010 |

[0754]

표 3

GIP-R 및 GLP1-R 에 대한 모든 화합물들의 EC50 평균 값.

| 화합물 | hGIP-R cAMP (nM) | hGLP-1-R cAMP (nM) |
|-----|------------------|--------------------|
| 1 | 0.006 | 0.015 |
| 2 | 0.008 | 0.011 |
| 3 | 0.009 | 0.011 |
| 4 | 0.009 | 0.010 |
| 5 | 0.012 | 0.014 |
| 6 | 0.005 | 0.016 |
| 7 | 0.011 | 0.012 |
| 8 | 0.005 | 0.012 |
| 9 | 0.009 | 0.038 |
| 10 | 0.016 | 0.028 |
| 11 | 0.005 | 0.013 |
| 12 | 0.011 | 0.016 |
| 13 | 0.150 | 0.057 |
| 14 | 0.006 | 0.008 |
| 15 | 0.008 | 0.009 |
| 16 | 0.008 | 0.015 |
| 17 | 0.011 | 0.006 |
| 18 | 0.014 | 0.022 |
| 19 | 0.007 | 0.014 |
| 20 | 0.010 | 0.011 |
| 21 | 0.007 | 0.011 |
| 22 | 0.060 | 0.061 |
| 23 | 0.200 | 0.044 |
| 24 | 0.260 | 0.011 |
| 25 | 0.009 | 0.011 |
| 26 | 0.580 | 0.014 |
| 27 | 0.060 | 0.061 |
| 28 | 0.024 | 0.015 |
| 29 | 0.025 | 0.033 |
| 30 | 0.017 | 0.035 |
| 31 | 0.008 | 0.017 |
| 32 | 0.018 | 0.056 |
| 33 | 0.009 | 0.014 |
| 34 | 0.012 | 0.015 |
| 35 | 0.016 | 0.012 |
| 36 | 0.010 | 0.015 |
| 37 | 0.017 | 0.014 |

[0755]

| | | |
|----|-------|-------|
| 38 | 0.005 | 0.012 |
| 39 | 0.011 | 0.006 |
| 40 | 0.023 | 0.021 |
| 41 | 0.015 | 0.038 |
| 42 | 0.009 | 0.017 |
| 43 | 0.005 | 0.016 |
| 44 | 0.007 | 0.015 |
| 45 | 0.005 | 0.024 |
| 46 | 0.006 | 0.010 |
| 47 | 0.005 | 0.016 |
| 48 | 0.006 | 0.052 |
| 49 | 0.009 | 0.053 |
| 50 | 0.007 | 0.015 |
| 51 | 0.005 | 0.017 |
| 52 | 0.010 | 0.012 |
| 53 | 0.006 | 0.014 |
| 54 | 0.016 | 0.012 |
| 55 | 0.016 | 0.013 |
| 56 | 0.025 | 0.033 |

[0756]

[0757]

실시예 3

[0758]

마우스에서의 선택된 화합물들의 약동학

[0759]

방법

[0760]

C57BL/6J 마우스(대략 25g의 체중을 갖는 수컷)에게 시험할 펩타이드의 단일 피하(s.c.) 볼루스 또는 단일 정맥 내(i.v.) 볼루스를 제공하였다.

[0761]

선택된 화합물의 s.c. 투여(50, 100 또는 200nmol/kg) 후, 혈액 샘플을 투약-후 72시간까지 8(여덟)개의 시점에서 채취하였다. 선택된 화합물의 i.v. 투여(50, 100 또는 200nmol/kg) 후, 혈액 샘플을 투약-후 48시간까지 8(여덟)개의 시점에서 채취하였다. 혈액 샘플은 설하 방혈에 의해 채취하였다. 투약 비히클은 만니톨을 함유하는 포스페이트 완충제(pH 7.5)였다.

[0762]

각각의 샘플링 시점에서, 2마리의 마우스로부터 샘플을 채취하였고, 즉, 각각의 화합물 및 각각의 투여 경로에 대해 16마리의 마우스가 포함되었다. 혈액 샘플링 직후에 마우스를 경추 과열(cervical dislocation)에 의해 희생시켰다. 혈장 샘플을 고체 상 추출(SPE) 또는 단백질 침전 후 액체 크로마토그래피 질량 분광법(LC-MS/MS)에 의해 분석하였다. Phoenix WinNonlin 6.3에서의 비-구획적 접근법을 이용한 약동학적 파라미터의 계산을 위해 평균 혈장 농도를 사용하였다. 혈장 말단 제거 반감기($T_{1/2}$)는 $\ln(2)/\lambda_z$ 로서 측정하였고, 여기서, λ_z 는 종료 페이즈 동안 시간 프로파일에 대한 로그 농도의 로그 선형 회귀의 기울기 크기이다. 생체 이용률은 $AUC_{inf}(s.c.)/AUC_{inf}(i.v.) \times 100$ 으로서 측정하였고, 여기서, AUC_{inf} 는 무한대로 추론된 혈장 농도 - 시간 곡선 아래 면적($AUC_{inf} = AUC_{last} + C_{last}/\lambda_z$, 여기서, C_{last} 는 마지막으로 관찰된 혈장 농도)이다. T_{max} 는 최대 혈장 농도가 관찰되었던 투약-후 시간이다. 그 결과는 표 4에 요약한다.

표 4

선택된 화합물들의 s.c. 및 i.v. 투여 후 마우스에서의 말단 제거 반감기(h) 및 생체 이용률.

| 화합물 | T½ (h.) | | Tmax (h.) | 생체 이용률 |
|---------|---------|------|-----------|--------|
| | i.v. | s.c. | s.c. | s.c. |
| 세마글루타이드 | 7.8 | 7.5 | 4 | 100% |
| 1 | 10.8 | 9.1 | 6 | 90% |
| 2 | 16.6 | 16.5 | 6 | 83% |
| 3 | 9.1 | - | 8 | 89% |
| 4 | 8.7 | 10.8 | 6 | 100%* |
| 15 | 17.3 | - | 8 | 95% |
| 16 | 7.4 | - | 6 | 50% |
| 8 | 17.2 | - | 8 | 54% |
| 28 | 13.6 | 14.1 | 2 | 93% |
| 30 | 17.1 | 15.9 | 8 | 83% |
| 31 | 11.7 | 15.1 | 8 | 88% |
| 32 | 17.4 | 11.8 | 8 | 100%* |
| 34 | 14.9 | 17.1 | 8 | 79% |

-: 계산되지 않은 파라미터

*: 생체 이용률은 100%를 상한으로 하였다.

[0763]

[0764] **실시예 4**

[0765] **당뇨병 db/db 마우스에서의 IPGTT(복강내 내당능 시험)**

[0766] 수컷 당뇨병 db/db(BKS/Cg-Dock7^m/+Lepr^{db}J) 마우스(Charles River, France)를 정상의 사료(Altromin 1324, Brogaarden A/S, Gentofte, Denmark) 및 pH 약 3.6까지 시트르산을 첨가한 가정용 품질의 물로 유지시켰다. 동물을 광-, 온도-, 및 습도-조절된 실내(12:12h 명-암 주기, 06.00 내지 18.00hr에서 명; 23 ± 0.5°C; 50 내지 80%의 상대 습도)에 쌍으로 가두었다. 11 내지 12주령의 마우스를 IPGTT 전에 5시간 동안 절식시켰다. GIP-GLP-1 이원 작용성 수용체 효능제(0.5 및 5nmol/kg) 및 비히클을 포도당의 복강내(i.p.) 주사(t = 0분; 1g/kg; 5ml/kg) 22시간 전에 피하(s.c.) 투여하였다. GLP-1 유사체 리라글루타이드(10nmol/kg)을 포도당의 i.p. 주사 4시간 전에 피하 투여하였다. 꼬리 정맥 혈액을 t = 0(포도당 투여 전), 15, 30, 60, 120, 및 180 분째에 혈당의 측정을 위해 샘플링하였다. 결과를 도 1에 나타낸다.

[0767] **실시예 5**

[0768] **식이 유도된 비만(DIO) C57BL/6J 마우스에서의 체중, 음식 섭취, 내당능 및 공복 혈당에 대한 GIP-GLP-1 수용체 이원 작용성 효능제의 아-만성 효과**

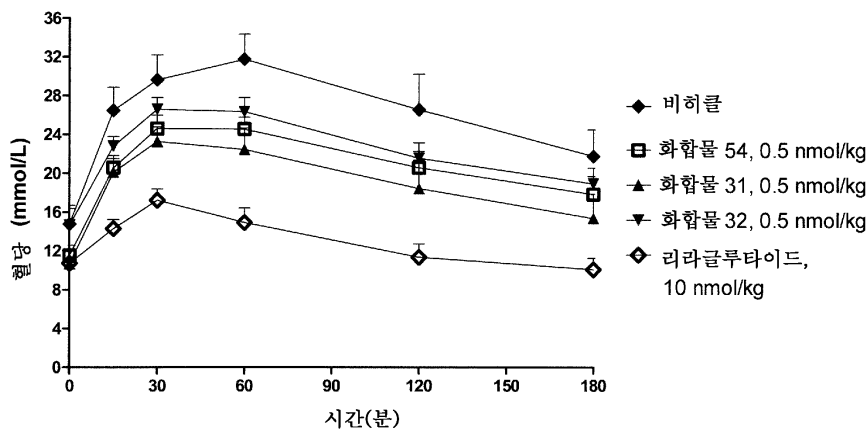
[0769] 고-지방 식이(지방으로부터의 총 에너지의 60%, D12492, Research Diet Inc.)를 대략 6개월 동안 공급한 수컷 C57BL/6J 마우스(Taconic A/S, Denmark)를 사용하였다. 마우스를 명-, 온도- 및 습도-조절된 실내(12:12h 명-암 주기, 05.00 내지 17.00시간에서 명; 20 내지 22°C; 50 내지 80% 상대 습도에서 광)에 유지시켰(에서 n = 3 내지 4마리의 그룹으로 가두었다. 모든 마우스를 1주 동안 모의-치료(비히클의 1일 1회 피하 주사)하여 동물을 취급 및 주사에 익숙해지도록 하였다. 후속적으로, 마우스를 체지방 중량(자기 공명 기술로 측정함) 및 체중에 따라 5개 그룹(n = 10)으로 계층화하였다. 이후에, 동물을 1일 2회 비히클(그룹 1: 50 mM 인산염 완충제, pH 7.5), GLP-1 유사체 리라글루타이드(그룹 2: 2*25 nmol/kg), 또는 시험 물질(그룹 3, 2*5 nmol/kg; 그룹 4, 2*25 nmol/kg, 또는 그룹 5, 2*100 nmol/kg)을 총 21일 동안 피하 주사(5 ml/kg)하여 처리하였다. 모의(mock) 페이즈의 개시 2주 전에 4마리의 케이지로부터의 마우스를 2개의 케이지로 나누었다(케이지당 2마리의 마우스). 모든 마우스를 1주 동안 모의-치료(1일 1회 비히클의 s.c. 주사)하여 동물들을 취급 및 주사에 적응시켰다. 후속적으로, 마우스를 체중에 따라 6개의 그룹(n = 7 내지 9)으로 계층화하였다. 평균 개시 체중은 45 내지 45그램이었다. 그 후, 동물들을 비히클(25mM 포스페이트, 125mM 염화 나트륨 완충제, pH 7.4)의 s.c. 주사(5ml/kg) 또는 GIP-GLP-1 이원 작용성 수용체 효능제(3nmol/kg)의 s.c. 주사로 3일마다 1회 치료하였다. 첫째 날 투약은 0일째였고, 마지막날 투약은 18일째였다. 아침(9.00 내지 9.00)에 매일 주사를 제공하였다. 연구에 걸쳐 체중을 매일 측정하였다. 케이지당 음식 및 물 섭취를 연구의 3일마다 (투약과 함께) 측정하였다. 12일

제에, 동물들을 5시간 동안 절식시켰고, 경구 내당능 시험(OGTT)을 수행하였다. 포도당 위관 영양법(t = 0min; 2g/kg; 5ml/kg) 5시간 전에 아침에 동물에게 투약하였다. 혈당 측정을 위해 꼬리 정맥 혈액을 시간 t = 0(포도당 투여 전), 15, 30, 60, 120 및 180min에서 샘플링하였다. 18일째에, 동물들을 5시간 동안 절식시켰고, 혈당 측정을 위해 혈액 샘플을 채취하였다. 혈액 샘플링 5시간 전에 아침에 동물들에게 투약하였다. 최종 혈액 샘플링 후, 마우스를 안락사시켰다. 그 결과를 도 2 내지 5에 나타낸다.

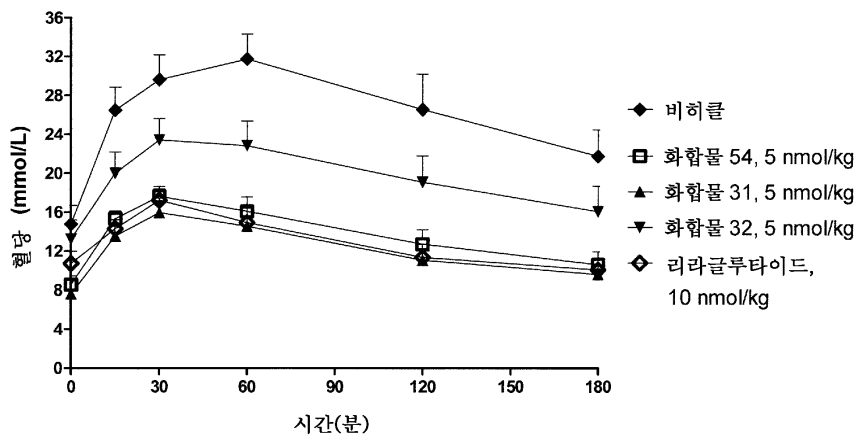
[0770] Graph Pad Prism version 5를 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다. 측정된 파라미터를 일원 또는 이원 ANOVA에 이어 각각 비히클 그룹에 대한 Dunnett 다중 비교 시험(Dunnett's Multiple Comparison Test)을 이용하여 또는 비히클 그룹에 대한 본페로니 후 시험(Bonferroni post test)에 의해 비교하였다. 차이는 $p < 0.05$ 에서 통계학적으로 유의한 것으로 간주되었다. 비히클에 대한 통계학적 차이: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

도면

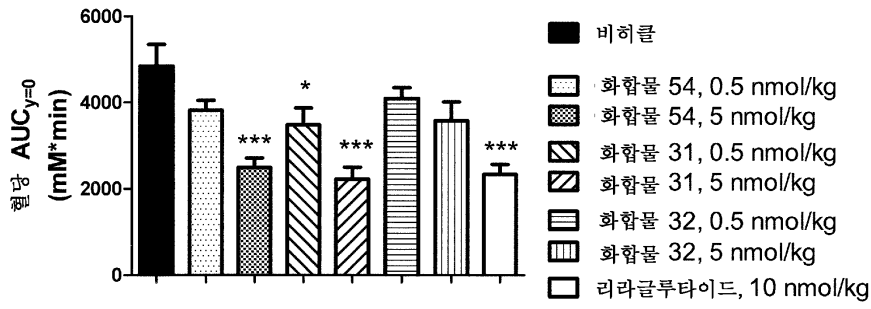
도면1a



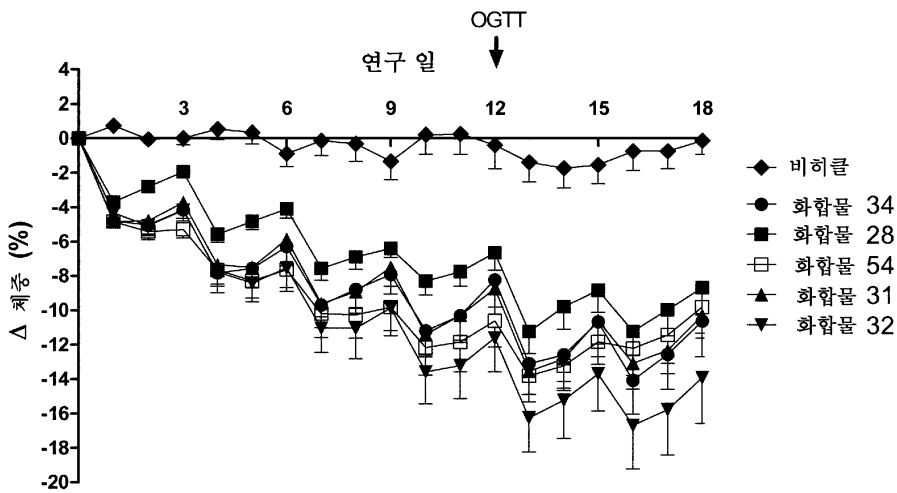
도면1b



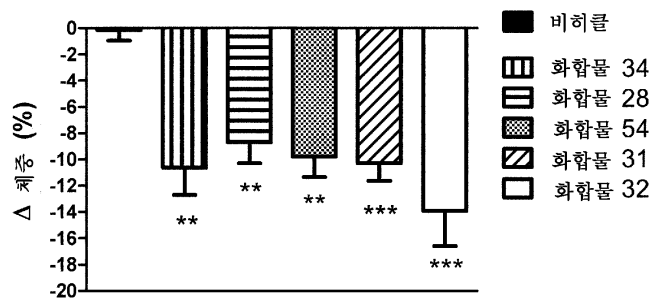
도면1c



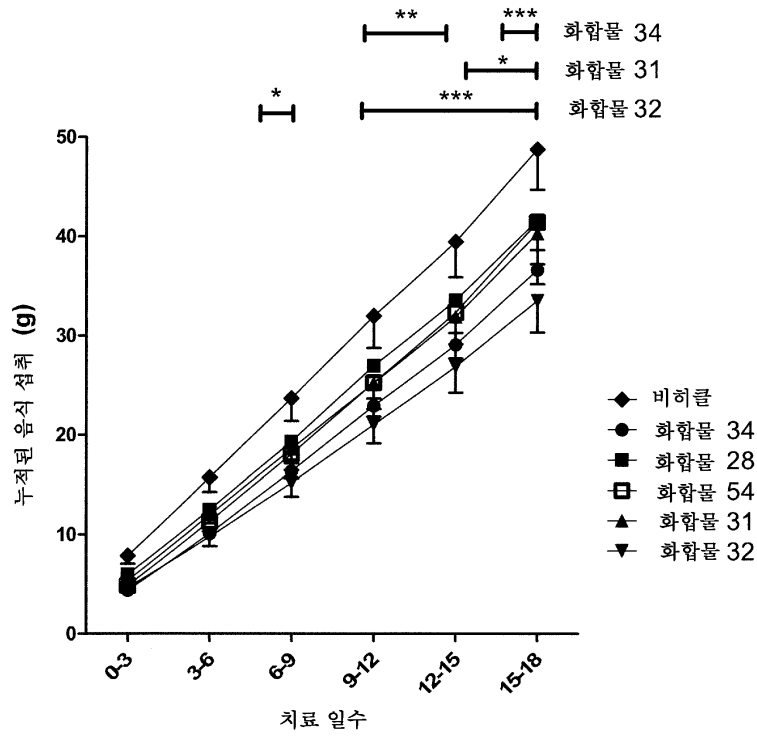
도면2a



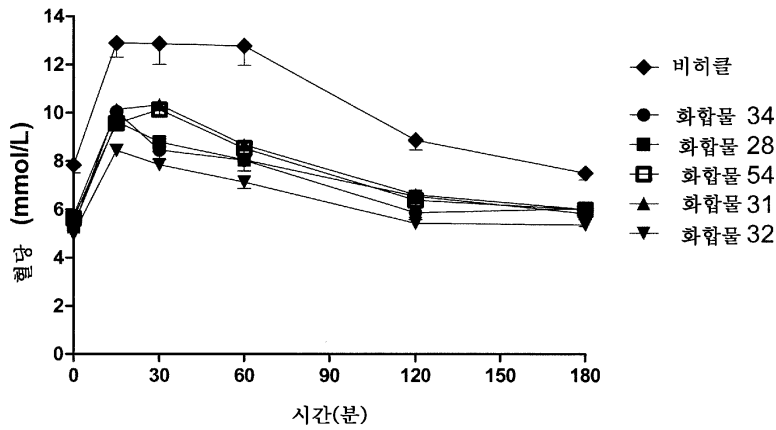
도면2b



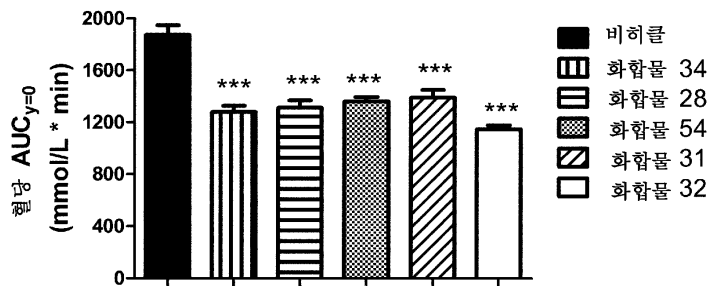
도면3



도면4a



도면4b



Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222

> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 2

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 3

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220

><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu)

<400> 3
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 4

<211> 39

<212> PRT

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-GSGSGG)

<400> 4

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

<210> 5

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-Peg3-Peg3)
 <400> 5
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 6

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)

<400> 6

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 7

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-Dapa-Peg3-Peg3)

<400> 7

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 8

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)

<400> 8

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 9

<211> 39

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> SITE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is DAla
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 9
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 10
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222>
 > (17)..(17)
 <223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

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

35

<210> 11

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2, 13)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 12

<211> 30

<

212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2, 29)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 12

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Ala Lys
 20 25 30

<210> 13

<211> 29

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 13

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Glu Ser Ala
 20 25

<210> 14

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2, 29)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 14

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 15

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2, 29)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 16

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 16

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Glu Lys
 1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 17

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 17

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Ala Leu Glu Lys
 1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 18

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 18

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

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

 20 25

<210> 19

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2, 29)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 19

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala Lys

 20 25 30

<210> 20

<211>

> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2, 29)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 20

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala Lys
 20 25 30

<210> 21

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2, 29)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 21

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Val Ala Ala Lys
 20 25 30

<210> 22

<211> 39

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 22

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Glu Lys
 1 5 10 15

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

20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35
 <210> 23
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 23

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

<210> 24
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 24

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Ala Leu Glu Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Glu Ala Gln Lys
 20 25 30

<

<210> 25

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 25

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25 30

<210

> 26

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 27

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 28

<211

> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 29
 <211> 39
 <212
 > PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> SITE
 <222> (2)..(2)
 <223> DAla
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 29
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35
 <210> 30
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 30
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Glu Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 31

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> DA1a

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 32

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 32

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Ala Leu Glu Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 33

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 33

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 34

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-carboxy-nonadecanoyl]-Peg3-Peg3)

<400> 34

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 35

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-carboxy-nonadecanoyl]-IsoGlu)

<400> 35

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 36

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222>

(2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-carboxy-nonadecanoyl]-Dapa-Peg3-Peg3)

<400> 36

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 37

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 37

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 38

<211> 39

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> SITE
 <222> (2)..(2)
 <223> DAla
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 38
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 39
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 39
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Ala Pro Ser Ser
 20 25 30
 Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 40
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 40
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 41
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 41
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 42

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400

> 42

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 43

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 43

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 44

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 44

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 45

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 45
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 46
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 46
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 47
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 48

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 49

<211> 39

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 49
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys

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

<210> 50
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400>
 > 50
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 51

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

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

<400> 51

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 52

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

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

<400> 52

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

<210> 53
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 53

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

<210> 54
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 55

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 55

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Glu Pro Ser Ser

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 56

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: GIP analogue - General Formula I of

PCT/EP2014/073970

<220><221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Linked to R1, wherein R1 is H, C1-4 alkyl, acetyl, formyl, benzoyl, trifluoroacetyl or pGlu

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from Aib and D-Ala

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is selected from Tyr and Leu

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is selected from Ala, Tyr and Aib

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is selected from Asp and Glu

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is selected from Glu and Lys

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the

formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in

PCT/EP2014/073970

<220><221> VARIANT

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is selected from Gln and Ala

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is selected from Lys and Arg

<220><221> VARIANT

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is selected from Ala and Glu
<220><221> VARIANT
<222> (23)..(23)
<223> Xaa is selected from Val and Ile
<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)
<223> Xaa is selected from Asn and Glu
<220><221> VARIANT
<222> (27)..(27)
<223> Xaa is selected from Leu, Glu and Val
<220><221> VARIANT
<222> (28)..(28)
<223> Xaa is selected from Ala, Ser and Arg
<220><221> SITE
<222> (29)..(29)
<223> If Xaa 30 is absent, Xaa 29 is linked to R2, wherein R2 is -NH2
or -OH
<220><221> VARIANT
<222> (29)..(29)
<223> In Claim 1 of PCT/EP2014/073970, Xaa is selected from Aib, Ala,
and Gln
<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)
<223> In Claim 2 of PCT/EP2014/073970, Xaa is selected from Aib, Ala,
Glu and Gln
<220><221> SITE
<222> (30)..(30)
<223> If present, linked to R2, wherein R2 is -NH2 or -OH
<220><221> VARIANT
<222> (30)..(30)
<223> Xaa may be present or absent. If present, Xaa is selected from
Lys, Gly and Y1, wherein Y1 is selected from SEQ ID NO: 57, SEQ
ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, and SEQ ID NO: 61

<400> 56

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

1 5 10 15

Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa

 20 25 30

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Y1 of SEQ ID NO: 56 and SEQ ID NO: 62

<400> 57

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Y1 of SEQ ID NO: 56 and SEQ ID NO: 62

<400> 58

Lys Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Y1 of SEQ ID NO: 56 and SEQ ID NO: 62

<400> 59

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Ser

1 5

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Y1 of SEQ ID NO: 56 and SEQ ID NO: 62

<400> 60

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Y1 of SEQ ID NO: 56 and SEQ ID NO: 62

<400> 61

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Ser

1 5

<210> 62

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: GIP analogue - General Formula II of
PCT/EP2014/073970

<220><221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Linked to R1, wherein R1 is H, C1-4 alkyl, acetyl, formyl,
benzoyl, trifluoroacetyl or pGlu

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from Aib and D-Ala

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is selected from Ala, Tyr

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is selected from Asp and Glu

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<220><221> VARIANT

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is selected from Ala and Glu

<220><221> VARIANT

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is selected from Val and Ile

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is selected from Asn and Glu

<220><221> VARIANT

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is selected from Ala, Ser

<220><221> SITE

<222> (29)..(29)

<223> If Xaa 30 is absent, Xaa 29 is linked to R2, wherein R2 is -NH2 or -OH

<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is selected from Ala, Glu and Gln

<220><221> SITE

<222> (30)..(30)

<223> If present, linked to R2, wherein R2 is -NH2 or -OH

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(30)

<223> Xaa may be present or absent. If present, Xaa is selected from Lys, Gly and Y1, wherein Y1 is selected from SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, and SEQ ID NO: 61

<400> 62

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

1 5 10 15
 Xaa Ala Ala Arg Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Leu Xaa Xaa Xaa

 20 25 30

<210> 63

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 63

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 64

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 64

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

1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala

 20 25

<210> 65

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 65

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 66

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 66

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

 20 25

<210> 67

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is DAla

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 67

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 68

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the

formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 68

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

1 5 10 15

Xaa Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala

20 25

<210> 69

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 69

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 70

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the

formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in

PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Aib

<400> 70

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Ala

20 25

<210> 71

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the

formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in

PCT/EP2014/073970

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 72

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in

PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Aib

<400> 72

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala

20 25

<210> 73

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220

><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 73

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

20

25

<210> 74

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in

PCT/EP2014/073970

<400> 74

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

20

25

<210> 75

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 75

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

1

5

10

15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala

20

25

<210> 76

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<220><

221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Aib

<400> 76

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala

 20 25

<210> 77

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Aib

<400> 77

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Val Ala Ala

20 25

<210> 78

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in

PCT/EP2014/073970

<400> 78

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Glu Ala Gln

20 25

<210> 79

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 79

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Glu Ala Gln

20 25

<210> 80

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I of PCT/EP2014/073970

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is DAla

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<

400> 80

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 81

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 81

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

 20 25

<210> 82

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is DAAla

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 82

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 83

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 84

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 84

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

1 5 10 15

Xaa Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala

20 25

<210> 85

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in

PCT/EP2014/073970

<400> 85

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 86

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
 of PCT/EP2014/073970
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (17)..(17)
 <223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
 which the side chain is conjugated to a substituent having the
 formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
 PCT/EP2014/073970

<400> 86
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Xaa Ala Gln Lys Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Ala
 20 25

<210> 87
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
 of PCT/EP2014/073970
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> VARIANT
 <222> (17)..(17)
 <223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
 which the side chain is conjugated to a substituent having the
 formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in

PCT/EP2014/073970

<400> 87

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Ala

 20 25

<210> 88

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223>

> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 88

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

 20 25

<210> 89

<211> 29

<

212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 89

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

 20 25

<210> 90

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 90

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

- <210> 91
- <211> 29
- <212> PRT
- <213> Artificial sequence
- <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

- <220><221> MOD_RES
- <222> (2)..(2)
- <223> Aib
- <220><221> VARIANT
- <222> (17)..(17)
- <223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 91
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Xaa Ala Gln Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Ala

20 25

- <210> 92
 - <211> 29
 - <212> PRT
 - <213> Artificial sequence
 - <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
- of PCT/EP2014/073970
- <220><221> MOD_RES
 - <222> (2)..(2)
 - <223> Aib
 - <220><221> VARIANT
 - <222> (17)..(17)
 - <223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in

PCT/EP2014/073970

<400> 92

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 93

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 93

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Glu

 20 25

<210> 94

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 94

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Glu

20 25

<210> 95

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 95

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 96

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is DAla

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
 which the side chain is conjugated to a substituent having the
 formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
 PCT/EP2014/073970

<400> 96

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 97

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 97

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 98

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400>

> 98

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

1 5 10 15
 Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 99
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223>
 > Aib
 <220><221> VARIANT
 <222> (17)..(17)
 <223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
 which the side chain is conjugated to a substituent having the
 formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
 PCT/EP2014/073970
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> Aib
 <400> 99
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Ala Lys
 20 25 30
 <210> 100
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Aib

<400> 100

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 101

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 102

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 103

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in

PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Aib

<400> 103

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala Lys

 20 25 30

<210> 104

<211> 30

<212>

PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in

PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Aib

<400> 104

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala Lys

20 25 30

<210> 105

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the

formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in

PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Aib

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 106

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 107

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 108

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 108

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 109

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 109

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 110

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is DAla

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 110

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 111

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 111

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

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

35

<210> 112

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 112

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 113

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is DAla

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 113

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

1 5 10 15

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 114

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 114

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 115

<211

> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 115

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 116

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 117

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 117

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

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

<210> 118

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 118

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

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

<210> 119

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 119

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

| | | | |
|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Xaa | Ala | Gln | Lys |
| Ala | Phe | Val | Glu |
| Trp | Leu | Leu | Ala |
| Ala | Gly | Pro | Ser |
| 20 | 25 | 30 | |
| Ser | Gly | Ala | Pro |
| Pro | Pro | Ser | |
| 35 | | | |

<210> 120

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
 formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
 PCT/EP2014/073970

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 121

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
 which the side chain is conjugated to a substituent having the
 formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
 PCT/EP2014/073970

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 122

<211> 39

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> VARIANT
 <222> (17)..(17)
 <223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
 formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
 PCT/EP2014/073970

<400> 122
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Xaa Ala Gln Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 123

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in
 which the side chain is conjugated to a substituent having the
 formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
 PCT/EP2014/073970

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 124

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 125

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 125

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

| | | | |
|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Xaa | Ala | Gln | Arg |
| Ala | Phe | Val | Glu |
| Trp | Leu | Leu | Ala |
| Gln | Gly | Pro | Ser |
| 20 | 25 | 30 | |

Ser Gly Ala Pro Pro Pro

35

<210> 126

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 126

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

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

 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35
 <210> 127

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in which the side chain is conjugated to a substituent having the formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in PCT/EP2014/073970

<400> 127

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

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

 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35
 <210> 128

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 128

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 129

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Peptide backbone of GIP analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Psi, wherein Psi is a residue of Lys, Arg, Orn or Cys in

which the side chain is conjugated to a substituent having the
formula -Z1 or -Z2-Z1, where Z1 and Z2 are as defined in
PCT/EP2014/073970

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 130

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 130

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 131

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222>

> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 132

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu)

<400> 132

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 133

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-GSGSGG)

<400> 133

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 134

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-Peg3-Peg3)

<400> 134

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 135

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)

<400> 135

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 136

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><

223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-Dapa-Peg3-Peg3)

<400> 136

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 137

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 138

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is DAla

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 138

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 139

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 139

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

1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala

20 25

<210> 140

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2, 13)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 140

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 141

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2, 29)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223>

Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 141

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Ala

 20 25

<210> 142

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2, 29)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 142

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala

 20 25

<210> 143

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES
 <222> (2, 29)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 143
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala
 20 25
 <210> 144
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 144
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Glu Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln
 20 25
 <210> 145
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 145

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 146

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2, 29)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 146

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

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala

 20 25

<210> 147

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2, 29)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 147

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 148

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 148

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 149

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 149

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 150

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 150

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 151

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 151

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 152

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 152

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 153

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> SITE
 <222> (2)..(2)
 <223> DA1a
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 153

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

<210> 154
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 154

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

<210> 155
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> SITE
 <222> (2)..(2)
 <223> DAla
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 155

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Glu Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln
 20 25

<210> 156
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-Peg3-Peg3)
 <400> 156

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

20 25

<210> 157
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu)
 <400> 157

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 158
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-Dapa-Peg3-Peg3)
 <400> 158

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 159

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 160

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> DAla

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 160

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

1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln
 20 25
 <210> 161
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 161

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

1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Ala
 20 25
 <210> 162
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 162

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

1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala

20 25

<210> 163

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 163

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 164

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 164

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 165

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 165

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 166

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 166

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 167

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 167

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 168

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 168

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 169

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)

<400> 169

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

1 5 10 15

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

 20 25

<210> 170

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([19-Carboxy-nonadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 170
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln
 20 25
 <210> 171
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)
 <400> 171
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln
 20 25
 <210> 172
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I

of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

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

<400> 172

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln
 20 25

<210> 173

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct: Residues 1-29 of GIP analogue of Formula I
of PCT/EP2014/073970

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (17)..(17)

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

<400> 173

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Ala
 20 25

<210> 174

<211> 466

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Met Thr Thr Ser Pro Ile Leu Gln Leu Leu Leu Arg Leu Ser Leu Cys
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Leu Gln Arg Ala Glu Thr Gly Ser Lys Gly Gln Thr Ala
 20 25 30
 Gly Glu Leu Tyr Gln Arg Trp Glu Arg Tyr Arg Arg Glu Cys Gln Glu
 35 40 45
 Thr Leu Ala Ala Ala Glu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Cys Asn Gly Ser

 50 55 60
 Phe Asp Met Tyr Val Cys Trp Asp Tyr Ala Ala Pro Asn Ala Thr Ala
 65 70 75 80
 Arg Ala Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp His His His Val Ala Ala
 85 90 95
 Gly Phe Val Leu Arg Gln Cys Gly Ser Asp Gly Gln Trp Gly Leu Trp
 100 105 110
 Arg Asp His Thr Gln Cys Glu Asn Pro Glu Lys Asn Glu Ala Phe Leu

 115 120 125
 Asp Gln Arg Leu Ile Leu Glu Arg Leu Gln Val Met Tyr Thr Val Gly
 130 135 140
 Tyr Ser Leu Ser Leu Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ile Leu Ser
 145 150 155 160
 Leu Phe Arg Arg Leu His Cys Thr Arg Asn Tyr Ile His Ile Asn Leu
 165 170 175
 Phe Thr Ser Phe Met Leu Arg Ala Ala Ala Ile Leu Ser Arg Asp Arg

 180 185 190
 Leu Leu Pro Arg Pro Gly Pro Tyr Leu Gly Asp Gln Ala Leu Ala Leu
 195 200 205
 Trp Asn Gln Ala Leu Ala Ala Cys Arg Thr Ala Gln Ile Val Thr Gln
 210 215 220
 Tyr Cys Val Gly Ala Asn Tyr Thr Trp Leu Leu Val Glu Gly Val Tyr
 225 230 235 240
 Leu His Ser Leu Leu Val Leu Val Gly Gly Ser Glu Glu Gly His Phe

<213> Homo sapiens

<400> 175

Met Ala Gly Ala Pro Gly Pro Leu Arg Leu Ala Leu Leu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Met Val Gly Arg Ala Gly Pro Arg Pro Gln Gly Ala Thr Val Ser Leu

 20 25 30

Trp Glu Thr Val Gln Lys Trp Arg Glu Tyr Arg Arg Gln Cys Gln Arg

 35 40 45

Ser Leu Thr Glu Asp Pro Pro Pro Ala Thr Asp Leu Phe Cys Asn Arg

 50 55 60

Thr Phe Asp Glu Tyr Ala Cys Trp Pro Asp Gly Glu Pro Gly Ser Phe

65 70 75 80

Val Asn Val Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp Ala Ser Ser Val Pro

 85 90 95

Gln Gly His Val Tyr Arg Phe Cys Thr Ala Glu Gly Leu Trp Leu Gln

 100 105 110

Lys Asp Asn Ser Ser Leu Pro Trp Arg Asp Leu Ser Glu Cys Glu Glu

 115 120 125

Ser Lys Arg Gly Glu Arg Ser Ser Pro Glu Glu Gln Leu Leu Phe Leu

 130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Ala Ser Ala Ile Leu Leu Gly Phe Arg His Leu His Cys Thr Arg

 165 170 175

Asn Tyr Ile His Leu Asn Leu Phe Ala Ser Phe Ile Leu Arg Ala Leu

 180 185 190

Ser Val Phe Ile Lys Asp Ala Ala Leu Lys Trp Met Tyr Ser Thr Ala

 195 200 205

Ala Gln Gln His Gln Trp Asp Gly Leu Leu Ser Tyr Gln Asp Ser Leu

 210 215 220

Ser Cys Arg Leu Val Phe Leu Leu Met Gln Tyr Cys Val Ala Ala Asn

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic linker
 <400> 176
 Gly Ser Gly Ser Gly Gly

1 5
 <210> 177
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-GSGSGG)
 <400> 177

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

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 40
 <210> 178
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib
 <220><221> SITE
 <222> (18)..(18)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35 40

<210> 179

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> SITE

<222> (18)..(18)

<223> Lys([17-carboxy-heptadecanoyl]-isoGlu-GSGSGG)

<400> 179

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

1 5 10 15

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

20 25 30