

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292945 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.12

(22) Дата подачи заявки
2021.06.21

(51) Int. Cl. A61K 38/26 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)

(54) ДВОЙНЫЕ АГОНИСТЫ GLP-1/GIP ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

(31) 202021026360; 202121002838

(32) 2020.06.22; 2021.01.20

(33) IN

(86) PCT/IB2021/055457

(87) WO 2021/260530 2021.12.30

(71) Заявитель:
САН ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ИНДАСТРИЗ ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:

Тхеннати Раджаманнар, Бураде
Винод Сампатрао, Натараджан
Мутхукумаран, Джоши Дхирен
Рамешчандра, Ганди Маниш
Харендрапрасад, Дживани Чандулал
Такаршибхай, Тивари Абхишек, Сони
Крунал Харишбхай (IN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к полипептидам-агонистам глюкагон-подобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида человека (GIP) длительного действия, которые могут быть применимыми для лечения сахарного диабета 2 типа (T2D), диабета с ожирением, ожирения и гиперлипидемии.

A1

202292945

202292945

A1

ДВОЙНЫЕ АГОНИСТЫ GLP-1/GIP ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к полипептиду-агонисту глюкагон-подобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида/гастроинтестинального пептида (GIP) человека длительного действия, который может быть применимым для лечения сахарного диабета 2 типа (T2D), диабета с ожирением, ожирения и гиперлипидемии.

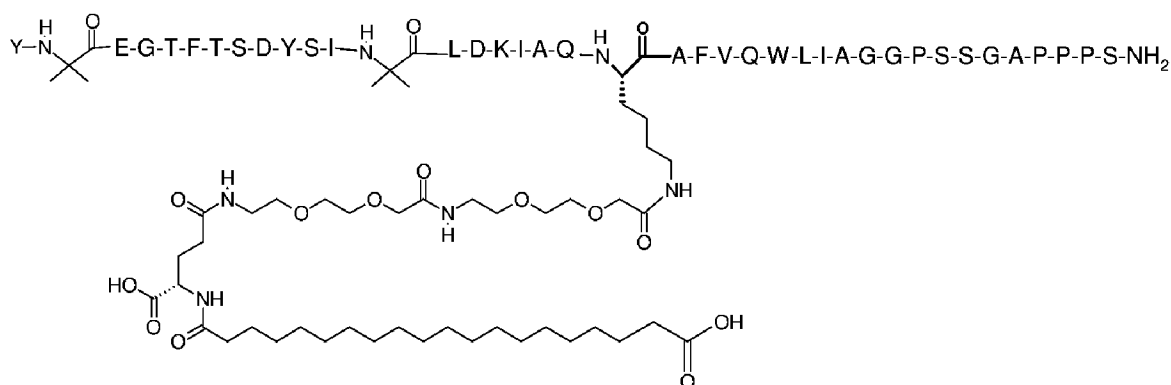
ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лечение сахарного диабета 2 типа (T2DM) агонистами рецепторов глюкагон-подобного пептида 1 (GLP-1RA) приводит к улучшенному контролю уровня глюкозы в крови, снижению веса тела и улучшению в отношении нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Такие положительные эффекты опосредованы рецептором глюкагон-подобного пептида 1 (GLP-1R), членом класса В семейства сопряженных с G-белком рецепторов, который экспрессируется в бета-клетках поджелудочной железы, разных типах клеток желудочно-кишечного тракта и нейронах по всей как центральной (ЦНС), так и периферической нервных системах. Активация передачи сигнала GLP-1R с помощью GLP-1RA улучшает гомеостаз глюкозы путем усиления стимулированной глюкозой секреции инсулина, отсрочивания опустошения желудка и уменьшения уровней глюкагона в плазме крови, и обеспечивает снижение веса тела путем активации анорексигенных путей в головном мозге. Вследствие глюкозозависимости активации бета-клеток, GLP-1RA не ассоциирован с повышенным риском гипогликемии. В то время как обширные метаболические положительные эффекты GLP-1RA закрепили данный класс как стандартный способ лечения T2DM, многие пациенты не достигают своих целей в отношении HbA1c/гликемии, и, таким образом, потеря веса, достигаемая с помощью таких средств, требует более высоких доз, которые также повышают

частоту побочных явлений в GI-тракте, и остается намного ниже таковой, которой можно добиться с помощью бариатрической хирургии, наиболее действенного клинического изобретения для ожирения. Таким образом, существуют значительные возможности для улучшения существующих терапевтических средств класса GLP-1RA.

Одним развивающимся подходом является объединение фундаментальной терапии на основе GLP-1RA с фармакологическими стратегиями, нацеленными на дополнительные пути, вовлеченные в метаболизм питательных веществ и энергии, такие как пути с участием глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP). GIP представляет собой инкретин, который секретируется из К-клеток в верхнем отделе тонкой кишки, двенадцатиперстной кишке, в ответ на прием пищи. Постпрандиальные уровни GIP являются примерно в 4 раза более высокими по сравнению с GLP-1 в нормальных физиологических условиях. GIP ответственен за большинство инсулиотропных эффектов инкретина у мужчин, и обладает важными дополнительными функциями, которые отличны от таковых у GLP-1. В отличие от GLP-1 GIP является как глюкагонотропным, так и инсулиотропным в смысле гликемиезависимости, дозозависимо стимулируя секрецию глюкагона в гипогликемических условиях, и инсулина — в гипергликемических условиях, при этом высвобожденный глюкагон способствует секреции инсулина. Хотя как рецептор GIP (GIPR), так и GLP-1R присутствуют в бета-клетках, экспрессия GIPR распределена по другому в тканях вне поджелудочной железы, поскольку GIPR широко распространен в жировой ткани и находится во многих непересекающихся зонах ЦНС. GIP вовлечен в метаболизм углеводов и липидов в жировой ткани путем его действий, обеспечивающих регуляцию поглощения глюкозы, липолизиса и активности липопротеинлипазы. Такие результаты свидетельствуют о том, что фармакологическая активация GIPR может оказывать терапевтический положительный эффект в отношении периферического метаболизма энергии. Недавно были предложены мономолекулярные, мультифункциональные пептиды, в которых объединена активность GLP-1RA с активностью GIP, в качестве новых терапевтических средств для контроля гликемии и веса.

В патенте США № 9474780 раскрыты двойные агонисты рецепторов GLP-1 и GIP, включающие тирзепатид.



Тирзепатид

Тирзепатид находится на фазе III клинических исследований в отношении

5 T2DM и ожирения.

В публикациях WIPO №№ WO201774714A1, WO202023386A1, WO2020023388A1, WO2015067715A2, WO2016111971A1 и WO2013164483A1 раскрыты соединения, представляющие собой двойные агонисты GLP-1 R и GIPR.

10 СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

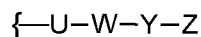
В настоящем изобретении предусмотрены полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотную последовательность

Y-X1-E-G-T-F-T-S-D-Y-S-I-X2-L-Xaa15-K-I-A-Xaa19-X3-Xaa21-F-V-Xaa24-W-L-
X4-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11 (Seq. ID 1),

15 где X1 представляет собой Aib, Ser(OMe) или (D)Ser(OMe);

X2 представляет собой Tug, Ser(OMe), (D)Ser(OMe) или Aib;

X3 представляет собой Gln или Lys; где если X3 представляет собой Lys, то аминокетидная (ε-аминогруппа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом



где U представляет собой $—C(O)—CH_2—O—(CH_2)_2—O—(CH_2)_2—NH—\}$, где } представляет собой точку присоединения группы W;

- 5 W выбрана из группы, состоящей из $—C(O)—NH—(CH_2)_p—NH—]$, $—C(O)—C(CH_3)_2—NH—]$ и $—C(O)—CH_2—O—(CH_2)_2—O—(CH_2)_2—NH—]$, где p равняется 3 или 4, и где] представляет собой точку присоединения группы Y;

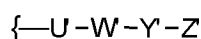
Y представляет собой $—C(O)—(CH_2)_2—CH(COOH)NH—$, и -- представляет собой точку присоединения группы Z;

- 10 Z представляет собой $—C(O)—(CH_2)_n—COOH$ или $—C(O)—(CH_2)_n—CH_3$, где n представляет собой целое число от 14 до 20;

и при условии, что если X3 представляет собой Lys и X2 представляет собой Aib, то W не представляет собой $—C(O)—CH_2—O—(CH_2)_2—O—(CH_2)_2—NH—]$;

X4 представляет собой Leu, Ile или Glu;

- 15 X5 отсутствует, представляет собой Arg или Lys; где если X5 представляет собой Lys, то аминокетидная группа (ε-аминокетидная группа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом



- 20 где U' представляет собой $—C(O)—CH_2—O—(CH_2)_2—O—(CH_2)_2—NH—\}$, где } представляет собой точку присоединения группы W';

W' выбрана из группы, состоящей из $—C(O)—NH—(CH_2)_q—NH—]$, $—C(O)—C(CH_3)_2—NH—]$ и $—C(O)—CH_2—O—(CH_2)_2—O—(CH_2)_2—NH—]$, q равняется 3 или 4 и где] представляет собой точку присоединения группы Y';

- 25 Y' представляет собой $—C(O)—(CH_2)_2—CH(COOH)NH—$, и -- представляет собой точку присоединения группы Z';

Z' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ или $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$, где m представляет собой целое число от 14 до 20;

X6 отсутствует или представляет собой Lys;

X7 отсутствует или представляет собой Lys;

5 X8 отсутствует или представляет собой Lys;

X9 отсутствует или представляет собой Lys;

X10 отсутствует или представляет собой Lys;

X11 отсутствует или представляет собой Lys;

Xaa15 представляет собой Asp или Glu;

10 Xaa19 представляет собой Gln или Ala;

Xaa21 представляет собой Ala или Glu;

Xaa24 представляет собой Gln или Asn,

где кислотная группа С-концевой аминокислоты представляет собой группу свободной карбоновой кислоты или является амидированной в виде С-концевого

15 первичного амида;

и при условии, что по меньшей мере один из X3 и X5 представляет собой Lys.

СОКРАЩЕНИЯ

Aib: 2-аминоизомасляная кислота

DIPEA: N,N' -диизопропилэтиламин

20 HOBt: 1-гидроксибензотриазол

DIPC: N,N' -диизопропилкарбодиимид

THF: тетрагидрофуран

DCM: дихлорметан

DMAP: 4-диметиламинопиридин

DIC: диизопропилкарбодиимид

5 DMAc: диметилацетамид

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрен устойчивый полипептид-агонист GLP-1/GIP длительного действия, который может быть применимым для лечения сахарного диабета 2 типа (T2D), диабета с ожирением, ожирения и
10 гиперлипидемии. Считается, что полипептиды по настоящему изобретению, характеризуются длительным действием, которое может не требовать частого введения пациенту, нуждающемуся в этом.

Соответственно в одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие
15 аминокислотную последовательность

Y-X1-E-G-T-F-T-S-D-Y-S-I-X2-L-Xaa15-K-I-A-Xaa19-X3-Xaa21-F-V-Xaa24-W-L-X4-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11 (Seq. ID 1),

где X1 представляет собой Aib, Ser(OMe) или (D)Ser(OMe);

X2 представляет собой Tug, Ser(OMe), (D)Ser(OMe) или Aib;

20 X3 представляет собой Gln или Lys; где если X3 представляет собой Lys, то аминокислотная группа (ε-аминогруппа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом

$$\{ -U-W-Y-Z$$

где U представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-\}$, где }

25 представляет собой точку присоединения группы W;

W выбрана из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$], $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$] и $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$], где p равняется 3 или 4, и где] представляет собой точку присоединения группы Y;

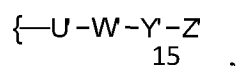
Y представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}-$, и -- представляет собой
5 точку присоединения группы Z;

Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ или $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, где n представляет собой целое число от 14 до 20;

и при условии, что если X3 представляет собой Lys и X2 представляет собой Aib, то W не представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$];

10 X4 представляет собой Leu, Ile или Glu;

X5 отсутствует, представляет собой Arg или Lys; где если X5 представляет собой Lys, то аминогруппа (ϵ -аминогруппа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом



где U' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$ }, где } представляет собой точку присоединения группы W';

W' выбрана из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-$], $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$] и $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$], где q равняется 3 или 4 и где]
20 представляет собой точку присоединения группы Y';

Y' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}-$, и -- представляет собой точку присоединения группы Z';

Z' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ или $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$, где m представляет собой целое число от 14 до 20;

25 X6 отсутствует или представляет собой Lys;

X7 отсутствует или представляет собой Lys;

X8 отсутствует или представляет собой Lys;

X9 отсутствует или представляет собой Lys;

X10 отсутствует или представляет собой Lys;

5 X11 отсутствует или представляет собой Lys;

Xaa15 представляет собой Asp или Glu;

Xaa19 представляет собой Gln или Ala;

Xaa21 представляет собой Ala или Glu;

Xaa24 представляет собой Gln или Asn;

10 где кислотная группа С-концевой аминокислоты представляет собой группу свободной карбоновой кислоты или является амидированной в виде С-концевого первичного амида;

и при условии, что по меньшей мере один из X3 и X5 представляет собой Lys.

15 В одном варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой Aib.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения из X1 и X2 одновременно представляют собой Aib.

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, а X2 представляет собой Ser(OMe) или (D)Ser(OMe).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Ser(OMe) или (D)Ser(OMe), а X2 представляет собой Aib.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X4 представляет собой Leu или Ile.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X4 представляет собой Ile.

- 5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения X5 представляет собой Lys или Arg.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X3 представляет собой Lys, а X5 отсутствует или представляет собой Arg.

- 10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения X3 представляет собой Gln, а X5 представляет собой Lys.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$].

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$], где p равняется 3 или 4.

- 15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-$].

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$].

- 20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$].

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-$], где q равняется 3 или 4.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-$].

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$].

В другом варианте осуществления настоящего изобретения С-концевая аминокислота является амидированной в виде С-концевого первичного амида.

- 5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения кислотная группа С-концевой аминокислоты представляет собой свободную карбоновую кислоту.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равняется 16, 17, 18, 19 или 20. В предпочтительном варианте осуществления n равняется 18 или 20. В еще одном предпочтительном варианте осуществления n равняется 20. В
10 другом предпочтительном варианте осуществления n равняется 16 или 18. В более предпочтительном варианте осуществления n равняется 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 16 или 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения m равняется 16, 17,
15 18, 19 или 20. В предпочтительном варианте осуществления m равняется 18 или 20. В еще одном предпочтительном варианте осуществления m равняется 20. В другом предпочтительном варианте осуществления m равняется 16 или 18. В более предпочтительном варианте осуществления m равняется 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z' представляет
20 собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$, и m равняется 16 или 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-$], Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет
25 собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$], Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 16.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$], Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, и n равняется 18.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$], Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, и n равняется 16.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$], Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, и n равняется 18.

10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-C(O)-NH-(CH_2)_4-NH-$], Z' представляет собой $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, и m равняется 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$], Z' представляет собой $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, и m
15 равняется 16.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$], Z' представляет собой $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, и m равняется 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$], Z' представляет собой $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, и m равняется 16.
20

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$], Z' представляет собой $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, и m равняется 18.

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения все из X5, X6, X7, X8, X9, X10 и X11 отсутствуют.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xaa15 представляет собой Asp.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xaa19 представляет собой Gln.

- 5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xaa21 представляет собой Ala.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xaa24 представляет собой Gln.

- 10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, а X2 представляет собой Ser(OMe) или Tug.

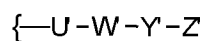
В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, а X2 представляет собой Ser(OMe).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, а X2 представляет собой Tug.

- 15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения X3 представляет собой Gln.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X4 представляет собой Leu.

- 20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения X5 представляет собой Lys, где аминокетидная (ε-аминокетидная) боковая цепь Lys ацилирована фрагментом



В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$], Z' представляет собой $-C(O)(CH_2)_m-COOH$. и m равняется 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xaa15 представляет собой Glu.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xaa19 представляет собой Ala.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xaa21 представляет собой Glu.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xaa24 представляет собой Asn.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения все из X6, X7, X8, X9, X10 и X11 отсутствуют.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотную последовательность

Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-Y-S-I-Ser(OMe)-L-D-K-I-A-Q-X3-A-F-V-Q-W-L-X4-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11 (Seq. ID 2),

где

X3 представляет собой Lys, где аминогруппа (ϵ -аминогруппа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом

$\{ -U-W-Y-Z$

где U представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$ }, где }

представляет собой точку присоединения группы W;

W выбрана из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$], $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$] и $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$], где p равняется 3 или 4, и где] представляет собой точку присоединения группы Y;

Y представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}-$, и -- представляет собой
5 точку присоединения группы Z;

Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ или $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, где n представляет собой целое число от 14 до 20;

X4 представляет собой Ile или Glu;

X5 отсутствует или представляет собой Arg;

10 X6 отсутствует или представляет собой Lys;

X7 отсутствует или представляет собой Lys;

X8 отсутствует или представляет собой Lys;

X9 отсутствует или представляет собой Lys;

X10 отсутствует или представляет собой Lys;

15 X11 отсутствует или представляет собой Lys;

и при этом кислотная группа С-концевой аминокислоты представляет собой группу свободной карбоновой кислоты или является амидированной в виде С-концевого первичного амида.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X4 представляет
20 собой Ile.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$].

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$], где p равняется 3 или 4.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-$].

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$].

- 5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения С-концевая аминокислота является амидированной в виде С-концевого первичного амида.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равняется 16, 17, 18, 19 или 20. В предпочтительном варианте осуществления n равняется 18 или 20. В еще одном предпочтительном варианте осуществления n равняется 20. В
10 другом предпочтительном варианте осуществления n равняется 16 или 18. В более предпочтительном варианте осуществления n равняется 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 16 или 18.

- В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет
15 собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$], Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 16.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$], Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 18.

- 20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$], Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 16.

- В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$], Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$
25 COOH , и n равняется 18.

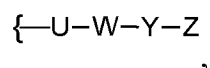
В другом варианте осуществления настоящего изобретения все из X5, X6, X7, X8, X9, X10 и X11 отсутствуют.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотную последовательность

Y-X1-E-G-T-F-T-S-D-Y-S-I-X2-L-D-K-I-A-Q-X3-A-F-V-Q-W-L-X4-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S (Seq. ID 3),

где X1 представляет собой Aib; X2 представляет собой Ser(OMe) или Aib; X4 представляет собой Ile или Glu;

- 10 X3 представляет собой Lys, где аминогруппа (ϵ -аминогруппа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом



где U представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\}$, где } представляет собой точку присоединения группы W;

- 15 W выбрана из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$], $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$] и $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$], где p равняется 3 или 4, и где] представляет собой точку присоединения группы Y;

Y представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})\text{NH--}$, и -- представляет собой точку присоединения группы Z;

- 20 Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ или $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, где n представляет собой целое число от 14 до 20;

и при этом кислотная группа С-концевой аминокислоты представляет собой группу свободной карбоновой кислоты или является амидированной в виде С-концевого первичного амида;

при условии, что если X2 представляет собой Aib, то W не представляет собой –C(O)-CH₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH-].

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой Aib, а X4 представляет собой Ile.

- 5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой –C(O)-C(CH₃)₂-NH-].

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой –C(O)-NH-(CH₂)_p-NH-], и при этом p равняется 3 или 4.

- 10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой –C(O)-NH-(CH₂)₄-NH-].

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой –C(O)-CH₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH-].

В другом варианте осуществления настоящего изобретения C-концевая аминокислота является амидированной в виде C-концевого первичного амида.

- 15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равняется 16, 17, 18, 19 или 20. В предпочтительном варианте осуществления n равняется 18 или 20. В еще одном предпочтительном варианте осуществления n равняется 20. В другом предпочтительном варианте осуществления n равняется 16 или 18. В более предпочтительном варианте осуществления n равняется 18.

- 20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой –C(O)-(CH₂)_n-COOH, и n равняется 16 или 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой –C(O)-NH-(CH₂)₄-NH-], Z представляет собой –C(O)-(CH₂)_n-COOH, и n равняется 18.

- 25 В другом варианте осуществления W представляет собой –C(O)-C(CH₃)₂-NH-], Z представляет собой –C(O)-(CH₂)_n-COOH, и n равняется 16.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$, Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, и n равняется 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой Ser(OMe), а X4 представляет собой Ile.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$, Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, и n равняется 16.

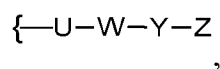
В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$, Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, и n равняется 16.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$, Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, и n равняется 18.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотную последовательность

Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-K-I-A-Q-X3-A-F-V-Q-W-L-Ile-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S (Seq. ID 4),

где X3 представляет собой Lys, где аминогруппа (ϵ -аминогруппа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом



где U представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$, где } представляет собой точку присоединения группы W;

W выбрана из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-]$ или $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-]$, где p равняется 3 или 4, и где $]$ представляет собой точку присоединения группы Y;

Y представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}-$, и $--$ представляет собой
5 точку присоединения группы Z;

Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ или $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, где n представляет собой целое число от 14 до 20;

и при этом кислотная группа С-концевой аминокислоты представляет собой группу свободной карбоновой кислоты или является амидированной в виде С-
10 концевого первичного амида.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-]$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-]$, и при этом p равняется 3 или 4.

15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-]$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения С-концевая аминокислота является амидированной в виде С-концевого первичного амида.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равняется 16, 17,
20 18, 19 или 20. В предпочтительном варианте осуществления n равняется 18 или 20. В еще одном предпочтительном варианте осуществления n равняется 20. В другом предпочтительном варианте осуществления n равняется 16 или 18. В более предпочтительном варианте осуществления n равняется 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет
25 собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 16 или 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-NH-(CH_2)_4-NH-$], Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, и n равняется 18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$], Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, и n равняется 16.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$], Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, и n равняется 18.

10 В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотные последовательности, выбранные из:

i) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala Gln X3 Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser;

15 ii) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile D-Ser-(OMe) Leu Asp Lys Ile Ala Gln X3 Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser;

iii) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ser(OMe) Leu Asp Lys Ile Ala Gln X3 Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser;

20 iv) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala Gln X3 Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Arg;

v) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Glu Lys Ile Ala Ala Tyr Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser X5;

25 vi) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ser(OMe) Leu Glu Lys Ile Ala Ala Gln Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser X5;

vii) Tyr D-Ser(OMe) Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile
Ala Gln X3 Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro
Ser и

viii) Tyr Ser(OMe) Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala
5 Gln X3 Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser,

где X3 и X5 имеют такие же значения, как изложено выше;

и при этом кислотная группа С-концевой аминокислоты представляет собой
группу свободной карбоновой кислоты или является амидированной в виде С-
концевого первичного амида.

10 В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены полипептид или его
фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотную
последовательность, выбранную из группы, состоящей из

i) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys
Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂
15 (SEQ ID NO 5);

ii) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile D-Ser-(OMe) Leu Asp Lys Ile
Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
Pro Ser-NH₂ (SEQ ID NO 9);

iii) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ser(OMe) Leu Asp Lys Ile Ala
20 Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro
Ser-NH₂ (SEQ ID NO 10);

iv) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys
Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Arg
(SEQ ID NO 11);

v) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Glu Lys Ile Ala Ala Gln Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys-NH₂ (SEQ ID NO 12);

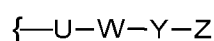
vi) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ser(OMe) Leu Glu Lys Ile Ala Ala Gln Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys-NH₂ (SEQ ID NO 13);

vii) Tyr D-Ser(OMe) Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (SEQ ID NO 6) и

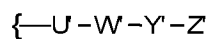
viii) Tyr Ser(OMe) Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (SEQ ID NO 7).

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из иллюстративных соединений, раскрытых в таблице 1.

В вариантах осуществления настоящего изобретения группы U, W, Y и Z во фрагменте



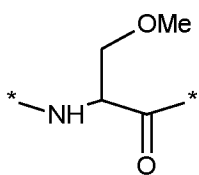
или группы U', W', Y' и Z' во фрагменте



имеют значения, определенные в данном описании, и их не следует трактовать как однобуквенный код аминокислот или смешивать с ним;

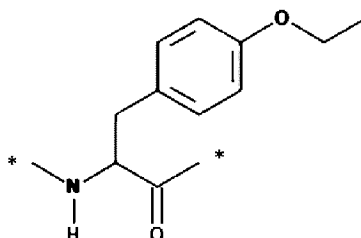
и при этом группа -U-W-Y-Z и/или -U'-W'-Y'-Z' выбраны из иллюстративных структур, представляющих собой фрагмент A, B, C, D и E, раскрытые в таблице 2.

5 Ser(OMe), описанный в данном документе в описании, представляет собой аминокислоту серин, предпочтительно L-изомер, с метилированной гидроксильной группой и характеризуется следующей структурой:



Везде, где применимо, (D)Ser(OMe) относится к D-изомеру Ser(OMe).

10 Tyr-(OEt), описанный в данном документе в описании, представляет собой аминокислоту тирозин, предпочтительно L-изомер, с этилированной гидроксильной группой и характеризуется следующей структурой (* обозначает места присоединения смежных остатков).



Везде, где применимо, (D)Tyr(OEt) относится к D-изомеру Tyr(OEt).

15 В полипептидных последовательностях, упомянутых в описании, аминокислоты представлены либо однобуквенным кодом, либо трехбуквенным кодом, одобренными IUPAC.

Если не указано иное, подразумевается, что описание охватывает как L-, так и D-изомеры аминокислот в последовательности. Однако в предпочтительных вариантах осуществления все аминокислоты находятся в «L-»конфигурации, 20 если не указано иное.

«Фармацевтически приемлемая соль» в соответствии с настоящим изобретением включает соль добавления кислоты, образованную с помощью либо органических, либо неорганических кислот. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли

5 присоединения кислоты, которые могут представлять собой соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т. п., или органических кислот, таких как, например, уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, молочная

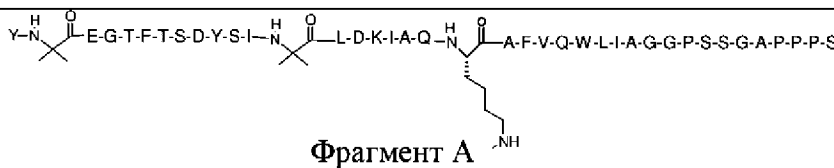
10 кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, адипиновая кислота, пимелиновая кислота, субериновая кислота, азелаиновая кислота, яблочная кислота, винная кислота, аминокислоты, такие как глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, и т. п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты по настоящему изобретению включают соли,

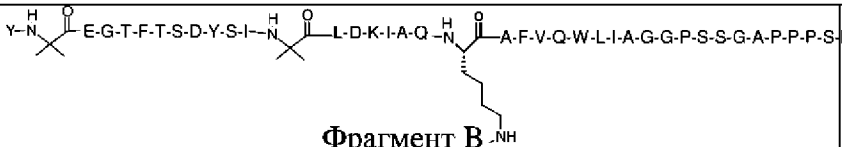
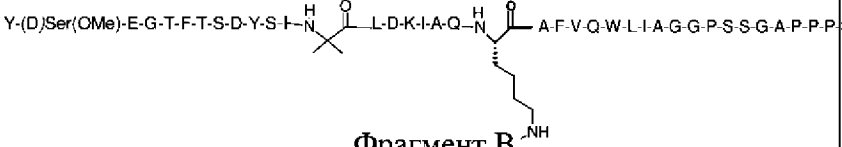
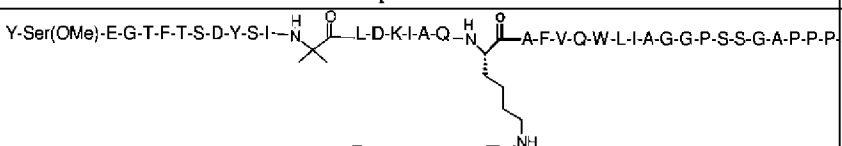
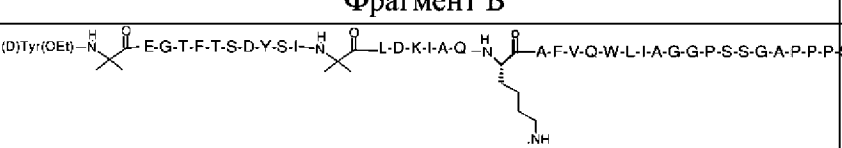
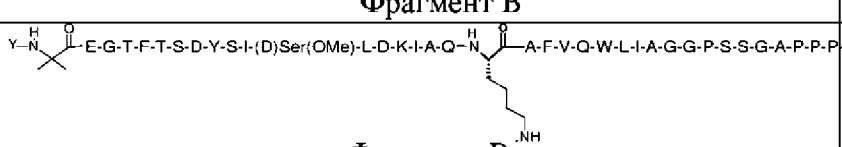
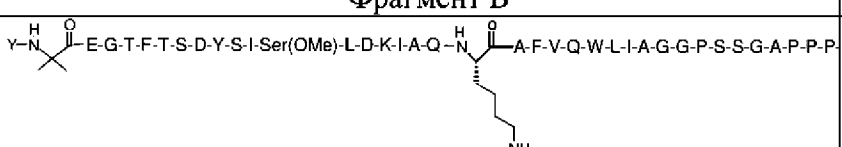
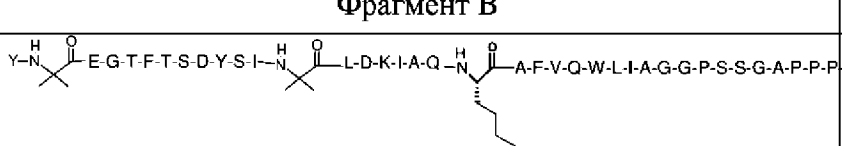
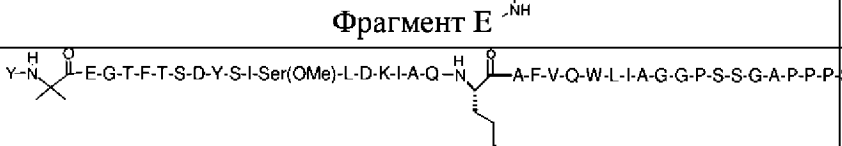
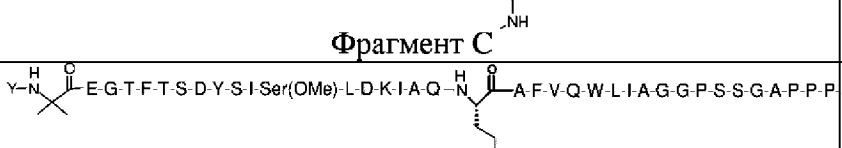
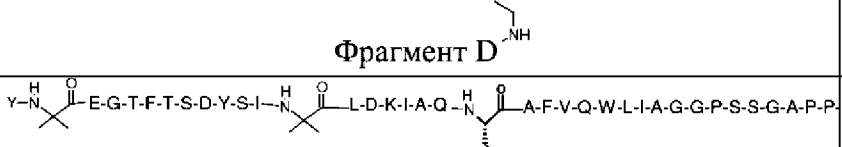
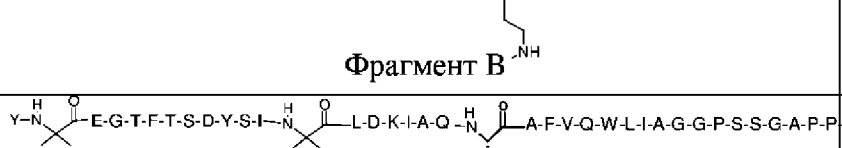
15 образованные при добавлении одного или более эквивалентов кислот, например моногидрохлоридные, дигидрохлоридные соли и т. д. Соли можно получать любым способом в сфере компетенции специалиста средней квалификации в данной области (см. Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19 и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use; Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and

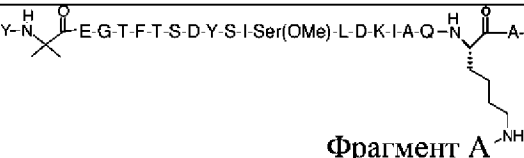
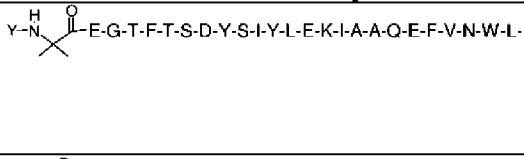
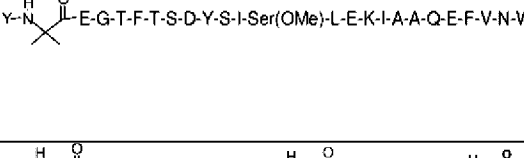
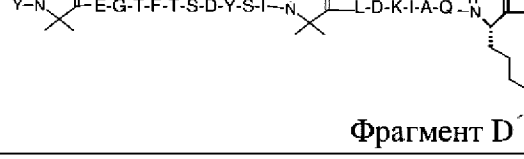
20 VHCA: Zurich, Switzerland, 2002).

В таблице 1 представлены некоторые из иллюстративных соединений по настоящему изобретению.

Таблица 1. Иллюстративные полипептидные соединения по настоящему изобретению

№ соед.	Структура	SEQ ID
1	 Фрагмент А	Seq ID: 05

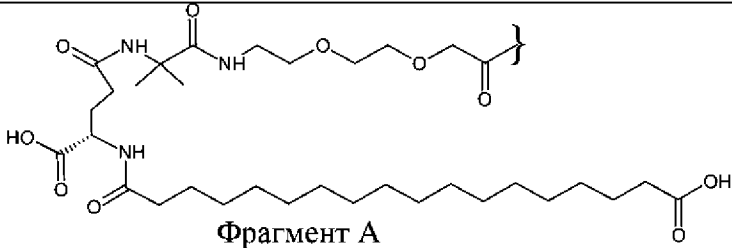
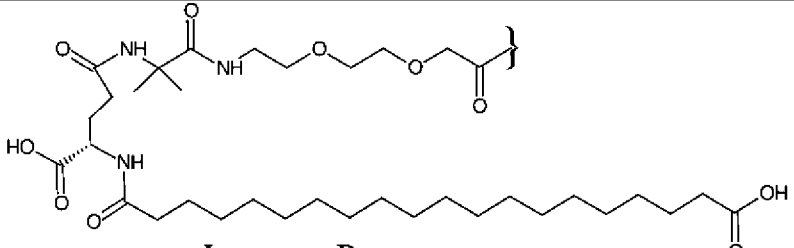
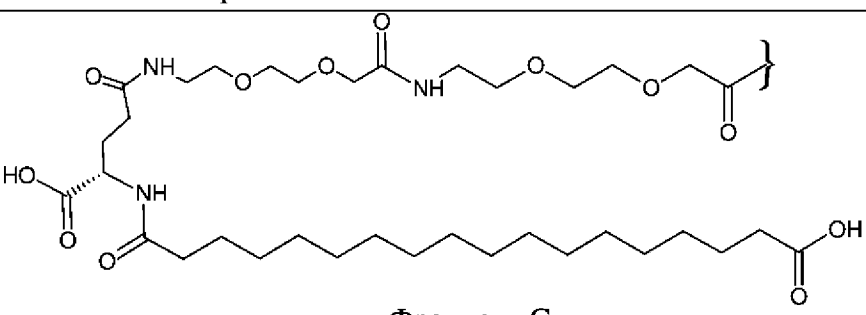
2	 Фрагмент В	Seq ID: 05
3	 Фрагмент В	Seq ID: 06
4	 Фрагмент В	Seq ID: 07
5	 Фрагмент В	Seq ID: 08
6	 Фрагмент В	Seq ID: 09
7	 Фрагмент В	Seq ID: 10
8	 Фрагмент Е	Seq ID: 05
9	 Фрагмент С	Seq ID: 10
10	 Фрагмент D	Seq ID: 10
11	 Фрагмент В	Seq ID: 11
12	 Фрагмент С	Seq ID: 11

13	 Фрагмент А	Seq ID: 10
14	 Фрагмент В	Seq ID: 12
15	 Фрагмент В	Seq ID: 13
16	 Фрагмент D	Seq ID: 11

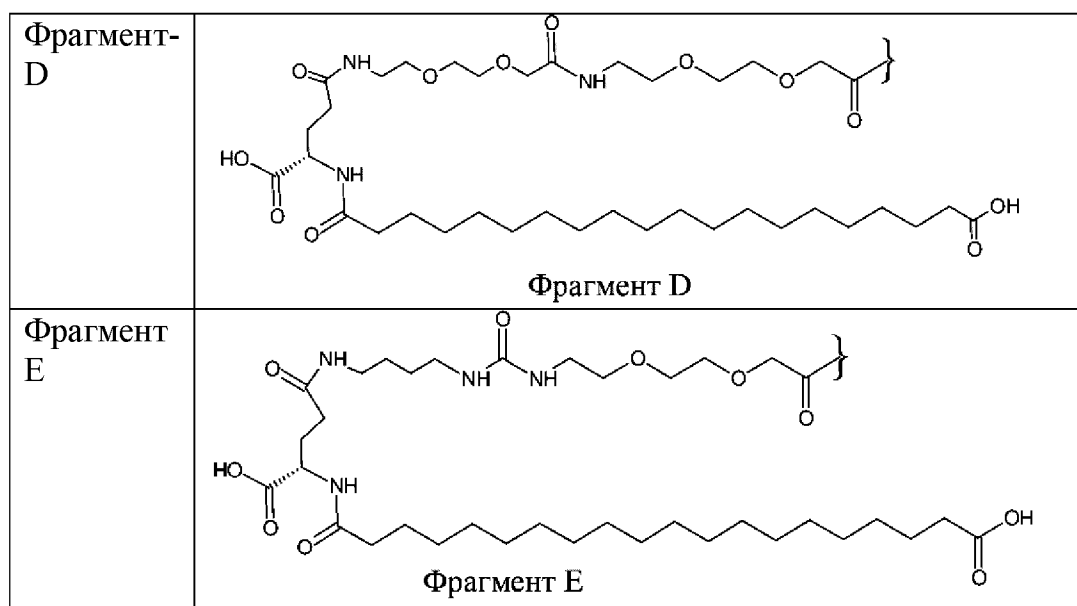
*Если не указано иное, все упомянутые аминокислоты находятся в «L-»конфигурации.

При этом структуры фрагментов А, В, С и D раскрыты в таблице 2.

Таблица 2. Структура фрагмента А, В, С, D и Е

Фрагмент А	 Фрагмент А
Фрагмент В	 Фрагмент В
Фрагмент С	 Фрагмент С

27



В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения диабета 2 типа у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества полипептида по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения ожирения у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества полипептида по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения гиперлипидемии у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества полипептида по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

- 5 Термин *«эффективное количество или количество, эффективное...»*, используемый в данном документе, относится к количеству полипептида, которое является достаточным, при введении(-ях) одной или более доз субъекту, для излечения, облегчения, ослабления или частичного устранения клинического проявления данного заболевания или состояния и его осложнений сверх
10 ожидаемых в отсутствие такого лечения. Таким образом, результат может представлять собой снижение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое требуемое изменение биологической системы. Следует понимать, что «терапевтически эффективное количество» может варьировать от субъекта к субъекту в зависимости от возраста, веса,
15 общего состояния субъекта, состояния, которое подвергается лечению, тяжести состояния, которое подвергается лечению, и заключения лечащего врача.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая полипептид по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль с одним или более из фармацевтически
20 приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества.

Полипептиды по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли предпочтительно составляют в виде фармацевтических композиций, вводимых парентеральными путями (например, подкожным, внутривенным, внутрибрюшинным, внутримышечным или трансдермальным).
25 Такие фармацевтические композиции и способы их получения широко известны из уровня техники. (См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D. B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены полипептид по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или

- фармацевтическая композиция, содержащая полипептид по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении или предупреждении заболевания у пациента, где указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из гипергликемии, диабета 2 типа,
- 5 нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка.
- 10 В некоторых вариантах осуществления полипептид или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция предоставляются одновременно, по отдельности или последовательно в комбинации с эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических средств.
- 15 Настоящее изобретение может включать один или более вариантов осуществления. Следует понимать, что приведенные ниже варианты осуществления иллюстрируют настоящее изобретение и не предназначены для ограничения формулы изобретения конкретными приведенными в качестве примеров вариантами осуществления. Также следует понимать, что варианты
- 20 осуществления, определенные в данном документе, могут использоваться независимо или в сочетании с любым определением, любым другим вариантом осуществления, определенным в данном документе. Таким образом, настоящее изобретение охватывает все возможные комбинации и перестановки различных независимо описанных вариантов осуществления.

25 Примеры

Приборы и методики анализов Приборами, применяемыми для получения характеристик и анализа соединений по настоящему изобретению, являются HPLC (Waters e2695 Alliance; детектор Waters (2489, УФ/видимый спектр)).

Прибор для определения массы: HPLC: Waters e2695 Alliance; детектор: Acquity-QDa.

Конечные соединения по настоящему изобретению очищали с помощью процедуры препаративной HPLC, как кратко описано ниже.

- 5 Препаративная HPLC: модуль с четвертичным градиентом WATERS 2555 (максимальный общий поток: 300 мл/мин, максимальное давление: 3000 фунтов/кв. дюйм) или Shimadzu LC-8A (максимальный общий поток: 150 мл, максимальное давление: 30 МПа), колонка: фенил, 10 мкм, скорость потока: 75 мл/мин,

- 10 подвижная фаза:

	Для первой очистки	Для второй очистки	Для третьей очистки
Подвижная фаза А	Фосфатный буфер, рН 8,0	1% уксусной кислоты в воды	Формиатно-аммонийный буфер, рН 8,2
Подвижная фаза В	Ацетонитрил	1% уксусной кислоты в смеси ацетонитрил:н-пропанол (50:50)	Ацетонитрил
Градиент	От 15 до 45% подвижной фазы В за 300 мин	От 20 до 50 % подвижной фазы В за 250 мин	От 20 до 50% подвижной фазы В за 250 мин

Чистоту соединений по настоящему изобретению анализировали с помощью способа RP-HPLC, как кратко описано ниже.

Способ HPLC В1.

Колонка: YMC Pack-Phenyl (4,6 мм X 150 мм, 3 мкм);

- 15 Элюент: подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде;

Подвижная фаза В: 0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле;

Скорость потока: 1,5 мл/мин;

Детектирование: УФ-детектирование при 210 нм;

Температура колонки: 50°C;

Время выполнения анализа: 50 мин;

Градиент:

Время	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0,01	90	10
35,0	20	80
40,0	20	80
41,0	90	10
50,0	90	10

5 Способ HPLC B2.

Колонка: Xbridge Peptide BEH C18 (4,6 мм x 250 мм, 3,5 мкм);

Элюент: подвижная фаза А: буфер: ацетонитрил (900:100);

Подвижная фаза В: буфер: ацетонитрил (300:700);

Буфер: дигидроортофосфат калия в воде, рН доведен до $3,0 \pm 0,1$ ортофосфорной кислотой;

Скорость потока: 1,0 мл/мин;

Детектирование: УФ-детектирование при 210 нм;

Температура колонки: 65°C;

Температура лотка для образцов: 5°C;

15 Время выполнения анализа: 40 мин;

Время	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0	55	45
5	41	59
35	40	60

35,1	55	45
40	55	45

Способ В3.

Колонка: Xbridge Peptide BEH C18 (4,6 мм x 250 мм, 3,5 мкм);

Элюент: подвижная фаза А: буфер: ацетонитрил (900:100);

- 5 Подвижная фаза В: буфер: ацетонитрил (300:700);

Буфер: дигидроортофосфат калия в воде, рН доведен до $3,0 \pm 0,1$ ортофосфорной кислотой;

Скорость потока: 1,0 мл/мин;

Детектирование: УФ-детектирование при 210 нм;

- 10 Температура колонки: 65°C;

Температура лотка для образцов: 5°C;

Время выполнения анализа: 65 мин;

Время	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0	55	45
5	40	60
60	35	65
60,1	55	45
65	55	45

Способ В4.

- 15 Колонка: Xbridge Peptide BEH C18 (4,6 мм x 250 мм, 3,5 мкм);

Элюент: подвижная фаза А: буфер: ацетонитрил (900:100);

Подвижная фаза В: буфер: ацетонитрил (300:700);

Буфер: дигидроортофосфат калия в воде, рН доведен до $3,0 \pm 0,1$ ортофосфорной кислотой;

Скорость потока: 0,8 мл/мин;

Детектирование: УФ-детектирование при 210 нм;

5 Температура колонки: 65°C;

Температура лотка для образцов: 5°C;

Время выполнения анализа: 90 мин;

Время	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0	55	45
3	55	45
5	40	60
60	39	61
65	0	100
75	0	100
75,01	55	45
90	55	45

Способ В5.

10 Колонка: Xbridge Peptide ВЕН C18 (4,6 мм x 250 мм, 3,5 мкм);

Элюент: подвижная фаза А: буфер: ацетонитрил (900:100);

Подвижная фаза В: буфер: ацетонитрил (300:700);

Буфер: дигидроортофосфат калия в воде, рН доведен до $3,0 \pm 0,1$ ортофосфорной кислотой;

15 Скорость потока: 1,0 мл/мин;

Детектирование: УФ-детектирование при 210 нм;

Температура колонки: 65°C;

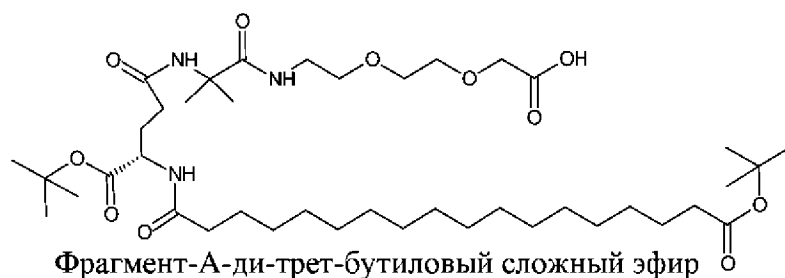
Температура лотка для образцов: 10°C;

Время выполнения анализа: 60 мин;

Время	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0	55	45
2	41	59
50	40	60
51	55	45
60	55	45

Способ получения

- 5 **Пример 1. Получение 2-[2-[2-[[2-[(4S)-5-*трет*-бутоксипентаноил]амино]-5-оксопентаноил]амино]-2-метилпропаноил]амино]этокси]этокси]уксусной кислоты (фрагмент-А-ди-*трет*-бутиловый сложный эфира)**



- 10 Фрагмент-А-ди-*трет*-бутиловый сложный эфира получали с применением твердофазного синтеза с применением 2-хлортритилхлоридной смолы. 2-[2-(2-Фмос-аминоэтокси)этокси]уксусную кислоту прикрепляли к 2-хлортритилхлоридной смоле в присутствии DIPEA с получением 2-[2-(2-Фмос-аминоэтокси)этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trit-смолы. Защитную группу Фмос удаляли путем селективного деблокирования аминогруппы с применением пиперидина с последующим сочетанием с Фмос-Aib-OH в смеси THF: DMAc/THF с применением DIPIC и HOBT, что приводило к получению 2-[2-[2-[(2-Фмос-амино-2-метилпропаноил)амино]этокси]этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trit-смолы. Группу Фмос удаляли путем селективного деблокирования с
- 15

применением пиперидина, а свободную аминогруппу сочетали с Fmoc-Glu-OtBu с применением HOBt и DIPIC с получением 2-[2-[2-[[2-[(4*S*)-4-Fmoc-амино-5-трет-бутоксигидрокси-5-оксопентаноил]амино]-2-

метилпропаноил]амино]этокси]этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Группу

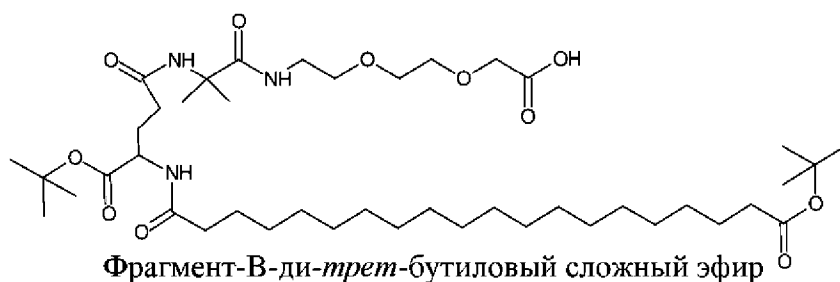
5 Fmoc полученного соединения подвергали селективному деблокированию с применением пиперидина, а свободную аминогруппу затем сочетали со

сложным моно-*трет*-бутиловым эфиром октадекандиовой кислоты с

получением 2-[2-[2-[[2-[[(4*S*)-5-трет-бутоксипентаноил]амино]-5-оксопентаноил]амино]-2-

10 метилпропаноил]амино]этокси]этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Затем промежуточное соединение отщепляли от 2-Cl-Trt-смолы с применением смеси трифторэтанол:DCM (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (фрагмент-А-ди-*трет*-бутиловый сложный эфира). (LCMS = масса/заряд: 786,39 (M+H⁺)).

15 **Пример 2. Получение 2-[2-[2-[[2-[(4S)-5-трет-бутоксипропан-2-ил]окси]этокси]этокси]уксусной кислоты (фрагмент-В-ди-трет-бутиловый сложный эфира)**



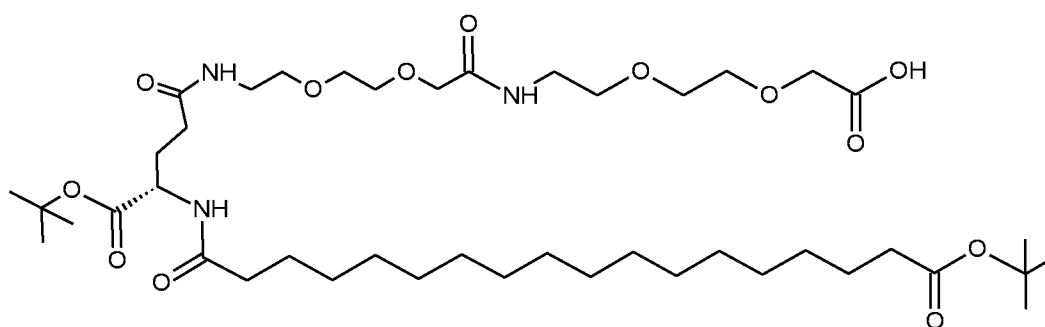
20 2-[2-[2-[[2-[[[(4S)-4-Фмос-амино-5-трет-бутоксн-5-оксопентаноил]амино]-2-метилпропаноил]амино]этоксн]этоксн]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолу

получали, как описано в примере 1, и подвергали селективному деблокированию с применением пиперидина, а свободную аминогруппу затем сочетали с 20-(трет-бутоксн)-20-оксоэйкозановой кислотой с получением 2-[2-[2-[[2-[[[(4S)-5-трет-бутоксн-4-[(20-трет-бутоксн-20-оксоэйкозаноил)амино]-5-оксопентаноил]амино]-2-метилпропаноил]амино]этоксн]этоксн]уксусная

25

кислота-2-Cl-Trt-смолы. Затем промежуточное соединение отщепляли от 2-Cl-Trt-смолы с применением смеси трифторэтанол:DCM (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (фрагмент-В-ди-*трет*-бутиловый сложного эфира). (LCMS = масса/заряд: 814,10 (M+H⁺)).

- 5 **Пример 3. Получение 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-*трет*-бутоксид-4-[(18-*трет*-бутоксид-18-оксооктадеканойл)амино]-5-оксопентанойл]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]уксусной кислоты (фрагмент-С-ди-*трет*-бутиловый сложный эфира)**



10 Фрагмент-С-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир

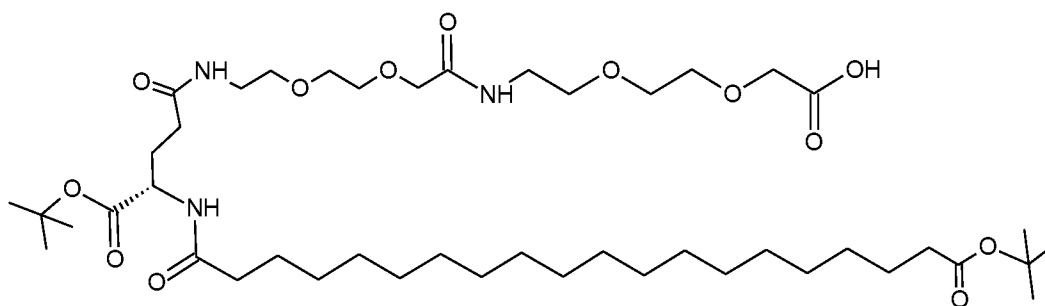
- Фрагмент-С-ди-*трет*-бутиловый сложный эфира получали с применением твердофазного синтеза с применением 2-хлортритилхлоридной смолы. 2-[2-(2-*Фмос*-аминоэтокси)этокси]уксусную кислоту прикрепляли к 2-хлортритилхлоридной смоле в присутствии DIPEA с получением 2-[2-(2-*Фмос*-аминоэтокси)этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Защитную группу *Фмос* удаляли путем селективного деблокирования аминогруппы с применением пиперидина с последующим сочетанием с 2-[2-(2-*Фмос*-аминоэтокси)этокси]уксусной кислотой в THF с применением DIPC и HOBT, что приводило к получению {(*Фмос*-аминоэтокси)этокси}ацетил{(аминоэтокси)этокси}уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Группу *Фмос* удаляли путем селективного деблокирования с применением пиперидина, а свободную аминогруппу сочетали с *Фмос*-Glu-OtBu с применением HOBT и DIPC с получением *Фмос*-Glu({(аминоэтокси)этокси}ацетил{(аминоэтокси)этокси}уксусная кислота-2-Cl-
- 15
- 20

Trt-смола)-OtBu. Группу Fmoc полученного соединения подвергали селективному деблокированию с применением пиперидина, а свободную аминогруппу затем сочетали со сложным моно-*трет*-бутиловым эфиром октадекандиовой кислоты с получением 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[5-трет-бутокси-4-[(18-трет-бутокси-18-оксооктадеканоил)амино]-5-оксопентаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Затем промежуточное соединение отщепляли от 2-Cl-Trt-смолы с применением смеси трифторэтанол:DCM (1:1) с получением 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[5-трет-бутокси-4-[(18-трет-бутокси-18-оксооктадеканоил)амино]-5-оксопентаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]уксусной кислоты (фрагмент-С-ди-*трет*-бутиловый сложного эфира) (LCMS = масса/заряд: 846,10 (M+H⁺)).

Пример 4. Получение 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[5-трет-бутокси-4-[(20-трет-бутокси-20-оксоэйкозаноил)амино]-5-

оксопентаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]уксусной кислоты

(Фрагмент-D-ди-*трет*-бутиловый сложного эфира)



Фрагмент-D-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир

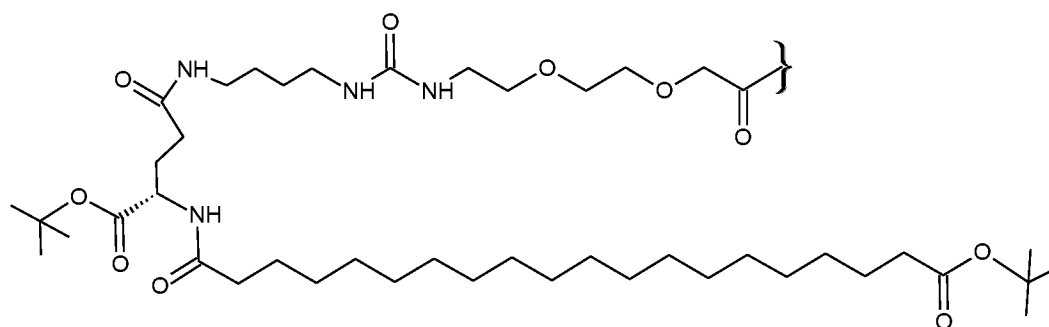
Фрагмент-D-ди-*трет*-бутиловый сложного эфира получали с применением твердофазного синтеза с применением 2-хлортритилхлоридной смолы, как схематично представлено ниже. 2-[2-(2-Fmoc-аминоэтоксид]этоксид]уксусную кислоту прикрепляли к 2-хлортритилхлоридной смоле в присутствии DIPEA с получением 2-[2-(2-Fmoc-аминоэтоксид]этоксид]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы.

Защитную группу Fmoc удаляли путем селективного деблокирования аминогруппы с применением пиперидина с последующим сочетанием с 2-[2-(2-Fmoc-аминоэтоксид)этоксид]уксусной кислотой в THF с применением DIPIC и HOBT, что приводило к получению {(Fmoc-аминоэтоксид)этоксид}ацетил{(аминоэтоксид)этоксид}уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Группу Fmoc удаляли путем селективного деблокирования с применением пиперидина, а свободную аминогруппу сочетали с Fmoc-Glu-OtBu с применением HOBT и DIPIC с получением Fmoc-Glu({(аминоэтоксид)этоксид}ацетил{(аминоэтоксид)этоксид}уксусная кислота-2-Cl-Trt-смола)-OtBu. Группу Fmoc полученного соединения подвергали селективному деблокированию с применением пиперидина, а свободную аминогруппу затем сочетали с 20-(трет-бутоксид)-20-оксоэйкозаноной кислотой с получением

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-трет-бутоксид-4-[(20-трет-бутоксид-20-оксоэйкозаноил)амино]-5-оксопентаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Затем промежуточное соединение отщепляли от 2-Cl-Trt-смолы с применением смеси трифторэтанол:DCM (1:1) с получением

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-трет-бутоксид-4-[(20-трет-бутоксид-20-оксоэйкозаноил)амино]-5-оксопентаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]уксусной кислоты (фрагмент-**D**-ди-трет-бутиловый сложного эфира) (LCMS = масса/заряд: 874,15 (M+H⁺)).

Пример 5. Получение 2-[2-[2-[4-[[5-трет-бутоксид-4-[(20-трет-бутоксид-20-оксоэйкозаноил)амино]-5-оксопентаноил]амино]бутилкарбамоиламино]этоксид]этоксид]уксусной кислоты (фрагмент-E**-ди-трет-бутиловый сложного эфира)**

Фрагмент-Е-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир

Фрагмент-Е-ди-*трет*-бутиловый сложного эфира получали с применением твердофазного синтеза с применением 2-хлортритилхлоридной смолы. 2-[2-(2-
 5 Fmoc-аминоэтоксид)этоксид]уксусную кислоту прикрепляли к 2-хлортритилхлоридной смоле в присутствии *N,N'*-диизопропилэтиламина (DIPEA) с получением 2-[2-(2-Fmoc-аминоэтоксид)этоксид]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Защитную группу Fmoc удаляли путем селективного деблокирования аминогруппы с применением пиперидина, а свободную аминогруппу затем
 10 активировали с применением *n*-нитрофенилхлорформиата в THF и DIPEA с последующим введением в реакцию с гидрохлоридной солью Fmoc-аминобутиламина в смеси THF: DMAc в присутствии DIPEA, что приводило к получению 2-[2-[2-(4-Fmoc-аминобутилкарбамоиламино)этоксид]этоксид]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Группу Fmoc удаляли путем селективного
 15 деблокирования с применением пиперидина, а свободную аминогруппу затем сочетали с Fmoc-Glu-OtBu с применением 1-гидроксибензотриазола (HOBt) и *N,N'*-диизопропилкарбодиимида (DIPC), что приводило к получению 2-[2-[2-[4-[[4S)-4-Fmoc-амино-5-трет-бутоксид-5-оксопентаноил]амино]бутилкарбамоиламино]этоксид]этоксид]уксусная кислота-2-
 20 Cl-Trt-смолы, которую подвергали селективному деблокированию с применением пиперидина, а затем сочетали с 20-(трет-бутоксид)-20-оксоэйкозановой кислотой с получением промежуточного соединения, 2-[2-[2-[4-[[5-трет-бутоксид-4-[(20-трет-бутоксид)-20-оксоэйкозаноил]амино]-5-оксопентаноил]амино]бутилкарбамоиламино]этоксид]этоксид]уксусная кислота-2-
 25 Cl-Trt-смолы. Затем промежуточное соединение отщепляли от 2-Cl-Trt-смолы с

применением смеси трифторэтанол:DCM (1:1) с получением 2-[2-[2-[4-[[5-трет-бутоксигидрокси-4-[(20-трет-бутоксигидрокси-20-оксоэйкозаноил)амино]-5-оксопентаноил]амино]бутилкарбамоиламино]этоксигидрокси]этоксигидрокси]уксусной кислоты (LCMS = масса/заряд: 843,14 (M+H⁺)). (Фрагмент-Е-ди-трет-бутиловый сложный эфир).

Пример 6. Получение соединения 1

Исходный пептид синтезировали посредством твердофазного способа. Исходная смола, применяемая для синтеза, представляла собой Fmoc-амидную смолу Ринка. Селективное деблокирование защищенной с помощью Fmoc

10 аминоксислотной группы в амидной смоле Ринка с применением пиперидина с последующим сочетанием Fmoc-Ser(tBu)-OH с амидной смолой Ринка. Сочетание проводили путем применения DIPIC-HOBt с получением Fmoc-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка, так завершается один цикл. Уксусный ангидрид и смесь DIPEA/пиридин применяли для установления ограничителя/кэпа на

15 несвязавшихся аминоксислотах при сочетании каждой аминоксислоты. Селективное деблокирование аминоксислотной группы Fmoc-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка с применением пиперидина, затем сочетание с Fmoc-Pro-OH с применением HOBt и DIPIC приводило к получению Fmoc-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка. Так завершается 2-й цикл. Уксусный ангидрид и смесь DIPEA/пиридин

20 применяли для установления ограничителя на несвязавшихся аминоксислотах при сочетании каждой аминоксислоты.

3 вышеупомянутые стадии, т. е. селективное установление кэпа, деблокирование Fmoc-защиты с аминоксислоты, присоединенной к смоле, и сочетание следующего аминоксислотного остатка в последовательности с защищенной с

25 помощью Fmoc аминоксислотной группой, повторяли для оставшихся 36 аминоксислотных остатков и последнюю реакцию сочетания выполняли с использованием защищенных с помощью Boc аминоксислот (т. е. Boc-Tyr-(tBu)-OH). Селективное деблокирование, т. е. установление кэпа на несвязавшейся аминоксислотной группе, выполняли путем применения уксусного ангидрида и смеси DIPEA/пиридин,

удаление защитной группы Fmoc выполняли с применением пиперидина, а сочетание со следующей защищенной с помощью Fmoc и/или Boc аминокислотой выполняли с применением HOBt/DIPC. Боковую цепь защищенных с помощью Fmoc/Boc аминокислот защищали ортогонально, например гидроксильную группу серина, тирозина или треонина защищали с помощью *трет*-бутильной (-tBu) группы, аминогруппу лизина защищали с помощью *трет*-бутилоксикарбонила (-Boc) и (4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутильной (IVDde) группы соответственно, карбоксикислотные группы аспарагиновой кислоты или глутаминовой кислоты защищали с помощью группы -tBu, а амидную группу глутамина защищали с помощью тритильной (-Trt) группы. Проводили вышеупомянутые три стадии, т. е. селективное установление кэпа, деблокирование и затем сочетание со следующими защищенными с помощью Fmoc аминокислотами, а также в конце применяли Boc-Tyr(tBu)-OH с получением Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка.

Удаление защитной группы IVDde с пептида на смоле с применением гидрата гидразина с последующим сочетанием с **фрагмент-А-ди-трет-бутиловый сложным эфиром** проводили путем применения DIPC-HOBt с получением защищенного соединения 1 на смоле.

Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(NH-фрагмент-А-ди-трет-бутиловый сложный эфир)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидная смола Ринка. Расщепление и удаление защитной группы с применением трифторуксусной кислоты с этан-1,2-дитиолом и триизопропилсиланом с последующей очисткой посредством препаративной HPLC приводило к получению соединения 1. Чистоту соединения 1 согласно HPLC оценивали с

помощью способа В2. **Масса (LCMS):** масса/заряд = 1182,41 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса= 4725,61; **чистота согласно HPLC:** 97,77% (способ В2), RT = 19,9 мин.

Пример 7. Синтез соединения 2

- 5 Соединение 2 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 6, за исключением того, что в данном случае **фрагмент-В-ди-трет-бутиловый сложного эфира** сочетали с пептидом на смоле, последующее отщепление, удаление защитной группы и препаративная очистка с применением HPLC приводили к получению
- 10 соединения 2. Чистоту соединения 2 согласно HPLC оценивали с помощью способа В2.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1189,36 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса= 4753,41; **чистота согласно HPLC:** 94,50% (способ В2), RT = 22,1 мин.

Пример 8. Синтез соединения 3

- 15 Исходный пептид синтезировали посредством твердофазного способа. Исходная смола, применяемая для синтеза, представляла собой Fmoc-амидную смолу Ринка. Селективное деблокирование защищенной с помощью Fmoc
- аминогруппы в амидной смоле Ринка с применением пиперидина с последующим сочетанием Fmoc-Ser(tBu)-ОН с амидной смолой Ринка.
- 20 Сочетание проводили путем применения DIPC-HOBt с получением Fmoc-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка, так завершается один цикл. Уксусный ангидрид и смесь диизопропилэтиламин/пиридин применяли для установления ограничителя/кэпа на несвязавшихся аминогруппах при сочетании каждой аминокислоты. Селективное деблокирование аминогруппы Fmoc-Ser(tBu)-
- 25 амидной смолы Ринка с применением пиперидина, затем сочетание с Fmoc-Pro-ОН с применением HOBt и DIPC приводило к получению Fmoc-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка. Так завершается 2-й цикл. Уксусный ангидрид и смесь

диизопропилэтиламин/пиридин применяли для установления ограничителя на несвязавшихся аминоклуппах при сочетании каждой аминокислоты.

3 вышеупомянутые стадии, т. е. селективное установление кэпа, деблокирование Fmoc-защиты с аминокислоты, присоединенной к смоле, и сочетание
5 следующего аминокислотного остатка в последовательности с защищенной с помощью Fmoc аминоклуппой, повторяли для оставшихся 37 аминокислотных остатков. Селективное деблокирование, т. е. установление кэпа на несвязавшейся аминоклуппе, выполняли путем применения уксусного ангидрида и смеси диизопропилэтиламин/пиридин, удаление защитной клуппы Fmoc
10 выполняли с применением пиперидина, а сочетание со следующей защищенной с помощью Fmoc аминокислотой выполняли с применением HOBt/DIPC. Боковую цепь защищенных с помощью Fmoc аминокислот защищали ортогонально, например гидроксильную клуппу серина защищали с помощью трет-бутильной (-tBu) клуппы и О-метильной (OMe) клуппы, тирозин или
15 треонин защищали с помощью *трет*-бутильной (-tBu) клуппы, аминоклуппу лизина защищали с помощью *трет*-бутилоксикарбонилa (-Boc) и (4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутильной (IVDde) клуппы соответственно, карбоксикислотные клуппы аспарагиновой кислоты или глутаминовой кислоты защищали с помощью клуппы -tBu и амидную клуппу
20 глутамина защищали с помощью тритильной (-Trt) клуппы. Проводили вышеупомянутые три стадии, т. е. селективное установление кэпа, деблокирование и затем сочетание со следующей защищенной с помощью Fmoc аминокислотой с получением Fmoc-Tyr(tBu)-(D)Ser(OMe)-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-
25 Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка.

Деблокирование Fmoc-Tyr(tBu)-(D)Ser(OMe)-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-
30 Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-

Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка с применением пиперидина с последующим внесением защитной группы Boc в пептид на смоле с применением ангидрида Boc обеспечивало получение Boc-Tyr(tBu)-(D)Ser(OMe)-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка. Удаление защитной группы IVDde с пептида на смоле с применением гидрата гидразина с последующим сочетанием с фрагмент-В-ди-*трет*-бутиловый сложным эфиром проводили путем применения диизопропилкарбодиимида, N-гидроксibenзотриазола (DIPC-HOBT) в качестве реагента для реакции сочетания, в присутствии которого обеспечивали получение соединения 3 на смоле.

Boc-Tyr(tBu)-(D)Ser(OMe)-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(NH-фрагмент-В-ди-трет-бутиловый сложный эфир)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидная смола Ринка. Расщепление и удаление защитной группы с применением трифторуксусной кислоты с этан-1,2-дитиолом и триизопропилсиланом с последующей очисткой посредством препаративной HPLC приводило к получению соединения 3. Чистоту соединения 3 согласно HPLC оценивали с помощью способа B2.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1193,70 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса = 4770,77; **чистота согласно HPLC:** 91,96% (способ B2), RT = 29,0 мин.

Пример 9. Синтез соединения 4

Соединение 4 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 8, где для соединения 4 в положении 2 применяли Fmoc-Ser(OMe)-OH вместо Fmoc-D-Ser(OMe)-OH с получением Boc-Tyr(tBu)-Ser(OMe)-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-

Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка. Затем сочетание с фрагмент-В-ди-*трет*-бутиловый сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и препаративной очисткой с применением HPLC приводило к получению соединения 4. Чистоту соединения 4 согласно HPLC оценивали с помощью способа В2.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1193,68 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса = 4770,69; чистота согласно HPLC: 95,52% (способ В2), RT = 26,2 мин.

Пример 10. Синтез соединения 5

Соединение 5 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 8, где для соединения 5 в положении 1 применяли Fmoc-(D)-Tyr(OEt)-OH вместо Fmoc-Tyr(tBu)-OH и в положении 2 применяли Fmoc-Aib-OH вместо Fmoc-D-Ser(OMe)-OH с получением Boc-(D)-Tyr(OEt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка.

Затем сочетание с фрагмент-В-ди-*трет*-бутиловый сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и препаративной очисткой с применением HPLC приводило к получению соединения 5. Чистоту соединения 5 согласно HPLC оценивали с помощью способа В3.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1196,34 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса = 4781,33; чистота согласно HPLC: 93,86% (способ В3), RT = 38,8 мин.

Пример 11. Синтез соединения 6

Соединение 6 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 8, где для соединения 6 в положении 13 применяли Fmoc-(D)Ser (OMe)-OH вместо Fmoc-Aib-OH и в

положении 2 применяли Fmoc-Aib-OH вместо Fmoc-D-Ser(OMe)-OH с получением Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-(D)Ser(OMe)-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-
5 Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка.

Затем сочетание с фрагмент-В-ди-*трет*-бутиловый сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и препаративной очисткой с применением HPLC приводило к получению соединения 6. Чистоту соединения 6 согласно HPLC оценивали с помощью способа B2.

10 **Масса (LCMS):** масса/заряд = 1191,03 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса: 4768,15; чистота согласно HPLC: 94,74% (способ B2), RT = 27,1 мин.

Пример 12. Синтез соединения 7

Соединение 7 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 8, где для соединения 7 в
15 положении 13 применяли Fmoc-Ser(OMe)-OH вместо Fmoc-Aib-OH и в положении 2 применяли Fmoc-Aib-OH вместо Fmoc-D-Ser(OMe)-OH с получением Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Ser(OMe)-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-
20 Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка.

Затем сочетание с фрагмент-В-ди-*трет*-бутиловый сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и препаративной очисткой с применением HPLC приводило к получению соединения 7. Чистоту соединения 7 согласно HPLC оценивали с помощью способа B2.

25 **Масса (LCMS):** масса/заряд = 1193,67(MH_4^{4+}), рассчитанная масса = 4770,65; чистота согласно HPLC: 95,4% (способ B2), RT = 26,4 мин.

Пример 13. Синтез соединения 8

Соединение 8 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 8, где для соединения 8 в положении 2 применяли Fmoc-Aib-OH вместо Fmoc-D-Ser(OMe)-OH с получением Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-
5 Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка.

Затем сочетание с фрагмент-Е-ди-*трет*-бутиловый сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и препаративной
10 очисткой с применением HPLC приводило к получению соединения 8. Чистоту соединения 8 согласно HPLC оценивали с помощью способа B4.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1196,55 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса = 4782,168; чистота согласно HPLC: 97,37% (способ B4), RT = 25,6 мин.

Пример 14. Синтез соединения 9

Соединение 9 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 8, где для соединения 9 в положении 13 применяли Fmoc-Ser(OMe)-OH вместо Fmoc-Aib-OH и в
положении 2 применяли Fmoc-Aib-OH вместо Fmoc-D-Ser(OMe)-OH с получением Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-
20 Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Ser(OMe)-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка.

Затем сочетание с фрагмент-С-ди-*трет*-бутиловый сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и препаративной
25 очисткой с применением HPLC приводило к получению соединения 9. Чистоту соединения 9 согласно HPLC оценивали с помощью способа B2.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1201,7 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса = 4802,8; чистота согласно HPLC: 97,30% (способ B2), RT = 15,3 мин.

Пример 15. Синтез соединения 10

Соединение 10 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 8, где для соединения 10 в положении 13 применяли Fmoc-Ser(OMe)-OH вместо Fmoc-Aib-OH и в
5 положении 2 применяли Fmoc-Aib-OH вместо Fmoc-D-Ser(OMe)-OH с получением Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Ser(OMe)-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка.

- 10 Затем сочетание с фрагмент-D-ди-*трет*-бутиловый сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и препаративной очисткой с применением HPLC приводило к получению соединения 10. Чистоту соединения 10 согласно HPLC оценивали с помощью способа B2.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1610,78 (MH_3^{3+}), рассчитанная масса= 4829,316;
15 **чистота согласно HPLC:** 93,41% (способ B2), RT = 20,3 мин.

Пример 16. Синтез соединения 11

Исходный пептид синтезировали посредством твердофазного способа. Исходная смола, применяемая для синтеза, представляла собой смолу Ванга. Защищенный с помощью Fmoc Arg(pbf) применяли для сочетания со смолой Ванга. Сочетание
20 проводили путем применения диизопропилкарбодиимида, *N*-гидроксibenзотриазола (DIC-HOBt) в качестве реагента для реакции сочетания в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP), что приводило к получению Fmoc-Arg(pbf)-смолы Ванга. Селективное деблокирование аминокислотной группы на Fmoc-Arg(pbf)-смоле Ванга с применением пиперидина с последующим
25 сочетанием с Fmoc-Ser(tBu)-OH с применением HOBt/DIPC приводило к получению Fmoc-Ser(tBu)-Arg(pbf)-смолы Ванга. Так завершается один цикл. Уксусный ангидрид и смесь диизопропилэтиламин/пиридин применяли для

установления ограничителя на несвязавшихся аминогруппах при сочетании каждой аминокислоты.

3 вышеупомянутые стадии, т.е. селективное деблокирование Fmoc-защиты аминокислоты, присоединенной к смоле, сочетание со следующим
5 аминокислотным остатком в последовательности с защищенной с помощью Fmoc аминогруппой и установление кэпа, повторяли для оставшихся 38 аминокислотных остатков, боковую цепь защищенных с помощью Fmoc аминокислот защищали ортогонально, например гидроксильную группу серина, тирозина или треонина защищали с помощью трет-бутильной (-tBu) группы,
10 аминогруппу лизина защищали с помощью трет-бутилоксикарбонил (-Boc) и (4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутильной (IVDde) группы соответственно, и карбоксикислотные группы аспарагиновой кислоты или глутаминовой кислоты защищали с помощью группы -tBu, амидную группу глутамина защищали с помощью тритильной (-Trt) группы и боковую цепь
15 аргинина защищали с помощью группы pbf. Проводили вышеупомянутые три стадии, т.е. селективное установление кэпа, деблокирование и затем сочетание со следующей защищенной с помощью Fmoc аминокислотой, с получением Fmoc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-
20 Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(pbf)-смолы Ванга.

Деблокирование Fmoc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-
25 Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(pbf)-смолы Ванга с применением пиперидина с последующим внесением защитной группы Boc в пептид на смоле с применением ангидрида Boc обеспечивало получение Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-
30 Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-

Arg(pbf)-смолы Ванга. Удаление защитной группы IVDde с пептида на смоле выполняли с применением гидрата гидразина, а затем его сочетали с фрагмент-В-ди-*трет*-бутиловый сложным эфиром с применением диизопропилкарбодиимида, N-гидроксibenзотриазола (DIPC-HOBt) в качестве реагента для реакции сочетания, присутствие которого обеспечивало получение промежуточного защищенного соединения 11 на смоле. Отщепление от смолы и удаление защитной группы с применением трифторуксусной кислоты с этан-1,2-дитиолом, триизопропилсиланом с последующей очисткой посредством препаративной HPLC приводило к получению соединения 11.

10 Чистоту соединения 11 согласно HPLC оценивали с помощью способа B2.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1228,8 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса = 4911,17; чистота согласно HPLC: 98,22% (способ B2), RT = 23,3 мин.

Пример 17. Синтез соединения 12

Соединение 12 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 16, за исключением того, что в данном случае фрагмент-С-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир сочетали с пептидом на смоле, последующее отщепление, удаление защитной группы и препаративная очистка с применением HPLC приводили к получению соединения 12. Чистоту соединения 12 согласно HPLC оценивали с помощью
20 способа B2.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1236,56 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса = 4942,21; чистота согласно HPLC: 97,2% (способ B2), RT = 11,703 мин.

Пример 18. Синтез соединения 13

Соединение 13 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 12, за исключением того, что в данном случае фрагмент-А-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир сочетали с пептидом на смоле, последующее отщепление, удаление защитной группы и
25

препаративная очистка с применением HPLC приводили к получению соединения 13. Чистоту соединения 13 согласно HPLC оценивали с помощью способа B2.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1579,52 (MH_3^{3+}), рассчитанная масса = 4741,548;

5 **чистота согласно HPLC:** 96,5% (способ B2), RT = 14,76 мин.

Пример 19. Синтез соединения 14

Исходный пептид синтезировали посредством твердофазного способа. Исходная смола, применяемая для синтеза, представляла собой Fmoc-амидную смолу Ринка. Селективное деблокирование защищенной Fmoc аминоксгруппы в амидной
10 смоле Ринка с применением пиперидина с последующим сочетанием Fmoc-Lys(IVDde)-OH с амидной смолой Ринка. Сочетание проводили путем применения DIPIC-HOBt с получением Fmoc-Lys(IVDde)-амидной смолы Ринка, так завершается один цикл. Уксусный ангидрид и смесь диизопропилэтиламин/пиридин применяли для установления ограничителя/кэпа
15 на несвязавшихся аминоксгруппах в конце сочетания каждой аминоксглоты. Селективное деблокирование Fmoc с аминоксгруппы Fmoc-Lys(IVDde)-амидной смолы Ринка с применением пиперидина, затем сочетание со второй аминоксглотой, т. е. Fmoc-Ser(tBu)-OH, с применением HOBt и DIPIC приводило к получению Fmoc-Ser(tBu)-Lys(IVDde)-амидной смолы Ринка. Так завершается
20 2-й цикл. Как указано ранее, уксусный ангидрид и смесь диизопропилэтиламин/пиридин применяли для установления ограничителя на несвязавшихся аминоксгруппах после сочетания аминоксглоты.

3 вышеупомянутые стадии, т. е. деблокирование Fmoc-защиты с аминоксглотой, присоединенной к смоле, сочетание следующего аминоксглотного остатка в
25 последовательности с защищенной с помощью Fmoc аминоксгруппой и селективное установление кэпа, повторяли для оставшихся 38 аминоксглотных остатков. Боковую цепь используемых защищенных с помощью Fmoc аминоксглот защищали ортогонально, например гидроксильную группу серина, тирозина или треонина защищали с помощью трет-бутильной (-tBu) группы,

аминогруппу лизина защищали с помощью трет-бутилоксикарбонила (-Boc) и (4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутильной (IVDde) группы соответственно, и карбоксикислотные группы аспарагиновой кислоты или глутаминовой кислоты защищали с помощью группы -tBu, амидную группу глутамин и аспарагин защищали с помощью тритильной (-Trt) группы. Проводили вышеупомянутые три стадии, т. е. селективное установление кэпа, деблокирование и затем сочетание со следующей защищенной с помощью Fmoc аминокислотой, с получением Fmoc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Ala-Gln(Trt)-Glu(OtBu)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp-Leu-Leu-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(IVDde)-амидной смолы Ринка.

Деблокирование Fmoc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Ala-Gln(Trt)-Glu(OtBu)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp-Leu-Leu-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(IVDde)-амидной смолы Ринка с применением пиперидина с последующим введением защитной группы Boc в пептид на смоле с применением ангидрида Boc обеспечивало получение Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Ala-Gln(Trt)-Glu(OtBu)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp-Leu-Leu-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(IVDde)-амидной смолы Ринка. Удаление защитной группы IVDde с пептида на смоле с применением гидрата гидразина с последующим сочетанием с фрагмент-В-ди-*трет*-бутиловый сложным эфиром проводили путем применения диизопропилкарбодиимида, N-гидроксибензотриазола (DIPC-HOBt) в качестве реагента для реакции сочетания, в присутствии которого обеспечивалось получение соединения 14 на смоле.

Расщепление Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Ala-Gln(Trt)-Glu(OtBu)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp-Leu-Leu-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-

Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(NH-фрагмент-B-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир)-амидной смолы Ринка и удаление защитной группы с применением трифторуксусной кислоты с этан-1,2-дитиолом и триизопропилсиланом с последующей очисткой посредством препаративной HPLC приводило к получению соединения 14. Чистоту соединения 14 согласно HPLC оценивали с помощью способа B5.

Масса (LCMS): масса/заряд = 993,06 (MH_5^{5+}), рассчитанная масса = 4960,26; чистота согласно HPLC: 95,8% (способ B5), RT = 28,308 мин.

Пример 20. Синтез соединения 15

Соединение 15 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 19, где для соединения 15 в положении 13 применяли Fmoc-Ser(OMe)-OH вместо Fmoc-Tyr(tBu) с получением Fmoc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Ser(OMe)-Leu-Glu(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Ala-Gln(Trt)-Glu(OtBu)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp-Leu-Leu-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(IVDde)-амидной смолы Ринка.

Затем сочетание с фрагмент-B-ди-*трет*-бутиловый сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и препаративной очисткой с применением HPLC приводило к получению соединения 15. Чистоту соединения 15 согласно HPLC оценивали с помощью способа B4.

Масса (LCMS): масса/заряд = 980,77(MH_5^{5+}), рассчитанная масса = 4898,8; чистота согласно HPLC: 94% (способ B4), RT = 41,5 мин.

Пример 21. Синтез соединения 16

Соединение 16 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 16, за исключением того, что в данном случае фрагмент-D-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир сочетали с пептидом на смоле, последующее отщепление, удаление защитной группы и

препаративная очистка с применением HPLC приводили к получению соединения 16. Чистоту соединения 16 согласно HPLC оценивали с помощью способа B2.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1243,60 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса = 4970,37;
 5 **чистота согласно HPLC:** 97,5% (способ B2), RT = 19,183 мин.

Биологические исследования

Пример 22. Снижение уровня HbA1c у мышей db/db с диабетом 2 типа после длительной обработки

На мышах исследовали эффект соединения 2 в отношении % HbA1c, уровней
 10 инсулина, триглицеридов, потребления пищи и веса тела. Это исследование проводили на мышью (db/db) модели диабета 2 типа. Животных распределяли на 6 групп обработки (n = 8 на группу) — контрольная группа с диабетом, группа обработки соединением 2 (4,5 нМ/кг, 9 нМ/кг и 18 нМ/кг) и группа обработки тирзепатидом (90 нМ/кг и 180 нМ/кг). Все средства обработки
 15 вводили с помощью инъекции подкожно каждые три дня на протяжении 10 доз (q3d*10). % HbA1c, уровни инсулина, триглицеридов измеряли в день 0, день 14 и день 28. Совокупное поглощение пищи от дня 0 до 28 и % изменения веса тела по сравнению с днем 0 рассчитывали в день 28. Результаты представлены в таблице 3.

20 **Таблица 3. Эффект в отношении HbA1c, уровней инсулина, триглицеридов, потребления пищи и веса тела**

<u>Группы обработ ки</u> (n = 8)	$\Delta\%$ HbA1c по сравнени ю с DC День 29 Среднее значение $\pm$ SD	Триглицериды (мг/дл) День 28 Среднее значение $\pm$ SD	Инсулин (нг/мл) День 28 Среднее значение $\pm$ SD	Вес тела (%) День 28 по сравнен ию с исходн ым уровне	Совокупно е потреблен ие пищи Дни 0-28 Среднее значение $\pm$ SD
---	--	--	--	--	---

							М Среднее значение $\pm$ SD	
	Де нь 14	День 28	День 14	День 28	День 14	День 28	День 28	День 28
Контроль с диабетом (DC)	0	0	440,4 $\pm$ 67,0	450,3 $\pm$ 32,4	19,81 $\pm$ 12,40	16,74 $\pm$ 10,28	2,0 $\pm$ 1,8	202,5 $\pm$ 14,0
Соединение 2, 4,5 нМ/кг	- 2,4 3***	- 3,64* **	218,7 $\pm$ 56,2** *	208,9 $\pm$ 62,7***	34,75 $\pm$ 13,16	33,44 $\pm$ 17,67	-7,0 $\pm$ 3,2 **	112,4 $\pm$ 6,3***
Соединение 2, 9 нМ/кг	- 2,9 0***	- 4,19* **	169,8 $\pm$ 44,1** *	147,4 $\pm$ 16,3***	69,63 $\pm$ 22,42 ***	53,87 $\pm$ 17,27* **	-8,9 $\pm$ 4,6***##	111,8 $\pm$ 5,1***
Соединение 2, 18 нМ/кг	- 3,0 4***	- 4,25* **	172,4 $\pm$ 40,4** *	144,3 $\pm$ 20,0***	75,09 $\pm$ 37,48 ***	76,93 $\pm$ 12,90* **	-9,3 $\pm$ 6,6***##	89,5 $\pm$ 15,5***
Тирзепатид, 90 нМ/кг	- 2,6 3***	- 3,43* **	168,7 $\pm$ 61,7** *	167,4 $\pm$ 61,1***	65,23 $\pm$ 16,64 ***	52,32 $\pm$ 14,90* **	-0,9 $\pm$ 3,6	119,1 $\pm$ 0,9***
Тирзепатид, 180 нМ/кг	- 3,5 0***	- 3,74* **	143,4 $\pm$ 47,1** *	141,3 $\pm$ 32,3***	71,77 $\pm$ 16,62 ***	60,19 $\pm$ 16,08* **	-6,8 $\pm$ 3,2***	90,1 $\pm$ 3,4***

Для данных о % HbA1c, инсулине и триглицеридах: двухсторонний ANOVA с последующими апостериорными критериями Бонферрони, где * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ по сравнению с контролем с диабетом; # = $p < 0,05$, ## = $p < 0,01$, ### = $p < 0,001$ по сравнению с тирзепатидом при 90 нМ/кг.

- 5 Для данных о изменении веса тела и совокупном потреблении пищи: односторонний ANOVA с последующими апостериорными критериями Бонферрони, где * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ по сравнению с контролем с диабетом.

Как понятно из результатов, соединение 2 в дозе 4,5, 9 и 18 нМ/кг показало статистически значимое изменение HbA1c по сравнению с контролем с диабетом как в день 14, так и в 28^{-й} день. Снижение HbA1c для соединения 2 превышало изменение, показанное тирзепатидом в дозе 90 нМ/кг. Подобный эффект

5 наблюдался для соединения 2 в отношении уровней инсулина, где в дозе 9 нМ/кг, оно показало статистически значительное повышение уровней инсулина по сравнению с контрольной группой с диабетом в день 14. Повышение уровня инсулина поддерживалось даже в день 28. Для сравнения тирзепатид при в 10 раз большей дозе (90 нМ/кг) показал эквивалентный эффект

10 в отношении уровней инсулина. Также эффект в отношении уровня инсулина, показанный соединением 2 в дозе 18 нМ/кг, на удивление, оказался эквивалентным эффекту, показанному тирзепатидом в дозе 180 нМ/кг. Уровень инсулина для соединения 2 при 18 нМ поддерживался на аналогичном уровне как в день 14, так и в день 28, однако при обработках тирзепатидом наблюдали,

15 что уровень инсулина в день 28 стремился к слегка более низкому значению, чем в день 14. Соединение 2 в дозе 4,5, 9 и 18 нМ/кг показало статистически значимое уменьшение веса тела по сравнению с контрольной группой с диабетом в день 28. Неожиданно, эффект соединения 2 в отношении снижения веса тела превосходил эффект, показанный тирзепатидом в дозе 180 нМ/кг (в 20

20 раз большая доза). В ходе исследования соединение 2 в исследуемой дозе (4,5, 9 и 18 нМ/кг) также показало статистически значимое снижение совокупного потребления пищи по сравнению с контрольной группой с диабетом. Неожиданно, эффект в отношении потребления пищи для соединения 2 был эквивалентным эффекту, показанному тирзепатидом в дозе, которая была в 10

25 раз больше дозы соединения 2. Аналогично соединение 2 в дозе 4,5, 9 и 18 нМ/кг показало статистически значимое снижение уровня триглицеридов по сравнению с контрольной группой с диабетом. Эффект поддерживался с легким улучшением в день 28. Эффективность соединения 2 в отношении снижения уровня триглицеридов неожиданно оказалась аналогичной эффективности,

30 показанной тирзепатидом в дозе, приблизительно в 20 раз большей, чем для соединения 2. При рассмотрении эффекта соединения 2 в отношении снижения

уровней HbA1c и триглицеридов неожиданно наблюдали, что эффект улучшается в день 28 по сравнению с днем 14. Например, снижение уровня HbA1c при дозе 9 нМ/кг и 18 нМ/кг в день 29 было более чем на 40% большим, чем снижение в день 14. Для сравнения тирзепатид в дозе 180 нМ/кг показал минимальное улучшение в отношении снижения уровня HbA1c с дня 14 по день 28.

Пример 23. Анализ cAMP

Определение действенности *in vitro* проводили с применением анализа cAMP. Активация сопряженных с G-белком рецепторов (GPCR) после связывания с лигандом инициирует ряд каскадов передачи сигнала с участием вторичных мессенджеров, которые приводят к клеточному ответу. Передача сигнала GLP-1R и GIP-R вовлекает активацию аденилатциклазы и выработку cAMP. Выработку cAMP в клетке определяли с применением анализа cAMP Hunter™ eXpress GPCR (Eurofins DiscoverX).

В анализах клеточного cAMP соединение 2 имело полумаксимальную эффективную концентрацию, составляющую 4,1 нМ, в отношении GLP-1R-экспрессирующих клеток по сравнению с приблизительно 6,86 нМ в случае тирзепатида, при этом соотношение тирзепатид/соединение 2 составляло 1,68. Также полумаксимальная эффективная концентрация соединения 2 составляла 2,3 нМ в отношении GIPR-экспрессирующих клеток по сравнению с 1,89 нМ в случае тирзепатида, при этом соотношение тирзепатид/соединение 2 составляло 0,81.

Эти результаты демонстрируют, что иллюстративное соединение 2 является действенным ингибитором как рецептора GLP-1, так и рецептора GIP.

Пример 24. Снижение уровня глюкозы в крови и эффект в отношении веса тела и поглощения пищи

Эффект соединений по настоящему изобретению в отношении уровня глюкозы в крови исследовали на мышах. Это исследование проводили на мышьюной (db/db)

модели диабета 2 типа. Животных распределяли на 8 групп обработки ($n = 6$ на группу) — контрольная группа с диабетом, группы обработки соединениями от 2 до 7 (3 нМ/кг) и группа обработки тирзепатидом (10 нМ/кг). Соединение 1 (6 нМ/кг) и соединение 2 (6 нМ/кг) сравнивали с тирзепатидом (59 нМ/кг) в отдельном исследовании (обработка $n = 5$). Исходный уровень глюкозы в крови измеряли у всех животных. Всем животным вводили соответствующий тестируемый продукт подкожно. Уровень глюкозы в крови измеряли через 4 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч и 96 ч после обработки. Рассчитывали значение дельта для уровня глюкозы в крови (мМ). Результаты представлены в таблице 4.

Аналогично измеряли изменения веса тела и совокупного потребления пищи через 96 ч после обработки. Результаты представлены в таблице 5 ниже.

Таблица 4. Эффект в отношении уровня глюкозы в крови

Группы обработки ($n = 6$)	Значение дельта для уровня глюкозы в крови (мМ), среднее значение ($\pm SD$)					
	4 ч	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч	96 ч
Контроль с диабетом	3,4 ($\pm 2,6$)	4,6 ($\pm 2,1$)	4,8 (± 2)	4,6 ($\pm 2,6$)	4,9 ($\pm 2,5$)	5,1 ($\pm 2,5$)
Соединение 2 при 3 нМ	-12,6 ($\pm 2,6$)** *	-10,6 ($\pm 4,9$ ***	-8,3 ($\pm 1,8$)* **	-7,3 ($\pm 2,5$)** *	-4,7 ($\pm 4,2$ ***	-0,3 ($\pm 3,4$)*
Соединение 3 при 3 нМ	-9,2 ($\pm 4,8$)** *	-2,9 ($\pm 4,6$ ***	1,6 ($\pm 2,3$)	0,7 ($\pm 2,7$)	2 ($\pm 3,1$)	2,1 ($\pm 2,9$)
Соединение 4 при 3 нМ	-1,1 ($\pm 2,4$)*	0,3 ($\pm 2,5$)*	2,3 (± 3)	2,3 ($\pm 2,8$)	-0,1 ($\pm 6,1$)	2,4 ($\pm 3,2$)
Соединение 5 при 3 нМ	2,5 ($\pm 3,6$)	-3,4 ($\pm 4,7$ ***	0,6 ($\pm 3,7$)	0,3 ($\pm 5,9$)	1,9 ($\pm 5,9$)	2,6 ($\pm 3,7$)
Соединение 6 при 3 нМ	-6,1 ($\pm 2,8$)** *	-5,9 ($\pm 2,9$ ***	-1,3 ($\pm 5,3$)*	2,4 ($\pm 3,4$)	1,7 ($\pm 5,6$)	3,9 ($\pm 2,8$)
Соединение 7 при 3 нМ	-10,0 ($\pm 1,7$)** *	-11,6 ($\pm 4,1$ ***	-12,2 ($\pm 4,8$)* **	-5,1 ($\pm 2,8$)** *	3 ($\pm 1,7$)	3,3 ($\pm 2,7$)
Тирзепатид при 10 нМ	-8,0 ($\pm 3,3$)** *	-5,4 ($\pm 4,4$ ***	-10,0 ($\pm 4,5$)* **	-2,5 ($\pm 3,5$)** *	-1,9 ($\pm 4,5$)**	1,5 ($\pm 3,1$)**
Группы						

обработки (n = 5)						
Контроль с диабетом	0,6 (± 1,3)	0,6 (± 1,7)	0,6 (± 2,2)	0,2 (± 2,1)	1,5 (± 1,7)	0,8 (± 2,6)
Соединение 1 при 6 нМ	-12,7 (± 2,8)** *	-13,3 (± 5,3)***	-11,1 (± 4,5)* **	-5,3 (± 2,8)	0,1 (± 1,0)	0,1 (± 1,2)
Соединение 2 при 6 нМ	-14,4*** (± 6,4)	-18,0*** (± 2,7)	-16,9*** (± 1,7)	-8,9*** (± 3,4)	0,1 (± 3,3)	2,1 (± 2,1)
Тирзепатид при 59 нМ	-11,8 (± 4,1)** *	-17,7 (± 4,4)***	-14,9 (± 3,9)* **	-8,1 (± 3,5)**	-3,2 (± 3,8)	0,2 (± 2,5)

Двухсторонний ANOVA с последующими апостериорными критериями

Бонферрони, где * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ по сравнению с контролем с диабетом.

Таблица 5. Эффект в отношении веса тела и потребления пищи

Группы обработки (n = 6)	Изменение веса тела (%), 96 ч		Совокупное потребление пищи (г), 0-96 ч	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
Контроль с диабетом	4,3	1,8	22,2	3,7
Соединение 2 при 3 нМ/кг	-5***	1,7	14,6***	1,0
Соединение 3 при 3 нМ/кг	-2,5***	0,6	21,9	4,5
Соединение 4 при 3 нМ/кг	-2,3***	1,4	20,5	4,1
Соединение 5 при 3 нМ/кг	-0,5*	1,2	24,7	1,2
Соединение 6 при 3 нМ/кг	-3,7***	2	19,1*	3,4
Соединение 7 при 3 нМ/кг	-0,1	5,4	20,9	7,3
Тирзепатид при 10 нМ/кг	-3,4***	1,8	13,3***	1,3
Группы обработки (n = 5)				
Контроль с	0,7	0,8	21,0	4,0

диабетом				
Соединение 1 при 6 нМ/кг	-0,1*	1,8	19,8*	3,8
Соединение 2 при 6 нМ/кг	-0,9	0,8	18,2	1,5
Тирзепатид при 59 нМ/кг	-2,8**	0,6	15,9	5,7

Односторонний ANOVA с последующими апостериорными критериями

Даннетта, где * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ по сравнению с контролем с диабетом.

Эффект соединения 2 и соединения 7 в отношении уровня глюкозы в крови дополнительный исследовали на мышах в дозе 10 нМ/кг и 30 нМ/кг соответственно, где уровень глюкозы в крови измеряли через 4 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после обработки и сравнивали с тирзепатидом (90 нМ/кг). Результаты представлены ниже в таблице 6. Аналогично измеряли изменения веса тела и совокупного потребления пищи через 72 ч после обработки. Результаты представлены в таблице 7 ниже.

Таблица 6. Эффект соединения 2 и 7 в отношении уровня глюкозы в крови

Группы обработки (n = 8)	Значение дельта для уровня глюкозы в крови (мМ), среднее значение ($\pm$ SD)					
	4 ч	8 ч	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Контроль с диабетом	-1,4 ($\pm$ 4,35)	-0,5 ($\pm$ 4,73)	-0,9 ($\pm$ 3,42)	0,8 ($\pm$ 2,98)	2,3 ($\pm$ 1,31)	1,5 ($\pm$ 2,37)
Соединение 2 при 10 нМ/кг	-15,6 ($\pm$ 5,21) ***	-16,3 ($\pm$ 5,45) ***	-16,0 ($\pm$ 5,56) ***	-14,6 ($\pm$ 4,01) ***	-10,1 ($\pm$ 3,74) ***	-4,1 ($\pm$ 3,64)*
Соединение 7 при 30 нМ/кг	-11,7 ($\pm$ 5,53) ***	-12,8 ($\pm$ 4,58) ***	-14,3 ($\pm$ 4,05) ***	-14,1 ($\pm$ 6,30) ***	-10,1 ($\pm$ 5,99) ***	-0,7 ($\pm$ 0,63)
Тирзепатид при 90 нМ/кг	-10,3 ($\pm$ 4,38) ***	-9,4 ($\pm$ 3,86) **	-13,6 ($\pm$ 3,96) ***	-14,9 ($\pm$ 2,73) ***	-10,1 ($\pm$ 4,28) ***	-4,0 ($\pm$ 4,35)*

Двухсторонний ANOVA с последующими апостериорными критериями

Бонферрони, где * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ по сравнению с контролем с диабетом.

Таблица 7. Эффект соединения 2 и 7 в отношении веса тела и потребления пищи

Группы обработки (n = 8)	Изменение массы тела в %, 72 ч по сравнению с 0 ч		Совокупное потребление пищи (0- 72 ч) (г)	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
Контроль с диабетом	3,6	1,9	18,3	3,4
Соединение 2 при 10 нМ/кг	-7,2***	1,9	8,4***	2,7
Соединение 7 при 30 нМ/кг	-3,7***	2,3	8,7***	0,4
Тирзепатид при 90 нМ/кг	-6,7***	3,3	8,1***	4,3

Односторонний ANOVA с последующими апостериорными критериями

Даннетта, где * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ по сравнению с контролем

5 с диабетом.

Результаты демонстрируют, что соединения по настоящему изобретению могут обеспечивать эффективное снижение уровней глюкозы в крови при T2D. Также результаты демонстрируют, что соединения по настоящему изобретению эффективны в течение длительного периода времени. Удивительно наблюдать, что эффект соединения 2 в отношении снижения уровня глюкозы в крови был аналогичным эффекту, показанному тирзепатидом в дозе, приблизительно в 9 раз более высокой, чем доза соединения 2. Также удивительно, что эффективность поддерживалась в течении 72 ч. Аналогично соединения показали статистически значимое снижение поглощения пищи и веса тела.

15 В отдельном исследовании эффекты соединения 2, 8, 9 и 10 в отношении уровня глюкозы в крови, поглощения пищи и веса тела исследовали на мышах. Это исследование проводили на мышинной (db/db) модели диабета 2 типа. Животных распределяли на 5 групп обработки (n = 6) — контрольная группа с диабетом, соединение 2 (10 нМ/кг), соединение 8 (10 нМ/кг), соединение 9 (10 нМ/кг) и
20 соединение 10 (10 нМ/кг). Исходный уровень глюкозы в крови измеряли у всех

животных. Всем животным вводили тестируемые продукты подкожно. Уровень глюкозы в крови измеряли через 4 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч и 96 ч после обработки. Рассчитывали значение дельта для уровня глюкозы в крови (мМ). Результаты показаны в таблице 8. Измеряли изменения веса тела и совокупного потребления пищи через 96 ч после обработки. Результаты показаны в таблице 9. Аналогично эффект соединений 11-15 в отношении уровня глюкозы в крови, поглощения пищи и веса тела исследовали в отдельном исследовании, за исключением соединения 13. Результаты показаны в таблице 8 (эффект в отношении уровня глюкозы в крови) и таблице 9 (эффект в отношении веса тела и потребления пищи).

Таблица 8. Эффект соединений 8, 9, 10, 2, 11, 12, 13, 14, 15 и 16 в отношении уровней глюкозы в крови

Группа обработки (n = 6)	Значение дельта для уровня глюкозы в крови (мМ), среднее значение ($\pm$ SD)						
	0 ч	4 ч	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч	96 ч
Контроль с диабетом	0,0	1,1 ($\pm$ 3,0)	1,2 ($\pm$ 1,8)	0,8 ($\pm$ 2,3)	2,2 ($\pm$ 2,0)	2,7 ($\pm$ 0,8)	2,7 ($\pm$ 2,3)
Соединение 8, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	0,0	- 7,6** ($\pm$ 2,9)	- 8,3** (5,5)	- 7,6** ($\pm$ 5,3)	-3,3** ($\pm$ 3,0)	-0,9 ($\pm$ 1,0)	1,3 ($\pm$ 2,1)
Соединение 9, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	0,0	-11,3* ($\pm$ 3,2)	- 12,3** ($\pm$ 4,5)	-3,2 ($\pm$ 3,2)	0,7 ($\pm$ 2,7)	0,1 ($\pm$ 2,0)	1,9 ($\pm$ 2,7)
Соединение 10, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	0,0	- 8,9** ($\pm$ 2,5)	- 10,8** ($\pm$ 5,7)	- 7,8** ($\pm$ 6,2)	-0,6 ($\pm$ 2,1)	0,5 ($\pm$ 3,5)	1,4 ($\pm$ 3,4)
Соединение 2, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	0,0	- 13,1** ($\pm$ 1,7)	- 11,7** ($\pm$ 4,3)	- 8,2** ($\pm$ 2,6)	-6,0** ($\pm$ 2,7)	-2,8 ($\pm$ 2,4)	0,6 ($\pm$ 0,9)

Группа обработки (n =6)							
Контроль с диабетом	0,0	1,0 (± 3,3)	4,6 (± 3, 7)	2,8 (± 2,0)	5,3 (± 3,6)	4,5 (± 5,4)	5,6 (± 3,5)
Соединение 11, 10 нМ/кг/п/к/однокра тная доза	0,0	- 10,5* ** (± 3,6)	- 11,2* ** (± 2, 7)	- 14,6* ** (± 4,2)	- 6,4*** (± 0,9)	- 2,9*** (± 1,7)	1,1 (± 2,8)
Соединение 13, 10 нМ/кг/п/к/однокра тная доза	0,0	- 7,7** * (± 3,4)	- 5,6** * (± 5, 0)	- 8,1** * (± 4,5)	3,9 (± 2)	4,5 (± 1,7)	7,2 (± 2,9)
Группа обработки (n =5)							
Контроль с диабетом	0,0	0,2 (± 2,7)	2,2 (± 3, 3)	1,7 (± 3,1)	2,5 (± 2,4)	3,6 (± 4,0)	7,0 (± 1,7)
Соединение 16, 10 нМ/кг/п/к/однокра тная доза	0,0	- 14,4* ** (± 2,8)	- 12,1* ** (± 2, 9)	- 10,8* ** (± 4,3)	-4,9** (± 2,2)	0,8 (± 2,6)	0,7* (± 3,1)
Группа обработки (n = 5)							
Контроль с диабетом	0,0 (± 0,0)	-0,1 (± 1,2)	2,1 (± 1, 7)	0,7 (± 4,1)	1,2 (± 1,8)	1,0 (± 2,2)	1,1 (± 2,3)
Соединение 12, 10 нМ/кг/п/к/однокра тная доза	0,0 (± 0,0)	- 14,2* ** (± 5,2)	- 13,0* ** (± 6, 6)	- 8,0** * (± 4,2)	-5,5* (± 3,3)	-2,9 (± 4,4)	1,7 (± 3,7)
Соединение 14, 10 нМ/кг/п/к/однокра тная доза	0,0 (± 0,0)	- 16,3* ** (± 4,2)	- 13,4* ** (± 3, 9)	- 9,6** * (± 4,6)	- 9,9*** (± 6,1)	-5,9** (± 3,9)	-0,6 (± 1,0)
Соединение 15, 10 нМ/кг/п/к/однокра тная доза	0,0 (± 0,0)	- 13,6* ** (± 4,4)	- 11,5* ** (± 4, 7)	-5,9* (± 3,0)	-2,7 (± 1,8)	-1,0 (± 1,2)	1,1 (± 3,5)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем с диабетом; двухсторонний ANOVA с последующими апостериорными критериями Бонферрони.

Таблица 9. Эффект соединений 8, 9, 10, 2, 11, 12, 14 и 15 в отношении веса тела и потребления пищи

Группы обработки (n = 6)	Изменение веса тела (%), 96 ч по сравнению с исходным уровнем		Совокупное поглощение пищи (г), 96 ч по сравнению с исходным уровнем	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
Контроль с диабетом	4,1	3,5	25,8	4,9
Соединение 8, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-2,9***	0,6	16,6***	4,8
Соединение 9, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	0,1	1,5	23,0	3,0
Соединение 10, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-4,2***	0,9	16,2***	0,8
Соединение 2, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-4,2***	2,1	12,3***	2,2
Группы обработки (n = 6)				
Контроль с диабетом	1,4	0,5	24,6	4,0
Соединение 11, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-4,5***	1,6	14,1***	3,4
Группы обработки (n = 5)				
Контроль с диабетом	1,8	1,0	29,8	1,2
Соединение 12, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-3,1***	0,9	15,2***	0,7
Соединение 14, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-4,1***	1,1	12,3***	1,6
Соединение 15, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-3,6***	0,8	14,5***	0,2

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем с диабетом; односторонний ANOVA с последующими апостериорными критериями Даннетта.

5 Соединение 2, соединение 8, соединение 9, соединение 10, соединение 11 и соединение 14 показали статистически значимое снижение уровня глюкозы в крови после обработки. Также наблюдали статистически значимое снижение поглощения пищи и веса тела по сравнению с контролем с диабетом.

10 Результаты, представленные выше демонстрируют, что соединения по настоящему изобретению являются действенными ингибиторами рецепторов GLP-1 и GIP и могут быть эффективными в лечении диабета 2 типа, диабета с ожирением, ожирения и гиперлипидемии.

Формула изобретения

1. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотную последовательность

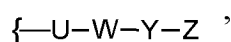
Y-X1-E-G-T-F-T-S-D-Y-S-I-X2-L-Xaa15-K-I-A-Xaa19-X3-Xaa21-F-V-Xaa24-W-L-
5 X4-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11 (Seq. ID 1),

где

X1 представляет собой Aib, Ser(OMe) или (D)Ser(OMe);

X2 представляет собой Tyr, Ser(OMe), (D)Ser(OMe) или Aib;

10 X3 представляет собой Gln или Lys; где если X3 представляет собой Lys, то аминокислотная группа (ε-аминокислотная группа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом



где U представляет собой $\text{---C(O)---CH}_2\text{---O---(CH}_2\text{)}_2\text{---O---(CH}_2\text{)}_2\text{---NH---}$, где } представляет собой точку присоединения группы W;

15 W выбрана из группы, состоящей из $\text{---C(O)---NH---(CH}_2\text{)}_p\text{---NH---}$, $\text{---C(O)---C(CH}_3\text{)}_2\text{---NH---}$ и $\text{---C(O)---CH}_2\text{---O---(CH}_2\text{)}_2\text{---O---(CH}_2\text{)}_2\text{---NH---}$, где p равняется 3 или 4, и где] представляет собой точку присоединения группы Y;

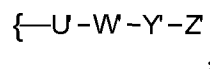
Y представляет собой $\text{---C(O)---(CH}_2\text{)}_2\text{---CH(COOH)NH---}$, и -- представляет собой точку присоединения группы Z;

20 Z представляет собой $\text{---C(O)---(CH}_2\text{)}_n\text{---COOH}$ или $\text{---C(O)---(CH}_2\text{)}_n\text{---CH}_3$, где n представляет собой целое число от 14 до 20;

и при условии, что если X3 представляет собой Lys и X2 представляет собой Aib, то W не представляет собой $\text{---C(O)---CH}_2\text{---O---(CH}_2\text{)}_2\text{---O---(CH}_2\text{)}_2\text{---NH---}$;

X4 представляет собой Leu, Ile или Glu;

X5 отсутствует, представляет собой Arg или Lys; где если X5 представляет собой Lys, то аминогруппа (ϵ -аминогруппа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом



- 5 где U' представляет собой $\text{---C(O)-CH}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-}$ }, где } представляет собой точку присоединения группы W';

W' выбрана из группы, состоящей из $\text{---C(O)-NH-(CH}_2\text{)}_q\text{-NH-}$], $\text{---C(O)-C(CH}_3\text{)}_2\text{-NH-}$] и $\text{---C(O)-CH}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-}$], где q равняется 3 или 4, и где] представляет собой точку присоединения группы Y';

- 10 Y' представляет собой $\text{---C(O)-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH(COOH)NH--}$, и -- представляет собой точку присоединения группы Z';

Z' представляет собой $\text{---C(O)-(CH}_2\text{)}_m\text{-COOH}$ или $\text{---C(O)-(CH}_2\text{)}_m\text{-CH}_3$, где m представляет собой целое число от 14 до 20;

X6 отсутствует или представляет собой Lys;

- 15 X7 отсутствует или представляет собой Lys;

X8 отсутствует или представляет собой Lys;

X9 отсутствует или представляет собой Lys;

X10 отсутствует или представляет собой Lys;

X11 отсутствует или представляет собой Lys;

- 20 Xaa15 представляет собой Asp или Glu;

Xaa19 представляет собой Gln или Ala;

Xaa21 представляет собой Ala или Glu;

Xaa24 представляет собой Gln или Asn;

где кислотная группа С-концевой аминокислоты представляет собой группу свободной карбоновой кислоты или является амидированной в виде С-концевого первичного амида;

5 и при условии, что по меньшей мере один из X3 и X5 представляет собой Lys.

2. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X1 представляет собой Aib.

3. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X2 представляет собой Aib.

10 4. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X1 и X2 одновременно представляют собой Aib.

5. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой Ser(OMe) или (D)Ser(OMe).

15 6. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X1 представляет собой Ser(OMe) или (D)Ser(OMe), и X2 представляет собой Aib.

7. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—6, где X4 представляет собой Ile.

8. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—7, где X5 представляет собой Arg.

20 9. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой Tug.

10. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п. 1, п. 2 и п. 5, содержащие аминокислотную последовательность

Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-Y-S-I-Ser(OMe)-L-D-K-I-A-Q-X3-A-F-V-Q-W-L-X4-A-G-
25 G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11 (Seq. ID 2).

11. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 10, где X4 представляет собой Ile.

12. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—2, содержащие аминокислотную последовательность

5 Y-X1-E-G-T-F-T-S-D-Y-S-I-X2-L-D-K-I-A-Q-X3-A-F-V-Q-W-L-X4-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S (Seq. ID 3),

где X1 представляет собой Aib; X2 представляет собой Ser(OMe) или Aib; X4 представляет собой Ile или Glu.

13. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 12, где X2
10 представляет собой Aib, и X4 представляет собой Ile.

14. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, содержащие аминокислотную последовательность

Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-K-I-A-Q-X3-A-F-V-Q-W-L-Ile-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S (Seq. ID 4);

15 где X3 представляет собой Lys и является ацетилированным фрагментом {-U-W-Y-Z, и W выбрана из группы, состоящей из -C(O)-NH-(CH₂)_p-NH-] или -C(O)-C(CH₃)₂-NH-], где] представляет собой точку присоединения группы Y, и p равняется 3 или 4.

15. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1,
20 содержащие аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из

i) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (SEQ ID NO 5);

ii) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile D-Ser-(OMe) Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (SEQ ID NO 9);

5 iii) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ser(OMe) Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (SEQ ID NO 10);

iv) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Arg (SEQ ID NO 11);

10 v) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Glu Lys Ile Ala Ala Gln Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys-NH₂ (SEQ ID NO 12);

vi) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ser(OMe) Leu Glu Lys Ile Ala Ala Gln Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys-NH₂ (SEQ ID NO 13);

vii) Tyr D-Ser(OMe) Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (SEQ ID NO 6) и

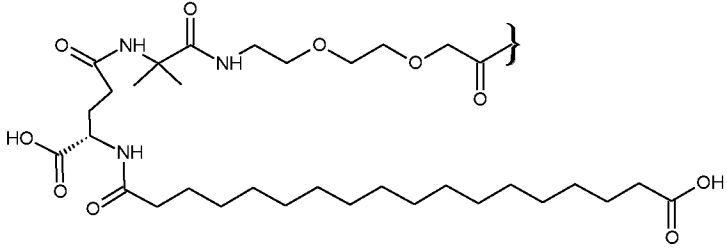
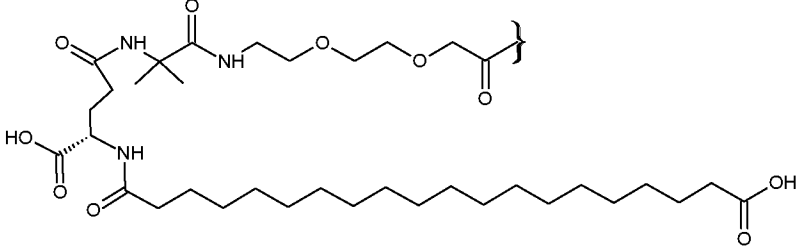
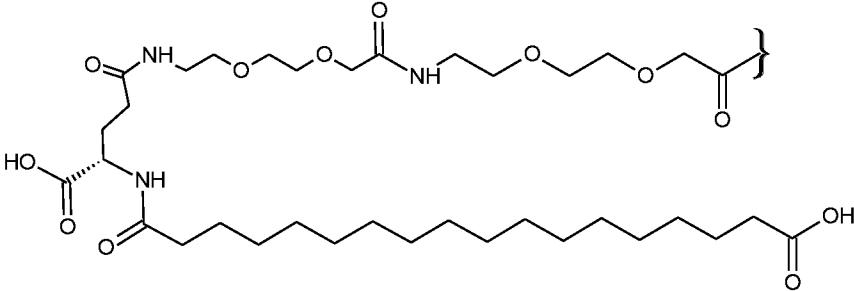
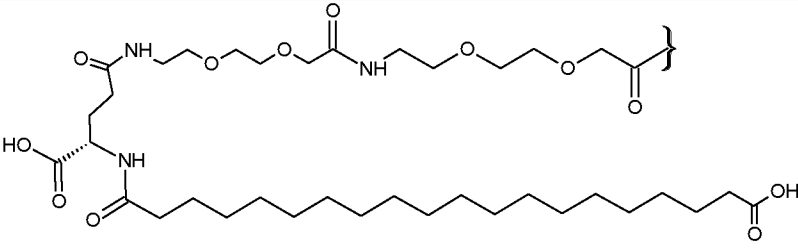
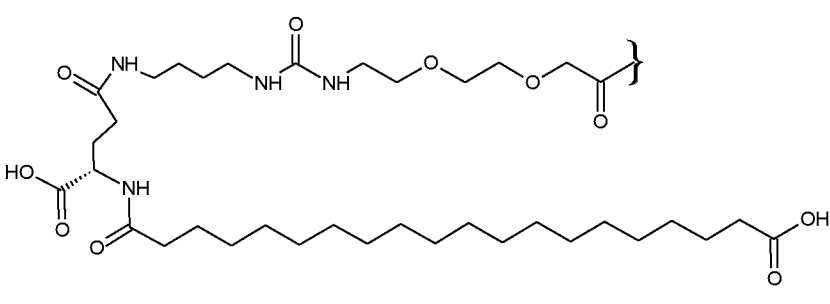
viii) Tyr Ser(OMe) Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (SEQ ID NO 7).

16. Полипептид по любому из пп. 1—11, где все из X5, X6, X7, X8, X9, X10 и X11 отсутствуют.

17. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—16, где W представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$.

18. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—16, где W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$], и p равняется 3 или 4.
19. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из
5 пп. 1—16, где W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-$].
20. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—2, п. 5, пп. 7—11 и пп. 15—16, где W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$].
21. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из
10 пп. 1—16, где Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 16 или 18.
22. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—16, где W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-$], Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 18.
- 15 23. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—16, где W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$], Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 18.
24. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—2, пп. 5—12 и пп. 15—16, где W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$
20 $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$], Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 16.
25. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—2, пп. 5—12 и пп. 15—16, где W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$], Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 18.
26. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из
25 пп. 1—7, пп. 9—11 и п. 15, где W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$].

27. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—7, пп. 9—11 и п. 15, где W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-$], и q равняется 3 или 4.
28. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из
5 пп. 1—7, пп. 9—11 и п. 15, где W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-$].
29. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—7, пп. 9—11 и п. 15, где W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$].
30. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из
10 пп. 1—7, пп. 9—11 и п. 15, где Z' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$, и m равняется 16 или 18.
31. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—7, пп. 9—11 и п. 15, где W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-$], Z' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$, и m равняется 18.
- 15 32. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—7, пп. 9—11 и п. 15, где W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$], Z' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$, и m равняется 18.
33. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—7, пп. 9—11 и п. 15, где W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$
20 $(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$], Z' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$, и m равняется 16.
34. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—7, пп. 9—11 и п. 15, где W' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$], Z' представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$, и m равняется 18.
35. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из
25 пп. 1—34, где -U-W-Y-Z и/или -U'-W'-Y'-Z' выбран из группы, состоящей из следующих:

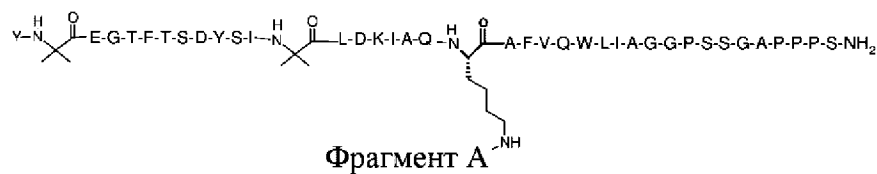
	Фрагмент А;
	Фрагмент В;
	Фрагмент С;
	Фрагмент D и
	Фрагмент Е

36. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—35, где С-концевая аминокислота является амидированной в виде С-концевого первичного амида.

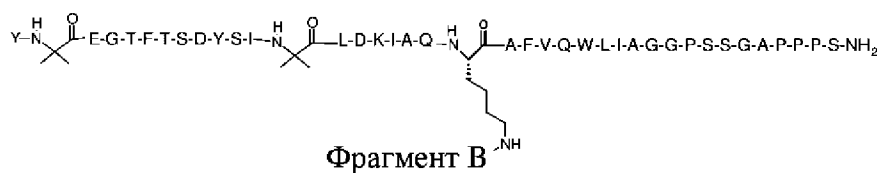
37. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—35, где кислотная группа С-концевой аминокислоты представляет собой свободную карбоновую кислоту.

38. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из:

соединения 1:



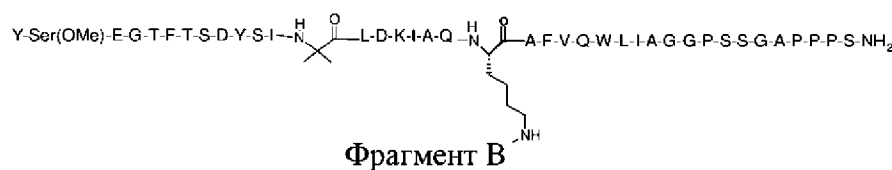
5 соединения 2:



соединения 3:

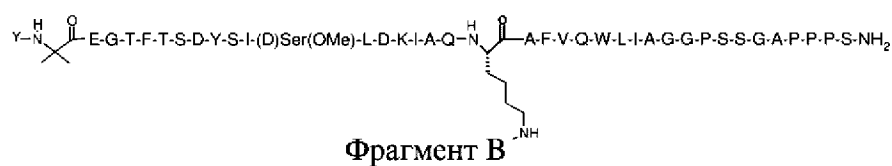


соединения 4:

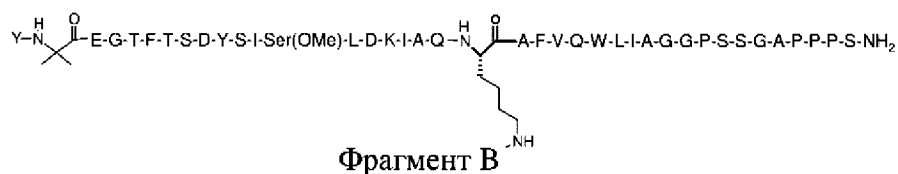


10

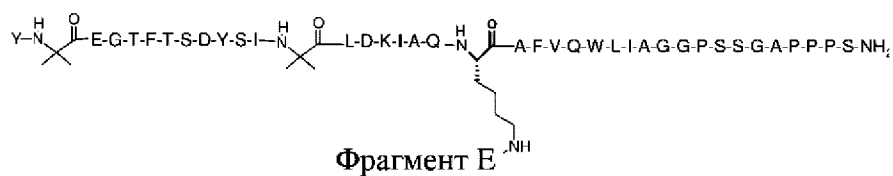
соединения 6:



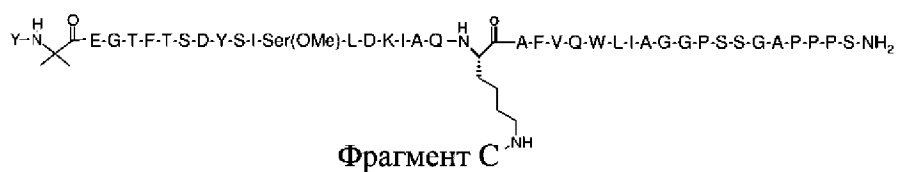
соединения 7:



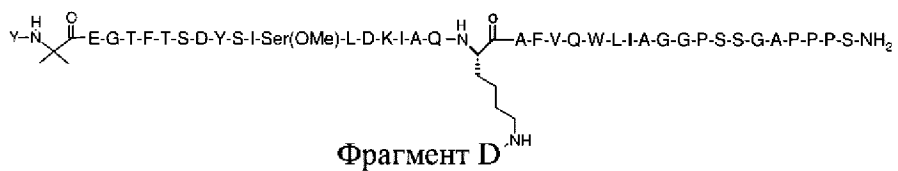
соединения 8:



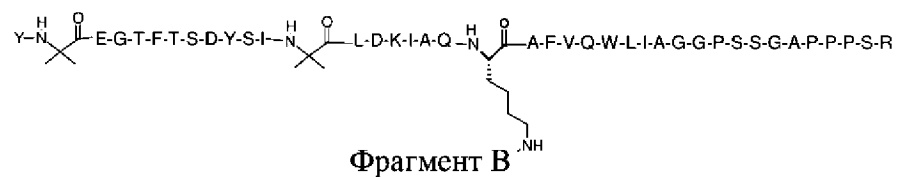
соединения 9:



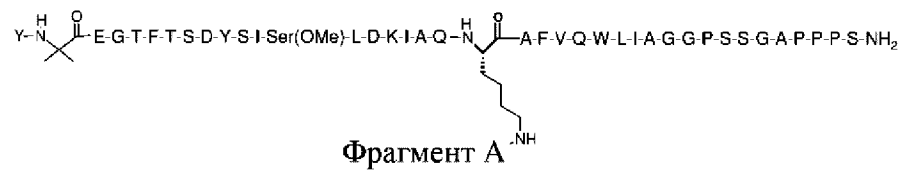
соединения 10:



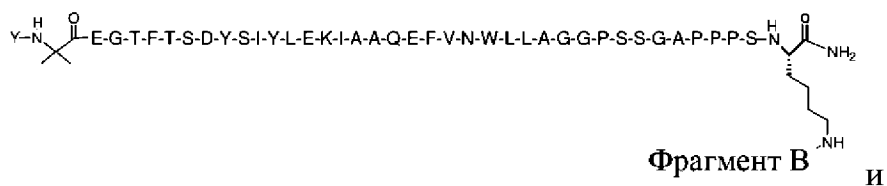
соединения 11:



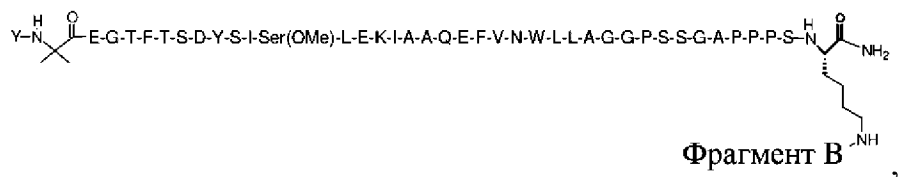
10 соединения 13:



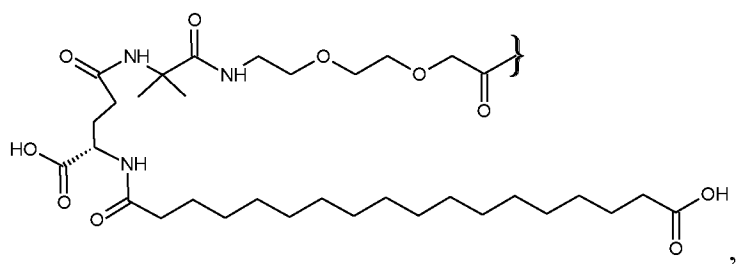
соединения 14:



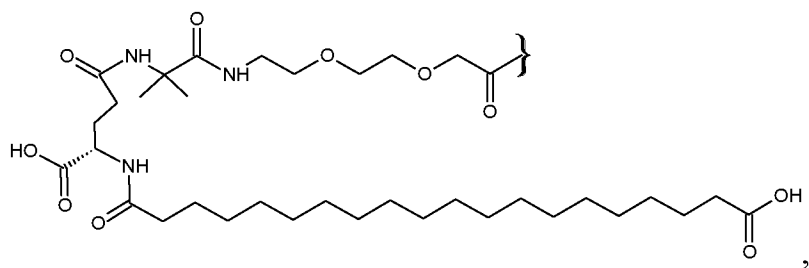
соединения 15:



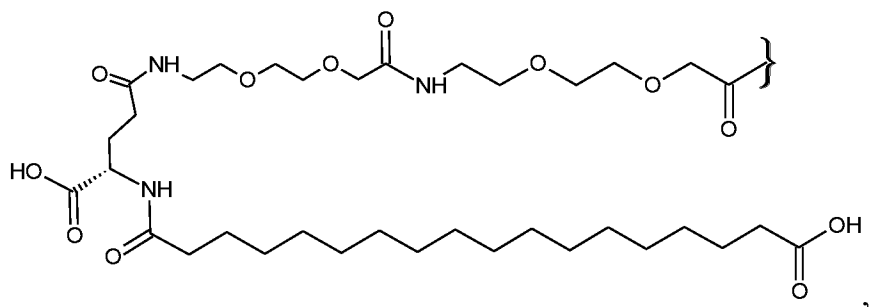
5 где фрагмент А представляет собой



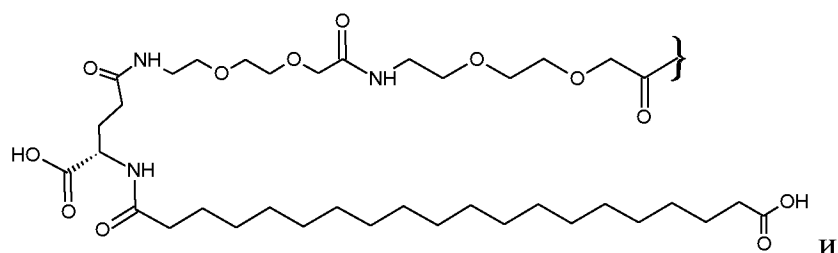
фрагмент В представляет собой



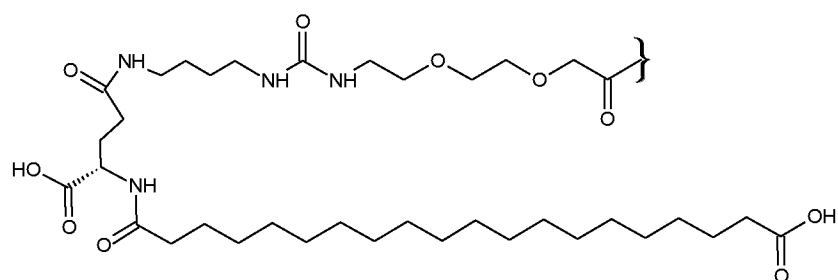
фрагмент С представляет собой



фрагмент D представляет собой



фрагмент E представляет собой



- 5 **39.** Фармацевтическая композиция, содержащая полипептид или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1—38 и один или более из носителя, разбавителя или фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.
- 10 **40.** Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—38 или фармацевтическая композиция по п. 39 для применения в качестве лекарственного препарата.
- 41.** Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—38 или фармацевтическая композиция по п. 39 для применения в лечении или предупреждении заболевания у пациента.
- 15 **42.** Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения по п. 41, где указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств,
- 20 атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта,

воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка.

43. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 40—42, где
5 указанный полипептид или его фармацевтически приемлемая соль или указанная фармацевтическая композиция предоставляются одновременно, по отдельности или последовательно в комбинации с эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических средств.

44. Способ лечения или предупреждения гипергликемии, диабета 2 типа,
10 нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в
15 этом, эффективного количества полипептида или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1—38.

45. Способ лечения или предупреждения гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств,
20 атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка у пациента, где указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по п. 39.

46. Способ по любому из пп. 44—45, дополнительно включающий введение
25 одновременно, по отдельности или последовательно в комбинации с эффективным количеством одного или более терапевтических средств.

47. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—38 или композиция по п. 39, для применения в получении лекарственного препарата, предназначенного для лечения или предупреждения гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка.