

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035466**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.22

(51) Int. Cl. *A61K 38/26* (2006.01)

(21) Номер заявки
201690660

(22) Дата подачи заявки
2014.11.06

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ НА ОСНОВЕ ДВОЙНОГО АГОНИСТА ГИП И ГПП-1

(31) 13191843.5; 14176878.8

(56) WO-A1-2010070251

(32) 2013.11.06; 2014.07.14

WO-A2-2010011439

(33) EP

WO-A1-2011088837

(43) 2017.03.31

WO-A1-2011006497

(86) PCT/EP2014/073970

KJELD MADSEN ET AL.: "Structure-

(87) WO 2015/067715 2015.05.14

Activity and Protraction Relationship of Long-Acting

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

Glucagon-like Peptide-1 Derivatives: Importance

ЗИЛЭНД ФАРМА А/С (DK)

of Fatty Acid Length, Polarity and Bulkiness",

(72) Изобретатель:

JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.

**Шелтон Анне Перниль Тофтенг,
Нёррегард Пиа, Фог Якоб Ульрик,
Кнудсен Карстен Бойи (DK)**

50, no. 24, 1 November 2007 (2007-11-01), pages

6126-6132, XP055131268, ISSN: 0022-2623, DOI:

10.1021/jm070861j table 1

WO-A1-2009030738

WO-A1-2014041195

WO-A1-2013164483

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к ацилированным аналогам ГИП (глюкозозависимого инсулинотропного полипептида), обладающим двойной активностью ГИП и ГПП-1 (глюкагоноподобного пептида-1), а также к применению указанных аналогов для лечения метаболических нарушений.

B1

035466

035466

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, обладающим агонистической активностью в отношении рецепторов ГИП (глюкозозависимого инсулиотропного полипептида) и ГПП (глюкагоноподобного пептида), а также к применению указанных соединений для лечения метаболических нарушений.

Уровень техники

Во всем мире диабет и ожирение представляют собой все более распространенные проблемы со здоровьем, которые связаны с различными другими заболеваниями, в частности сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), синдромом обструктивного апноэ во сне, инсультом, заболеванием периферических артерий, микрососудистыми осложнениями и остеоартритом. По всему миру от диабета страдают 246 миллионов человек, и, согласно оценкам, к 2025 году от диабета будут страдать уже 380 миллионов человек. Многие пациенты имеют дополнительные факторы риска в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, включая высокий/нарушенный уровень ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) и триглицеридов и низкий уровень ЛПВП (липопротеинов высокой плотности). На сердечно-сосудистые заболевания приходится приблизительно 50% смертности людей, страдающих от диабета, и уровни заболеваемости и смертности, которыми характеризуются ожирение и диабет, подчеркивают медицинскую потребность в эффективных вариантах лечения.

Инкретины представляют собой гормоны желудочно-кишечного тракта, регулирующие уровень глюкозы в крови посредством усиления стимулированной глюкозой секреции инсулина (Drucker, D.J. and Nauck, M.A., *Lancet* 368:1696-705 (2006)). На сегодняшний день известны два инкретина: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП). Инкретин ГПП-1 является продуктом гена препроглюкагона. Препроглюкагон представляет собой полипептид-предшественник длиной 158 аминокислот, который процессируется в различных тканях с образованием множества различных пептидов, полученных из проглюкагона, включая глюкагон, ГПП-1, глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2) и оксинтомодулин (ОКМ). Глюкагон представляет собой пептид длиной 29 аминокислот, который соответствует аминокислотам с 33 по 61 препроглюкагона, тогда как ГПП-1 образуется в виде пептида длиной 37 аминокислот, который соответствует аминокислотам с 72 по 108 препроглюкагона. ГИП представляет собой пептид длиной 42 аминокислоты, образующийся в результате протеолитического процессинга из предшественника длиной 133 аминокислоты, пре-про-ГИП. Все данные пептиды вовлечены в выполнение широкого множества физиологических функций, включая гомеостаз глюкозы, секрецию инсулина, опорожнение желудка и кишечный рост, а также регуляцию потребления пищи.

Открытие инкретинов привело к разработке двух новых классов лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета. Так на сегодняшний день на рынке представлены инъекционные агонисты рецептора ГПП-1 и низкомолекулярные соединения (пероральные ингибиторы ДПП-4, дипептидилпептидазы-4), которые ингибируют ферментативную инактивацию эндогенных ГПП-1 и ГИП (агонисты рецептора ГПП-1: Byetta™, Bydureon™, Lixisenatide™ и Victoza™ и ингибиторы ДПП-4: Januvia™, Galvus™, Onglyza™ и Trajenta™). Помимо острых эффектов ГПП-1 и ГИП на секрецию инсулина, инкретины обладают некоторыми длительными эффектами. Данные, полученные в нескольких лабораториях, свидетельствуют, что агонисты рецептора ГПП-1 защищают β-клетки поджелудочной железы посредством ингибирования апоптоза и усиления пролиферации. Например, в исследовании Farilla et al. было продемонстрировано, что ГПП-1 обладает антиапоптотическими эффектами в островках поджелудочной железы человека (Farilla, L., *Endocrinology* 144: 5149-58 (2003)). До сегодняшнего дня о таких эффектах ГИП не сообщалось. Weidenmaier et al. сообщили, что устойчивый к ДПП-4 аналог ГИП обладает антиапоптотическими эффектами (Weidenmaier, S.D., *PLOS One* 5(3): e9590 (2010)). Интересно отметить, что на модели диабета и ожирения на мышах комбинация агониста рецептора ГПП-1 Лираглутида и ацилированного аналога ГИП продемонстрировала превосходящие глюкозоснижающие и инсулиотропные эффекты по сравнению с лечением Лираглутидом и аналогом ГИП самим по себе (Gault, V.A., *Clinical Science* 121: 107-117 (2011)).

Хроническое лечение агонистами рецептора ГПП-1 вызывает значительную потерю массы тела у людей, страдающих от диабета. Интересно отметить, что длительное применение ингибиторов ДПП-4 у схожих пациентов устойчиво не изменяло массу тела. Опыт показывает (устный доклад Matthias Tschöb в Американской ассоциации диабетологов (ADA, American Diabetes Association), 2011 г), что потеря массы тела, связанная с лечением агонистом ГПП-1, усиливается при совместном введении ГПП-1 и ГИП. У грызунов совместное введение ГПП-1 и ГИП приводит к большей потере массы тела, чем лечение ГПП-1 самим по себе (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). Таким образом, помимо улучшения контроля над уровнем глюкозы в крови, ГИП может также усиливать опосредованную ГПП-1 потерю массы тела.

Недавно было показано, что различные пептиды связываются и активируют рецепторы ГИП и ГПП-1, супрессируют увеличение массы тела и уменьшают потребление пищи (см., например, публикации WO 2012/088116, WO 2010/148089, WO 2012/167744, WO 2913/164483, WO 2014/096145, WO

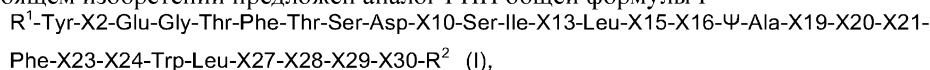
2014/096150 и WO 2014/096149). Однако большинство из данных пептидов обладают коротким терминальным периодом полувыведения ($T^{1/2}$).

Краткое описание изобретения

В общем смысле настоящее изобретение относится к ацилированным и усеченным аналогам ГИП, которые содержат одну или несколько замен по сравнению с ГИП дикого типа и которые могут обладать свойством измененной, предпочтительно увеличенной активности ГПП-1, которую оценивают, например, в анализах эффективности *in vitro*, а также измененным, предпочтительно увеличенным терминальным периодом полувыведения ($T^{1/2}$), который оценивают в исследованиях на мышах *in vivo*.

На животных было установлено, что агонисты рецепторов ГИП и ГПП-1 двойного действия превосходят существующие и присутствующие на рынке аналоги ГПП-1, поскольку двойные агонисты обеспечивают улучшенный гликемический контроль и увеличенную потерю массы тела. Таким образом, двойные агонисты ГИП и ГПП-1, раскрытые в настоящей заявке (которые также называют аналогами ГИП), можно использовать в качестве терапевтических препаратов при метаболических нарушениях, включая, но не ограничиваясь указанными, сахарный диабет 2 типа, ожирение и связанные нарушения.

В настоящем изобретении предложен аналог ГИП общей формулы I



где

R^1 представляет собой H, C_{1-4} алкил, ацетил, формил, бензоил, трифторацетил или pGlu;

X2 выбран из Aib и D-Ala;

X10 выбран из Tyr и Leu;

X13 выбран из Ala, Tyr и Aib;

X15 выбран из Asp и Glu;

X16 выбран из Glu и Lys;

X19 выбран из Gln и Ala;

X20 выбран из Lys и Arg;

X21 выбран из Ala и Glu;

X23 выбран из Val и Ile;

X24 выбран из Asn и Glu;

X27 выбран из Leu, Glu и Val;

X28 выбран из Ala, Ser и Arg;

X29 выбран из Aib, Ala и Gln;

X30 выбран из Lys, Gly и Y1 или отсутствует;

Y1 (в случае наличия) выбран из 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 и Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser;

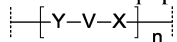
Ψ представляет собой остаток Lys, Arg, Orn или Cys, боковая цепь которого конъюгирована с заместителем формулы $-Z^1$ или $-Z^2-Z^1$; где

$-Z^1$ представляет собой жирную цепь, содержащую полярную группу на одном конце цепи и присоединение к Ψ или Z^2 , $-X$ - на конце цепи, дистальном относительно полярной группы,

причем полярная группа содержит карбоновую кислоту или биоизостерное соединение карбоновой кислоты, фосфоновую кислоту или группу сульфоновой кислоты;

и $-X$ - представляет собой связь, $-CO-$, $-SO-$ или $-SO_2-$;

$-Z^2$ - (в случае наличия) представляет собой спейсер формулы



присоединяющий Z^1 к Ψ ;

где

каждый Y независимо представляет собой $-NH$, $-NR$, $-S$ или $-O$, где R представляет собой алкил, защитную группу или образует связь с другой частью спейсера Z^2 ;

каждый X представляет собой независимо связь, $CO-$, $SO-$ или SO_2- ;

при условии, что, когда Y представляет собой $-S$, X, к которому он присоединен, представляет собой связь;

каждый V представляет собой независимо бивалентную органическую группу, соединяющую Y и X;

и n равно от 1 до 10;

и

R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

либо фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения.

В настоящем изобретении также предложен аналог ГИП общей формулы Ib

R¹-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-R² (Ib),

где

R¹ представляет собой H, C₁₋₄алкил, ацетил, формил, бензоил, трифторацетил или pGlu;

X2 выбран из Aib и D-Ala;

X10 выбран из Tyr и Leu;

X13 выбран из Ala, Tyr и Aib;

X15 выбран из Asp и Glu;

X16 выбран из Glu и Lys;

X19 выбран из Gln и Ala;

X20 выбран из Lys и Arg;

X21 выбран из Ala и Glu;

X23 выбран из Val и Ile;

X24 выбран из Asn и Glu;

X27 выбран из Leu, Glu и Val;

X28 выбран из Ala, Ser и Arg;

X29 выбран из Aib, Ala, Glu и Gln;

X30 выбран из Lys, Gly и Y1 или отсутствует;

Y1 (в случае наличия) выбран из 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 и Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser;

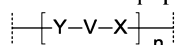
Ψ представляет собой остаток Lys, Arg, Orn или Cys, боковая цепь которого конъюгирована с заместителем формулы -Z¹ или -Z²-Z¹; где

-Z¹ представляет собой жирную цепь, содержащую полярную группу на одном конце цепи и присоединение к Ψ или Z², -X- на конце цепи, дистальном относительно полярной группы,

причем полярная группа содержит карбоновую кислоту или биоизостерное соединение карбоновой кислоты, фосфоновую кислоту или группу сульфоновой кислоты;

и -X- представляет собой связь, -CO-, -SO- или -SO₂-;

-Z²- (в случае наличия) представляет собой спейсер формулы



присоединяющий Z¹ к Ψ;

где

каждый Y независимо представляет собой -NH-, -NR-, -S или -O, где R представляет собой алкил, защитную группу или образует связь с другой частью спейсера Z²;

каждый X представляет собой независимо связь, CO-, SO- или SO₂-;

при условии, что, когда Y представляет собой -S, X, к которому он присоединен, представляет собой связь;

каждый V представляет собой независимо бивалентную органическую группу, соединяющую Y и X;

и n равно от 1 до 10;

и

R² представляет собой -NH₂ или -OH;

либо фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения.

В настоящем изобретении также предложен аналог ГИП общей формулы II

R¹-Tyr-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-X13-Leu-X15-Glu-Ψ-Ala-Ala-Arg-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-Leu-X28-X29-X30-R² (II),

где

R¹ представляет собой H, C₁₋₄алкил, ацетил, формил, бензоил, трифторацетил или pGlu;

X2 выбран из Aib и D-Ala;

X13 выбран из Ala, Tyr;

X15 выбран из Asp и Glu;

X21 выбран из Ala и Glu;

X23 выбран из Val и Ile;

X24 выбран из Asn и Glu;

X28 выбран из Ala, Ser;

X29 выбран из Ala, Glu и Gln; и

X30 выбран из Lys, Gly и Y1 или отсутствует;

Y1 (в случае наличия) выбран из 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 и Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser;

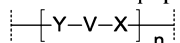
Ψ представляет собой остаток Lys, Arg, Orn или Cys, боковая цепь которого конъюгирована с заместителем формулы $-Z^1$ или $-Z^2-Z^1$; где

$-Z^1$ представляет собой жирную цепь, содержащую полярную группу на одном конце цепи и присоединение к Ψ или Z^2 , $-X$ - на конце цепи, дистальном относительно полярной группы,

причем полярная группа содержит карбоновую кислоту или бионизостерное соединение карбоновой кислоты, фосфоновую кислоту или группу сульфоновой кислоты;

и $-X$ - представляет собой связь, $-CO-$, $-SO-$ или $-SO_2-$;

$-Z^2$ - (в случае наличия) представляет собой спейсер формулы



присоединяющий Z^1 к Ψ;

где

каждый Y независимо представляет собой $-NH$, $-NR$, $-S$ или $-O$, где R представляет собой алкил, защитную группу или образует связь с другой частью спейсера Z^2 ;

каждый X представляет собой независимо связь, $CO-$, $SO-$ или SO_2- ;

при условии, что, когда Y представляет собой $-S$, X, к которому он присоединен, представляет собой связь;

каждый V представляет собой независимо бивалентную органическую группу, соединяющую Y и X;

и n равно от 1 до 10;

и

R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

либо фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения.

Во избежание недоразумений во всех аспектах настоящего изобретения те положения, о которых однозначно не указано, что в них допускается варибельность, являются фиксированными и могут содержать исключительно указанный остаток.

Комбинации остатков, которые могут присутствовать в некоторых варибельных положениях с 1 по 29, включают

Gln19, Arg20, Ala21;
 Aib2, Gln19, Arg20, Ala21;
 Asp15, Gln19, Arg20, Ala21;
 Aib2, Ala13, Gln19, Arg20, Ala21;
 Lys16, Gln19, Arg20, Ala21;
 Aib2, Ala13, Gln19, Arg20, Ala21;
 Aib2, Asp15, Gln19, Arg20, Ala21;
 Aib2, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21;
 Aib2, Asp15, Lys16, Gln19, Arg20, Ala21;
 Leu27, Ala28, Gln29;
 Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 Gln19, Arg20, Ala21; Leu27, Ala28, Gln29;
 Gln19, Arg20, Ala21; Glu24, Leu27, Ala28, Gln29;
 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;
 Ala13, Asp15, Glu27;
 Asn24, Aib29;
 Glu15, Glu27;
 Glu15, Glu24; и

Leu10 или любой из вышеуказанных остатков в сочетании с Leu10.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения положения с 1 по 29 аналога ГИП содержат максимум 8 изменений (в рамках ограничений формулы I) по сравнению с последовательностью

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKKAQRAFVEWLLAQ,

например максимум 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 изменений по сравнению с данной последовательностью.

Если положения с 1 по 29 указанного аналога ГИП содержат 6 или более изменений по сравнению с данной последовательностью, тогда данные положения могут содержать все остатки из Ala19, Lys20 и Glu21. Данные положения также могут содержать один или оба остатка из Ser28 и Ala29.

Если аналог не содержит Ala19, Lys20 и Glu21, тогда положения с 1 по 29 обычно содержат 4 или менее изменений по сравнению с данной последовательностью.

Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения положения с 1 по 29 указанного аналога ГИП содержат максимум 6 изменений (в рамках формулы I) по сравнению с последовательностью

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKKAKEFVEWLLSA или

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDEKAAKEFIEWLESA,

например максимум 1, 2, 3, 4 изменений по сравнению с одной из данных последовательностей.

Может быть желательно, чтобы такие аналоги сохраняли один, два или все остатки из Ala19, Lys20 и Glu21.

Указанные аналоги могут дополнительно содержать один или несколько из следующих остатков:

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

Конкретные комбинации остатков, которые могут присутствовать в изменяющихся положениях с 1 по 29, включают

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, Arg 20, Ala21, Ile23, Glu24, Glu27, Ala28, Gln29.

Остатки 1 - 29 формулы I могут содержать последовательность

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQR AFVEWLLAQ;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDKΨAQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKΨAAKEFVEWLLSA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDKΨAQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQR AFVNWLLA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDEΨAAKEFIEWLESA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQR AFVNWLLA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKΨAQR AFVEWLLRA;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALDKΨAQR AFVNWLLA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQR AFVEWLLA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQR AFVEWLEAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQR AFVEWLEAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQR AFVEWLLAQ;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIALEKΨAQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQR AFVEWLLAQ;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIALDKΨAQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQR AFVEWLLAAP;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAAKEFVEWLLSA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKAFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQR AFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQREFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQREFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQR AFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQR AFVEWLLAE; или
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQR AFVEWLLAE.

Остатки 1-29 формулы I могут содержать последовательность

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-Карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu)-AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-GSGSGG)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-Peg3-Peg3)-AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-Dapa-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-Карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AAKEFVEWLLSA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVNWLLA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AAKEFIEWLESA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVNWLLA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVNWLLA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLRA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVNWLLA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVNWLLA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLA-Aib;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLEAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLEAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLEAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLEAQ; или
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLEAQ.
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLRA;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIALEK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQR AFVEWLLAQ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-IsoGlu)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-Dapa-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQ;
 Y-DAIa-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AAKEFVEWLLSA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQREFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQREFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQKEFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQKEFVEWLLAA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксии-нонадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-карбоксии-гептадеканойл]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-Карбоксии-нонадеканойл)-{(Пиперазин-1-ил)-ацетил}-
 Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ; или
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-Карбоксии-нонадеканойл)-{(Пиперазин-1-ил)-ацетил}-
 Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAA.

Пептидный скелет формулы I может содержать последовательность

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-DAIa-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKΨAAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVNWLLA-Aib-K;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAAKEFVEWLLSA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVNWLLA-Aib-KPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKΨAQRAFVEWLLRA;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVNWLLA-Aib-K;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALDKΨAQRAFVNWLLA-Aib-K;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLA-Aib-K;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLEAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLEAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-DAIa-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS;
 Y-DAIa-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAAPSAGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPP;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS; или
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS.

Пептидный скелет формулы I может содержать последовательность

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQKAFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбокси-гептадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-Карбокси-нонадеcanoил]-[(Пиперазин-1-ил)-ацетил]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-Карбокси-нонадеcanoил]-[(Пиперазин-1-ил)-ацетил]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-Карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS; или
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS.

Пептидный скелет формулы I может содержать последовательность

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбокси-гептадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-Карбокси-нонадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбокси-гептадеcanoил]-isoGlu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;

H-H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбокси-гептадеcanoил]-isoGlu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбокси-гептадеcanoил]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;

H-H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбокси-гептадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбокси-гептадеcanoил]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂;

Определенные группы Y1, в случае наличия, могут обеспечивать увеличенную стабильность *in vivo*, например, в сыворотке крови, и, таким образом, могут способствовать увеличению периода полужизни аналога ГИП. Не опираясь на какую-либо теорию, считают, что данные группы могут способствовать стабилизации трехмерной конформации молекулы и/или обеспечению устойчивости молекулы к протеолитической деградации.

Например, последовательности Y1 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 и Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser обладают гомологией с C-концевой частью молекулы Эксендина-4 и, как представляется, способствуют стабильности молекулы без одновременного обеспечения значительных уровней активности агониста ГПП-1.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая аналог ГИП, описанный в настоящей заявке, либо фармацевтически приемлемую соль или сольват указанного соединения, в смеси с носителем, предпочтительно фармацевтически приемлемым носителем. Аналог ГИП может, например, представлять собой фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в состав в форме жидкости, подходящей для введения посредством инъекции или инфузии, либо приготовленной в состав для обеспечения замедленного высвобождения указанного аналога ГИП.

В настоящем изобретении также предложен терапевтический набор, содержащий аналог ГИП, описанный в настоящей заявке, и устройство, содержащее аналог ГИП, описанный в настоящей заявке.

В настоящем изобретении также предложен аналог ГИП, описанный в настоящей заявке, либо фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного аналога для применения в способе медицинского лечения, например для применения при лечении и/или предотвращении метаболического нарушения.

В настоящем изобретении также предложено применение аналога ГИП, описанного в настоящей заявке, либо фармацевтически приемлемой соли или сольвата указанного аналога для получения медицинского препарата для лечения и/или предотвращения метаболического нарушения.

В настоящем изобретении также предложен способ предотвращения и/или лечения метаболического нарушения у субъекта, включающий введение указанному субъекту аналога ГИП, описанного в настоящей заявке, либо фармацевтически приемлемой соли или сольвата указанного аналога.

Метаболическое нарушение может представлять собой диабет или нарушение, связанное с диабетом, либо ожирение или нарушение, связанное с ожирением. Взаимосвязь между ожирением и диабетом хорошо известна, поэтому данные состояния не следует разделять или взаимоисключать.

Нарушение, связанное с диабетом, включает резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, увеличенный уровень глюкозы в крови натощак, преддиабет, диабет 1 типа, диабет 2 типа, гипертензию при гестационном диабете, дислипидемию и комбинации указанных нарушений.

Нарушения, связанные с диабетом, также включают атеросклероз, артериосклероз, коронарную болезнь сердца, заболевание периферических артерий и инсульт; или состояния, связанные с атерогенной дислипидемией, нарушения, связанные с уровнем жира в крови, повышенное кровяное давление, гипертензию, протромботическое состояние, нарушения, связанные с костями, и провоспалительное состояние.

Нарушения, связанные с костями, включают, но не ограничены указанными, остеопороз и увеличенный риск перелома кости.

Нарушение, связанное с уровнем жира в крови, выбирают из увеличенного уровня триглицеридов, уменьшенного уровня холестерина ЛПВП, увеличенного уровня холестерина ЛПНП и образования бляшек в стенках артерий или комбинации указанных нарушений.

Протромботическое состояние можно выбрать из высоких уровней фибриногена в крови и высоких уровней ингибитора активатора плазминогена-1 в крови.

ПРО воспалительное состояние может представлять собой увеличенный уровень С-реактивного белка в крови.

Нарушения, связанные с ожирением, включают связанное с ожирением воспаление, связанное с ожирением заболевание желчного пузыря и вызванное ожирением апноэ во сне, или могут быть связаны с состоянием, выбранным из атерогенной дислипидемии, нарушений, связанных с уровнем жира в крови, повышенного кровяного давления, гипертензии, протромботического состояния и провоспалительного состояния или комбинации указанных нарушений.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Уровни глюкозы в крови (A, B) и площадь под кривыми уровня глюкозы в крови (AUC) (C) при ИПТТГ (интраперитонеальном тесте толерантности к глюкозе) у диабетических мышей db/db, находившихся в течение 5 ч натощак. Мышам вводили п.к. (подкожно) носитель или агонисты рецепторов ГИП и ГПП-1 двойного действия (0,5 и 5 нмоль/кг) за 22 ч до и.п. (интраперитонеальной) инъекции глюкозы (t=0). Аналог ГПП-1 лираглутид (10 нмоль/кг) вводили п.к. за 4 ч до и.п. инъекции глюкозы. Данные представляют собой средние значения \pm СОС (стандартная ошибка среднего); n=8.

Фиг. 2. Относительные изменения массы тела (разница Δ =масса тела в каждый день исследования - масса тела в день 0) у мышей с ожирением, вызванным рационом питания (DIO, diet-induced obesity), в

течение периода исследования 18 дней (А) и абсолютные изменения массы тела (разница Δ =масса тела в день 18 - масса тела в день 0) (В). Животным один раз в три дня вводили п.к. инъекции наполнителя или агонистов рецепторов ГИП и ГПП-1 двойного действия (3 нмоль/кг). Данные представляют собой средние значения \pm СОС; n=7-9.

Фиг. 3. Суммарное потребление пищи мышами DIO. Животным один раз в три дня вводили п.к. инъекции наполнителя или агонистов рецепторов ГИП и ГПП-1 двойного действия (3 нмоль/кг). Данные представляют собой средние значения \pm СОС; n=4-5.

Фиг. 4. Уровни глюкозы в крови в течение ПТТГ (перорального теста толерантности к глюкозе) (А) и площадь под кривыми уровня глюкозы в крови (AUC) (В) в день 12 у мышей DIO, находившихся в течение 5 ч натощак. Мышам вводили наполнитель или исследуемые вещества (3 нмоль/кг) за 5 ч до принудительного перорального питания глюкозой (t=0). Данные представляют собой средние значения \pm СОС; n=7-9.

Фиг. 5. Уровень глюкозы в крови в день 18 у мышей DIO, находившихся в течение 5 ч натощак. Мышам вводили наполнитель или агонисты рецепторов ГИП и ГПП-1 двойного действия (3 нмоль/кг) за 5 ч до забора образцов крови. Данные представляют собой средние значения \pm СОС; n=7-9.

Подробное описание изобретения

Если в настоящей заявке не указано обратное, технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, должны иметь те же значения, которые обычно понимаются средним специалистом в данной области техники. Как правило, номенклатура, используемая в сочетании с методиками химии, молекулярной биологии, клеточной биологии и биологии рака, иммунологии, микробиологии, фармакологии и химии белка и нуклеиновых кислот, а также в указанных методиках, описанных в настоящей заявке, хорошо известна и широко используется в данной области техники.

Определения.

Если не указано обратное, для конкретных терминов, которые используются в приведенном выше описании, предусмотрены следующие определения.

По всей данной спецификации слово "содержать" и его варианты, такие как "содержит" и "содержащий", следует понимать как подразумевающие включение указанного целого числа (или компонентов) либо группы целых чисел (или компонентов), но не исключение любого другого целого числа (или компонентов) либо группы целых чисел (или компонентов).

Формы единственного числа включают объекты во множественном числе, если из контекста однозначно не следует обратное.

Термин "включая" используется для обозначения "включая, но не ограничиваясь указанными". Термины "включая" и "включая, но не ограничиваясь указанными", используются взаимозаменяемо.

Термины "пациент", "субъект" и "индивидуум" могут использоваться взаимозаменяемо и означают человека или животное, отличное от человека. Данные термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, скот (например, коровы, свиньи), домашние животные (например, собаки, кошки) и грызуны (например, мыши и крысы).

Термин "сольват" в контексте настоящего изобретения означает комплекс определенной стехиометрии, образованный между растворенным веществом (в данном случае конъюгатом пептидов или фармацевтически приемлемых солей пептидов согласно настоящему изобретению) и растворителем. Растворитель в этой связи может, например, представлять собой воду, этанол или другое фармацевтически приемлемое, как правило, низкомолекулярное органическое вещество, такое как, но не ограничиваясь указанными, уксусная кислота или молочная кислота. Когда растворитель, о котором идет речь, представляет собой воду, такой сольват обычно называют гидратом.

Термин "агонист", который используется в контексте настоящего изобретения, означает вещество (лиганд), которое активирует тип рецептора, о котором идет речь.

Термин "двойной агонист рецепторов ГИП и ГПП-1", который используется в контексте настоящего изобретения, означает вещество (лиганд), которое активирует рецептор ГИП и рецептор ГПП-1.

По всему описанию и формуле изобретения используются общепринятые однобуквенные и трехбуквенные коды для обозначения природных (или "протеиногенных") аминокислот, а также общепринятые трехбуквенные коды для обозначения других (неприродных или "непротеиногенных") α -аминокислот, таких как Aib (α -аминоизомасляная кислота), Orn (орнитин) и D-Ala (D-аланин). Все остатки аминокислот в пептидах согласно настоящему изобретению предпочтительно обладают L-конфигурацией, за исключением случаев, в которых однозначно указано обратное.

Среди последовательностей, раскрытых в настоящей заявке, присутствуют последовательности, включающие "Н"-группу на аминоконце (N-конце) последовательности и "-ОН"-группу или "-NH₂"-группу на карбоксиконце (С-конце) последовательности. В данных случаях, а также если не указано обратное, группа "Н-" на N-конце последовательности, о которой идет речь, означает атом водорода (т.е. R¹=H), соответствующий наличию свободной первичной или вторичной аминогруппы на N-конце, тогда как группа "-ОН" или "-NH₂" на С-конце последовательности (т.е. R²=ОН или NH₂) означает карбокси-(COOH) группу или амидо-(CONH₂) группу на С-конце соответственно.

На N-конце могут присутствовать другие группы R¹, включая пироглутаминовую кислоту (pGlu; (S)-(-)-2-пирролидон-5-карбоновую кислоту), C₁-алкил, ацетил, формил, бензоил и трифторацетил.

Активность агониста рецепторов.

Как указано выше, соединения, описанные в настоящей заявке, представляют собой двойные агонисты рецепторов ГИП - ГПП-1. Это означает, что данные соединения обладают агонистической активностью в отношении рецептора ГИП и рецептора ГПП-1.

Термин "агонист", который используется в контексте настоящего изобретения, означает вещество (лиганд), способное связываться с конкретным рецептором и активировать передачу сигналов посредством данного рецептора. Таким образом, агонист рецептора ГИП способен связываться с рецептором ГИП (обозначаемым ГИП-Р) и активировать передачу сигналов посредством данного рецептора, например посредством образования цАМФ или стимуляции высвобождения Ca²⁺. Вследствие этого агонистическую активность в отношении рецептора ГИП можно измерять посредством оценки передачи сигналов от рецептора ГИП, которую можно, например, измерять посредством оценки образования цАМФ или высвобождения Ca²⁺.

Последовательности кДНК, кодирующей рецептор ГИП человека, присвоен учетный номер GenBank BC101673.1 (GI:75516688). Кодированная аминокислотная последовательность (включая сигнальный пептид) представляет собой

```

1 MTTSPILQLL LRLSLCGLLL QRAETGSKGQ TAGELYQRWE RYRRECQETL AAEPFSGLA
61 CNGSFDMYVC WDYAAPNATA RASCPWYLPW HHHVAAGFVL RQCGSDGQWG LWRDHTQCEN
121 PEKNEAFLDQ RLILERLQVM YTVGYSLSLA TLLLALLLILS LFRRLHCTRN YIHINLFTSF
181 MLRAAAILSR DRLLPRPGPY LGDQALALWN QALAACRTAQ IVTQYCVGAN YTWLLVEGVY
241 LHSLLVLVGG SEEGHFRYYL LLGWGAPALF VIPWVIVRYL YENTQCWERN EVKAIWWIIR
301 TPILMTILIN FLIFIRILGI LLSKLRTRQM RCRDYRLRLA RSTLTLVPLL GVHEVVFAPV
361 TEEQARGALR FAKLGFEIFL SSFQGLVSV LYCFINKEVQ SEIRRGWNNC RLRRSLGEEQ
421 RQLPERAFRA LPSGSGPGEV PTERGLSSGT LPGPGNEASR ELESYC

```

(GenBank AAI01674.1 GI:75516689). Данную последовательность можно использовать в любых анализах для определения передачи сигналов посредством ГИП.

Аналогично указанные соединения обладают агонистической активностью в отношении рецептора ГПП-1 (ГПП-1-Р), т.е. данные соединения способны связываться с рецептором ГПП-1 и активировать передачу сигналов посредством данного рецептора, например посредством образования цАМФ или стимуляции высвобождения Ca²⁺. Вследствие этого агонистическую активность в отношении рецептора ГПП-1 можно измерять посредством оценки передачи сигналов от рецептора ГПП-1, которую можно, например, измерять посредством оценки образования цАМФ или высвобождения Ca²⁺.

Рецептор ГПП-1 может содержать последовательность рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1Р) человека, которой присвоен первичный учетный номер P43220. Белок-предшественник (включая сигнальный пептид), которому присвоен первичный учетный номер NP_002053.3;GI:166795283, содержит последовательность

```

1 MAGAPGPLRL ALLLLGMVGR AGPRPQGATV SLWETVQKWR EYRRCQQRSL TEDPPPATDL
61 FCNRTFDEYA CWPDGEPPGSF VNVSCPWYLP WASSVPQGHV YRFCTAEGWL LQKDNSSLPW
121 RDLSECEESK RGERSSPEEQ LLFLYIIYTV GYALSFSALV IASAILLGR HLHCTRNYYIH
181 LNLFASFILR ALSVFIKDAK LKWMYSTAAQ QHQWDGLLSY QDSLSCRLVF LLMQYCVAAV
241 YYWLLVEGVY LYTLAFAVSL SEQWIFRLYV SIGWGVPLLF VVPWGVIVKYL YEDEGCWTRN
301 SNMNYWLIIR LPILFAIGVN FLIFVRVICI VVSKLKANLM CKTDIKCRLA KSTLTLIPLL
361 GTHEVIFAFV MDEHARGTLR FIKLFTELSF TSFQGLMVAI LYCFVNNVEQ LEFRKSWERW
421 RLEHLHIQRD SSMKPLKCPST SSLSSGATAG SSMYTATCQA SCS.

```

Данную последовательность можно использовать в любом анализе для определения передачи сигналов посредством ГИП.

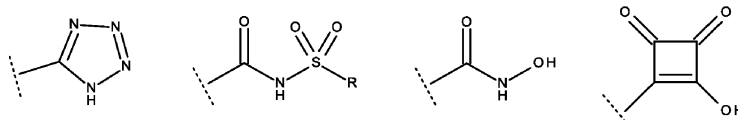
Соединения согласно настоящему изобретению обладают по меньшей мере одной биологической активностью в отношении ГИП и одной биологической активностью в отношении ГПП-1, в частности, при лечении метаболических заболеваний, таких как диабет и ожирение. Данную активность можно оценить, например, в анализах *in vivo*, например, описанных в примерах, в которых уровень глюкозы в крови или уровень другой биологической активности определяют после того, как подопытное животное получило лечение или получило воздействие аналогом ГИП. В частности, соединения согласно настоящему изобретению могут быть способны улучшить гликемический контроль при введении субъекту, страдающему от диабета. Дополнительно или в качестве альтернативы данные соединения могут быть способны уменьшить массу тела при введении субъекту, страдающему от лишнего веса или ожирения. В любом случае эффект может превосходить эффект, полученный с эквивалентным количеством (по массе или молярному соотношению) ГИП или ГПП-1 человека дикого типа у аналогичных субъектов при введении согласно аналогичному режиму введения доз.

Активность в анализах *in vitro* можно также использовать в качестве показателя активности соединений. Как правило, соединения обладают активностями в отношении рецепторов ГПП-1 и ГИП (обозначены ГПП-1-Р и ГИП-Р соответственно). Значения EC₅₀ можно использовать в качестве числового показателя активности агониста в отношении данного рецептора. Значение EC₅₀ представляет собой меру

к Z^2 . -X- может представлять собой, например, связь, ацил (-CO-), сульфинил (-SO-) или сульфонил (-SO₂-), присоединение, расположенное в ω-положении относительно полярной группы, то есть на конце цепи, дистальном относительно полярной группы. Когда Z^1 присоединен непосредственно к Ψ, то есть когда Z^2 отсутствует, предпочтительно -X- представляет собой ацил (-CO-), сульфинил (-SO-) или сульфонил (-SO₂-). Наиболее предпочтительно -X- представляет собой ацил (-CO-).

Предпочтительно полярная группа представляет собой кислотную или слабокислую группу, например карбоновую кислоту или биоизоостерное соединение карбоновой кислоты, фосфонат или сульфонат. Полярная группа может характеризоваться значением pK_a , составляющим от -2 до 12, в воде, более предпочтительно от 1 до 7, более предпочтительно от 3 до 6. Определенные предпочтительные полярные группы характеризуются значением pK_a от 4 до 5.

Полярная группа предпочтительно содержит карбоновую кислоту или биоизоостер карбоновой кислоты. Подходящие биоизоостеры карбоновой кислоты известны в данной области техники. Предпочтительно биоизоостер содержит протон, характеризующийся значением pK_a , аналогичным соответствующей карбоновой кислоте. Примеры подходящих биоизоостеров могут включать, без ограничения, тетразол, ацилсульфомида, ацилгидроксиламин и производные квадратной кислоты, представленные ниже (--- означает точку присоединения)



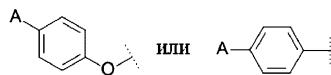
R представляет собой, например, Me, CF₃

Полярная группа может представлять собой группу формулы A-B-, где A представляет собой карбоновую кислоту (-COOH) или биоизоостерное соединение карбоновой кислоты, фосфоновую кислоту (-P(O)(OH)₂) или группу сульфоновой кислоты (-SO₂OH), и B представляет собой связь или линкер между A и жирной цепью. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полярная группа представляет собой -COOH, то есть A представляет собой -COOH, и B представляет собой связь.

Когда B представляет собой линкер, он может представлять собой циклоалкилен, гетероциклоалкилен, C₆арилен или C₅₋₆гетероарилен либо C₆арилен-O- или C₅₋₆гетероарилен-O-.

Когда B представляет собой фенилен, он может, например, быть выбран из 1,2-фенилена, 1,3-фенилена, 1,4-фенилена, предпочтительно 1,4-фенилена (так, что A-B-представляет собой заместитель 4-бензойной кислоты или биоизоостер 4-бензойной кислоты). Когда B представляет собой фенилен-O-, он может, например, быть выбран из 1,2-фенилен-O-, 1,3-фенилен-O-, 1,4-фенилен-O-, предпочтительно 1,4-фенилен-O-. Каждый фенилен B может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора, метила, трифторметила, amino, гидроксила и C₁₋₄алкокси, предпочтительно метокси. Следует понимать, что характер и положение заместителя могут быть выбраны с целью незначительного изменения pK_a полярной группы. Подходящие индуктивные или мезомерные электрон-акцепторные или донорные группы и эффекты положения данных групп известны в данной области техники. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения B может представлять собой C₅₋₆гетероарилен, например пиридинилен или тиофуранилен, и может быть необязательно замещен, как описано.

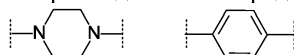
Например, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения A-B-могут быть выбраны из



Предпочтительно A представляет собой -COOH. В некоторых предпочтительных полярных группах A представляет собой карбоновую кислоту, и B представляет собой C₆арилен-O-.

Жирная цепь в настоящей заявке означает группу, содержащую цепь атомов углерода, причем указанные атомы углерода преимущественно замещены водородом или атомами, подобными водороду, например углеводородную цепь. Такие жирные цепи часто называют липофильными, хотя следует понимать, что замена может изменять липофильные свойства молекулы в целом.

Жирная цепь может являться алифатической. Такая цепь может быть полностью насыщенной или может содержать одну или несколько двойных или тройных связей. Каждая двойная связь, в случае наличия, может находиться в E- или Z-конфигурации. Жирная цепь может также содержать по своей длине одну или несколько групп циклоалкилен или гетероциклоалкилен и дополнительно или в качестве альтернативы может содержать по своей длине одну или несколько групп арилен или гетероарилен. Например, жирная цепь может содержать по своей длине группу фенилен или пиперазинилен, как, например, представлено ниже (где --- означает точки присоединения в пределах цепи)



Жирная цепь может быть получена из жирной кислоты, например жирная цепь может быть получе-

на из среднецепочечной жирной кислоты (СЦЖК) с алифатическим хвостом, содержащим 6-12 атомов углерода, длинноцепочечной жирной кислоты (ДЦЖК) с алифатическим хвостом, содержащим 13-21 атом углерода, или длинноцепочечной жирной кислоты (ДЦЖК) с очень длинной цепью с алифатическим хвостом, содержащим 22 атома углерода или более. Примеры линейных насыщенных жирных кислот, из которых могут быть получены подходящие жирные цепи, включают тридециловую (тридекановую) кислоту, миристиновую (тетрадекановую) кислоту, пентадециловую (пентадекановую) кислоту, пальмитиловую (гексадекановую) кислоту, маргариновую (гептадекановую) кислоту и арахидоновую (эйкозановую) кислоту. Примеры линейных ненасыщенных жирных кислот, из которых могут быть получены подходящие жирные цепи, включают миристолеиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, сапиеновую кислоту и олеиновую кислоту.

Жирная цепь может быть присоединена к Ψ или к Z^2 посредством амидной связи, сульфинамидной связи, сульфонамидной связи или посредством сложноэфирной связи либо посредством эфирной, тиоэфирной или аминной связей. Соответственно жирная цепь может содержать в ω -положении, то есть в положении, дистальном относительно полярной группы, связь с Z^2 или группу ацил (-CO-), сульфинил (-SO-) или сульфонил (-SO₂-). Предпочтительно жирная цепь содержит группу ацил (-CO-) в положении, дистальном относительно полярной группы, и присоединена к Z^2 посредством амидной или сложноэфирной связей.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Z^1 представляет собой группу формулы



где A-B- представляет собой полярную группу, как определено выше, X представляет собой связь, ацил (-CO-), сульфинил (-SO-) или сульфонил (-SO₂-), и Alk представляет собой жирную цепь, которая может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями. Жирная цепь составляет предпочтительно от 16 до 28 атомов углерода в длину (например, C₁₆₋₂₈алкилен), более предпочтительно от 16 до 26 углеродов в длину (например, C₁₆₋₂₆алкилен), более предпочтительно от 16 до 22 углеродов в длину (например, C₁₆-алкилен) и может являться насыщенной или ненасыщенной. Предпочтительно Alk является насыщенной, то есть предпочтительно Alk представляет собой алкилен.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Z^1 представляет собой ацильную группу формулы



или сульфонильную группу формулы



Необязательные заместители в жирной цепи могут быть независимо выбраны из фтора, C₁₋₄алкила, предпочтительно метила; трифторметила, гидроксиметила, амина, гидроксила, C₁₋₄алкокси, предпочтительно метокси; оксо и карбоксила и могут быть независимо расположены в любой точке цепи. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения каждый необязательный заместитель выбран из фтора, метила и гидроксила. Если присутствуют более одного заместителя, заместители могут быть одинаковыми или различными. Предпочтительно количество заместителей составляет от 0 до 3; более предпочтительно жирная цепь является незамещенной.

Предпочтительно Z^1 представляет собой ацильную группу формулы

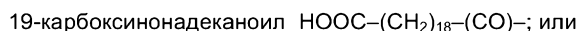


где A и B являются такими, как указано выше.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Z^1 представляет собой



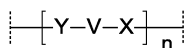
Определенные предпочтительные Z^1 получены от длинноцепочечных насыщенных α,ω -дикарбоновых кислот формулы HOOC-(CH₂)₁₂₋₂₂-COOH, предпочтительно длинноцепочечных насыщенных α,ω -дикарбоновых кислот, содержащих четное количество атомов углерода в алифатической цепи. Например, и без ограничения, Z^1 может представлять собой



Группа карбоновой кислоты может быть заменена биоизотером, как подробно описано в настоящей заявке.

Группа Z^2 .

Z^2 представляет собой необязательный спейсер, присоединяющий Z^1 к боковой цепи аминокислотного компонента Ψ . В самом общем смысле Z^2 , в случае наличия, представляет собой спейсер, присоединенный на одном конце к Y, который может представлять собой атом азота, кислорода или серы, и на другом конце к X, который может представлять собой связь или ацил (-CO-), сульфинил (-SO-), сульфонил (-SO₂-) либо может отсутствовать. Соответственно Z^2 может представлять собой спейсер формулы (--- указывает точки присоединения)



где

Y может представлять собой -NH-, -NR-, -S или -O, где R может представлять собой алкил, защитную группу или может образовывать связь с другой частью спейсера, причем оставшаяся валентность образует связь с Z¹;

X может представлять собой связь, CO-, SO- или SO₂-, причем оставшаяся валентность образует связь с боковой цепью аминокислотного компонента Ψ;

V представляет собой бивалентную органическую группу, соединяющую Y и X;

и n может представлять собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. Когда n представляет собой 2 или более, каждый из Y, V и X является независимым от каждого другого Y, V и X.

Соответственно Z² может быть связан с любой стороны амидной, сульфинамидной, сульфонамидной или сложноэфирной связями или аминной, эфирной или тиоэфирной связями в зависимости от природы Y и X и соответствующей присоединяющей группы на Z¹ и боковой цепи. Когда n представляет собой 2 или более, каждый V может быть также присоединен к каждому соседнему V посредством связей, как описано. Предпочтительно связи являются амидными, сложноэфирными или сульфонамидными, наиболее предпочтительно амидными. Соответственно согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения каждый Y представляет собой -NH или -NR, и каждый X представляет собой CO- или SO₂-.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Z² представляет собой спейсер формулы -S_A-, -S_B-, -S_A-S_B- или -S_B-S_A-, где S_A и S_B являются такими, как описано выше.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Z² выбран из -S_A-, -S_B- или -S_B-S_A-, то есть [боковая цепь]-Z²Z¹ представляет собой [боковая цепь]-S_A-Z¹, [боковая цепь]-S_B-Z¹ или [боковая цепь]-S_B-S_A-Z¹.

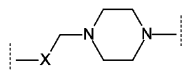
Группа S_A.

S_A может представлять собой один остаток аминокислоты или остаток производного аминокислоты, в особенности остаток производного аминокислоты, содержащего на С-конце сульфенил или сульфонил вместо карбоксигруппы. Дополнительно или в качестве альтернативы один остаток аминокислоты может содержать на N-конце атом кислорода или серы вместо атома азота.

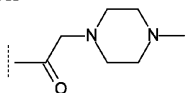
S_A может содержать азотсодержащий гетероцикл, причем указанный азотсодержащий гетероцикл присоединен на одном конце к липофильной группе посредством связи, группы карбокси, сульфенил или сульфонил, а на другом - посредством атома азота кольца. Например, S_A может содержать пиперазиновое кольцо.

Соответственно S_A представляет собой 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома азота и замещенный группой -X или -L-X, где X представляет собой связь, CO-, SO- или SO₂-, и где L, в случае наличия, представляет собой C₁₋₄алкилен (-- означает точку присоединения в пределах липофильной группы).

Предпочтительно S_A представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома азота, предпочтительно 2, и замещенный группой -CH₂CO-, -CH₂SO- или -CH₂SO₂-. Например, S_A может представлять собой



Например, S_A может представлять собой

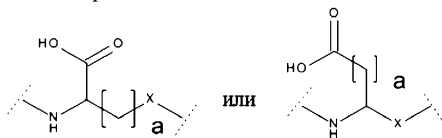


(в настоящей заявке обозначен пиперазин-1-ил-ацетил).

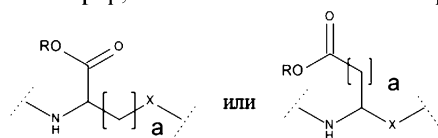
Предпочтительно S_A представляет собой один остаток аминокислоты или пиперазин-1-ил-ацетил. Более предпочтительно S_A представляет собой один остаток аминокислоты. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения аминокислоту выбирают из γ-Glu, α-Glu, α-Asp, β-Asp, Ala, Dapa (2,3-диаминопропионовой кислоты) или Dab (2,4-диаминобутановой). Следует понимать, что, когда присутствует более одной карбоновой кислоты или аминогруппы, присоединение может находиться на любой группе в зависимости от ситуации. Любые остатки карбоновой кислоты или аминогруппы, не связанные в пределах остатка, могут быть свободны, то есть могут присутствовать в виде свободной карбоновой кислоты или первичного амина, или могут являться дериватизованными. Подходящие варианты дериватизации известны в данной области техники. Например, группы карбоновой кислоты могут присутствовать в остатках аминокислоты S_A в качестве сложных эфиров, например метиловых сложных эфиров. Аминогруппы могут присутствовать в виде алкилированных аминов, например, метилированных, или могут быть защищены в виде амидных или карбаматных групп. Другие подходящие аминокислоты включают β-Ala (3-аминопропионовую кислоту) и Gaba (4-аминобутановую кислоту) и аналогичные ω-аминокислоты.

Следует понимать, что аминокислоты могут представлять собой D- или L-аминокислоты либо могут представлять собой рацемическую или энантиобогащенную смесь. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения аминокислота представляет собой L-аминокислоту. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения аминокислота представляет собой D-аминокислоту.

Согласно определенным предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения S_A содержит заместитель карбоновой кислоты с γ -Glu, α -Glu, α -Asp и β -Asp, и его производные сульфинил и сульфонил, что предпочтительно. Соответственно согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения остаток аминокислоты представляет собой



где -X- представляет собой -CO-, -SO-, -SO₂-, предпочтительно -CO-, и а представляет собой 1 или 2, предпочтительно 2. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения карбоновая кислота представляет собой сложный эфир, и остаток аминокислоты представляет собой



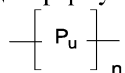
где -X- представляет собой -CO-, -SO-, -SO₂-, предпочтительно -CO-, и а представляет собой 1 или 2, предпочтительно 2, и R представляет собой C₁₋₄алкил или C₆арил. Предпочтительно R представляет собой C₁₋₄алкил, предпочтительно метил или этил, более предпочтительно этил.

Предпочтительная группа Sa, несущая карбоновую кислоту, представляет собой γ -Glu.

Предпочтительно S_A выбрана из Dара или γ -Glu. Наиболее предпочтительно S_A представляет собой γ -Glu.

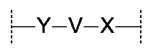
Группа S_B .

S_B может представлять собой линкер общей формулы



где P_U представляет собой полимерную единицу, и n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. Один конец линкера S_B представляет собой -NH-, -NR-, -S или -O, где R может представлять собой алкил, защитную группу или может образовывать связь с другой частью полимерной единицы; тогда как другой конец представляет собой связь или CO-, SO- или SO₂-. Соответственно каждая полимерная единица P_U может быть присоединена с каждой стороны посредством амидной, сульфинамидной, сульфонамидной или сложноэфирной связей или посредством аминной, эфирной или тиоэфирной связей в зависимости от природы Y и X и соответствующих связующих групп на Z¹, S_A и Lys.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения каждый P_U может представлять собой независимо единицу формулы



где

Y может представлять собой -NH-, -NR-, -S или -O, где R может представлять собой алкил, защитную группу или может образовывать связь с другой частью спейсера, причем оставшаяся валентность образует связь с Z¹;

X может представлять собой связь, CO-, SO- или SO₂-, причем оставшаяся валентность образует связь с Lys;

и V представляет собой бивалентную органическую группу, соединяющую Y и X.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения V представляет собой α -углерод природной или не природной аминокислоты, то есть V представляет собой -CHR^{AA}-, где R^{AA} представляет собой боковую цепь аминокислоты; или V представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆алкилен, или V представляет собой цепь, содержащую последовательно одну или несколько единиц этиленгликоля, также известную как цепь PEG, например -CH₂CH₂-(OCH₂CH₂)_m-O-(CH₂)_p-, где m представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и p представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5; где X представляет собой CO-, p представляет собой предпочтительно 1, 3, 4 или 5. Необязательные заместители алкилена включают фтор, метил, гидрокси, гидроксиметил и amino.

Предпочтительные единицы P_U включают:

(i) отдельные остатки аминокислот: P_U^i ;

(ii) дипептидные остатки: P_U^{ii} и

(iii) остатки амино-(PEG)_m-карбоновой кислоты: P_U^{iii}

и могут присутствовать в любой комбинации или в любом порядке. Например, S_B может содержать одну или несколько из единиц P_U^i , P_U^{ii} и P_U^{iii} в любом порядке либо может содержать только одну или несколько единиц P_U^i , P_U^{ii} и P_U^{iii} , либо одну или несколько единиц, выбранных из P_U^i и P_U^{ii} , P_U^i и P_U^{iii} или P_U^{ii} и P_U^{iii} .

(i) Отдельные остатки аминокислот P_U^i .

Каждый P_U^i может быть независимо выбран из любого природного или неприродного остатка аминокислоты и, например, может быть выбран из 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-аминопентаноила, 6-аминогексаноила, 7-аминогептаноила, 8-аминооктаноила, 9-аминононаноила и 10-аминодеканоиала. Предпочтительно остатки аминокислоты P_U^i выбраны из Gly, Ser, Ala, Thr и Cys, более предпочтительно из Gly и Ser.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения S_B представляет собой $-(P_U^i)_n-$, где n представляет собой от 1 до 8, более предпочтительно от 5 до 7, наиболее предпочтительно 6. Согласно определенным предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения S_B представляет собой $-(P_U^i)_n-$, n представляет собой 6, и каждый P_U^i независимо выбран из Gly или Ser, причем предпочтительной последовательностью является -Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Gly-.

(ii) Дипептидные остатки P_U^{ii} .

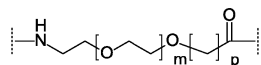
Каждый P_U^{ii} может быть независимо выбран из любого дипептидного остатка, включающего два остатка природных или неприродных аминокислот, связанных амидной связью. Предпочтительные дипептидные остатки P_U^{ii} включают Gly-Gly, Gly-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala, Ala-Gly и Ala-Ala, более предпочтительно Gly-Ser и Gly-Gly.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения S_B представляет собой $-(P_U^{ii})_n-$, где n представляет собой от 2 до 4, более предпочтительно 3, и каждый P_U^{ii} независимо выбран из Gly-Ser и Gly-Gly. Согласно определенным предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения S_B представляет собой $-(P_U^{ii})_n-$, n представляет собой 3, и каждый P_U^{ii} независимо выбран из Gly-Ser и Gly-Gly, причем предпочтительная последовательность представляет собой $-(Gly-Ser)-(Gly-Ser)-(Gly-Gly)$.

Аминокислоты, содержащие стереогенные центры в пределах P_U^i и P_U^{ii} , могут являться рацемическими, энантиобогащенными или энантиолистыми. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения или каждая аминокислота независимо представляет собой L-аминокислоту. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения или каждая аминокислота независимо представляет собой D-аминокислоту.

(iii) Остатки P_U^{iii} амино-(PEG)_m-карбоновой кислоты.

Каждый P_U^{iii} может представлять собой независимо остаток общей формулы



где m представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5, предпочтительно 1, 2, 3 или 4, более предпочтительно 1 или 2, и p представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5, например 1, 3, 4 или 5, предпочтительно 1.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения m представляет собой 1, и p представляет собой 1, то есть P_U^{iii} представляет собой остаток 8-амино-3,6-диоксаоктановой кислоты (также известна как {2-[2-аминоэтокси]этокси}уксусная кислота и H₂N-PEG₃-COOH). Данный остаток в настоящей заявке обозначают -PEG₃-.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения m представляет собой 5, и p представляет собой 2, то есть P_U^{iii} представляет собой остаток 2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]пропановой кислоты (также известна как H₂N-PEG₆-COOH). Данный остаток в настоящей заявке обозначают -PEG₆-.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения m представляет собой 2, и p представляет собой 1, то есть P_U^{iii} представляет собой остаток 11-амино-3,6,9-триоксаундекановой кислоты (также известна как H₂N-PEG₄-COOH). Данный остаток в настоящей заявке обозначают -PEG₄-.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения S_B представляет собой $-(P_U^{iii})_n-$, где n представляет собой от 1 до 3, более предпочтительно 2.

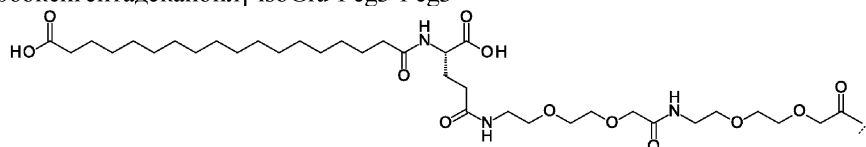
Согласно определенным предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения S_B выбран из -PEG₃-PEG₃- и -PEG₃-PEG₃-PEG₃-. Наиболее предпочтительно S_B представляет собой -PEG₃-PEG₃-.

Предпочтительный $-Z^2-Z^1$.

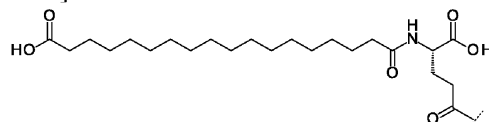
Следует понимать, что указанные выше предпочтительные варианты могут быть независимо объединены с получением предпочтительных комбинаций $-Z^1$ и $-Z^2-Z^1$.

Некоторые предпочтительные комбинации $-Z^2-Z^1$ представлены ниже (в каждом случае --- означает точку присоединения к боковой цепи аминокислотного компонента Ψ)

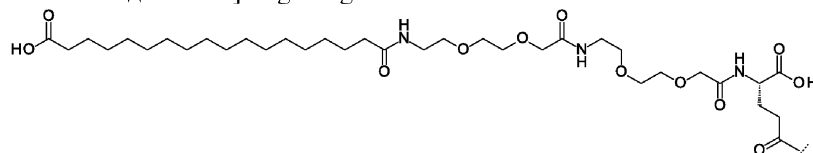
(i) [17-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3



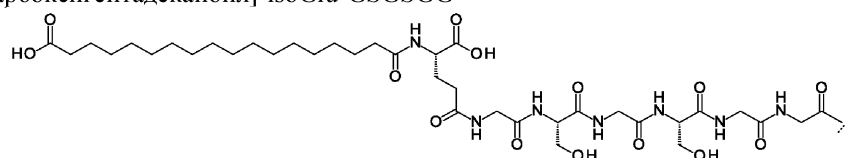
(ii) [17-карбоксихептадеканоил]-isoGlu



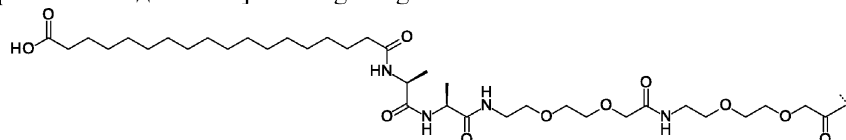
(iii) [17-карбоксихептадеканоил]-Peg3-Peg3-isoGlu



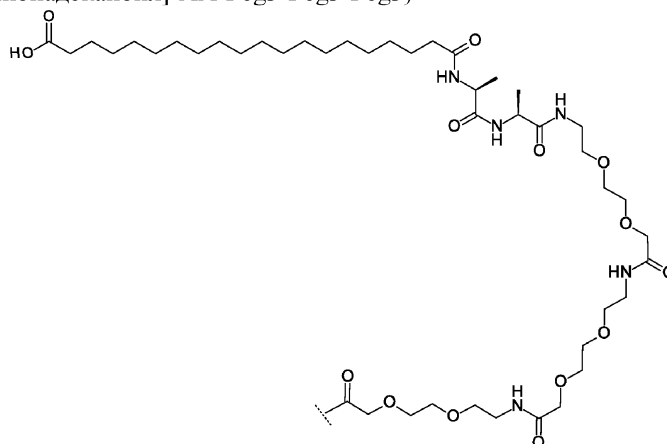
(iv) [17-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-GSGSGG



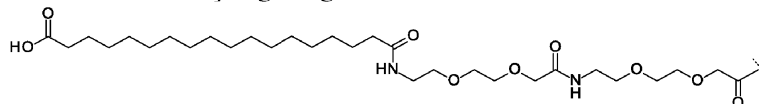
(v) [17-карбоксихептадеканоил]-AA-Peg3-Peg3



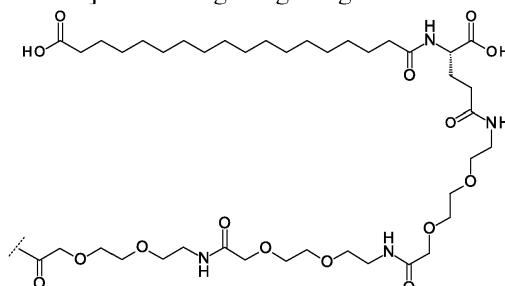
(vi) ([19-карбоксихеконоил]-AA-Peg3-Peg3-Peg3)



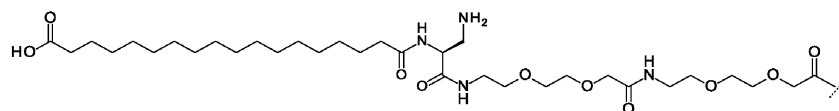
(vii) [17-карбоксихептадеканоил]-Peg3-Peg3



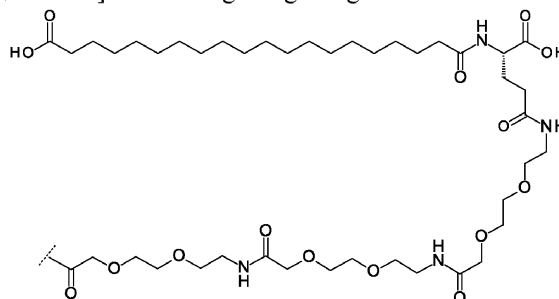
(viii) [17-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3



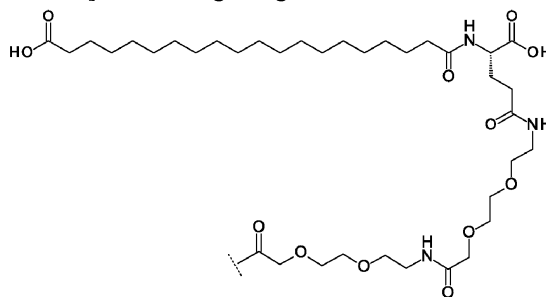
(ix) [17-карбоксихептадеканоил]-Dapa-Peg3-Peg3



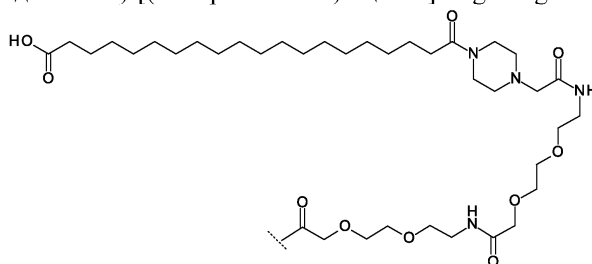
(x) [19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3



(xi) [19-карбоксихекозаноил]-isoGlu-Peg3-Peg3



(xii) (19-карбоксихекозаноил)-[(пиперазин-1-ил)-ацетил]-Peg3-Peg3



(xiii) (19-карбоксихекозаноил)-[(пиперазин-1-ил)-ацетил]-Peg6

Специалистам хорошо известны подходящие методики для получения соединений, используемых в контексте настоящего изобретения. Примеры подходящих химических методик см., например, в публикациях WO 98/08871, WO 00/55184, WO 00/55119, Madsen et al. (J. Med. Chem. 2007, 50, 6126-32) и Knudsen et al. 2000 (J. Med. Chem. 43, 1664-1669).

Клиническое применение.

Соединения-аналоги ГИП, используемые в контексте настоящего изобретения, могут обеспечить привлекательный вариант лечения метаболических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет (диабет), нарушения, связанные с ожирением, и нарушения, связанные с диабетом. Диабет включает группу метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является следствием дефектов секреции инсулина, функции инсулина или их обоих. Диабет на основании патогенных характеристик подразделяют на диабет 1 типа, диабет 2 типа и гестационный диабет. На диабет 1 типа приходится 5-10% всех случаев диабета, и данное заболевание вызвано аутоиммунным разрушением секретирующих инсулин β -клеток поджелудочной железы. Острые признаки диабета включают чрезмерное мочеотделение, которое приводит к компенсаторной жажде и увеличенному потреблению жидкости, нечеткость зрения, необъяснимую потерю веса, вялость и изменения энергетического метаболизма. Однако при диабете 2 типа симптомы часто являются нетяжелыми или могут отсутствовать. Хроническая гипергликемия при диабете связана с длительным повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, в частности глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

На диабет 2 типа приходится 90-95% случаев диабета, и данное заболевание приводит к комплексной совокупности метаболических нарушений. Однако симптомы часто являются нетяжелыми или могут

отсутствовать. Диабет 2 типа является следствием того, что эндогенная продукция инсулина становится недостаточной для поддержания уровней глюкозы в плазме ниже диагностического порога.

Гестационный диабет означает любую степень нарушения толерантности к глюкозе, обнаруженную в течение беременности.

Преддиабет включает нарушенный уровень глюкозы в крови натощак и нарушенную толерантность к глюкозе и означает состояния, возникающие, когда уровни глюкозы в крови увеличены, но находятся ниже уровней, установленных для клинического диагноза диабета.

Большинство лиц, страдающих от диабета 2 типа и преддиабета, подвержены увеличенному риску заболеваемости и смертности вследствие высокой распространенности дополнительных метаболических факторов риска, включая абдоминальное ожирение (чрезмерное образование жировой ткани вокруг абдоминальных внутренних органов), атерогенную дислипидемию (нарушения, связанные с уровнем жира в крови, включая высокий уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина ЛПВП и/или высокий уровень холестерина ЛПНП, которые способствуют образованию бляшек в стенках артерий), повышенное кровяное давление (гипертензию), протромботическое состояние (например, высокий уровень фибриногена или ингибитора активатора плазминогена-1 в крови) и/или провоспалительное состояние (например, увеличенный уровень С-реактивного белка в крови).

И наоборот, ожирение вызывает увеличенный риск развития преддиабета, диабета 2 типа, а также, например, определенных типов рака, обструктивного апноэ во сне и заболевания желчного пузыря. Дислипидемия связана с увеличенным риском развития сердечно-сосудистого заболевания. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) обладают клинической значимостью вследствие обратной корреляции, существующей между концентрациями ЛПВП в плазме и риском развития атеросклеротического заболевания. Большая часть холестерина, накапливаемого в атеросклеротических бляшках, образуется из ЛПНП, и вследствие этого увеличенные концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) тесно связаны с развитием атеросклероза. Соотношение ЛПВП/ЛПНП представляет собой показатель клинического риска развития атеросклероза и, в частности, атеросклероза коронарных сосудов.

Соединения, используемые в контексте настоящего изобретения, выступают в качестве двойных агонистов ГИП и ГПП-1. Двойной агонист может объединять эффект ГИП, например, на обмен жиров и потерю массы тела и уровень глюкозы в крови, с эффектом ГПП-1, например, на уровни глюкозы в крови и потребление пищи. Вследствие этого указанные соединения могут оказывать действие, направленное на ускорение выведения избыточной жировой ткани, стимуляцию стабильной потери массы тела и улучшение гликемического контроля. Двойные агонисты ГИП и ГПП-1 могут также оказывать действие, направленное на уменьшение сердечно-сосудистых факторов риска, таких как высокий уровень холестерина, например высокий уровень холестерина ЛПНП.

Вследствие этого соединения-двойные агонисты ГИП и ГПП-1 согласно настоящему изобретению можно использовать (сами по себе или в комбинации) в качестве фармацевтических средств для предотвращения увеличения массы тела, стимуляции потери массы тела, уменьшения чрезмерной массы тела или лечения ожирения (например, посредством контроля над аппетитом, питанием, потреблением пищи, потреблением калорий и/или расходом энергии и липолизом), включая морбидное ожирение, а также связанных заболеваний и состояний здоровья, включая, но не ограничиваясь указанными, связанное с ожирением воспаление, связанное с ожирением заболевание желчного пузыря и вызванное ожирением апноэ во сне. Соединения-двойные агонисты ГИП и ГПП-1, используемые в контексте настоящего изобретения, можно также использовать для лечения резистентности к инсулину, нарушения толерантности к глюкозе, преддиабета, увеличенного уровня глюкозы в крови натощак, диабета 2 типа, гипертензии, дислипидемии (или комбинации данных метаболических факторов риска), атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических артерий и инсульта. Все данные состояния представляют собой состояния, которые могут быть связаны с ожирением. Однако эффекты соединений, используемых в контексте настоящего изобретения, на данные состояния могут быть полностью или частично опосредованы эффектом на массу тела либо могут не зависеть от эффекта на массу тела.

Вследствие этого соединения-двойные агонисты ГИП и ГПП-1 можно использовать (сами по себе или в комбинации) для лечения и/или предотвращения любого из заболеваний, нарушений или состояний, описанных в настоящей заявке, включая резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, увеличенный уровень глюкозы в крови натощак, преддиабет, диабет 1 типа, диабет 2 типа, гипертензию при гестационном диабете, дислипидемию или комбинации указанных состояний. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения нарушение, связанное с диабетом, выбрано из атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических артерий и инсульта или связано с состоянием, выбранным из атерогенной дислипидемии, нарушений, связанных с уровнем жира в крови, повышенного кровяного давления, гипертензии, протромботического состояния и провоспалительного состояния или комбинации указанных нарушений. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения нарушение, связанное с уровнем жира в крови, выбрано из высокого уровня триглицеридов, низкого уровня холестерина ЛПВП, высокого уровня холестерина ЛПНП, образования бляшек в стенках артерий или комбинации указанных нарушений. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения протромботическое состояние выбрано из высо-

ких уровней фибриногена в крови и высоких уровней ингибитора активатора плазминогена-1 в крови. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения провоспалительное состояние представляет собой увеличенный уровень С-реактивного белка в крови. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения нарушение, связанное с ожирением, выбрано из связанного с ожирением воспаления, связанного с ожирением заболевания желчного пузыря и вызванного ожирением апноэ во сне.

Соединения-двойные агонисты ГИП и ГПП-1 можно также использовать для лечения и/или предотвращения любого из заболеваний, нарушений или состояний, связанных с остеопорозом, вызванных диабетом, включая увеличенный риск переломов кости. Наблюдаемое увеличение риска переломов, вероятно, вызвано скорее ухудшением качества кости, чем плотности костного минерала. Связанные с данным нарушением механизмы, вызванные, по меньшей мере, частично гипергликемией, нейропатией и более высокой частотой гиповитаминоза D, пока еще до конца не изучены.

В настоящем изобретении предложено применение описанного соединения-двойного агониста ГИП и ГПП-1 при производстве медицинского препарата для любого из клинических применений, описанных в данной спецификации. Упоминание соединения для применения в любом таком способе следует истолковывать соответствующим образом.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении также предложен терапевтический набор, включающий аналог ГИП согласно настоящему изобретению, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения в настоящем изобретении предложено устройство, содержащее аналог ГИП согласно настоящему изобретению для доставки аналога ГИП субъекту.

Фармацевтические композиции.

Соединения-двойные агонисты ГИП - ГПП-1 согласно настоящему изобретению либо соли или сольваты указанных соединений могут быть приготовлены в состав в форме фармацевтических композиций, приготовленных для хранения или введения, которые, как правило, содержат терапевтически эффективное количество соединения, используемого в контексте настоящего изобретения, либо соль или сольват указанного соединения в фармацевтически приемлемом носителе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция приготовлена в состав в виде жидкости, подходящей для введения посредством инъекции или инфузии, либо приготовлена в состав для обеспечения замедленного высвобождения соединения-двойного агониста ГИП - ГПП-1.

Терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению зависит, например, от пути введения, типа млекопитающего, лечение которого проводят, и физических характеристик конкретного рассматриваемого млекопитающего. Данные факторы и их отношение к определению указанного количества хорошо известны специалистам-практикам в области медицины. Данное количество и способ введения, которые можно адаптировать для достижения оптимальной эффективности, могут зависеть от таких факторов, как масса тела, рацион питания, сопутствующие медицинские препараты и другие факторы, хорошо известные специалистам в области медицины. При выборе величины доз и режима введения доз, наиболее подходящих для применения у человека, можно руководствоваться результатами, полученными в настоящем изобретении, и величину доз и режим введения можно подтвердить в разработанных надлежащим способом клинических исследованиях.

Эффективную дозу и протокол лечения можно определить посредством общепринятых способов, начиная с применения низкой дозы на лабораторных животных с последующим увеличением дозы в ходе мониторинга эффектов, а также систематического варьирования режима дозирования. Для определения оптимальной дозы для данного субъекта клиницистом также могут быть приняты во внимание множество факторов. Такие факторы известны специалистам. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любой из стандартных фармацевтических носителей. Фармацевтически приемлемые носители для терапевтического применения хорошо известны в области фармацевтики и описаны, например, в руководстве Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985). Например, можно использовать стерильный солевой раствор и фосфатный буферный раствор при незначительно кислых или физиологических значениях pH. Подходящие буферные вещества, поддерживающие pH, могут представлять собой, например, фосфат, цитрат, ацетат, лактат, малеат, трис/гидроксиметил)аминометан (TRIS), N-трис(гидроксиметил)метил-3-аминопропансульфоновую кислоту (TAPS), бикарбонат аммония, диэтанолламин, гистидин, который согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения представляет собой предпочтительный буфер, аргинин, лизин или ацетат либо смеси указанных веществ. Данный термин также включает любые вещества, приведенные в Фармакопее США для применения у животных, включая людей.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль соединения. Соли включают фармацевтически приемлемые соли, такие как, например, соли присоединения кислоты и основные соли. Примеры солей присоединения кислоты включают соли-гидрохлориды, соли-цитраты и соли-ацетаты. Примеры основных солей включают соли, в которых катион выбран из щелочных металлов, таких как натрий и калий, щелочноземельных металлов, таких как кальций, и ионов аммония ${}^+N(R^3)_3(R^4)$, где

R^3 и R^4 независимо означают необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный

C₂-алкенил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в руководстве "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, U.S.A., 1985 и в более поздних изданиях, а также в Энциклопедии фармацевтической технологии (Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology).

"Лечение" представляет собой подход для получения полезных или желаемых клинических результатов. Согласно целям настоящего изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничены указанными, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, отсрочивание или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение состояния заболевания и ремиссию (будь-то частичную или полную), которые являются обнаруживаемыми либо необнаруживаемыми. "Лечение" может также означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью без получения лечения. "Лечение" представляет собой вмешательство, которое осуществляют с целью предотвращения развития или изменения патологии нарушения. Соответственно "лечение" означает как терапевтическое лечение, так и профилактические или превентивные меры согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения. Лица, нуждающиеся в лечении, включают лиц, которые уже страдают от нарушения, а также лиц, у которых нарушение необходимо предотвратить. Под лечением понимают ингибирование или снижение увеличения патологии или симптомов (например, увеличения массы тела, гипергликемии) по сравнению с отсутствием лечения, и лечение не подразумевает обязательно полное прекращение соответствующего состояния.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут присутствовать в единичной дозированной форме. В такой форме композиция разделена на разовые дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Единичная дозированная форма может представлять собой упакованный препарат, причем указанная упаковка содержит дискретные количества препаратов, например упакованные таблетки, капсулы и порошки в виалах или ампулах. Единичная дозированная форма может представлять собой капсулу, саше или таблетку саму по себе либо единичная дозированная форма может представлять собой соответствующее количество любой из данных упакованных форм. Единичная дозированная форма может быть предложена в инъекционной форме с разовой дозой, например в форме шприц-ручки. Композиции могут быть приготовлены в состав для любого подходящего пути и способа введения. Фармацевтически приемлемые носители или разбавители включают таковые, используемые в составах, подходящих для перорального, ректального, назального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное, интрадермальное и чрескожное) введения. Для удобства составы могут быть предложены в единичной дозированной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Подкожный или чрескожный пути введения могут быть особенно подходящими для определенных соединений, описанных в настоящей заявке.

Комбинированная терапия.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения соединение-двойной агонист ГИП и ГПП-1, используемое в контексте настоящего изобретения, можно вводить в качестве части комбинированной терапии вместе по меньшей мере с одним другим средством для лечения диабета, ожирения, дислипидемии или гипертензии.

В данных случаях по меньшей мере два активных средства можно вводить совместно или по отдельности и в качестве части одного и того же фармацевтического состава либо отдельных составов. Таким образом, соединение-двойной агонист ГИП и ГПП-1, используемое в контексте настоящего изобретения (либо его соль или сольват), можно использовать в комбинации с противодиабетическим средством, включая, но не ограничиваясь указанными, метформин, сульфонилмочевину, глинид, ингибитор ДПП-IV, глитазон или инсулин. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения соединение либо его соль или сольват используют в комбинации с инсулином, ингибитором ДПП-IV, сульфонилмочевинной или метформинной, в частности сульфонилмочевинной или метформинной, для достижения надлежащего гликемического контроля. Согласно определенным предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения соединение либо его соль или сольват используют в комбинации с инсулином или аналогом инсулина для достижения надлежащего гликемического контроля. Примеры аналогов инсулина включают, но не ограничены указанными, Lantus®, NovoRapid®, Humalog®, NovoMix®, Actraphane HM®, Levemir® и Apidra®.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения соединение-двойной агонист ГИП - ГПП-1 либо его соль или сольват можно также использовать в комбинации с одним или несколькими средствами против ожирения, включая, но не ограничиваясь указанными, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1, пептид YY или его аналог, антагонист рецептора каннабиноида 1, ингибитор липазы, агонист рецептора меланокортина 4 или антагонист рецептора меланиноконцентрирующего гормона 1.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения соединение-двойной агонист ГИП и ГПП-1 либо его соль или сольват можно использовать в комбинации с противогипертензив-

ным средством, включая, но не ограничиваясь указанными, ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента, блокатор рецептора ангиотензина II, диуретики, бета-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения соединение-двойной агонист ГИП и ГПП-1 или его соль можно использовать в комбинации с противодислипидемическим средством, включая, но не ограничиваясь указанными, статин, фибрат, ниацин и/или ингибитор абсорбции холестерина.

Синтез соединений согласно настоящему изобретению.

Молекула нуклеиновой кислоты может кодировать аминокислотную последовательность формулы I или предшественник указанной последовательности. Кодированную аминокислотную последовательность можно рассматривать в качестве предшественника соединения согласно настоящему изобретению.

Как правило, такие последовательности нуклеиновой кислоты будут обеспечены в качестве экспрессирующей конструкции, в которых кодирующая нуклеиновая кислота находится в функциональной связи с соответствующими контрольными последовательностями для управления экспрессией кодирующей нуклеиновой кислоты. Экспрессирующая конструкция может быть предложена применительно к клетке хозяина, способной к экспрессии (а также, необязательно, секреции) аминокислотного предшественника, или в бесклеточной системе экспрессии.

В настоящем изобретении предложен способ получения аналога ГИП согласно настоящему изобретению, причем указанный способ включает экспрессию аминокислотного предшественника аналога ГИП и модификацию предшественника для обеспечения аналога ГИП. Модификация может включать химическую модификацию остатка Lys, Arg или Cys, присутствующего в положении 17, для введения липофильной группы, модификацию N- или C- конца и/или модификацию любой другой боковой цепи аминокислот в молекуле (например, для введения не существующего в природе остатка аминокислоты).

Соединения согласно настоящему изобретению можно также получать посредством стандартных способов пептидного синтеза, например посредством стандартной твердофазной или жидкофазной методики, последовательно или посредством сборки фрагментов с выделением и очисткой конечного продукта пептидного соединения либо посредством любых комбинаций рекомбинантных и синтетических способов.

Может быть предпочтительно синтезировать пептидные соединения согласно настоящему изобретению посредством твердофазного или жидкофазного пептидного синтеза. В этой связи можно сослаться на публикацию WO 98/11125 или, среди прочих, на руководство 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) и примеры синтеза, представленные в настоящей заявке.

Примеры

В следующих примерах продемонстрированы определенные варианты реализации настоящего изобретения. Однако следует понимать, что данные примеры не подразумевают, а также не призваны полностью определять условия и объем настоящего изобретения. Эксперименты, описанные в примерах, были проведены с применением стандартных методик, которые являются хорошо известными и общепринятыми для специалистов в данной области техники, за исключением методик, которые в противном случае подробно описаны. Следующие примеры представлены исключительно с целью иллюстрации, и их не следует истолковывать каким бы то ни было способом как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Раскрыты соединения-двойные агонисты ГИП и ГПП-1, которые демонстрируют селективность передачи сигналов, а также способы скрининга данных соединений. Селективность передачи сигналов может представлять собой, например, предпочтительную активацию пути или предпочтительное ингибирование пути или оба указанных события. Соединения-двойные агонисты ГИП и ГПП-1 можно использовать для лечения и/или предотвращения заболеваний или состояний, вызванных или характеризующихся избыточной массой тела, включая, но не ограничиваясь указанными, ожирение, морбидное ожирение, связанное с ожирением воспаление, связанное с ожирением заболевание желчного пузыря, вызванное ожирением апноэ во сне, метаболический синдром, преддиабет, резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, диабет 2 типа, диабет 1 типа, гипертензию, атерогенную дислипидемию, атеросклероз, артериосклероз, коронарную болезнь сердца, заболевание периферических артерий и инсульт или микрососудистое заболевание.

Несмотря на то что некоторые варианты реализации настоящего изобретения были описаны в качестве примера, очевидно, что настоящее изобретение можно реализовать на практике с множеством различных модификаций, вариаций и адаптаций, а также с применением множества эквивалентов или альтернативных решений, которые находятся в пределах знаний специалистов в данной области техники, без отделения от духа настоящего изобретения или без выхода за пределы объема формулы настоящего изобретения.

Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в настоящей заявке, включены посредством ссылки во всей своей полноте в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент и заявка на патент была конкретно и отдельно указана как включенная посредством ссылки во всей своей

полноте.

Способы, применявшиеся в настоящем изобретении, описаны ниже, за исключением таких, о которых однозначно указано обратное.

Пример 1. Общий синтез ацилированных аналогов ГИП.

Твердофазный пептидный синтез осуществляли на синтезаторе пептидов CEM Liberty Peptide Synthesizer с применением стандартной химии Fmoc. Перед применением смолы TentaGel S Ram (1 г; 0,25 ммоль/г) позволяли набухнуть в NMP (10 мл); смолу переносили из пробирки в реакционный сосуд с применением DCM и NMP.

Сочетание.

Fmoc-аминокислоту в DMF/DCM (2:1; 0,2 M; 5 мл) добавляли к смоле в микроволновом блоке CEM Discover вместе с HATU/DMF или COMU/DMF (0,5 M; 2 мл) и DIPEA-DMF/DCM (2:1) (2,0 M; 1 мл). Смесь для сочетания нагревали до температуры 75°C в течение 5 мин, в то время как через смесь барботировали азот. Затем смолу промывали DMF (4×10 мл).

Снятие защиты.

К смоле добавляли пиперидин/DMF (20%; 10 мл) для начального снятия защиты, и смесь нагревали с помощью микроволн (30 с; 40°C). Реакционный сосуд опорожняли, добавляли вторую часть пиперидина/NMP (20%; 10 мл) и снова нагревали (75°C; 3 мин). Затем смолу промывали DMF (6×10 мл).

Ацилирование боковой цепи.

Fmoc-Lys(ivDde)-OH или, в качестве альтернативы, другую аминокислоту с ортогональной защитной группой боковой цепи вводили в положение ацилирования. Затем N-конец пептидного скелета защищали Boc с применением Boc₂O или, в качестве альтернативы, с применением Boc-защищенной аминокислоты в последнем сочетании. В то время как пептид был все еще присоединен к смоле ортогональную защитную группу боковой цепи селективно отщепляли с применением свежеприготовленного гидрата гидразина (2 - 4%) в NMP в течение 2×15 мин. Незащищенную боковую цепь лизина сначала сочетали с Fmoc-Glu-OtBu или другой спейсерной аминокислотой, с которой снимали защиту с применением пиперидина, и ацилировали липофильной группой с применением методики сочетания пептидов, как описано выше.

Использовали следующие сокращения:

COMU - 1-[(1-(циано-2-этокси-2-оксоэтилендиаминокси)диметиламино-морфолинометил)метанаминый гексафторфосфат,

ivDde - 1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексиден)3-метил-бутил,

Dde - 1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексиден)этил,

DCM - дихлорметан,

DMF - N,N-диметилформамид,

DIPEA - диизопропилэтиламин,

EtOH - этанол,

Et₂O - диэтиловый эфир,

HATU - N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазол[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметанаминый гексафторфосфат N-оксид,

MeCN - ацетонитрил,

NMP - N-метилпирролидон,

TFA - трифторуксусная кислота,

TIS - триизопропилсилан.

Отщепление.

Смолу промывали EtOH (3×10 мл) и Et₂O (3×10 мл) и высушивали до постоянной массы при комнатной температуре (к.т.). Неочищенный пептид отделяли от смолы обработкой TFA/TIS/вода (95/2,5/2,5; 40 мл, 2 ч; к.т.). Большую часть TFA удаляли при пониженном давлении, неочищенный пептид осаждали, трижды промывали диэтиловым эфиром и высушивали до постоянной массы при комнатной температуре.

Очистка неочищенного пептида методом ВЭЖХ.

Неочищенный пептид очищали до чистоты более 90% методом препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с применением системы PerSeptive Biosystems VISION Workstation, оборудованной колонкой C-18 (5 см; 10 мкм) и коллектором фракций, и проводили анализ при скорости потока 35 мл/мин и градиенте буфера А (0,1% TFA, водн.) и буфера В (0,1% TFA, 90% MeCN, водн.). Фракции анализировали методом аналитической ВЭЖХ и МС (масс-спектрометрии), и соответствующие фракции объединяли и лиофилизовали. Конечный продукт характеризовали методами ВЭЖХ и МС.

Синтезированные соединения представлены в табл. 1.

53	H-Y-Aib-EGFTSDYSIALDK-K((19-Карбокси-нонадеканоил)- [(Пиперазин-1-ил)-ацетил]-Peg3-Peg3)- AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH ₂
54	H-Y-Aib-EGFTSDYSIYLDK-K((19-Карбокси-нонадеканоил)-isoGlu- Peg3-Peg3)-AQRFAVEWLLAEGPSSGAPPPS-NH ₂
55	H-Y-Aib-EGFTSDYSIALDK-K((19-карбокси-нонадеканоил)-isoGlu-Peg3- Peg3)-AQRFAVEWLLAEGPSSGAPPPS-NH ₂
56	H-Y-Aib-EGFTSDYSIALDK-K((19-карбокси-нонадеканоил)-isoGlu-Peg3- Peg3)-AQRFAVEWLLAEPSSGAPPPS-NH ₂

Синтез соединения №10.

Твердофазный пептидный синтез осуществляли на синтезаторе пептидов CEM Liberty Peptide Synthesizer с применением стандартной химии Fmoc. Перед применением смоле TentaGel S Ram (1,05 г; 0,25 ммоль/г) позволяли набухнуть в DMF (10 мл); смолу переносили из пробирки в реакционный сосуд с применением DCM и DMF.

Сочетание.

Fmoc-аминокислоту в DMF/DCM (2:1; 0,2 М; 5 мл) добавляли к смоле в микроволновом блоке CEM Discover вместе с COMU/DMF (0,5 М; 2 мл) и DIPEA-DMF/DCM (2:1) (2,0 М; 1 мл). Смесь для сочетания нагревали до температуры 75°C в течение 5 мин, в то время как через смесь барботировали азот. Затем смолу промывали DMF (4×10 мл). Для аминокислот номер 29 и 30, считая с C-конца, использовали Fmoc-Tyr(OtBu)-Ser(Psi Me, Me)-OH псевдопролин. Lys17 встраивали в виде Fmoc-Lys(Dde)-OH для ортогонального сочетания. Первые 9 аминокислот и аминокислоту номер 24 (считая с C-конца) сочетали дважды, что означает, что структурный блок сочетали два раза перед снятием защиты. Вос-Tyr(tBu)-OH встраивали в виде конечного структурного блока на N-конце.

Снятие защиты.

К смоле добавляли пиперидин/DMF (20%; 10 мл) для начального снятия защиты, и смесь нагревали с помощью микроволн (30 с; 40°C). Реакционный сосуд опорожняли, добавляли вторую часть пиперидина/DMF (20%; 10 мл) и снова нагревали (75°C; 3 мин). Затем смолу промывали DMF (6×10 мл).

Ацилирование боковой цепи.

В то время как пептид был еще присоединен к смоле ортогональную защитную группу боковой цепи селективно отщепляли с применением свежеприготовленного гидрата гидразина (2-4%) в NMP в течение 2×15 мин. Незащищенную боковую цепь лизина сначала сочетали с Fmoc-Glu-OtBu и двумя структурными блоками Peg3 с применением стандартного сочетания и условий снятия защиты, как описано выше. Наконец, липофильная группа была встроена в форме моно-трет бутилового эфира 17-карбокси-гептадекановой кислоты, снова с применением стандартных условий сочетания.

Отщепление.

Смолу промывали EtOH (3×10 мл) и Et₂O (3×10 мл) и высушивали до постоянной массы при комнатной температуре (к.т.). Неочищенный пептид отделяли от смолы обработкой TFA/TIS/H₂O (95/2,5/2,5; 60 мл, 2 ч; к.т.). Большую часть TFA удаляли при пониженном давлении, неочищенный пептид осаждали, трижды промывали диэтиловым эфиром и высушивали до постоянной массы при комнатной температуре.

Очистка неочищенного пептида методом ВЭЖХ.

Сначала неочищенный пептид (чистота составляла 45%) очищали методом препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с применением системы PerSeptive Biosystems VISION Workstation, оборудованной колонкой Gemini NX, 5 мкм C-18 110A, 10 ×250 мм и коллектором фракций, и проводили анализ при скорости потока 35 мл/мин и градиенте буфера А (0,1% TFA, водн.) и буфера В (0,1% TFA, 90% MeCN, водн.). Фракции анализировали методом аналитической ВЭЖХ и МС, и соответствующие фракции объединяли и лиофилизовали. В результате анализа было установлено, что чистота продукта (96 мг) составляет 91% согласно результатам, полученным методом ВЭЖХ и МС. Рассчитанная моноизотопная масса составляла 4921,51, обнаруженная моноизотопная масса составляла 4921,45.

Пример 2. Анализ активности рецептора ГИП (ГИП-Р) и рецептора ГПП-1 (ГПП-1-Р) человека.

Эффекты конъюгатов пептидов согласно настоящему изобретению *in vitro* оценивали посредством измерения индукции цАМФ после стимуляции соответствующего рецептора ГИП, ГПП-1 или их аналогами, как изложено в настоящем изобретении, с применением набора AlphaScreen® cAMP от Perkin-Elmer согласно инструкциям. Вкратце, клетки НЕК293, экспрессирующие ГИП-Р или ГПП-1-Р человека (стабильные клеточные линии, полученные в результате трансфекции кДНК ГИП-Р или ГПП-1 человека и выбора стабильных клонов), высевали в концентрации 30000 клеток/лунку на 96-луночных планшетах для микротитрования, сенсбилизированных 0,01% поли-L-лизинном, и выращивали в течение 1 дня в культуре в 200 мкл среды роста (DMEM, 10% эмбриональная телячья сыворотка, пенициллин (100 МЕ/мл), стрептомицин (100 мкг/мл)). В день анализа среду роста удаляли, и клетки промывали один раз 150 мл буфера Тироде (соли Тироде (9,6 г/л), 10 мМ HEPES, pH 7,4). Затем клетки инкубировали в 100 мкл буфера для анализа (0,1% мас./об. обработанный щелочью казеин и 100 мкМ IBMX в буфере Тироде), содержащего увеличивающиеся концентрации контрольного и исследуемых соединений, в течение 15 мин при температуре 37°C. Буфер для анализа удаляли, и клетки лизировали в 80 мкл лизирующего буфера (0,1% мас./об. БСА, 5 мМ HEPES, 0,3% об./об. Tween-20) на лунку. По 10 мкл лизированных клеток

из каждой лунки переносили в 384-луночный планшет и смешивали с 15 мкл смеси бусин (1 ед./15 мкл акцепторных бусин против цАМФ, 1 ед./15 мкл донорных бусин и 1 ед./15 мкл биотинилированного цАМФ в буфере для анализа). Содержимое лунок планшета перемешивали, и планшеты инкубировали в темноте в течение часа при комнатной температуре перед проведением измерения с применением спектрофотометра для считывания планшетов Envision™ (Perkin-Elmer).

Результаты преобразовывали в концентрации цАМФ с применением стандартной кривой цАМФ, полученной в буфере KRBH, содержащем 0,1% (об./об.) DMSO. Полученные в результате кривые цАМФ откладывали на графике в виде абсолютных концентраций цАМФ (нМ) относительно логарифма (концентрации исследуемого соединения) и анализировали с применением программы построения кривых XLfit.

Параметры, которые рассчитывали для описания активности, а также агонистической активности каждого исследуемого соединения в отношении рецепторов, представляли собой:

EC₅₀ - концентрация, вызывающая половину максимального увеличения уровней цАМФ, которая отражает активность исследуемого соединения. Результаты обобщены в табл. 2, 2а и 3. Наиболее исчерпывающие данные обобщены в табл. 3.

Таблица 2
Средние значения EC₅₀ соединений в отношении ГИП-Р и ГПП-1-Р
по сравнению с контрольными пептидами

Соединение	цАМФ чГИП-Р (нМ)	цАМФ чГПП-1-Р (нМ)
чГИП	0,003	НА
чГПП-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	НА	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

НА - не анализировали;

* - данные значения EC₅₀ (чГИП-Р и ГПП-1-Р) для соединения 14, как считают, являются ошибочными.

Таблица 2а
Исследование по вторичному анализу средних значений EC₅₀
соединений 1-21 в отношении ГИП-Р и ГПП-1-Р

Соединение	цАМФ чГИП-Р (нМ)	цАМФ чГПП-1-Р (нМ)
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

Таблица 3
Средние значения EC_{50} всех соединений в отношении ГИП-Р и ГПП-1-Р

Соединение	цАМФ чГИП-Р (нМ)	цАМФ чГПП-1-Р (нМ)
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
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

Пример 3. Фармакокинетика избранных соединений у мышей.

Метод.

Мышам C57BL/6J (самцы с массой тела приблизительно 25 г) вводили одну подкожную (п.к.) болюсную инъекцию или одну внутривенную (в.в.) болюсную инъекцию каждого исследуемого пептида.

После п.к. введения избранных соединений (50, 100 или 200 нмоль/кг) отбирали образцы крови в 8 временных точках в течение 72 ч после введения. После в.в. введения избранных соединений (50, 100 или 200 нмоль/кг) отбирали образцы крови в 8 временных точках в течение 48 ч после введения. Образцы крови отбирали посредством подъязычного кровопускания. Вводимый наполнитель представлял собой фосфатный буфер, содержащий маннитол (рН 7,5).

В каждую временную точку забора образца отбирали образцы от двух мышей, т.е. в исследование каждого соединения и каждого пути введения было включено по 16 мышей. Мышей подвергали эвтаназии незамедлительно после забора образца крови посредством смещения шейных позвонков. Образцы плазмы анализировали после твердофазной экстракции (ТФЭ) или преципитации белка с последующим анализом методом жидкостной хроматографии - масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Для расчета параметров фармакокинетики с применением некомпартментного подхода в программном обеспечении Phoenix WinNonlin 6.3 использовали средние концентрации в плазме. Терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) в плазме определяли в виде $\ln(2)/\lambda_z$, где λ_z представляет собой магнитуду наклона логарифмической линейной регрессии логарифма концентрации в зависимости от профиля времени в течение терминальной фазы. Биодоступность определяли как $AUC_{\text{бескон. (п.к.)}}/AUC_{\text{бескон. (в.в.)}} \times 100$, где $AUC_{\text{бескон.}}$ представляет собой площадь под кривой (area under the curve) "концентрация в плазме - время", экстраполированной к бесконечности ($AUC_{\text{бескон.}} = AUC_{\text{последн.}} + C_{\text{последн.}}/\lambda_z$, где $C_{\text{последн.}}$ представляет собой последнюю наблюдаемую концентрацию в плазме). T_{max} представляет собой время после введения, когда наблюдалась максимальная концентрация в плазме. Результаты обобщены в табл. 4.

Таблица 4

Терминальный период полувыведения (ч) и биодоступность у мышей после п.к. и в.в. введения избранных соединений

Соединение	$T_{1/2}$ (ч)		T_{max} (ч)	Биодоступность
	в.в.	п.к.	п.к.	п.к.
Семаглутид	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%

- - параметр не рассчитывали;

* - биодоступность ограничивали значением 100%.

Пример 4. ИПТТГ (интраперитонеальный тест толерантности к глюкозе) на диабетических мышках db/db.

Самцов диабетических мышей db/db (BKS.Cg-Dock7^m+/⁺Lepr^{db}J) (из питомника Charles River, Франция), содержали на нормальной пище (Altromin 1324, Brogaarden A/S, Gentofte, Denmark) и воде хозяйственного назначения с добавлением лимонной кислоты до рН~3,6. Животных содержали в группах по n=4 в комнате с контролем над светом, температурой и влажностью (цикл света - темноты 12:12 ч, период света с 06:00 до 18:00 ч; 23±0,5°C; относительная влажность 50-80%). Мышей возрастом 11-12 недель держали натошак в течение 5 ч перед проведением ИПТТГ. Агонисты рецепторов ГИП и ГПП-1 двойного действия (0,5 и 5 нмоль/кг) и носитель вводили подкожно (п.к.) за 22 ч до интраперитонеальной (и.п.) инъекции глюкозы (t=0 мин; 1 г/кг; 5 мл/кг). Аналог ГПП-1 лираглутид (10 нмоль/кг) вводили подкожно за 4 ч до и.п. инъекции глюкозы. Отбирали образец крови из хвостовой вены в моменты времени t=0 (перед введением глюкозы), 15, 30, 60, 120 и 180 мин для измерения уровня глюкозы в крови. Результаты представлены на фиг. 1.

Пример 5. Субхронические эффекты агонистов рецепторов ГИП и ГПП-1 двойного действия на массу тела, потребление пищи, толерантность к глюкозе и уровень глюкозы в крови натошак на мышках с ожирением, вызванным рационом питания (DIO), C57BL/6J.

Использовали самцов мышей C57BL/6J (Taconic A/S, Denmark), которых кормили рационом питания с высоким содержанием жиров (60% суммарной энергии поступало от жиров, D12492, Research Diet Inc.) в течение приблизительно 6 месяцев. Животных содержали в группах по n=3-4 в комнате с контролем над светом, температурой и влажностью (цикл света - темноты 12:12 ч, период света с 06:00 до 18:00 ч; 20-22°C; относительная влажность 50-80%). За две недели до начала фазы ложного введения мышей из клеток, содержащих по 4 мыши, разделяли на две клетки (по 2 мыши на клетку). Всем мышам вводили

ложную инъекцию (п.к. инъекция наполнителя один раз в день) в течение недели, чтобы животные привыкли к манипуляциям и инъекциям. Затем мышей разделяли в соответствии с массой тела на 6 групп (n=7-9). Средняя начальная масса тела составляла 45-46 г. Затем животным один раз в три дня вводили п.к. инъекции (5 мл/кг) наполнителя (буфер, содержащий 25 мМ фосфат, 125 мМ хлорид натрия, pH 7,4) или агонистов рецепторов ГИП и ГПП-1 двойного действия (3 нмоль/кг). Первый день введения соответствовал дню 0, последний день введения соответствовал дню 18. Ежедневные инъекции вводили утром (в 8:00 - 9:00). Массу тела определяли ежедневно в течение всего исследования. Потребление пищи и воды на клетку измеряли один раз в три дня исследования (одновременно с введением). В день 12 животных держали натощак в течение 5 ч и проводили пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ). Животным вводили дозы утром за 5 ч до принудительного перорального питания глюкозой (t=0 мин; 2 г/кг; 5 мл/кг). Образцы крови из хвостовой вены отбирали в моменты времени t=0 (перед введением глюкозы), 15, 30, 60, 120 и 180 мин для измерения уровня глюкозы в крови. В день 18 животных держали натощак в течение 5 ч, и образцы крови отбирали для измерения уровня глюкозы в крови. Животным вводили дозы утром за 5 ч до забора образцов крови. После итогового забора образцов крови мышей подвергли эвтаназии. Полученные результаты представлены на фиг. 2-5.

Статистические анализы проводили с применением программного обеспечения Graph Pad Prism, версия 5. Измеренные параметры сравнивали с применением однофакторного или двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим применением критерия множественных сравнений Дуннетта по сравнению с группой наполнителя или с применением апостериорного критерия Бонферрони по сравнению с группой наполнителя соответственно. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистические различия по сравнению с наполнителем составляли * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аналог глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) общей формулы Ib
 $R^1\text{-Tyr-X2-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X10-Ser-Ile-X13-Leu-X15-X16-}\Psi\text{-Ala-Gln-Arg-Ala-Phe-}$
 $X23\text{-Glu-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-X30-R}^2$ (Ib),

где

R^1 представляет собой H, C_{1-4} алкил, ацетил, формил, бензоил, трифторацетил или pGlu;

X2 выбран из Aib и D-Ala;

X10 выбран из Tyr и Leu;

X13 выбран из Ala, Tyr и Aib;

X15 выбран из Asp и Glu;

X16 выбран из Glu и Lys;

X23 выбран из Val и Ile;

X30 выбран из Lys, Gly и Y1 или отсутствует;

причем в положениях 1-29 указанного аналога ГИП присутствует не более 4 замен по отношению к последовательности Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKKAQRAFWLLAQ;

Y1 (в случае наличия) выбран из 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 и Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser;

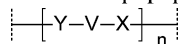
Ψ представляет собой остаток Lys, Arg, Orn или Cys, боковая цепь которого конъюгирована с заместителем формулы $-Z^1$ или $-Z^2-Z^1$; где

Z^1 представляет собой жирную цепь, содержащую полярную группу на одном конце цепи и присоединение к Ψ или Z^2 , -X- на конце цепи, дистальном относительно полярной группы,

причем полярная группа содержит карбоновую кислоту или биоизостерное соединение карбоновой кислоты, фосфоновую кислоту или группу сульфоновой кислоты;

и -X- представляет собой связь, -CO-, -SO- или -SO₂-;

Z^2 (в случае наличия) представляет собой спейсер формулы



присоединяющий Z^1 к Ψ ;

где

каждый Y независимо представляет собой -NH-, -NR-, -S или -O, где R представляет собой алкил, защитную группу или образует связь с другой частью спейсера Z^2 ;

каждый X представляет собой независимо связь, CO-, SO- или SO₂-;

при условии, что когда Y представляет собой -S, X, к которому он присоединен, представляет собой связь;

каждый V представляет собой независимо бивалентную органическую группу, соединяющую Y и X;

n представляет собой 1-10; и

R² представляет собой -NH₂ или -ОН;
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения;
при этом указанный аналог ГИП обладает агонистической активностью по отношению рецепторов ГИП и ГПП-1.

2. Аналог ГИП или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, который дополнительно содержит Glu15.

3. Аналог ГИП или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, содержащий одну из следующих комбинаций остатков в изменяющихся положениях с 1 по 29:

Aib2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Val23;
D-Ala2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Val23;
Aib2, Tyr10, Aib13, Asp15, Lys16, Val23;
Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Val23;
Aib2, Leu10, Ala13, Glu15, Lys16, Val23;
Aib2, Tyr10, Tyr13, Glu15, Lys16, Val23;
D-Ala2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Val23;
Aib2, Tyr10, Ala13, Asp15, Lys16, Val23;
Aib2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Ile23;
D-Ala2, Tyr10, Tyr13, Asp15, Lys16, Ile23;
Aib2, Tyr10, Aib13, Asp15, Lys16, Ile23;
Aib2, Tyr10, Ala13, Glu15, Lys16, Ile23;
Aib2, Leu10, Ala13, Glu15, Lys16, Ile23.

4. Аналог ГИП или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающийся тем, что:

(а) остатки 1-29 формулы I содержат последовательность

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQ;
Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQ;
Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDKΨAQRAFVEWLLAQ;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ;
Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ;
Y-DAla-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ;
Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQ;
Y-DAla-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQ;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQRAFVEWLLAQ;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFIEWLLAQ-; или
Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQ; или

(б) пептидный скелет (формулы Ib) содержит последовательность

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQK;
Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQK;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
Y-DAla-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS;
Y-DAla-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQKPSGAPPPS;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPP;
Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS или
Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS.

5. Аналог ГИП или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный Ψ представляет собой остаток Lys, боковая цепь которого конъюгирована с заместителем формулы -Z¹ или -Z²-Z¹.

6. Аналог ГИП или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, отличающийся тем, что указанный Z¹ представляет собой HOOC-B-C_{16,22}алкилен-(CO)-, где В представляет собой связь.

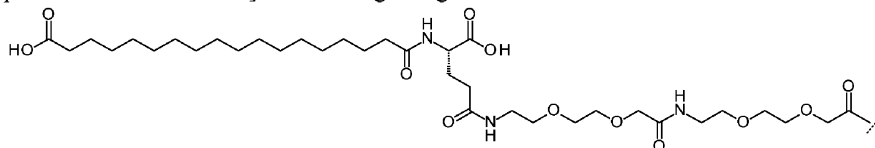
7. Аналог ГИП или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 5 или 6, отличающийся тем, что указанный Z¹ представляет собой

17-карбоксигептадеканоил [HOOC-(CH₂)₁₆-(CO)-];
 19-карбоксихепадеканоил [HOOC-(CH₂)₁₈-(CO)-] или
 21-карбоксихеникозаноил [HOOC-(CH₂)₂₀-(CO)-].

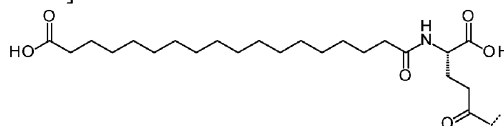
8. Аналог ГИП или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.5-7, отличающийся тем, что указанный Z² содержит остаток isoGlu, Dара или Peg3.

9. Аналог ГИП или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.5-8, отличающийся тем, что указанный -Z²-Z¹ представляет собой:

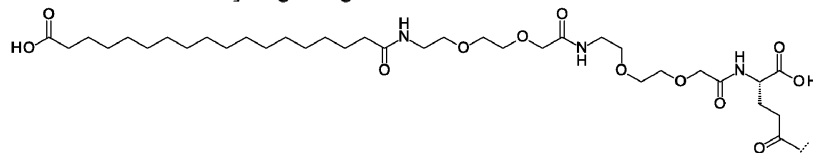
(i) [17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3



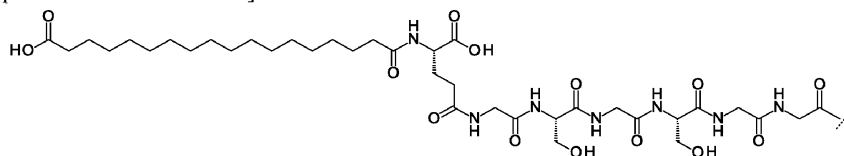
(ii) [17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu



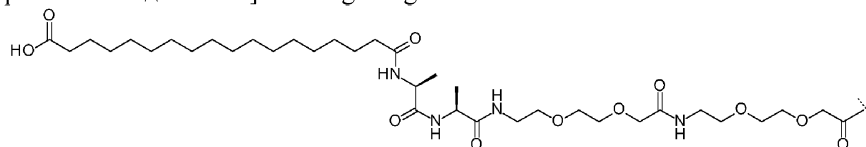
(iii) [17-карбоксигептадеканоил]-Peg3-Peg3-isoGlu



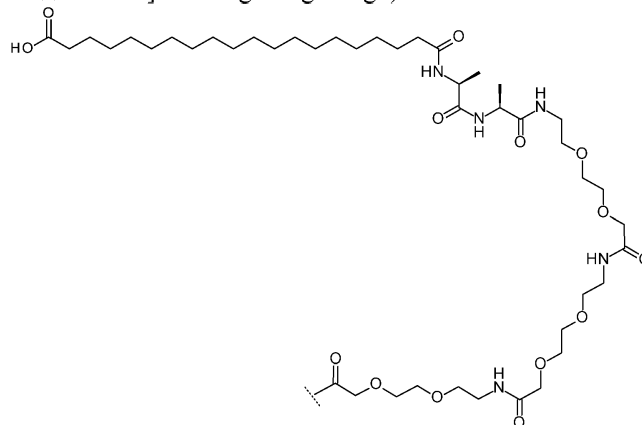
(iv) [17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-GSGSGG



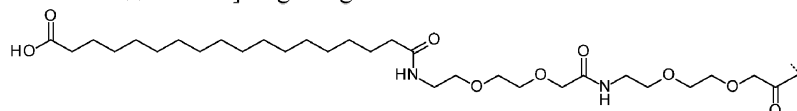
(v) [17-карбоксигептадеканоил]-AA-Peg3-Peg3



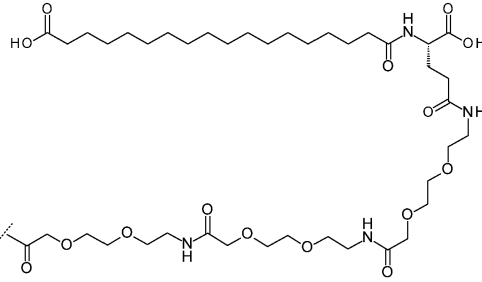
(vi) ([19-карбоксихепадеканоил]-AA-Peg3-Peg3-Peg3)



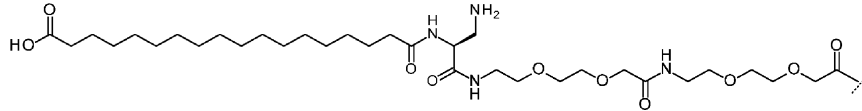
(vii) [17-карбоксигептадеканоил]-Peg3-Peg3



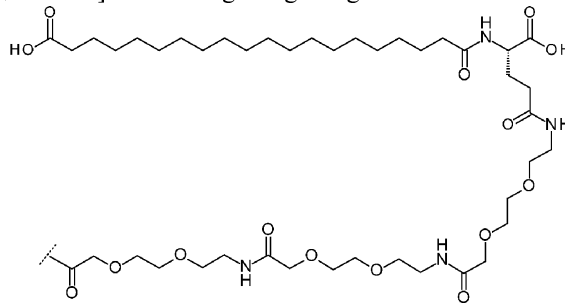
(viii) [17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3



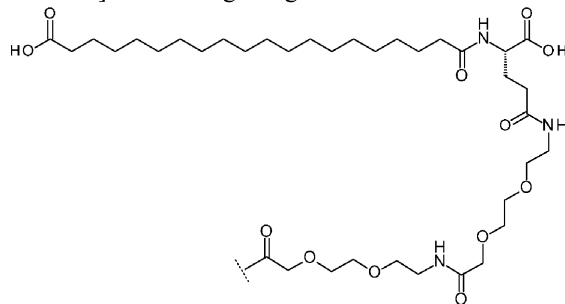
(ix) [17-карбоксихептадеcanoил]-Dapa-Peg3-Peg3



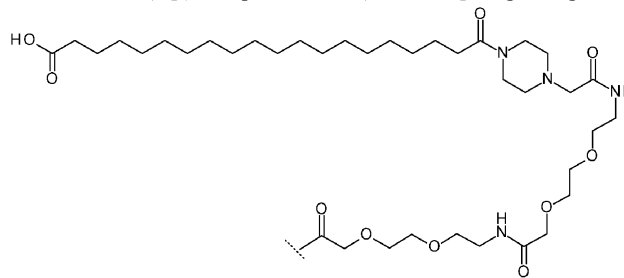
(x) [19-карбоксихептадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3



(xi) [19-карбоксихептадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3

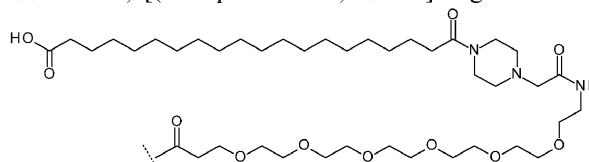


(xii) (19-Карбоксихептадеcanoил)-[(пиперазин-1-ил)-ацетил]-Peg3-Peg3



или

(xiii) (19-карбоксихептадеcanoил)-[(пиперазин-1-ил)ацетил]-Peg6



10. Аналог ГИП или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающийся тем, что:

(а) остатки 1-29 формулы I содержат последовательность

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксихептадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксихептадеcanoил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксихептадеcanoил]-isoGlu)-AQRAFVEWLLAQ;

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксихептадеcanoил]-isoGlu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксихептадеcanoил]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQ;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIALEK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-[(пиперазин-1-ил)-ацетил]-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQ; или
 (б) пептидный скелет (формулы I) содержит последовательность
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-GSGSGG)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-Dapa-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-карбоксигептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-DAla-EGTFTSDYSIALEK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-Peg3-Peg3)-
 AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;
 Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксихептадеканоил]-isoGlu)-

AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-карбоксинонадеканоил]-Dapa-Peg3-Peg3)-
AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-карбоксинонадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксинонадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS;

Y-DAla-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксинонадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксинонадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-карбоксинонадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-карбоксинонадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-карбокситептадеканоил]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS или

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-карбоксинонадеканоил)-[(пиперазин-1-ил)ацетил]-Peg3-Peg3)-
AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS;

11. Фармацевтическая композиция, содержащая аналог ГИП по любому из пп.1-10 либо фармацевтически приемлемую соль указанного аналога в смеси с носителем, при этом указанная фармацевтическая композиция может быть приготовлена в форме жидкости, подходящей для введения посредством инъекции или инфузии, либо приготовлена для обеспечения замедленного высвобождения указанного аналога ГИП.

12. Применение аналога ГИП по любому из пп.1-10 либо фармацевтически приемлемой соли указанного аналога в способе лечения метаболического нарушения.

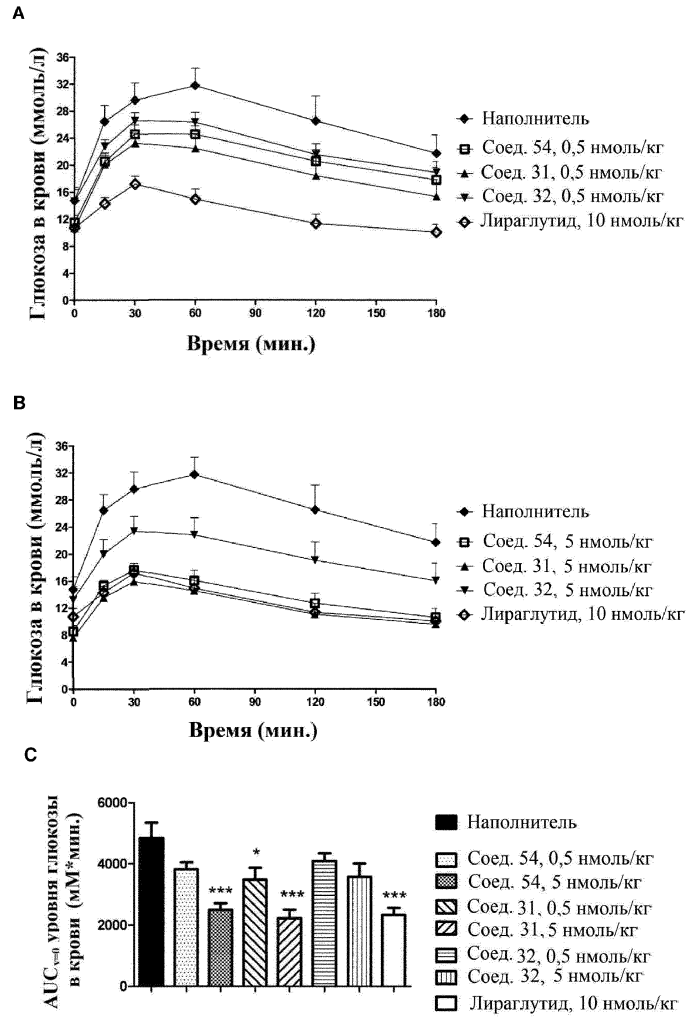
13. Применение аналога ГИП по любому из пп.1-10 либо фармацевтически приемлемой соли указанного аналога в способе лечения и/или предотвращения диабета или нарушения, связанного с диабетом, либо ожирения или нарушения, связанного с ожирением.

14. Применение по п.13, отличающееся тем, что:

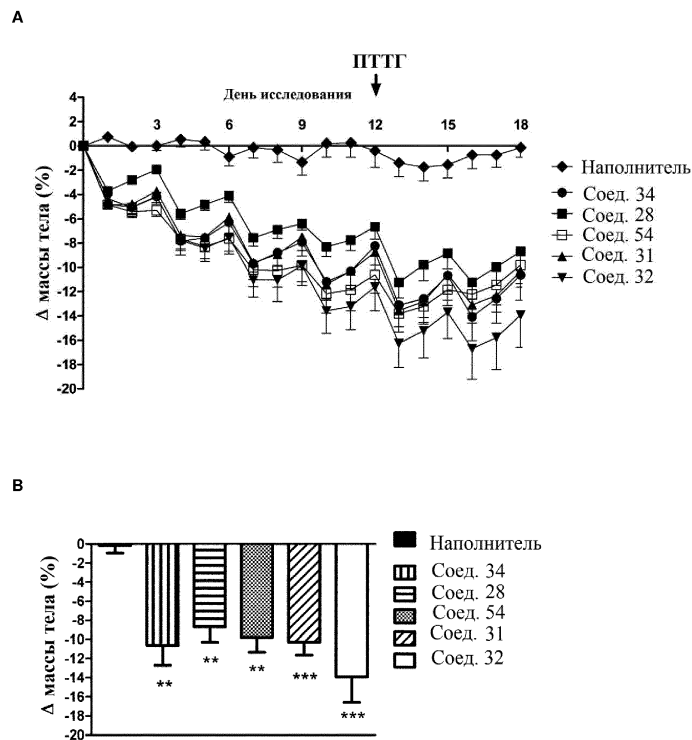
(а) указанное нарушение, связанное с диабетом, представляет собой резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, увеличенный уровень глюкозы натощак, гипогликемию (например, вызванную лечением инсулином), преддиабет, диабет 1 типа, диабет 2 типа, гипертензию при гестационном диабете, дислипидемию, нарушение, связанное с костями, например остеопороз, или комбинации указанных нарушений;

(б) указанное нарушение, связанное с диабетом, представляет собой атеросклероз, артериосклероз, коронарную болезнь сердца, заболевание периферических артерий и инсульт; или состояние, связанное с атерогенной дислипидемией, нарушение, связанное с уровнем жира в крови, повышенное кровяное давление, гипертензию, протромботическое состояние и провоспалительное состояние; или

(в) указанное нарушение уровня жира в крови представляет собой увеличенный уровень триглицеридов, уменьшенный уровень холестерина ЛПВП (липопротеинов высокой плотности), увеличенный уровень холестерина ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) и образование бляшек в стенках артерий или комбинацию указанных нарушений.



Фиг. 1



Фиг. 2

