

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292718** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.02.10**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.03.25**

(51) Int. Cl. **C07K 14/605** (2006.01)  
**A61K 38/00** (2006.01)  
**A61P 1/08** (2006.01)  
**C12N 15/00** (2006.01)

---

(54) **ДОЗИРОВАНИЕ ПЕПТИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ-АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ GIP  
ОДИН РАЗ В ДЕНЬ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

---

(31) **62/994,716**

(32) **2020.03.25**

(33) **US**

(86) **PCT/JP2021/014423**

(87) **WO 2021/193984 2021.09.30**

(88) **2021.12.16**

(71) Заявитель:

**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Изобретатель:

**Аннино Антуан Шарль Оливье, Коул  
Дерек Сесил, Сора Николас (US)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) В настоящем изобретении предложены пептидные соединения-агонисты рецептора GIP, подходящие для дозирования один раз в день (1 раз/день), указанные пептидные соединения обладают активирующим действием на рецепторы GIP, и применение пептида-агониста рецептора GIP в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предотвращения рвоты или симптома или патологического состояния, связанного с рвотой. В частности, предложены пептид-агонист рецептора GIP, содержащий последовательность, которая представлена любой из формул (I)-(V), или его соль, и лекарственный препарат, содержащий его.

---

**A1**

**202292718**

**202292718**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575802EA/030

### ДОЗИРОВАНИЕ ПЕПТИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ-АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ GIP ОДИН РАЗ В ДЕНЬ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США с серийным номером 62/994716, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к новому пептидному соединению, обладающему активирующим действием на рецепторы GIP, и к применению пептидного соединения в качестве лекарственного препарата, которое можно вводить по режиму дозирования один раз в день.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Приведенные в этом разделе утверждения лишь предоставляют справочную информацию, относящуюся к настоящему изобретению, и могут не представлять собой предшествующий уровень техники.

[0004] И глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP) представляют собой пептиды, называемые инкретинами. GLP-1 и GIP секретируются L-клетками и K-клетками тонкой кишки, соответственно.

[0005] GLP-1 действует через рецепторы GLP-1 и, как известно, обладает глюкозозависимым инсулиотропным действием и подавляющим аппетит эффектом. С другой стороны, известно, что GIP оказывает глюкозозависимое инсулиотропное действие через рецепторы GIP (GIPr), хотя влияние GIP только на аппетит неясно.

[0006] Были предприняты попытки поиска пептидов, обладающих активностью коагониста рецептора GLP-1/рецептора GIP или триагониста рецептора глюкагона/рецептора GLP-1/рецептора GIP, и их модификаций, и разработки этих пептидов в качестве лекарственных средств против ожирения, терапевтических средств против диабета или терапевтических средств против нейродегенеративных расстройств на основе структуры природного глюкагона, GIP или GLP-1. Однако пептидное соединение и соединение, обладающее селективным активирующим действием на рецепторы GIP, по настоящему изобретению для применения в лечении рвоты и подобных симптомов, связанных с тошнотой и рвотой, не были предложены.

[0007] Пациенты, которые страдают от тошноты и рвоты, часто не хотят или не могут регулярно принимать лекарственные препараты; несколько исследований показали, что менее частое дозирование приводит к более высокой степени комплаентности и, таким образом, в конечном итоге к лучшему лечению пациентов. Поэтому существует неудовлетворенная потребность в противорвотных препаратах пролонгированного действия. В частности, существует потребность в противорвотных препаратах на основе

пептидов-агонистов рецепторов GIP пролонгированного действия, которые представляют собой альтернативу препаратам для дозирования два раза в день (дважды в день), для более удобного применения при изменении режима дозирования, частоты приема лекарственных препаратов или типа лекарственных препаратов. Увеличение продолжительности действия также принесет пользу при заболеваниях, при которых продолжительность эпизодов рвоты больше.

[0008] Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0009] Целью настоящего изобретения является создание пептидного соединения-агониста рецептора GIP, которое обладает активирующим действием на рецептор GIP и применимо в качестве профилактического/терапевтического средства против диабета, ожирения и/или противорвотного средства для профилактики/лечения заболеваний, сопровождающихся рвотой или тошнотой.

[0010] Настоящее изобретение относится к пептидным соединениям-агонистам GIPr, содержащим последовательность, представленным формулами (I)-(V), которые применимы в качестве терапевтических средств для профилактики или лечения рвоты, как описано в данном документе. Удивительно, но соединения формул (I)-(V) демонстрируют превосходное активирующее действие на рецептор GIP, более длительный период полувыведения  $\frac{1}{2}$  и улучшенную растворимость. Неожиданно в некоторых случаях пептиды формул (I)-(V) по сравнению с другими известными в данной области техники пептидами-агонистами GIPr обладают улучшенными свойствами в одном или более из следующих свойств: (1) стабильность в сыворотке, (2) период полувыведения и (3) растворимость. В определенных вариантах осуществления данного изобретения пептиды формул (I)-(V) по сравнению с другими известными пептидами-агонистами GIPr, которые вводят один раз в день для лечения рвоты или которые могут быть полезны в качестве профилактических средств против тошноты и/или рвоты и других симптомов рвоты, обладают улучшенными свойствами по одному или более из следующих свойств: (1) стабильность в сыворотке, (2) период полувыведения и (3) растворимость.

[0011] Более конкретно, настоящее изобретение включает следующие варианты осуществления:

[0012] Вариант осуществления (1). Пептид-агонист рецептора GIP, представленный формулой (I):

P<sup>1</sup>-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-A9-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-A28-Gln-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P<sup>2</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль;

где

P<sup>1</sup> представляет собой группу, представленную формулой

-R<sup>A1</sup>,

-CO-R<sup>A1</sup>,

$-\text{CO}-\text{OR}^{\text{A1}}$ ,  
 $-\text{CO}-\text{COR}^{\text{A1}}$ ,  
 $-\text{SO}-\text{R}^{\text{A1}}$ ,  
 $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{A1}}$ ,  
 $-\text{SO}_2-\text{OR}^{\text{A1}}$ ,  
 $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ ,  
 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ ,  
 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{A1}})-\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$  или  
отсутствует,

где каждый из  $\text{R}^{\text{A1}}$ ,  $\text{R}^{\text{A2}}$  и  $\text{R}^{\text{A3}}$  независимо представляет собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

$\text{P}^2$  представляет собой  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{OH}$ ;

A2: представляет собой Aib, D-Ala, Ala, Gly или Pro;

A9: представляет собой Asp или Leu;

A13: представляет собой Aib или Ala;

A14: представляет собой Leu, Aib, Lys;

A16: представляет собой Arg, Ser или Lys;

A17: представляет собой Aib, Gln, или Ile;

A18: представляет собой Ala, His или Lys;

A19: представляет собой Gln или Ala;

A20: представляет собой Aib, Gln, Lys или Ala;

A21: представляет собой Asp, Asn или Lys;

A24: представляет собой Asn или Glu;

A26: представляет собой Leu или Lys;

A28: представляет собой Ala, Lys или Aib;

A29: представляет собой Gln, Lys, Gly или Aib;

A30: представляет собой Arg, Gly, Ser или Lys;

A31: представляет собой Gly, Pro или делецию;

A32: представляет собой Ser, Gly или делецию;

A33: представляет собой Ser, Gly или делецию;

A34: представляет собой Gly, Lys, Asn или делецию;

A35: представляет собой Ala, Asp, Ser, Lys или делецию;

A36: представляет собой Pro, Trp, Lys или делецию;

A37: представляет собой Pro, Lys, Gly или делецию;

A38: представляет собой Pro, His, Lys или делецию;

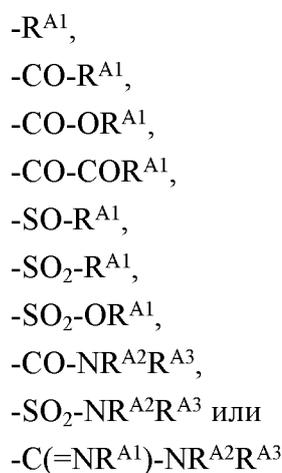
A39: представляет собой Ser, Asn, Gly, Lys или делецию; и

A40: представляет собой Ile, Lys или делецию.

[0013] Вариант осуществления (2). Пептид-агонист рецептора GIP, представленный формулой (II):

P<sup>1</sup>-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-A19-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-Ala-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P<sup>2</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

P<sup>1</sup> представляет собой группу, представленную формулой



где каждый из R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup> и R<sup>A3</sup> независимо представляет собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

P<sup>2</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub> или -OH;

A2: представляет собой Aib, Ser, Ala, D-Ala или Gly;

A13: представляет собой Aib, Tyr или Ala;

A14: представляет собой Leu или Lys(R);

A16: представляет собой Arg, Ser или Lys;

A17: представляет собой Aib, Ile, Gln или Lys(R);

A18: представляет собой Ala, His или Lys(R);

A19: представляет собой Gln или Ala;

A20: представляет собой Aib, Gln или Lys(R);

A21: представляет собой Asn, Glu, Asp или Lys(R);

A24: представляет собой Asn или Glu;

A26: представляет собой Leu или Lys(R);

A28: представляет собой Ala, Aib или Lys(R);

A29: представляет собой Gln, Aib или Lys(R)

A30: представляет собой Arg, Gly, Lys, Ser или Lys(R);

A31: представляет собой Gly, Pro или делецию;

A32: представляет собой Ser, Lys, Pro, Gly или делецию;

A33: представляет собой Ser, Lys, Gly или делецию;

A34: представляет собой Gly, Lys, Asn или делецию;

A35: представляет собой Ala, Asp, Ser, Lys или делецию;

A36: представляет собой Pro, Trp, Lys или делецию;

A37: представляет собой Pro, Lys, Gly или делецию;

A38: представляет собой Pro, His, Lys или делецию;

A39: представляет собой Ser, Asn, Lys, Gly или делецию;

A40: представляет собой Ile, Lys(R) или делецию;

где в остатке Lys(R) часть (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой линкер, и выбран из следующей группы, состоящей из gE, GGGGG, GGEEE, G2E3, G3gEgE, 2OEGgEgE, OEGgEgE, GGPAPAP, 2OEGgE, 3OEGgEgE, G4gE, G5gE, 2OEGgEgEgE, 2OEG и G5gEgE; и X представляет собой липид.

[0014] Вариант осуществления (3). Пептид-агонист рецептора GIP, представленный формулой (IV):

P<sup>1</sup>-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-P<sup>2</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль;

где

P<sup>1</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, или отсутствует;

P<sup>2</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub> или -OH;

A2 представляет собой Aib, Gly или Ser;

A6 представляет собой Phe или Leu;

A7 представляет собой Ile или Thr;

A13 представляет собой Ala, Aib или Tyr;

A14 представляет собой Leu, Lys или Lys(R);

A16 представляет собой Lys, Arg или Ser;

A17 представляет собой Aib, Ile, Lys или Lys(R);

A18 представляет собой Ala, His, Lys или Lys(R);

A20 представляет собой Gln, Lys, Lys(R) или Aib;

A21 представляет собой Asp, Lys, Lys(R) или Asn;

A28 представляет собой Ala, Aib или Lys, Lys(R);

A29 представляет собой Gln, Lys, Lys(R) или Aib;

A30 представляет собой Lys, Ser, Arg, Lys(R) или Lys(Ac);

A31 представляет собой Pro, Gly или делецию;

A32 представляет собой Ser, Gly или делецию;

A33 представляет собой Ser, Gly или делецию;

A34 представляет собой Gly, Lys или делецию;

A35 представляет собой Ala, Ser, Lys или делецию;

A36 представляет собой Pro, Lys или делецию;

A37 представляет собой Pro, Lys, Gly или делецию;

A38 представляет собой Pro, Lys или делецию; и

A39 представляет собой Ser, Gly, Lys или делецию,

где в остатке Lys(R) часть (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой линкер и выбран из группы, состоящей из 1OEGgE, 2OEG, 2OEGgE, 2OEGgEgE, 2OEGgEgEgE, 3OEGgE, 3OEGgEgE, G2E3, G3gEgE, G4E2, G4gE, G4gEgE, GGGGG, G5E, G5gE, G5gEgE, gE, gEgEgE, GGEEE, GGPAPAP, OEGgEgE, и OEGgEgEgE; и X

представляет собой C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub> одноосновную кислоту или C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub> двухосновную кислоту.

[0015] Вариант осуществления (4). Пептид-агонист рецептора GIP по варианту осуществления (3) или его фармацевтически приемлемая соль, где

A14 представляет собой Leu или Lys(R);

A17 представляет собой Aib, Ile или Lys(R);

A18 представляет собой Ala, His или Lys(R);

A20 представляет собой Gln, Lys(R) или Aib;

A21 представляет собой Asp, Lys(R) или Asn;

A28 представляет собой Ala, Aib или Lys(R);

A29 представляет собой Gln, Lys(R) или Aib, и

A30 представляет собой Lys, Ser, Arg, Lys(R) или Lys(Ac).

[0016] Вариант осуществления (5). Пептид-агонист рецептора GIP или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления (4) имеет растворимость по меньшей мере 15 мг/мл в фосфатном буфере при pH 7,4.

[0017] Вариант осуществления (6). Пептид-агонист рецептора GIP по варианту осуществления (3) или его фармацевтически приемлемая соль, где

A2 представляет собой Aib;

A17 представляет собой Aib, Lys или Lys(R);

A20 представляет собой Aib; и

A28 представляет собой Ala или Aib,

где L выбран из группы, состоящей из 2OEG, 2OEGgE, 2OEGgEgE, G2E3, G4gE, G4gEgE, G5, G5E, G5gE, G5gEgE, gEgEgE, GGEEE, GGPAPAP, OEGgEgE, и OEGgEgEgE.

[0018] Вариант осуществления (7). Пептид-агонист рецептора GIP по варианту осуществления (6) или его фармацевтически приемлемая соль, где

A14 представляет собой Leu или Lys(R);

A17 представляет собой Aib или Lys(R).

A18 представляет собой Ala, His или Lys(R);

A21 представляет собой Asp, Lys(R) или Asn;

A29 представляет собой Gln, Lys(R) или Aib; и

A30 представляет собой Lys, Ser, Arg, Lys(R) или Lys(Ac).

[0019] Вариант осуществления (8). Пептид-агонист рецептора GIP или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления (7) имеет растворимость по меньшей мере 30 мг/мл в фосфатном буфере при pH 7,4.

[0020] Вариант осуществления (9). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (1)-(8) или его фармацевтически приемлемая соль, где A31 представляет собой Gly, а A32-A39 представляет собой делецию; или A32 представляет собой Gly, а A33-A39 представляет собой делецию.

[0021] Вариант осуществления (10). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (1)-(9) или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой -ОН.

[0022] Вариант осуществления (11). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (2)-(10) или его фармацевтически приемлемая соль, где Lys(R) представляет собой остаток Lys, и где боковая цепь указанного остатка Lys заменена на (R).

[0023] Вариант осуществления (12). Пептид-агонист рецептора GIP по варианту осуществления (11) или его фармацевтически приемлемая соль, где Lys(R) представляет собой остаток Lys, замещенный (R), и (R) представлен X-L-, где L выбран из группы состоящий из 1OEGgE, 2OEG, 2OEGgE, 2OEGgEgE, 3OEGgE, G2E3, G3gEgE, G4E2, G4gE, G4gEgE, GGGGG, G5E, G5gE, G5gEgE, gEgEgE, GGEEE, GGPAPAP, OEGgEgE, и OEGgEgEgE.

[0024] Вариант осуществления (13). Пептид-агонист рецептора GIP по варианту осуществления (12) или его фармацевтически приемлемая соль, где L выбран из 2OEGgEgE, OEGgEgE, 2OEGgE, GGGGG, G5gEgE, 2OEG и G5gEgE; и X представляет собой группу C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> одноосновной или двухосновной кислоты или X представляет собой C<sub>15</sub>-C<sub>18</sub> двухосновную кислоту.

[0025] Вариант осуществления (14). Пептид-агонист рецептора GIP по варианту осуществления (13) или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой 2OEGgEgE или GGGGG.

[0026] Вариант осуществления (15). Пептид-агонист рецептора GIP по варианту осуществления (13) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой C<sub>15</sub> двухосновную кислоту или C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

[0027] Вариант осуществления (16). Пептид-агонист рецептора GIP по варианту осуществления (15) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

[0028] Вариант осуществления (17). Пептид-агонист рецептора GIP по варианту осуществления (13) или его фармацевтически приемлемая соль, где линкер (L) представляет собой 2OEGgEgE или GGGGG, и (R) представляет собой 2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту или (R) представляет собой 2OEGgEgE-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

[0029] Вариант осуществления (18). Пептид-агонист GIPR по любому из вариантов осуществления (2)-(15) или его фармацевтически приемлемая соль, представленные формулой (V):

P<sup>1</sup>-Tyr-Aib-Glu-Gly-The-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-Leu-Asp-Arg-Aib-A18-Gln-Aib-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-A30-A31-A32-P<sup>2</sup>, где

P<sup>1</sup> представляет собой метил;

P<sup>2</sup> представляет собой OH или NH<sub>2</sub>;

A13 представляет собой Ala или Aib;

A18 представляет собой Ala, Lys или Lys(R);

A21 представляет собой Lys, Lys(R) или Asp;

A30 представляет собой Lys или Ser;

A31 представляет собой Gly или Pro; и

A32 представляет собой Gly или делецию;

где (R) представляет собой X-L-, L представляет собой 2OEGgEgE или GGGGG; и X представляет собой C<sub>15</sub> двухосновную кислоту или C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

[0030] Вариант осуществления (19). Пептид-агонист GIPR по варианту осуществления (18) или его фармацевтически приемлемая соль, где

A18 представляет собой Ala или Lys(R); и

A21 представляет собой Lys(R) или Asp.

[0031] Вариант осуществления (20). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (2)-(5) или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислотная последовательность содержит: P<sup>1</sup>-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-R -P<sup>2</sup>; где Km представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

[0032] Вариант осуществления (21). Пептид-агонист рецептора GIP по варианту осуществления (20), или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислотная последовательность содержит: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Lys(R)-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Arg-NH<sub>2</sub>; где Lys(R) представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

[0033] Вариант осуществления (22). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (2)-(5) или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислотная последовательность содержит: P<sup>1</sup>-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-Km-Q-Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-S-P-S-S-G-A-P-P-P-S- P<sup>2</sup>; где Km представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

[0034] Вариант осуществления (23). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (2)-(19) или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислотная последовательность содержит: P<sup>1</sup>-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G-P<sup>2</sup>;

где Km представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

[0035] Вариант осуществления (24). Пептид-агонист GIPR по варианту осуществления (23) или его фармацевтически приемлемая соль, представленные формулой:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Lys(R)-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-OH; где Lys(R) представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

[0036] Вариант осуществления (25). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (2)-(5) или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислотная последовательность содержит: P<sup>1</sup>-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-Km-D-R-Aib-A-Q-Aib-D-F-V-N-W-L-L-A-Q-R-G-P<sup>2</sup>; где Km представляет собой Lys-GGGGG-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

[0037] Вариант осуществления (26). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (2)-(5) или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислотная последовательность содержит: P<sup>1</sup>-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-Km-P-S-S-G-A-P-P-P-S-P<sup>2</sup>; где Km представляет собой

Lys-2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

[0038] Вариант осуществления (27). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (2)-(5) или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислотная последовательность содержит: P<sup>1</sup>-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-Km-D-R-Aib-A-Q-Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-S-P-S-S-G-A-P-P-P-S-P<sup>2</sup>; где Km представляет собой Lys-GGGGG-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

[0039] Вариант осуществления (28). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (2)-(5) или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислотная последовательность содержит: P<sup>1</sup>-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-R-Km-A-Q-Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-R-P-S-S-G-A-P-P-P-S-P<sup>2</sup>; где Km представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

[0040] Вариант осуществления (29). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (2)-(19) или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислотная последовательность содержит:

P<sup>1</sup>-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G-P<sup>2</sup>; где Km представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

[0041] Вариант осуществления (30). Пептид-агонист GIPR по варианту осуществления (29) или его фармацевтически приемлемая соль, представленные формулой:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Lys(R)-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-OH; где Lys(R) представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

[0042] Вариант осуществления (31). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (2)-(19) или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислотная последовательность содержит:

P<sup>1</sup>-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-R-Aib-Km-Q-Aib-D-F-V-N-W-L-L-A-Q-S-P-G-P<sup>2</sup>; где Km представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

[0043] Вариант осуществления (32). Пептид-агонист GIPR по варианту осуществления (31) или его фармацевтически приемлемая соль, представленные формулой:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Aib-Lys(R)-Gln-Aib-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Ser-Pro-Gly-OH; где Lys(R) представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

[0044] Вариант осуществления (33). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (2)-(8) или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислотная последовательность содержит:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(R)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Ser-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-OH; где Lys(R) представляет собой Lys-GGGGG-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

[0045] Вариант осуществления (34). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (1)-(19), где P<sup>1</sup> представляет собой метил-(Me), а P<sup>2</sup> представляет собой -OH или NH<sub>2</sub>.

[0046] Вариант осуществления (35). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (1)-(34), где пептид-агонист рецептора GIP имеет коэффициент селективности, выраженный как отношение ( $EC_{50}$  GLP1R /  $EC_{50}$  GIPR) более 10, или более 100, или более 1000, или более 100000.

[0047] Вариант осуществления (36). Лекарственный препарат, содержащий пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления 1-35 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0048] Вариант осуществления (37). Фармацевтическая композиция, содержащая пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления 1-35 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0049] Вариант осуществления (38). Пептид-агонист рецептора GIP или его соль по любому из вариантов осуществления (1)-(35), или лекарственный препарат по варианту осуществления (36), или фармацевтическая композиция по варианту осуществления (37), которые вводят один раз в день (QD) или один раз каждые 24 часа для облегчения или лечения рвоты в качестве монотерапии или в качестве дополнительной терапии.

[0050] Вариант осуществления (39). Применение пептида-агониста рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (1)-(35), или его соли, или лекарственный препарат по варианту осуществления (36), или фармацевтической композиции по варианту осуществления (37) для производства супрессивного средства против рвоты или тошноты.

[0051] Вариант осуществления (40). Пептид по любому из вариантов осуществления (1)-(35), или его соль или лекарственный препарат по варианту осуществления (36), или фармацевтическая композиция по варианту осуществления (37) для применения для подавления рвоты или тошноты.

[0052] Вариант осуществления (41). Способ профилактики или лечения рвоты у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества пептида по любому из вариантов осуществления (1)-(35), или его соли, или лекарственного препарата по варианту осуществления (36), или фармацевтической композиции по варианту осуществления (37).

[0053] Вариант осуществления (42). Лекарственный препарата по варианту осуществления (36), применение по варианту осуществления (39), пептид или его соль, лекарственный препарат или фармацевтическая композиция по варианту осуществления (40), способ по варианту осуществления (41), где рвота, рвота или тошнота вызвано одним или более патологическими состояниями или причинами, выбранными из следующих (1)-(10):

(1) заболевания, сопровождающиеся рвотой или тошнотой, такие как гастропарез, гипомоторика желудочно-кишечного тракта, перитонит, опухоль брюшной полости, запор, желудочно-кишечная непроходимость, хроническая псевдонепроходимость кишечника, функциональная диспепсия, синдром циклической рвоты (CVS), вызванные химиотерапией тошнота и рвота (CINV), послеоперационная тошнота и рвота (PONV), хроническая тошнота и рвота неустановленной этиологии, острый панкреатит, хронический панкреатит, гепатит, гиперкалиемия, отек мозга, внутричерепное поражение, нарушение обмена

веществ, гастрит, вызванный инфекцией, послеоперационное заболевание, инфаркт миокарда, мигрень, внутричерепная гипертензия и внутричерепная гипотензия (например, высотная болезнь);

(2) рвота и/или тошнота, вызванные химиотерапевтическими препаратами, такими как (i) алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, кармустин, ломустин, хлорамбуцил, стрептозоцин, дакарбазин, ифосфамид, темозоломид, бусульфан, бендамустин и мелфалан), цитотоксические антибиотики (например, дактиномицин, доксорубицин, митомицин-С, блеомицин, эпирубицин, актиномицин D, амрубицин, идарубицин, даунорубицин и пирарубицин), антиметаболические агенты (например, цитарабин, метотрексат, 5-фторурацил, эноцитабин и клофарабин), алкалоиды барвинка (например, этопозид, винбластин и винкристин), другие химиотерапевтические агенты, такие как цисплатин, прокарбазин, гидроксимочевина, азациитидин, иринотекан, интерферон альфа, интерлейкин-2, оксалиплатин, карбоплатин, недаплатин и мириплатин; (ii) опиоидные анальгетики (например, морфин); (iii) агонисты дофаминового рецептора D1D2 (например, апоморфин); (iv) каннабис и каннабиноидные продукты, включая синдром каннабиноидной гиперемезии;

(3) рвота или тошнота, вызванные лучевой болезнью или лучевой терапией грудной клетки, брюшной полости и т.п., применяемой для лечения злокачественных новообразований;

(4) рвота или тошнота, вызванные ядовитым веществом или токсином;

(5) рвота и тошнота, вызванные беременностью, включая гиперемезис беременных;

и

(6) рвота и тошнота, вызванные вестибулярным нарушением, таким как укачивание или головокружение

(7) отмена опиоидов;

(8) рвота и тошнота, вызванные послеоперационной тошнотой и рвотой;

(9) вестибулярное нарушение, такое как укачивание или головокружение; и

(10) физическая травма, вызывающая локальную, системную, острую или хроническую боль.

[0054] Вариант осуществления (43). Способ по варианту осуществления (41), где рвоту лечат у субъекта, не принимающего лекарственный препарат для контроля метаболического синдрома.

[0055] Вариант осуществления (44). Пептид-агонист рецептора GIP по любому из вариантов осуществления (1)-(35) или его соль, где пептид селективно активирует рецептор GIP и демонстрирует противорвотное действие *in vivo*, и при этом противорвотное действие достигается путем введения пептида субъекту, нуждающемуся в этом, один раз в день или один раз в 24 часа.

[0056] Следует понимать, что данное изобретение не ограничено конкретной методологией, протоколами, реагентами и т. п., описанными в данном документе, поскольку таковые могут изменяться. Используемая в данном документе терминология

применяется только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема данного изобретения, который определен исключительно формулой изобретения. Другие признаки и преимущества данного изобретения станут очевидными из следующего подробного описания, графических материалов и формулы изобретения.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0057] Фиг. 1. Иллюстративные пептиды-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению, которые представлены любой из формул (I)-(V).

[0058] Фиг. 2. Влияние соединения 14 на индуцируемую РУУ (Т-481, 10 мкг/кг, подкожно) рвоту у собак.

[0059] Фиг. 3. Влияние соединения 25, соединения 48, соединения 58 и соединения 260 на индуцируемую РУУ (Т-481, 10 мкг/кг, подкожно) рвоту у собак.

[0060] На Фиг. 4А-4С. Влияние соединения 25 на индуцируемую морфином (0,6 мг/кг, подкожно) рвоту у хорьков.

[0061] На Фиг. 5А-5С. Влияние соединения 14 на индуцируемую морфином (0,6 мг/кг, подкожно) рвоту у хорьков.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

[0062] Определение каждого заместителя, используемого в данном описании, подробно описано ниже. Если не указано иное, каждый заместитель имеет следующее определение.

[0063] В данном описании примеры «атома галогена» включают фтор, хлор, бром и иод.

[0064] В данном описании примеры « $C_{1-6}$  алкильной группы» включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил.

[0065] В данном описании примеры «необязательно галогенированной  $C_{1-6}$  алкильной группы» включают  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7 или от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метил, хлорметил, дифторметил, трихлорметил, трифторметил, этил, 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, изопропил, бутил, 4,4,4-трифторбутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил и 6,6,6-трифторгексил.

[0066] В данном описании примеры « $C_{2-6}$  алкильной группы» включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

[0067] В данном описании примеры « $C_{2-6}$  алкильной группы» включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и 4-

метил-2-пентинил.

[0068] В данном описании примеры «C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы» включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил и адамантил.

[0069] В данном описании примеры «необязательно галогенированной C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы» включают C<sub>3-10</sub> циклоалкильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7 или от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают циклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 2,3-дифторциклопропил, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

[0070] В данном описании примеры «C<sub>3-10</sub> циклоалкенильной группы» включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

[0071] В данном описании примеры «C<sub>6-14</sub> арильной группы» включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил.

[0072] В данном описании примеры «C<sub>7-16</sub> арамкильной группы» включают бензил, фенетил, нафтилметил и фенилпропил.

[0073] В данном описании примеры «C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы» включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

[0074] В данном описании примеры «необязательно галогенированной C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы» включают C<sub>1-6</sub> алкоксигруппу, необязательно имеющую от 1 до 7 или от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метокси, дифторметокси, трифторметокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси и гексилокси.

[0075] В данном описании примеры «C<sub>3-10</sub> циклоалкилоксигруппы» включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

[0076] В данном описании примеры «C<sub>1-6</sub> алкилтиогруппы» включают метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио и гексилтио.

[0077] В данном описании примеры «необязательно галогенированной C<sub>1-6</sub> алкилтиогруппы» включают C<sub>1-6</sub> алкилтиогруппу, необязательно имеющую от 1 до 7 или от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метилтио, дифторметилтио, трифторметилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-трифторбутилтио, пентилтио и гексилтио.

[0078] В данном описании примеры «C<sub>1-6</sub> алкил-карбонильной группы» включают ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 3-метилбутаноил, 2-метилбутаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил и гептаноил.

[0079] В данном описании примеры «необязательно галогенированной C<sub>1-6</sub> алкил-карбонильной группы» включают C<sub>1-6</sub> алкил-карбонильную группу, необязательно

имеющую от 1 до 7 или от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

[0080] В данном описании примеры «C<sub>1-6</sub> алкокси-карбонильной группы» включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

[0081] В данном описании примеры «C<sub>6-14</sub> арил-карбонильной группы» включают бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

[0082] В данном описании примеры «C<sub>7-16</sub> аралкил-карбонильной группы» включают фенилацетил и фенилпропионил.

[0083] В данном описании примеры «5-14-членной ароматической гетероциклической карбонильной группы» включают никотиноил, изоникотиноил, теноил и фуроил.

[0084] В данном описании примеры «3-14-членной неароматической гетероциклической карбонильной группы» включают морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил и пирролидинилкарбонил.

[0085] В данном описании примеры «моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкил-карбамоильной группы» включают метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и N-этил-N-метилкарбамоил.

[0086] В данном описании примеры «моно- или ди-C<sub>7-16</sub> арилкил-карбамоильной группы» включают бензилкарбамоил и фенетилкарбамоил.

[0087] В данном описании примеры «C<sub>1-6</sub> алкилсульфонильной группы» включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

[0088] В данном описании примеры «необязательно галогенированной C<sub>1-6</sub> алкилсульфонильной группы» включают C<sub>1-6</sub> алкилсульфонильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7 или от 1 до 5, атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

[0089] В данном описании примеры «C<sub>6-14</sub> арилсульфонильной группы» включают фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил и 2-нафтилсульфонил.

[0090] В данном описании примеры «заместителя» включают атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно замещенную силильную группу.

[0091] В данном описании примеры «углеводородной группы» (включая «углеводородную группу» из «необязательно замещенной углеводородной группы») включают  $C_{1-6}$  алкильную группу,  $C_{2-6}$  алкенильную группу,  $C_{2-6}$  алкинильную группу,  $C_{3-10}$  циклоалкильную группу,  $C_{3-10}$  циклоалкенильную группу,  $C_{6-14}$  арильную группу и  $C_{7-16}$  аралкильную группу.

[0092] В данном описании примеры «необязательно замещенной углеводородной группы» включают углеводородную группу, необязательно имеющую заместитель(-и), выбранный из следующей замещающей группы А.

[Группа заместителей А]

- (1) атом галогена,
- (2) нитрогруппа,
- (3) цианогруппа,
- (4) оксогруппа,
- (5) гидроксигруппа,
- (6) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкоксигруппа,
- (7)  $C_{6-14}$  арилоксигруппа (например, фенокси, нафтокси),
- (8)  $C_{7-16}$  аралкилоксигруппа (например, бензилокси),
- (9) 5-14-членная ароматическая гетероциклоксигруппа (например, пиридилокси),
- (10) 3-14-членная неароматическая гетероциклоксигруппа (например, морфолилокси, пиперидинолокси),
- (11)  $C_{1-6}$  алкил-карбонилксигруппа (например, ацетокси, пропаноилокси),
- (12)  $C_{6-14}$  арил-карбонилксигруппа (например, бензоилокси, 1-нафтоилокси, 2-нафтоилокси),
- (13)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонилксигруппа (например, метоксикарбонилкси, этоксикарбонилкси, пропоксикарбонилкси, бутоксикарбонилкси),
- (14) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкил-карбамоилоксигруппа (например, метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси, диметилкарбамоилокси, диэтилкарбамоилокси),
- (15)  $C_{6-14}$  арил-карбамоилоксигруппа (например, фенилкарбамоилокси, нафтилкарбамоилокси),
- (16) 5-14-членная ароматическая гетероциклкарбонилксигруппа (например, никотиноилокси),
- (17) 3-14-членная неароматическая гетероциклкарбонилксигруппа (например, морфолилкарбонилкси, пиперидинилкарбонилкси),
- (18) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкилсульфонилксигруппа (например, метилсульфонилкси, трифторметилсульфонилкси),
- (19)  $C_{6-14}$  арилсульфонилксигруппа, необязательно замещенная  $C_{1-6}$  алкильной группой (например, фенилсульфонилкси, толуолсульфонилкси),
- (20) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкилтиогруппа,
- (21) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа,
- (22) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая группа,

- (23) формильная группа,
- (24) карбоксигруппа,
- (25) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкил-карбонильная группа,
- (26)  $C_{6-14}$  арил-карбонильная группа,
- (27) 5-14-членная ароматическая гетероциклкарбонильная группа,
- (28) 3-14-членная неароматическая гетероциклкарбонильная группа,
- (29)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонильная группа,
- (30)  $C_{6-14}$  арилокси-карбонильная группа (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил),
- (31)  $C_{7-16}$  аралкилокси-карбонильная группа (например, бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил),
- (32) карбамоильная группа,
- (33) тиокарбамоильная группа,
- (34) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкил-карбамоильная группа,
- (35)  $C_{6-14}$  арил-карбамоильная группа (например, фенилкарбамоил),
- (36) 5-14-членная ароматическая гетероциклкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),
- (37) 3-14-членная неароматическая гетероциклкарбамоильная группа (например, морфолинилкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),
- (38) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкилсульфонильная группа,
- (39)  $C_{6-14}$  арилсульфонильная группа,
- (40) 5-14-членная ароматическая гетероциклсульфонильная группа (например, пиридилсульфонил, тиенилсульфонил),
- (41) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкилсульфинильная группа,
- (42)  $C_{6-14}$  арилсульфинильная группа (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил),
- (43) 5-14-членная ароматическая гетероциклсульфинильная группа (например, пиридилсульфинил, тиенилсульфинил),
- (44) аминогруппа,
- (45) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппа (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопрпиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, N-этил-N-метиламино),
- (46) моно- или ди- $C_{6-14}$  ариламиногруппу (например, фениламино),
- (47) 5-14-членная ароматическая гетероциклиламиногруппа (например, пиридиламино),
- (48)  $C_{7-16}$  аралкиламиногруппа (например, бензиламино),
- (49) формиламиногруппа,
- (50)  $C_{1-6}$  алкил-карбониламиногруппа (например, ацетиламино, пропаноиламино, бутаноиламино),
- (51) ( $C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкил-карбонил)аминогруппа (например, N-ацетил-N-

метиламино),

(52) C<sub>6-14</sub> арил-карбониламиногруппа (например, фенилкарбониламино, нафтилкарбониламино),

(53) C<sub>1-6</sub> алкокси-карбониламиногруппа (например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, бутоксикарбониламино, трет-бутоксикарбониламино),

(54) C<sub>7-16</sub> аралкилокси-карбониламиногруппа (например, бензилоксикарбониламино),

(55) C<sub>1-6</sub> алкилсульфаниламиногруппа (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),

(56) C<sub>6-14</sub> арилсульфониламиногруппа, необязательно замещенная C<sub>1-6</sub> алкильной группой (например, фенилсульфониламино, толуолсульфониламино),

(57) необязательно галогенированная C<sub>1-6</sub> алкильная группа,

(58) C<sub>2-6</sub> алкенильная группа,

(59) C<sub>2-6</sub> алкинильная группа,

(60) C<sub>3-10</sub> циклоалкильная группа,

(61) C<sub>3-10</sub> циклоалкенильная группа и

(62) C<sub>6-14</sub> арильная группа.

[0093] Число вышеупомянутых заместителей в «необязательно замещенной углеводородной группе» составляет, например, от 1 до 5 или от 1 до 3. Когда число заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0094] В данном описании примеры «гетероциклической группы» (включая «гетероциклическую группу» в «необязательно замещенной гетероциклической группе») включают (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) неароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7-10-членную мостиковую гетероциклическую группу, каждая из которых содержит в качестве кольцевого атома, кроме атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

[0095] В данном описании примеры «ароматической гетероциклической группы» (включая «5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу») включают 5-14-членную (или 5-10-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую, как атом, образующий кольцо, кроме атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

[0096] Примеры «ароматической гетероциклической группы» включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и т.п.; и 8-14-членные конденсированные полициклические (например, би- или трициклические) ароматические гетероциклические группы, такие как бензотиофенил, бензофуранил,

бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, нафто[2,3-*b*]тиенил, феноксатиинил, индолил, изоиндолил, 1*H*-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил,  $\beta$ -карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и тому подобное.

[0097] В данном описании примеры «неароматической гетероциклической группы» (включая «3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу») включают 3-14-членную (или 4-10-членную) неароматическую гетероциклическую группу, содержащую, в качестве кольцевого атома, кроме атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

[0098] Примеры «неароматической гетероциклической группы» включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы, такие как азиридинил, оксиранил, тииранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизооксазолил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил и т.п.; и 9-14-членные конденсированные полициклические (например, би- или трициклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензотиазолил, дигидронафто[2,3-*b*]тиенил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, 4*H*-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридинил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил, гексагидрофеноксазинил, тетрагидрофталазинил, тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил, тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро- $\beta$ -карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил, тетрагидротиоксантил, октагидроизохинолил и т.п.

[0099] В данном описании примеры «7-10-членной мостиковой гетероциклической группы» включают хинуклидинил и 7-азабицикло[2,2,1]гептанил.

[00100] В данном описании примеры «азотсодержащей гетероциклической группы» включают «гетероциклическую группу», содержащую по меньшей мере один атом азота в качестве кольцевого атома.

[00101] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной

гетероциклической группы» включают гетероциклическую группу, необязательно имеющую заместитель(-и), выбранный из вышеупомянутой замещающей группы А.

[00102] Число заместителей в «необязательно замещенной гетероциклической группе» равно, например, от 1 до 3. Когда число заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[00103] В данном описании примеры «ацильной группы» включает формильную группу, карбоксигруппу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфиногруппу, сульфогруппу, сульфоамойльную группу и фосфогруппу, каждая из которых необязательно имеет «1 или 2 заместителя, выбранные из C<sub>1-6</sub> алкильной группы, C<sub>2-6</sub> алкенильной группы, C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы, C<sub>3-10</sub> циклоалкенильной группы, C<sub>6-14</sub> арильной группы, C<sub>7-16</sub> аралкильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и 3-14-членной неароматической гетероциклической группы, каждый из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из атома галогена, необязательно галогенированной C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы, гидроксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы и карбамоильной группы».

[00104] Примеры «ацильной группы» (также называемой «Ас») также включают углеводород-сульфонильную группу, гетероциклизсульфонильную группу, углеводород-сульфинильную группу и гетероциклизсульфинильную группу.

[00105] В некоторых вариантах осуществления углеводород-сульфонильная группа означает связанную с углеводородной группой сульфонильную группу, гетероциклизсульфонильная группа означает связанную с гетероциклической группой сульфонильную группу, углеводород-сульфинильная группа означает связанную с углеводородной группой сульфинильную группу, гетероциклизсульфинильная группа означает связанную с гетероциклической группой сульфинильную группу.

[00106] Примеры «ацильной группы» включают формильную группу, карбоксигруппу, C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильную группу, C<sub>2-6</sub> алкенилкарбонильную группу (например, кротоноил), C<sub>3-10</sub> циклоалкилкарбонильную группу (например, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил, циклогептанкарбонил), C<sub>3-10</sub> циклоалкенилкарбонил (например, 2-циклогексенкарбонил), C<sub>6-14</sub> арилкарбонильную группу, C<sub>7-16</sub> аралкилкарбонильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклизкарбонильную группу, 3-14-членную неароматическую гетероциклизкарбонильную группу, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильную группу, C<sub>6-14</sub> арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил), C<sub>7-16</sub> аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил), карбамоильную группу, моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильную группу, моно- или ди-C<sub>2-6</sub> алкенилкарбамоил (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди-C<sub>3-10</sub> циклоалкилкарбамоил (например, циклопропилкарбамоил), моно- или ди-C<sub>6-14</sub> арилкарбамоил группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди-C<sub>7-16</sub> аралкилкарбамоил, 5-14-членную ароматическую гетероциклизкарбамоил группу (например, пиридилкарбамоил), тиокарбамоильную группу, моно- или ди-C<sub>1-6</sub>

алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенилтиокарбамоил (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилтиокарбамоил (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилтиокарбамоил (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилтиокарбамоил (например, бензилтиокарбамоил, фенетилтиокарбамоил), 5-14-членный ароматический гетероциклтиокарбамоил (например, пиридилтиокарбамоил), сульфиногруппу,  $C_{1-6}$  алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил, этилсульфинил), сульфогруппу,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу,  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу, фосфогруппу и моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилфосфогруппу (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно, диизопропилфосфоно, дибутилфосфоно).

[00107] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной аминокруппы» включают аминокруппу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранные из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы и  $C_{6-14}$  арилсульфонильной группы, каждый из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

[00108] Примеры необязательно замещенной аминокруппы включают аминокруппу, моно- или ди-(необязательно галогенированный  $C_{1-6}$  алкил)аминокруппу (например, метиламино, трифторметиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино, дибутиламино), моно- или ди- $C_{2-6}$  алкениламиногруппу (например, диаллиламино), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкиламиногруппу (например, циклопропиламино, циклогексиламино), моно- или ди- $C_{6-14}$  ариламиногруппу (например, фениламино), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкиламиногруппу (например, бензиламино, дибензиламино), моно- или ди-(необязательно галогенированный  $C_{1-6}$  алкил)карбониламиногруппа (например, ацетиламино, пропиониламино), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбониламиногруппу (например, бензоиламино), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбониламиногруппу (например, бензилкарбониламино), моно- или ди-5-14-членную ароматическую гетероциклкарбониламиногруппу (например, никотиноиламино, изоникотиноиламино), моно- или ди-3-14-членную неароматическую гетероциклкарбониламиногруппу (например, пиперидинилкарбониламино), моно- или ди- $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппу (например, трет-бутоксикарбониламино), 5-14-членную ароматическую гетероциклиламиногруппу (например, пиридиламино), карбамоиламиногруппу, (моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоил)аминокруппу (например, метилкарбамоиламино), (моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоил)аминокруппу (например, бензилкарбамоиламино),  $C_{1-6}$

алкилсульфониламиногруппу (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),  $C_{6-14}$  арилсульфониламиногруппу (например, фенилсульфониламино),  $(C_{1-6}$  алкил) $(C_{1-6}$  алкилкарбонил)аминогруппу (например, N-ацетил-N-метиламино) и  $(C_{1-6}$  алкил) $(C_{6-14}$  арилкарбонил)аминогруппу (например, N-бензоил-N-метиламино).

[00109] В данном описании примеры «необязательно замещенной карбамоильной группы» включают карбамоильную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранные из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкил-карбонильной группы,  $C_{6-14}$  арил-карбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкил-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкокси-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкил-карбамоильной группы и моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкил-карбамоильной группы, каждый из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

[00110] Примеры необязательно замещенной карбамоильной группы включают карбамоильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоил, моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенилкарбамоил (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил, циклогексилкарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоил (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоил, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбамоил (например, ацетилкарбамоил, пропионилкарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбонилкарбамоил (например, бензоилкарбамоил) и 5-14-членный ароматический гетероциклилкарбамоил (например, пиридилкарбамоил).

[00111] В данном описании примеры «необязательно замещенной тиокарбамоильной группы» включают тиокарбамоильную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранные из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкил-карбонильной группы,  $C_{6-14}$  арил-карбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкил-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкокси-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкил-карбамоильной группы и моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкил-карбамоильной группы, каждый из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

[00112] Примеры необязательно замещенной тиокарбамоильной группы включают тиокарбамоильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилтиокарбамоил (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил, диметилтиокарбамоил, диэтилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоильную), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилтиокарбамоил

(например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилтиокарбамоил (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенетилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбонилтиокарбамоил (например, ацетилтиокарбамоил, пропионилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбонилтиокарбамоил (например, бензоилтиокарбамоил) и 5-14-членный ароматический гетероциклтиокарбамоил (например, пиридилтиокарбамоил).

[00113] В данном описании примеры «необязательно замещенной сульфамойльной группы» включают сульфамойльную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранные из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арил-карбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкил-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкокси-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкил-карбамоильной группы и моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкил-карбамоильной группы, каждый из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

[00114] Примеры необязательно замещенной сульфамойльной группы включают сульфамойльную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилсульфамойл (например, метилсульфамойл, этилсульфамойл, диметилсульфамойл, диэтилсульфамойл, N-этил-N-метилсульфамойл), моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенилсульфамойльную группу (например, диаллилсульфамойльную), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилсульфамойл (например, циклопропилсульфамойл, циклогексилсульфамойл), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилсульфамойл (например, фенилсульфамойл), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилсульфамойл (например, бензилсульфамойл, фенетилсульфамойл), моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбонилсульфамойл (например, ацетилсульфамойл, пропионилсульфамойл), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбонилсульфамойл (например, бензоилсульфамойл) и 5-14-членный ароматический гетероциклсульфамойл (например, пиридилсульфамойл).

[00115] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной гидроксильной группы» включают гидроксильную группу, необязательно имеющую «заместитель, выбранный из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арил-карбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкил-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкокси-карбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкил-карбамоильной группы и моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкил-карбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы и  $C_{6-14}$  арилсульфонильной группы, каждый из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы

А».

[00116] Примеры необязательно замещенной гидроксильной группы включают гидроксильную группу,  $C_{1-6}$  алкоксигруппу,  $C_{2-6}$  алкенилоксигруппу (например, аллилокси, 2-бутенилокси, 2-пентенилокси, 3-гексенилокси),  $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппу (например, циклогексилокси),  $C_{6-14}$  арилоксигруппу (например, фенокси, нафтилокси),  $C_{7-16}$  аралкилоксигруппу (например, бензилокси, фенетилокси),  $C_{1-6}$  алкилкарбонилоксигруппу (например, ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси, пивалоилокси),  $C_{6-14}$  арилкарбонилоксигруппу (например, бензоилокси),  $C_{7-16}$  аралкилкарбонилоксигруппу (например, бензилкарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, никотиноилокси), 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, пиперидинилкарбонилокси),  $C_{1-6}$  алкоксикарбонилоксигруппу (например, трет-бутоксикарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу (например, пиридилокси), карбамоилоксигруппу,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоилоксигруппу (например, метилкарбамоилокси),  $C_{7-16}$  аралкилкарбамоилоксигруппу (например, бензилкарбамоилокси),  $C_{1-6}$  алкилсульфонилоксигруппу (например, метилсульфонилокси, этилсульфонилокси) и  $C_{6-14}$  арилсульфонилоксигруппу (например, фенолсульфонилокси).

[00117] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной сульфанильной группы» включают сульфанильную группу, необязательно имеющую «заместитель, выбранный из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы и 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, каждый из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А» и галогенированной сульфанильной группы.

[00118] Примеры необязательно замещенной сульфанильной группы включают сульфанильную (-SH) группу,  $C_{1-6}$  алкилтиогруппу,  $C_{2-6}$  алкенилтиогруппу (например, аллилтио, 2-бутенилтио, 2-пентенилтио, 3-гексенилтио),  $C_{3-10}$  циклоалкилтиогруппу (например, циклогексилтио),  $C_{6-14}$  арилтиогруппу (например, фенилтио, нафтилтио),  $C_{7-16}$  аралкилтиогруппу (например, бензилтио, фенэтилтио),  $C_{1-6}$  алкилкарбонилтиогруппу (например, ацетилтио, пропионилтио, бутирилтио, изобутирилтио, пивалоилтио),  $C_{6-14}$  арилкарбонилтиогруппу (например, бензоилтио), 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиогруппу (например, пиридилтио) и галогенированную тиогруппу (например, пентафтортио).

[00119] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной силильной группы» включают силильную группу, необязательно имеющую «от 1 до 3 заместителей, выбранных из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы и  $C_{7-16}$  аралкильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

[00120] Примеры необязательно замещенной силильной группы включают три- $C_{1-6}$

алкилсилильную группу (например, триметилсилил, трет-бутил(диметил)силил).

[00121] Для описания аминокислотных остатков можно привести следующие примеры: Asp=D=аспарагиновая кислота; Ala=A=аланин; Arg=R=аргинин; Asn=N=аспарагин; Cys=C=цистеин; Gly=G=глицин; Glu=E=глутаминовая кислота; Gln=Q=глутамин; His=H=гистидин; Ile=I=изолейцин; Leu=L=лейцин; Lys=K=лизин; Met=M=метионин; Phe=F=фенилаланин; Pro=P=пролин; Ser=S=серин; Thr=T=треонин; Trp=W=триптофан; Tyr=Y=тирозин; и Val=V=валин.

[00122] Также для удобства и легко известны специалистам в данной области техники, следующие сокращения или символы используются для обозначения фрагментов, реагентов и т.п., используемых в данном изобретении:

[00123] Aib представляет собой альфа-аминоизомасляную кислоту;

[00124] моно-гало Phe - моногалогенфенилаланин;

[00125] бис-гало Phe - бис-галофенилаланин;

[00126] моно-гало Tyr - моногалогентирозин;

[00127] бис-гало Tyr - бис-галотирозин;

[00128] (D)-Tyr - D-тирозин;

[00129] (D)-Ala - D-аланин

[00130] DesNH<sub>2</sub>-Tyr - дезаминотирозин;

[00131] (D)-Phe - D-фенилаланин;

[00132] DesNH<sub>2</sub>-Phe - дезаминофенилаланин;

[00133] (D)-Trp - D-триптофан;

[00134] (D)<sub>3</sub>Pya - D-3-пиридилаланин;

[00135] 2-Cl-(D)Phe - D-2-хлорфенилаланин;

[00136] 3-Cl-(D)Phe - D-3-хлорфенилаланин;

[00137] 4-Cl-(D)Phe - D-4-хлорфенилаланин;

[00138] 2-F-(D)Phe - D-2-фторфенилаланин;

[00139] 3-F(D)Phe - D-3-фторфенилаланин;

[00140] 3,5-DiF-(D)Phe - D-3,5-дифторфенилаланин;

[00141] 3,4,5-TriF-(D)Phe - D-3,4,5-трифторфенилаланин;

[00142] D-Iva - D-изовалин

[00143] SSA - сукцинимидилсукцинамид;

[00144] PEG - полиэтиленгликоль;

[00145] PEG<sub>m</sub> - (метокси)полиэтиленгликоль;

[00146] PEG<sub>m</sub>(12000) - (метокси)полиэтиленгликоль с молекулярной массой около 12 кДа;

[00147] PEG<sub>m</sub>(20000) - (метокси)полиэтиленгликоль с молекулярной массой около 20 кДа;

[00148] PEG<sub>m</sub>(30000) - (метокси)полиэтиленгликоль с молекулярной массой около 30 кДа;

[00149] Fmoc - 9-флуоренилметилоксикарбонил;

- [00150] DMF - диметилформаид;
- [00151] DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;
- [00152] TFA - трифторуксусная кислота;
- [00153] НОВТ - N-гидроксibenзотриазол;
- [00154] BOP - бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфоний-гексафторфосфат;
- [00155] HBTU - 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийгексафторфосфат;
- [00156] NMP - N-метилпирролидон;
- [00157] FAB-MS - масс-спектрометрия на основе бомбардировки быстрыми атомами;
- [00158] ES-MS - масс-спектрометрия с электрораспылением.
- [00159] Abu:  $\alpha$ -аминомасляная кислота;
- [00160] Acc: 1-амино-1-цикло(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)алкилкарбоновая кислота;
- [00161] A3c: 1-амино-1-циклопропанкарбоновая кислота;
- [00162] A4c: 1-амино-1-циклобутанкарбоновая кислота;
- [00163] A5c: 1-амино-1-циклопентанкарбоновая кислота;
- [00164] A6c: 1-амино-1-циклогексанкарбоновая кислота;
- [00165] Act: 4-амино-4-карбокситетрагидропиран;
- [00166] Ado: 12-аминододекановая кислота;
- [00167] Aib: альфа-аминоизомасляная кислота;
- [00168] Aic: 2-аминоиндан-2-карбоновая кислота;
- [00169]  $\beta$ -Ala: бета-аланин;
- [00170] Amp: 4-амино-фенилаланин;
- [00171] Arc: 4-амино-4-карбоксихиперидин;
- [00172] hArg: гомоаргинин;
- [00173] Aun: 11-аминоундекановая кислота;
- [00174] Ava: 5-аминовалериановая кислота;
- [00175] Cha:  $\beta$ -циклогексилаланин;
- [00176] Dhп: 3,4-дегидропролин;
- [00177] Dmt: 5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота;
- [00178] Gaba:  $\gamma$ -аминомасляная кислота;
- [00179] 4Hppa: 3-(4-гидроксифенил)пропионовая кислота;
- [00180] Hур: -гидроксипролин
- [00181] 3Hур: 3-гидроксипролин;
- [00182] 4Hур: 4-гидроксипролин;
- [00183] hPro: гомопролин;
- [00184] 4Kтp: 4-кетопролин;
- [00185] Nle: норлейцин;
- [00186] NMe-Tyr: N-метил-тирозин;

- [00187] 1Nal или 1-Nal:  $\beta$ -(1-нафтил)аланин;
- [00188] 2Nal или 2-Nal:  $\beta$ -(2-нафтил)аланин;
- [00189] Nva: норвалин;
- [00190] Orn: орнитин;
- [00191] 2Pal или 2-Pal:  $\beta$ -(2-пиридинил)аланин;
- [00192] 3Pal или 3-Pal:  $\beta$ -(3-пиридинил)аланин;
- [00193] 4Pal или 4-Pal:  $\beta$ -(4-пиридинил)аланин;
- [00194] Pen: пеницилламин;
- [00195] (3,4,5F)Phe: 3,4,5-трифторфенилаланин;
- [00196] (2,3,4,5,6)Phe: 2,3,4,5,6-пентафторфенилаланин;
- [00197] Psu: N-пропилсукцинимид;
- [00198] Iva: Изовалин;
- [00199] Sar: Саркозин;
- [00200] Taz:  $\beta$ -(4-тиазолил)аланин;
- [00201] 3Thi:  $\beta$ -(3-тиенил)аланин;
- [00202] Thz: тиопролин;
- [00203] Tic: тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота;
- [00204] Tle: трет-лейцин;
- [00205] Act: ацетонитрил;
- [00206] Voc: трет-бутилоксикарбонил;
- [00207] BSA: бычий сывороточный альбумин;
- [00208] DCM: дихлорметан;
- [00209] DTT: дитиотриитол;
- [00210] ESI: ионизация электрораспылением;
- [00211] Fmoc: 9-флуоренилметилоксикарбонил;
- [00212] HBTU: 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийгексафторфосфат;
- [00213] ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография;
- [00214] IBMX: изобутилметилксантин;
- [00215] ЖХ/МС: жидкостная хроматография/масс-спектрометрия;
- [00216] Mtt: метилтретил;
- [00217] NMP: N-метилпирролидон;
- [00218] PEG массой 5 кДа: полиэтиленгликоль, который может включать другие функциональные группы или фрагменты, такие как линкер, и который является либо линейным, либо разветвленным, как определено в данном документе ниже, со средневесовой молекулярной массой около 5000 дальтон.
- [00219] PEG массой 10 кДа: полиэтиленгликоль, который может включать другие функциональные группы или фрагменты, такие как линкер, и который является либо линейным, либо разветвленным, как определено в данном документе ниже, со средневесовой молекулярной массой около 10000 дальтон.

[00220] PEG массой 20 кДа: полиэтиленгликоль, который может включать другие функциональные группы или фрагменты, такие как линкер, и который является либо линейным, либо разветвленным, как определено в данном документе ниже, со средневесовой молекулярной массой около 20000 дальтон.

[00221] PEG массой 30 кДа: полиэтиленгликоль, который может включать другие функциональные группы или фрагменты, такие как линкер, и который является либо линейным, либо разветвленным, как определено в данном документе ниже, со средневесовой молекулярной массой около 30000 дальтон.

[00222] PEG массой 40 кДа: полиэтиленгликоль, который может включать другие функциональные группы или фрагменты, такие как линкер, и который является либо линейным, либо разветвленным, как определено в данном документе ниже, со средневесовой молекулярной массой около 40000 дальтон.

[00223] PEG массой 50 кДа: полиэтиленгликоль, который может включать другие функциональные группы или фрагменты, такие как линкер, и который является либо линейным, либо разветвленным, как определено в данном документе ниже, со средневесовой молекулярной массой около 50000 дальтон.

[00224] PEG массой 60 кДа: полиэтиленгликоль, который может включать другие функциональные группы или фрагменты, такие как линкер, и который является либо линейным, либо разветвленным, как определено в данном документе ниже, со средневесовой молекулярной массой около 60000 дальтон.

[00225] PEG доступен с различной молекулярной массой в зависимости от количества повторяющихся субъединиц этиленоксида (т.е.  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ) в молекуле. За составами mPEG обычно следует число, соответствующее их средней молекулярной массе. Например, PEG-200 имеет средневесовую молекулярную массу 200 дальтон и может иметь диапазон молекулярной массы 190-210 дальтон. Молекулярная масса водорастворимого полимера, такого как PEG, может быть выражена либо как среднечисловая молекулярная масса, либо как средневесовая молекулярная масса. Если не указано иное, все ссылки на молекулярную массу mPEG в данном документе относятся к средневесовой молекулярной массе. Оба определения молекулярной массы, среднечисловую и средневесовую, можно измерить с использованием гель-проникающей хроматографии или других методов жидкостной хроматографии. Также могут использоваться другие методы измерения значений молекулярной массы, такие как использование анализа концевых групп или измерение коллигативных свойств (например, снижение температуры замерзания, повышение точки кипения или осмотическое давление) для определения среднечисловой молекулярной массы, или использование методов светорассеяния, ультрацентрифугирования или вискозиметрии для определения средневесовой молекулярной массы.

[00226] tBu: трет-бутил

[00227] TIS: триизопропилсилан

[00228] Trt: тритил

[00229] Z: бензилоксикарбонил

[00230] Используемый в данном документе термин «фрагмент PEG» относится к полиэтиленгликолю (PEG) или его производному, например, (метокси)полиэтиленгликолю (PEG<sub>m</sub>).

[00231] Используемый в данном документе термин «пегилированный пептид» относится к пептиду, в котором по меньшей мере один аминокислотный остаток, например, Lys или Cys, конъюгирован с фрагментом PEG. Под «конъюгированным» подразумевается, что фрагмент PEG либо непосредственно связан с указанным остатком, либо связан с остатком через спейсерный фрагмент, например, сшивающий агент. Когда указанная конъюгация происходит по остатку лизина, этот остаток лизина упоминается в данном документе как «пегилированный Lys». Пептид, который конъюгирован только с одним фрагментом MPEG, называется «моно-пегилированным».

[00232] Используемые в данном документе термины «Lys-PEG» и «Lys-PEG<sub>m</sub>» относятся, соответственно, к остаткам лизина, которые были конъюгированы с PEG. «Lys(эпсилон-SSA-PEG<sub>n</sub>)» относится к остатку лизина, в котором эпсилон-аминогруппа сшита с MPEG с использованием подходящим образом функционализированного SSA.

[00233] В настоящем описании термин «природный пептид GIP человека» относится к природному пептиду GIP человека. Этот нативный пептид GIP человека (42 аминокислоты) имеет аминокислотную последовательность: YAEGTFISDYSIAMDKINQ QDFVNWLLAQKGGKNDWKHNITQ (SEQ ID NO: 1) и представляет собой функционально активную молекулу, полученную из исходного предшественника, описанного в эталонной последовательности из Национального центра биотехнологической информации (NCBI): NP\_004114.1; REFSEQ: номер доступа NM\_004123.2. Этот полноразмерный предшественник кодируется последовательностью мРНК человеческого желудочного ингибиторного полипептида (GIP), мРНК; номер доступа: NM\_004123; версия; NM\_004123.2.

[00234] «Процент (%) идентичности аминокислотных последовательностей» относительно эталонной полипептидной последовательности определяется как процентная доля аминокислотных остатков в кандидатной полипептидной последовательности, которые являются идентичными с аминокислотными остатками в эталонной полипептидной последовательности, после выравнивания последовательностей и внесения, в случае необходимости, гэпов для достижения максимальной идентичности последовательностей, но без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательностей. Выравнивание в целях определения процента идентичности аминокислотных последовательностей может быть выполнено различными способами, известными специалисту в данной области техники, например, с помощью общедоступного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине

сравниваемых последовательностей.

[00235] В данном документе термин «лечение» (и варианты, например, «лечить» или «процесс лечения») относится к клиническому вмешательству при попытке изменить естественное течение заболевания у индивида, подвергаемого лечению, и может осуществляться для профилактики или в процессе клинического проявления патологии. Желаемые эффекты лечения включают, но не ограничиваются этим, предотвращение возникновения или рецидива патологического состояния, облегчение симптомов, уменьшение любых прямых или косвенных патологических последствий патологического состояния или лечения, предотвращение рвоты, т. е. предотвращение появления симптомов, полностью или частично связанных с патологическим состоянием или побочными эффектами, которые, как известно, сопровождают конкретное лечение, снижение скорости прогрессирования, облегчение или смягчение симптомов, связанных со рвотой, таких как тошнота и/или рвота, и ремиссию или улучшение прогноза. В некоторых вариантах осуществления пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению применяются для ингибирования или задержки возникновения рвоты, т.е. тошноты или рвоты, или для замедления прогрессирования рвоты или симптомов, связанных с рвотой, или для предотвращения, задержки или ингибирования возникновения рвоты, тошноты и/или рвоты, связанных с лечением другого заболевания, которое активно лечится.

[00236] Под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее снижение на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше. В некоторых вариантах осуществления снижение или ингибирование может означать относительное снижение по сравнению с эталонным (например, эталонным уровнем биологической активности (например, количеством эпизодов тошноты и/или рвоты после введения субъекту предписанного объема химиотерапии, например, предписанной дозы химиотерапевтического агента, который, как известно, вызывает рвоту). В некоторых вариантах осуществления термин «уменьшение» или «ингибирование» может относиться к относительному уменьшению побочного эффекта (то есть тошноты и/или рвоты), связанного с лечением патологического состояния или заболевания.

[00237] Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения можно провести, например, с помощью алгоритма локальной гомологии Смита и Уотермана (Adv. Appl. Math. 2:482 (1981), который включен в данный документ посредством ссылки), с помощью алгоритма выравнивания областей гомологии Нидлмана-Вунша (J. Mol. Biol. 48:443-53 (1970), который включен в данный документ посредством ссылки), с помощью способа поиска подобия по Pearson and Lipman (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444-48 (1988), который включен в данный документ посредством ссылки), посредством компьютеризированной реализации данных алгоритмов (например, GAP, BESTFIT, FASTA, и TFASTA в Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Мэдисон, штат Висконсин) или посредством визуального осмотра. (См, как правило, Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, 4th ed., John Wiley and Sons, New York (1999)).

[00238] Один из иллюстративных примеров алгоритма, который подходит для определения процента идентичности последовательностей и сходства последовательностей, является алгоритм BLAST, который описан в Altschul et al. (*J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990), который включен в данный документ посредством ссылки). (См. также Zhang et al., *Nucleic Acid Res.* 26:3986-90 (1998); Altschul et al., *Nucleic Acid Res.* 25:3389-402 (1997), которые включены в данный документ посредством ссылки). Программное обеспечение для проведения анализов BLAST публично доступно на веб-сайте Национального центра биотехнологической информации. Данный алгоритм включает, во-первых, идентификацию пар высококачественных последовательностей (HSP) путем идентификации коротких слов длиной  $W$  в искомой последовательности, которые либо совпадают, либо удовлетворяют некоторому положительному пороговому показателю  $T$  при совмещении со словом той же длины в последовательности базы данных.  $T$  называют пороговым показателем сходства соседних слов (Altschul et al. (1990), выше). Эти начальные совпадения соседних слов действуют как образец для инициации поиска, чтобы найти более длинные HSP, содержащие их. Совпадения слов затем расширяются в обоих направлениях вдоль каждой последовательности до тех пор, пока совокупный показатель выравнивания можно увеличивать. Расширение совпадения слов в каждом направлении прекращают, когда: совокупный балл выравнивания падает на величину  $X$  от его максимального достигнутого значения; совокупный балл стремится к нулю или ниже, вследствие накопления одного или более отрицательных баллов выравнивания остатков; или в конце каждой последовательности. Параметры  $W$ ,  $T$  и  $X$  алгоритма BLAST определяют чувствительность и скорость выравнивания. В программе BLAST используется по умолчанию длина слова ( $W$ ), равная 11, матрица весов BLOSUM62 (см. Henikoff and Henikoff, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915-9 (1992), который включен в данный документ посредством ссылки) выравнивания ( $B$ ), 50, ожидание ( $E$ ), 10,  $M=5$ ,  $N=4$  сравнение обеих цепей.

[00239] В дополнение к вычислению процентной идентичности последовательностей алгоритм BLAST также выполняет статистический анализ сходства двух последовательностей (см., например, Karlin and Altschul, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-77 (1993), который включен в данный документ посредством ссылки). Одно измерение сходства, проводимое алгоритмом BLAST, заключается в определении наименьшей суммарной вероятности ( $P(N)$ ), которая указывает на вероятность при которой совпадение двух нуклеотидных или аминокислотных последовательностей будет происходить случайно. Например, аминокислотная последовательность считается аналогичной эталонной аминокислотной последовательности, если наименьшая суммарная вероятность при сравнении исследуемой аминокислоты с эталонной аминокислотой составляет менее около 0,1, чаще менее около 0,01 и наиболее типично менее около 0,001.

[00240] Варианты также могут быть синтетическими, рекомбинантными или химически модифицированными полинуклеотидами или полипептидами, выделенными или полученными с использованием способов, хорошо известных в данной области

техники. Варианты могут включать консервативные или неконсервативные замены аминокислот, как описано ниже. Полинуклеотидные замены могут приводить к аминокислотным заменам, добавлениям, делециям, слияниям и укорочениям в полипептиде, кодируемом эталонной последовательностью. Варианты также могут включать вставки, делеции или замены аминокислот, включая вставки и замены аминокислот и других молекул), которые обычно не встречаются в пептидной последовательности, являющейся основой варианта, например, но не ограничиваясь этим, вставка орнитина, которая обычно не встречается в белках человека. Термин «консервативная замена» при описании полипептида относится к изменению аминокислотного состава полипептида, которое не приводит к существенному изменению активности полипептида. Например, консервативная замена относится к замене аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком, обладающим сходными химическими свойствами. Консервативные аминокислотные замены включают замену лейцина изолейцином или валином, аспартата глутаматом или треонина серином.

[00241] «Консервативные аминокислотные замены», как упоминается в данном документе, являются результатом замены одной аминокислоты другой, имеющей сходные структурные и/или химические свойства, такой как замена лейцина изолейцином или валином, аспартата глутаматом или треонина серином. Таким образом, «консервативная замена» конкретной аминокислотной последовательности относится к замене тех аминокислот, которые не являются критическими для полипептидной активности, или к замене аминокислот другими аминокислотами, обладающими сходными свойствами (например, кислыми, основными, положительно или отрицательно заряженными, полярными или неполярными и т.д.), так что замена даже критических аминокислот не снижает активность пептида (т.е. способность пептида проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)). Таблицы консервативных замен, содержащие функционально похожие аминокислоты, хорошо известны в данной области. Например, каждая из следующих шести групп содержит аминокислоты, которые являются консервативными заменами друг для друга: 1) аланин (A), серин (C), треонин (T); 2) аспарагиновая кислота (D), глутаминовая кислота (E); 3) аспарагин (N), глутамин (Q); 4) аргинин (R), лизин (K); 5) изолейцин (I), лейцин (L), метионин (M), валин (V); и 6) фенилаланин (F), тирозин (Y), триптофан (W). (См. также Creighton, Proteins, W.H. Freeman and Company (1984), включенный в данный документ в полном объеме посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления отдельные замены, делеции или добавления, которые изменяют, добавляют или удаляют одну аминокислоту или небольшой процент аминокислот также можно считать «консервативными заменами», если изменение не снижает активность пептида. Инсерции или делеции обычно находятся в диапазоне от около 1 до 5 аминокислот. Выбор консервативных аминокислот может быть основан на расположении заменяемой аминокислоты в пептиде, например, если аминокислота находится снаружи пептида и подвергается воздействию растворителей, или внутри и не подвергается воздействию растворителей.

[00242] В альтернативных вариантах осуществления изобретения можно также выбрать консервативные замены аминокислот, подходящие для аминокислот, находящихся внутри белка или пептида, например, можно использовать подходящие консервативные замены для аминокислот, находящихся внутри белка или пептида (то есть, аминокислоты не подвергаются воздействию растворителя), например, но не ограничиваясь ими, можно использовать следующие консервативные замены: где Y заменена на F, T на A или S, I на L или V, W на Y, M на L, N на D, G на A, T на A или S, D на N, I на L или V, F на Y или L, S на A или T и A на S, G, T или V. В некоторых вариантах осуществления неконсервативные аминокислотные замены также охватываются термином варианты.

[00243] Используемый в данном документе термин «селективность» молекулы в отношении первого рецептора по отношению ко второму рецептору относится к следующему соотношению:  $EC_{50}$  молекулы на втором рецепторе, деленная на  $EC_{50}$  молекулы на первом рецепторе. Например, молекула, которая имеет  $EC_{50}$  1 нМ на первом рецепторе и  $EC_{50}$  100 нМ на втором рецепторе, обладает 100-кратной селективностью в отношении первого рецептора по сравнению со вторым рецептором.

[00244] Как понятно специалисту в данной области техники, ссылка на «около» значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые направлены на это значение или параметр как таковой или которые имеют отклонение плюс или минус от этого значения в пределах менее 10%, или менее 9%, или менее 8%, или менее 7%, или менее 6%, или менее 5%, или менее 4%, или менее 3%, или менее 2%, или менее 1%, или менее 0,1% от указанного значения. Например, описание, в котором употреблено «около X», включает описание «X».

[00245] Понятно, что аспект и варианты осуществления данного изобретения, описанные в данном документе, включают «состоящий» и/или «состоящий по существу» из аспектов и вариантов осуществления. В контексте данного документа, слова в единственном числе означают также и множественное число, если не указано иное.

#### [00246] А. ПЕПТИДЫ-АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА GIP

[00247] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предложены пептиды-агонисты рецептора GIP. Кроме того, предложены способы профилактики и/или лечения сахарного диабета (например, сахарного диабета 2 типа), ожирения, метаболического синдрома и рвоты у субъекта, нуждающегося в этом. В различных вариантах осуществления способы обеспечивают введение субъекту терапевтически эффективного количества пептида-агониста рецептора GIP один раз в день или раз в сутки (например, Q1D, которые используются в данном документе взаимозаменяемо).

[00248] Используемые в данном документе пептиды-агонисты GIPr по настоящему изобретению относятся к пептидам, которые предпочтительно связываются с рецепторами GIP по сравнению с другими рецепторами, такими как рецепторы GLP. В некоторых вариантах осуществления иллюстративным пептидом-агонистом GIPr по настоящему изобретению являются пептиды-агонисты GIPr, которые имеют коэффициент

селективности, определенный как отношение ( $EC_{50} \text{ GLP1R}/EC_{50} \text{ GIPR}$ ) более 10, или более 100, или более 1000, или более 10000 или более 100000. Иллюстративный пептид-агонист рецептора GIP представляет собой пептид-агонист GIPr, когда пептид имеет коэффициент селективности ( $EC_{50} \text{ GLP1R}/EC_{50} \text{ GIPR}$ ) более 10, или 100, или 1000, или 10000, или около 100-1000000 или более.

[00249] Используемый в данном документе «Lys(R)» является синонимом «Km» и используется взаимозаменяемо.

[00250] В некоторых вариантах осуществления предложен пептид-агонист рецептора GIP или его соль.

[00251] В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP представлен формулой (I):

$P^1$ -Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-A9-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-A28-Gln-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40- $P^2$ , или его фармацевтически приемлемая соль;

где

$P^1$  представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$ ,

$-\text{CO}-R^{A1}$ ,

$-\text{CO}-\text{OR}^{A1}$ ,

$-\text{CO}-\text{COR}^{A1}$ ,

$-\text{SO}-R^{A1}$ ,

$-\text{SO}_2-R^{A1}$ ,

$-\text{SO}_2-\text{OR}^{A1}$ ,

$-\text{CO}-\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$ ,

$-\text{SO}_2-\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$ ,

$-\text{C}(=\text{NR}^{A1})-\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$  или

отсутствует,

где каждый из  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$  и  $R^{A3}$  независимо представляет собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

$P^2$  представляет собой  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{OH}$ ;

A2: представляет собой Aib, D-Ala, Ala, Gly или Pro;

A9: представляет собой Asp или Leu;

A13: представляет собой Aib или Ala;

A14: представляет собой Leu, Aib, Lys;

A16: представляет собой Arg, Ser или Lys;

A17: представляет собой Aib, Gln, или Ile;

A18: представляет собой Ala, His или Lys;

A19: представляет собой Gln или Ala;

A20: представляет собой Aib, Gln, Lys или Ala;

- A21: представляет собой Asp, Asn или Lys;  
 A24: представляет собой Asn или Glu;  
 A26: представляет собой Leu или Lys;  
 A28: представляет собой Ala, Lys или Aib;  
 A29: представляет собой Gln, Lys, Gly или Aib;  
 A30: представляет собой Arg, Gly, Ser или Lys;  
 A31: представляет собой Gly, Pro или делецию;  
 A32: представляет собой Ser, Gly или делецию;  
 A33: представляет собой Ser, Gly или делецию;  
 A34: представляет собой Gly, Lys, Asn или делецию;  
 A35: представляет собой Ala, Asp, Ser, Lys или делецию;  
 A36: представляет собой Pro, Trp, Lys или делецию;  
 A37: представляет собой Pro, Lys, Gly или делецию;  
 A38: представляет собой Pro, His, Lys или делецию;  
 A39: представляет собой Ser, Asn, Gly, Lys или делецию; и  
 A40: представляет собой Ile, Lys или делецию.

[00252] В родственных вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP в соответствии с формулой (I) имеет аминокислотную последовательность формулы (I), где A31 представляет собой Gly и A32-A39 представляет собой делецию или A32 представляет собой Gly, а A33-A39 представляет собой делецию.

[00253] В различных вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP формулы (I) содержит пептид, в котором P<sup>2</sup> представляет собой -ОН.

[00254] В других вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP формулы (I) содержит пептид, в котором P<sup>1</sup> представляет собой метил (Me).

[00255] В различных вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP формулы (I) содержит пептид, в котором P<sup>1</sup> представляет собой метил, (Me), а P<sup>2</sup> представляет собой -ОН.

[00256] В некоторых вариантах осуществления предложен пептид-агонист рецептора GIP или его соль. Пептид-агонист рецептора GIP представлен формулой (II):

P<sup>1</sup>-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-A19-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-Ala-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P<sup>2</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

P<sup>1</sup> представляет собой группу, представленную формулой

-R<sup>A1</sup>,

-CO-R<sup>A1</sup>,

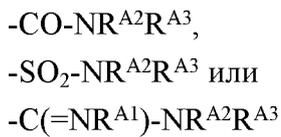
-CO-OR<sup>A1</sup>,

-CO-COR<sup>A1</sup>,

-SO-R<sup>A1</sup>,

-SO<sub>2</sub>-R<sup>A1</sup>,

-SO<sub>2</sub>-OR<sup>A1</sup>,



где каждый из  $\text{R}^{\text{A1}}$ ,  $\text{R}^{\text{A2}}$  и  $\text{R}^{\text{A3}}$  независимо представляет собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

$\text{P}^2$  представляет собой  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{OH}$ ;

A2: представляет собой Aib, Ser, Ala, D-Ala или Gly;

A13: представляет собой Aib, Tyr или Ala;

A14: представляет собой Leu или Lys(R);

A16: представляет собой Arg, Ser или Lys;

A17: представляет собой Aib, Ile, Gln или Lys(R);

A18: представляет собой Ala, His или Lys(R);

A19: представляет собой Gln или Ala;

A20: представляет собой Aib, Gln или Lys(R);

A21: представляет собой Asn, Glu, Asp или Lys(R);

A24: представляет собой Asn или Glu;

A26: представляет собой Leu или Lys(R);

A28: представляет собой Ala, Aib или Lys(R);

A29: представляет собой Gln, Aib или Lys(R);

A30: представляет собой Arg, Gly, Lys, Ser или Lys(R);

A31: представляет собой Gly, Pro или делецию;

A32: представляет собой Ser, Lys, Pro, Gly или делецию;

A33: представляет собой Ser, Lys, Gly или делецию;

A34: представляет собой Gly, Lys, Asn или делецию;

A35: представляет собой Ala, Asp, Ser, Lys или делецию;

A36: представляет собой Pro, Trp, Lys или делецию;

A37: представляет собой Pro, Lys, Gly или делецию;

A38: представляет собой Pro, His, Lys или делецию;

A39: представляет собой Ser, Asn, Lys, Gly или делецию;

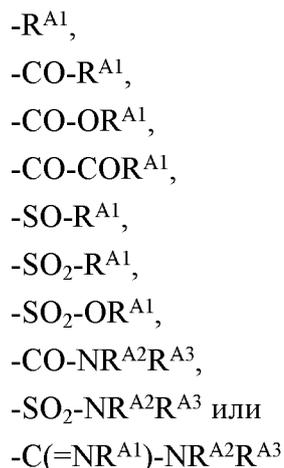
A40: представляет собой Ile, Lys(R) или делецию;

где остаток Lys(R), часть (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой линкер, и выбран из следующей группы, состоящей из gE, GGGGG, GGEEE, G2E3, G3gEgE, 2OEGgEgE, OEGgEgE, GGPAPAP, 2OEGgE, 3OEGgEgE, G4gE, G5gE, 2OEGgEgEgE, 2OEG и G5gEgE; и X представляет собой липид.

[00257] В некоторых вариантах осуществления предложен пептид-агонист рецептора GIP или его соль. Пептид-агонист рецептора GIP представлен формулой (III):

$\text{P}^1\text{-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P}^2$ , или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$P^1$  представляет собой группу, представленную формулой



где каждый из  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$  и  $R^{A3}$  независимо представляет собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

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

A2: представляет собой Aib, D-Ala, Ala, Ser, или Gly;

A13: представляет собой Aib, Tug или Ala;

A14: представляет собой Leu или Lys(R);

A16: представляет собой Arg, Ser или Lys;

A17: представляет собой Aib, Ile, Gln или Lys(R);

A18: представляет собой Ala, His или Lys(R);

A20: представляет собой Aib, Gln или Lys(R);

A21: представляет собой Asp, Asn, Glu или Lys(R);

A24: представляет собой Asn или Glu;

A26: представляет собой Leu или Lys(R);

A28: представляет собой Ala, Aib или Lys(R);

A29: представляет собой Gln, Aib, Gly или Lys(R);

A30: представляет собой Arg, Lys, Ser или Lys(R);

A31: представляет собой Gly, Pro или делецию;

A32: представляет собой Ser, Gly или делецию;

A33: представляет собой Ser, Gly или делецию;

A34: представляет собой Gly, Lys, или делецию;

A35: представляет собой Ala, Lys, Ser или делецию;

A36: представляет собой Pro, Lys или делецию;

A37: представляет собой Pro, Lys, Gly или делецию;

A38: представляет собой Pro, Lys или делецию;

A39: представляет собой Ser, Lys, Gly или делецию;

A40: представляет собой Lys(R) или делецию; и

где в остатке Lys(R) часть (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой линкер, и выбран из следующей группы, состоящей из 2OEGgEgE, OEGgEgE, 2OEGgE,

3OEGgEgE, G5gEgE, 2OEGgEgEgE, 2OEG и G5gEgE; и X представляет собой липид.

[00258] В некоторых вариантах осуществления предложен пептид-агонист рецептора GIP или его соль. Пептид-агонист рецептора GIP представлен формулой (IV):

P<sup>1</sup>-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-P<sup>2</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль;

где

P<sup>1</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, или отсутствует;

P<sup>2</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub> или -OH;

A2 представляет собой Aib, Gly или Ser;

A6 представляет собой Phe или Leu;

A7 представляет собой Ile или Thr;

A13 представляет собой Ala, Aib или Tyr;

A14 представляет собой Leu, Lys или Lys(R);

A16 представляет собой Lys, Arg или Ser;

A17 представляет собой Aib, Ile, Lys или Lys(R);

A18 представляет собой Ala, His, Lys или Lys(R);

A20 представляет собой Gln, Lys, Lys(R) или Aib;

A21 представляет собой Asp, Lys, Lys(R) или Asn;

A28 представляет собой Ala, Aib или Lys, Lys(R);

A29 представляет собой Gln, Lys, Lys(R) или Aib;

A30 представляет собой Lys, Ser, Arg, Lys(R) или Lys(Ac);

A31 представляет собой Pro, Gly или делецию;

A32 представляет собой Ser, Gly или делецию;

A33 представляет собой Ser, Gly или делецию;

A34 представляет собой Gly, Lys или делецию;

A35 представляет собой Ala, Ser, Lys или делецию;

A36 представляет собой Pro, Lys или делецию;

A37 представляет собой Pro, Lys, Gly или делецию;

A38 представляет собой Pro, Lys или делецию; и

A39 представляет собой Ser, Gly, Lys или делецию,

где в остатке Lys(R) часть (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой линкер и выбран из группы, состоящей из 1OEGgE, 2OEG, 2OEGgE, 2OEGgEgE, 2OEGgEgEgE, 3OEGgE, 3OEGgEgE, G2E3, G3gEgE, G4E2, G4gE, G4gEgE, GGGGG, G5E, G5gE, G5gEgE, gE, gEgEgE, GGEEE, GGPAPAP, OEGgEgE, и OEGgEgEgE; и X представляет собой C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub> одноосновную кислоту или C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub> двухосновную кислоту.

[00259] В некоторых вариантах осуществления A2 представляет собой Aib.

[00260] В некоторых вариантах осуществления A6 представляет собой Phe.

[00261] В некоторых вариантах осуществления A7 представляет собой Ile.

[00262] В некоторых вариантах осуществления A13 представляет собой Ala или Aib.

[00263] В некоторых вариантах осуществления A16 представляет собой Arg.

[00264] В некоторых вариантах осуществления A31 представляет собой Pro или Gly, а A32-A39 представляет собой делецию.

[00265] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) A14 представляет собой Leu или Lys(R).

[00266] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) A17 представляет собой Aib, Ile или Lys(R).

[00267] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) A17 представляет собой Aib или Lys(R).

[00268] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) A18 представляет собой Ala, His или Lys(R).

[00269] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) A20 представляет собой Gln, Lys(R) или Aib.

[00270] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) A21 представляет собой Asp, Lys(R) или Asn.

[00271] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) A28 представляет собой Ala, Aib или Lys(R).

[00272] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) A29 представляет собой Gln, Lys(R) или Aib.

[00273] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) A30 представляет собой Lys, Ser, Arg, Lys(R) или Lys(Ac).

[00274] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) A30 представляет собой Ser, Arg, Lys(R) или Lys(Ac).

[00275] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV),

A14 представляет собой Leu или Lys(R);

A17 представляет собой Aib, Ile или Lys(R);

A18 представляет собой Ala, His или Lys(R);

A20 представляет собой Gln, Lys(R) или Aib;

A21 представляет собой Asp, Lys(R) или Asn;

A28 представляет собой Ala, Aib или Lys(R);

A29 представляет собой Gln, Lys(R) или Aib; и

A30 представляет собой Lys, Ser, Arg, Lys(R) или Lys(Ac).

[00276] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV),

A2 представляет собой Aib;

A17 представляет собой Aib, Lys или Lys(R);

A20 представляет собой Aib; и

A28 представляет собой Ala или Aib,

где L выбран из группы, состоящей из 2OEG, 2OEGgE, 2OEGgEgE, G2E3, G4gE, G4gEgE, G5, G5E, G5gE, G5gEgE, gEgEgE, GGEEE, GGPAPAP, OEGgEgE, и OEGgEgEgE.

[00277] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV),

A2 представляет собой Aib;

A14 представляет собой Leu или Lys(R);

A17 представляет собой Aib или Lys(R);

A18 представляет собой Ala, His или Lys(R);

A20: представляет собой Aib;

A21 представляет собой Asp, Lys(R) или Asn;

A28 представляет собой Ala или Aib;

A29 представляет собой Gln, Lys(R) или Aib; и

A30 представляет собой Lys, Ser, Arg, Lys(R) или Lys(Ac),

где L выбран из группы, состоящей из 2OEG, 2OEGgE, 2OEGgEgE, G2E3, G4gE, G4gEgE, G5, G5E, G5gE, G5gEgE, gEgEgE, GGEEE, GGPAPAP, OEGgEgE, и OEGgEgEgE.

[00278] В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP содержит пептид, где P<sup>2</sup> представляет собой -OH. В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP содержит пептид, где P<sup>2</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>.

[00279] В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP содержит пептид, где P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкильную группу. В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP содержит пептид, где P<sup>1</sup> представляет собой метил (Me).

[00280] В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP содержит пептид, где P<sup>1</sup> представляет собой Me, а P<sup>2</sup> представляет собой -OH.

[00281] В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP содержит пептид, где L представляет собой 2OEGgEgE или GGGGG.

[00282] В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP содержит пептид, в котором X представляет собой C<sub>15</sub> двухосновную кислоту или C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

[00283] В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист GIPR или его фармацевтически приемлемая соль представлены формулой (V):

P<sup>1</sup>-Tyr-Aib-Glu-Gly-The-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-Leu-Asp-Arg-Aib-A18-Gln-Aib-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-A30-A31-A32-P<sup>2</sup>, где

P<sup>1</sup> представляет собой метил;

P<sup>2</sup> представляет собой OH или NH<sub>2</sub>;

A13 представляет собой Ala или Aib;

A18 представляет собой Ala, Lys или Lys(R);

A21 представляет собой Lys, Lys(R) или Asp;

A30 представляет собой Lys или Ser;

A31 представляет собой Gly или Pro; и

A32 представляет собой Gly или делецию;

где (R) представляет собой X-L-, L представляет собой 2OEGgEgE или GGGGG; и X представляет собой C<sub>15</sub> двухосновную кислоту или C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

[00284] В некоторых вариантах осуществления формулы (V) A18 представляет

собой Ala или Lys(R).

[00285] В некоторых вариантах осуществления формулы (V) A21 представляет собой Lys(R) или Asp.

[00286] В некоторых вариантах реализации формулы (V) пептид-агонист GIPR или его фармацевтически приемлемая соль представлены следующей формулой:

$P^1$ -Tyr-Aib-Glu-Gly-The-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-Leu-Asp-Arg-Aib-A18-Gln-Aib-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-A30-A31-A32- $P^2$ , где

$P^1$  представляет собой метил;

$P^2$  представляет собой OH или  $NH_2$ ;

A13 представляет собой Ala или Aib;

A18 представляет собой Ala или Lys(R);

A21 представляет собой Lys(R) или Asp;

A30 представляет собой Lys или Ser;

A31 представляет собой Gly или Pro; и

A32 представляет собой Gly или делецию;

где (R) представляет собой X-L-, L представляет собой 2OEGgEgE или GGGGG; и X представляет собой  $C_{15}$  двухосновную кислоту или  $C_{16}$  двухосновную кислоту.

[00287] В различных вариантах осуществления иллюстративный пептид-агонист рецептора GIP для применения в способах, композициях и лекарственных препаратах, приведенных в качестве примеров в данном документе, имеет по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%, или 100% идентичности последовательности с любым пептидом-агонистом рецептора GIP, определенного формулами (I), (II), (III), (IV) или (V).

[00288] В различных вариантах осуществления иллюстративный пептид-агонист рецептора GIP для применения в способах, композициях и лекарственных препаратах, приведенных в качестве примеров в данном документе, имеет 100% идентичность последовательности с любым пептидом-агонистом рецептора GIP, определенного формулами (I), (II), (III), (IV) или (V).

[00289] В различных вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP, определенный формулами (I), (II), (III), (IV) или (V), имеет  $P^2$ , определяемый гидроксильной группой (-OH). В различных вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP, определенный формулами (I), (II), (III), (IV) или (V), имеет  $P^2$ , определяемый аминогруппой ( $-NH_2$ ).

[00290] В различных вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP, определенный формулами (I), (II), (III), (IV) или (V), имеет  $P^1$ , определяемый  $C_{1-6}$  алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления  $P^1$  представляет собой метильную (Me) группу.

[00291] Что касается вышеупомянутых пептидов-агонистов рецептора GIP, определенных формулами (I), (II), (III), (IV) и (V), в различных вариантах осуществления

пептид-агонист рецептора GIP содержит по меньшей мере одну аминокислоту, имеющую двухвалентный заместитель, ковалентно связанный с боковой цепью аминокислоты. Например, в некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP имеет аминокислотную последовательность, имеющую боковую цепь по меньшей мере из одной аминокислоты или модифицированной аминокислоты, например, остаток Lys пептида-агониста рецептора GIP ковалентно присоединен к замещающей группе (R). В различных вариантах осуществления остаток Lys пептида-агониста рецептора GIP может быть ковалентно присоединен к заместителю (R), как показано в настоящем описании как Lys(R).

[00292] Например, селективный пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению может иметь остаток Lys, замещенный группой (R) в аминокислотном положении A14-A30, например, в аминокислотном положении: A14, или A17, A18, A20, A21, A28, A29, или A30. В различных вариантах осуществления группа (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой двухвалентный линкер. В некоторых вариантах осуществления двухвалентный линкер может включать PEG, Abu-, (Gly)(2-8)-, gGlu(1-3)-, gE, GGGGG, GGEEE, G2E3, G3gEgE, 2OEGgEgE, OEGgEgE, GGPAPAP, 2OEGgE, 3OEGgEgE, G4gE, G5gE, 2OEGgEgEgE, 2OEG и G5gEgE, от одной до десяти аминокислот, например, глициновый линкер, содержащий от двух до десяти остатков глицина, от двух до шести или от пяти до шести связанных глицинов, или комбинации вышеуказанных линкеров. В этих вариантах осуществления X представляет собой замещающую группу, например, липид. В различных вариантах осуществления X представляет липид одноосновной или двухосновной кислоты, имеющий длину атомов углерода от C<sub>14</sub> до C<sub>16</sub>, например C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub> моноглицерид или диглицерид. В различных вариантах осуществления X представляет липид одноосновной или двухосновной кислоты, имеющий длину атомов углерода от C<sub>14</sub> до C<sub>18</sub>, например C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>18</sub> моноглицерид или диглицерид. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C<sub>15</sub> двухосновную кислоту, C<sub>16</sub> двухосновную кислоту или C<sub>18</sub> двухосновную кислоту. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C<sub>15</sub> двухосновную кислоту или C<sub>16</sub> двухосновную кислоту. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

[00293] В различных вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP может включать один или два остатка Lys, замещенных заместителем X-L-. В некоторых вариантах осуществления остаток Lys замещен заместителем X-L-, где L представляет собой (PEG3)2-, Abu-, (Gly)(2-8)-, gGlu(1-3)-, или их комбинации, например, (PEG3)2-gGlu-, Abu-gGlu-, (Gly)<sub>5</sub>-gGlu-, или (Gly)<sub>6</sub>-gGlu-, GGGGG-, (PEG3)2-, PEG3)2-(Gly)5-6-, gE, GGGGG, GGEEE, G2E3, G3gEgE, 2OEGgEgE, OEGgEgE, GGPAPAP, 2OEGgE, 3OEGgEgE, G4gE, G5gE, 2OEGgEgEgE, 2OEG и G5gEgE или их комбинации.

[00294] В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP имеет один или два остатка Lys с замещенной боковой цепью. Например, селективный пептид-агонист GIPr может иметь остаток Lys, замещенный X-L-, где L представляет собой двухвалентный линкер, как обсуждается в данном документе, например, L может

представлять собой связь или двухвалентную замещающую группу, и где X представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу, например, моноглицерид или диглицерид или его соль. В некоторых вариантах осуществления двухвалентная замещающая группа включает: алкиленовую группу, карбонильную группу, оксикарбонильную группу, иминогруппу, алкилиминогруппу, сульфонильную группу, оксигруппу, сульфидную группу, сложноэфирную связь, амидную связь, карбонатную связь или их комбинации.

[00295] В различных вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP может включать один или два остатка Lys, которые могут быть заменены группой (R), определяемой как заместитель X-L-. В некоторых вариантах осуществления Lys(R) представляет собой остаток Lys, имеющий боковую цепь, замещенную X-L-. В родственных вариантах осуществления пептида-агониста рецептора GIP фрагмент X может представлять собой необязательно замещенный углеводород. В некоторых вариантах осуществления группа X в заместителе X-L- может включать C<sub>17</sub>-C<sub>22</sub> одноосновную кислоту, C<sub>17</sub>-C<sub>22</sub> двухосновную кислоту, ацетильную группу или их комбинации. Некоторые иллюстративные фрагменты X могут включать: (Teda:C14 двухосновная кислота), (Peda:C15 двухосновная кислота), (Heda:C16 двухосновная кислота).

[00296] В различных вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP формул (I)-(V), фрагмент L группы X-L- может включать двухвалентный линкер. В некоторых примерах двухвалентный линкер может включать PEG, (Gly)<sub>(2-8)</sub>-, gGlu<sub>(1-3)</sub>-, от одной до десяти аминокислот или их комбинации. В этих примерах X-L X может представлять собой замещающую группу.

[00297] В некоторых вариантах осуществления (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой (PEG3)<sub>2</sub>-, Abu-, (Gly)<sub>(2-8)</sub>-, gGlu<sub>(1-3)</sub>- или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой (PEG3)<sub>2</sub>-gGlu-, Abu-gGlu-, (Gly)<sub>5</sub>-gGlu-, (Gly)<sub>6</sub>-gGlu-, GGGGG-, GGGGGG-, (PEG3)<sub>2</sub>-, or (PEG3)<sub>2</sub>-(Gly)<sub>5-6</sub>-, GGGGG-, (PEG3)<sub>2</sub>-, PEG3)<sub>2</sub>-(Gly)<sub>5-6</sub>-, gE, GGGGG, GGEEE, G2E3, G3gEgE, 2OEGgEgE, OEGgEgE, GGPAPAP, 2OEGgE, 3OEGgEgE, G4gE, G5gE, 2OEGgEgEgE, 2OEG и G5gEgE, или их комбинацию.

[00298] В некоторых родственных вариантах осуществления L представляет собой связь или двухвалентную замещающую группу, а X представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или ее соль. Например, иллюстративный пептид-агонист рецептора GIP имеет остаток Lys(R), где (R) часть остатка Lys(R) представлена как X-L-, где X представляет собой двухвалентную замещающую группу, включающую алкиленовую группу, карбонильную группу, оксикарбонильную группу, иминогруппу, алкилиминогруппу, сульфонильную группу, оксигруппу, сульфидную группу, сложноэфирную связь, амидную связь, карбонатную связь или их комбинации

[00299] В некоторых вариантах осуществления иллюстративный Lys(R) может включать группу (R), определяемую как группа X-L-, где двухвалентный заместитель X представляет собой C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> одноосновную кислоту, C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub> двухосновную кислоту, C<sub>17</sub>-C<sub>22</sub> двухосновную кислоту или ацетильную группу. Некоторые иллюстративные фрагменты X

могут включать: (Teda:C14 двухосновная кислота), (Peda:C15 двухосновная кислота), (Heda:C16 двухосновная кислота).

[00300] В некоторых вариантах осуществления иллюстративный пептид-агонист рецептора GIP формул (I), (II), (III), (IV) или (V) может включать пептид, содержащий от одной до двух липидированных аминокислот Lys(R), расположенных в аминокислотной последовательности пептида в диапазоне остатков от A14 до A30, где остаток Lys(R) имеет замещенную боковую цепь, определяемую X-L-. В иллюстративных вариантах осуществления группа X-L- остатка Lys(R) в иллюстративном пептиде-агонисте рецептора GIP формул (I), (II), (III), (IV) или (V) может включать: -(g-Glu)<sub>2</sub>-Oda, -(g-Glu)<sub>2</sub>-Eda, -(g-Glu)<sub>2</sub>-Heda, -(PEG3)<sub>2</sub>-gGlu-Eda, -(PEG3)<sub>2</sub>-gGlu-Heda, -(PEG3)<sub>2</sub>-gGlu-Oda, -(PEG3)<sub>2</sub>-gGlu-Ida, -(PEG3)-gGlu-Eda, -(PEG3)-gGlu-Heda, -(PEG3)-gGlu-Oda, -Abu-gGlu-Oda, -(Gly)<sub>5</sub>-gGlu-Eda, -(Gly)<sub>5</sub>-gGlu-Heda, -(Gly)<sub>5</sub>-gGlu-Oda, -(Gly)<sub>5</sub>-Heda, -(Gly)<sub>5</sub>-Oda, -(Gly)<sub>5</sub>-Eda, -(PEG3)<sub>2</sub>-Heda, -(PEG3)<sub>2</sub>-Eda, -(PEG3)<sub>2</sub>-Oda, 2OEGgEgE-Teda:C14 двухосновную кислоту, OEGgEgE-Teda:C14 двухосновную кислоту, 2OEGgE-Teda:C14 двухосновную кислоту, 3OEGgEgE-Teda:C14 двухосновную кислоту, G5gEgE-Teda:C14 двухосновную кислоту, 2OEGgEgEgE-Teda:C14 двухосновную кислоту, 2OEG-Teda:C14 двухосновную кислоту, G5gEgE-Teda:C14 двухосновную кислоту, 2OEGgEgE-Peda:C15 двухосновную кислоту, OEGgEgE-Peda:C15 двухосновную кислоту, 2OEGgE-Peda:C15 двухосновную кислоту, 3OEGgEgE-Peda:C15 двухосновную кислоту, G5gEgE-Peda:C15 двухосновную кислоту, 2OEGgEgEgE-Peda:C15 двухосновную кислоту, 2OEG-Peda:C15 двухосновную кислоту, G5gEgE-Peda:C15 двухосновную кислоту, 2OEGgEgE-Heda:C16 двухосновную кислоту, OEGgEgE-Heda:C16 двухосновную кислоту, 2OEGgE-Heda:C16 двухосновную кислоту, 3OEGgEgE-Heda:C16 двухосновную кислоту, G5gEgE-Heda:C16 двухосновную кислоту, 2OEGgEgEgE-Heda:C16 двухосновную кислоту, 2OEG-Heda:C16 двухосновную кислоту, G5gEgE-Heda:C16 двухосновную кислоту, или их комбинации.

[00301] В некоторых иллюстративных примерах группа (R) может быть ковалентно связана с боковой цепью аминокислоты Lys. В некоторых примерах иллюстративная группа (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой двухвалентный линкер, содержащий PEG и/или две или более аминокислот, а X представляет собой замещающую группу или ее соль. В различных вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP формул (I)-(V) или его соль имеет один или два остатка Lys(R), расположенных в положении между A14 и A30, где (R) представляет собой замещающую группу.

[00302] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой X-L-, где L представляет собой один или комбинацию из более чем одного, выбранного из 2OEGgEgE, OEGgEgE, 2OEGgE, 3OEGgEgE, G5gEgE, 2OEGgEgEgE, 2OEG, G5gEgE, и X представляет собой C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> моноглицерид или диглицерид или ацетильную группу.

[00303] Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой линкер, выбранный из 2OEGgEgE, OEGgEgE, 2OEGgE, 3OEGgEgE, G5gEgE, 2OEGgEgEgE, 2OEG, и G5gEgE, и X представляет собой C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> линейную насыщенную дикарбоновую кислоту.

[00304] В различных вариантах осуществления в каждом из примеров пептидов-агонистов рецептора GIP формул (I)-(V) по меньшей мере одна аминокислота в диапазоне от A14 до A30, или от A14 до A21, или A14 или A21 представляет собой Lys(R), где (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой двухвалентный линкер L, где L представляет собой 2OEGgEgE, OEGgEgE, 2OEGgE, 3OEGgEgE, G5gEgE, 2OEGgEgEgE, 2OEG, или G5gEgE. В некоторых родственных вариантах осуществления (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой связь или двухвалентную замещающую группу, а X представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или ее соль. В различных вариантах осуществления, относящихся к различным примерам фрагмента L, (R) представляет собой X-L, где L обсуждается выше, и X представляет собой C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> одноосновную кислоту, C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту или ацетильную группу. Например, в некоторых вариантах осуществления X представляет собой (Teda:C14 двухосновная кислота), (Peda:C15 двухосновная кислота), (Heda:C16 двухосновная кислота). В различных вариантах осуществления иллюстративный пептид-агонист рецептора GIP формул (I)-(V) содержит пептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислоту Lys, расположенную между A14 и A30 или от A14 до A21, например, в положении аминокислоты A14 или A17, A18, A20, A21, A26, A29 или A30 пептида. Заместитель (R) остатка Lys(R) представляет собой X-L-, где L представляет собой двухвалентный линкер L, например, L представляет собой 2OEGgEgE, OEGgEgE, 2OEGgE, 3OEGgEgE, G5gEgE, 2OEGgEgEgE, 2OEG, или G5gEgE, а X представляет собой C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> одноосновную кислоту, или C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту, или ацетильную группу, например, C<sub>14</sub> одноосновную кислоту, или C<sub>14</sub> двухосновную кислоту, или C<sub>15</sub> одноосновную кислоту, или C<sub>15</sub> двухосновную кислоту, или C<sub>16</sub> одноосновную кислоту, или C<sub>16</sub> двухосновную кислоту. В различных вариантах осуществления иллюстративный пептид-агонист рецептора GIP формул (I)-(V) содержит по меньшей мере одну аминокислоту Lys, расположенную между A14 и A30, или от A14 до A21, или A14, или A21, где (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой двухвалентный линкер L, где L представляет собой 2 x  $\gamma$ Glu-2 x OEG (miniPEG), а X представляет собой C<sub>15</sub> одноосновную кислоту или C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

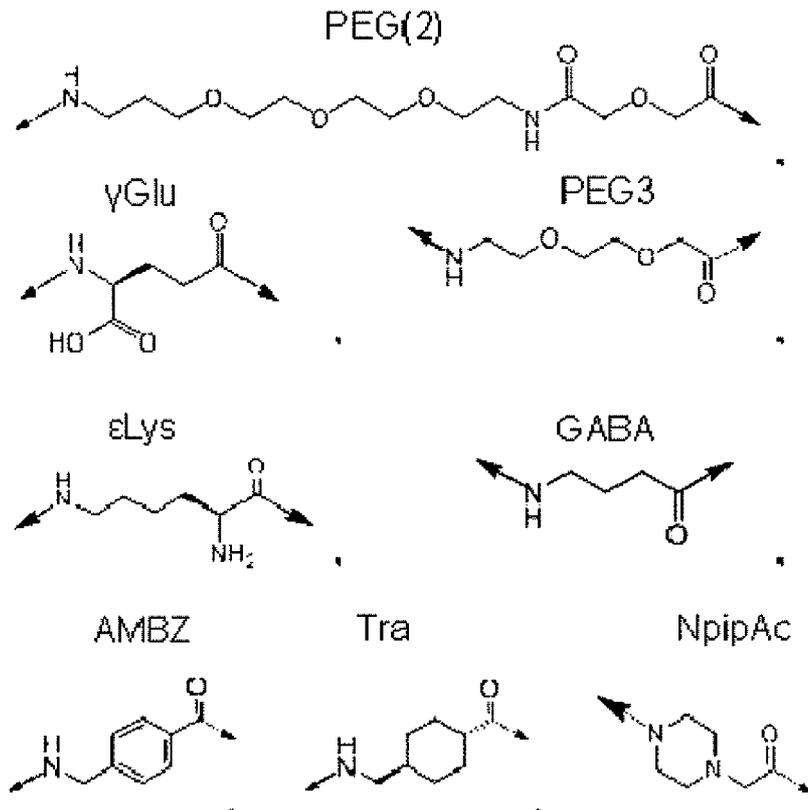
[00305] В некоторых вариантах осуществления (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой двухвалентный линкер, содержащий PEG и/или аминокислоту, или состоящий из PEG и/или одной или более аминокислот, например, линкер Gly<sub>2-10</sub>-, и X представляет собой замещающую группу. Известный линкер на основе PEG, аминокислотный линкер или их комбинации можно использовать в качестве иллюстративных примеров двухвалентного линкера при условии, что он способен связать Lys с замещающей группой. Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления R представляет собой X-L-, где L представляет собой связь или двухвалентную замещающую группу, а X представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или ее соль. Известные двухвалентные заместители могут включать, но не ограничиваются ими, алкиленовую группу, карбонильную группу, оксикарбонильную группу, иминогруппу, алкилиминогруппу, сульфонильную группу, оксигруппу, сульфидную группу,

сложноэфирную группу, амидную связь, карбонатную связь или их комбинации.

[00306] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой (PEG3)2-, Abu-, (Gly)<sub>(2-10)</sub>-, gGlu<sub>(1-3)</sub>- или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой (PEG3)2-gGlu-. В некоторых примерах L представляет собой Abu-gGlu-. В других примерах L представляет собой (Gly)<sub>5</sub>-gGlu- или (Gly)<sub>6</sub>-gGlu-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой глициновый пептид, имеющий от около двух до около десяти связанных глицинов или от около двух до около семи связанных глицинов. В некоторых примерах L представляет собой (Gly)<sub>5-6</sub>-, или (Gly)<sub>5</sub>-, GGGGG-, или GGGGG-gGlu-. В некоторых примерах L представляет собой 2OEGgEgE, OEGgEgE, 2OEGgE, 3OEGgEgE, G5gEgE, 2OEGgEgEgE, 2OEG, или G5gEgE.

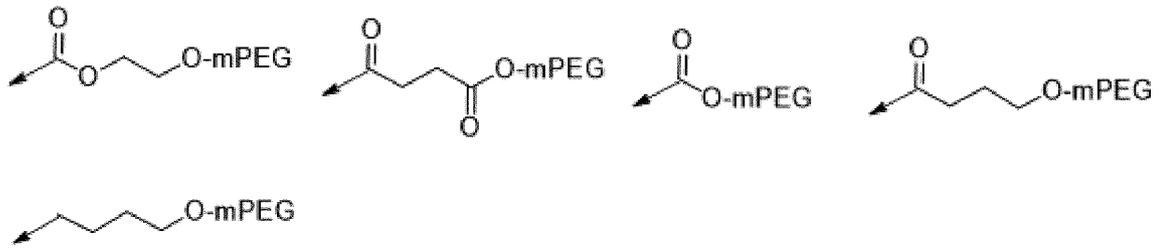
[00307] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой (PEG3)2-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой (Gly)<sub>2-10</sub>-, например, (Gly)<sub>(5-6)</sub>. В некоторых дополнительных вариантах осуществления L представляет собой комбинацию групп, таких как одна или более молекул PEG, связанных с глициновым пептидом: Gly<sub>2-10</sub>-, например, L может представлять собой (PEG3)2-(Gly)<sub>5-6</sub>-, или (PEG3)2-(Gly)<sub>5</sub>-.

[00308] В некоторых вариантах осуществления группа (R) присоединена к аминокислоте, например, остаток Lys представляет собой X-L-, где L представляет собой двухвалентный линкер, содержащий PEG и/или одну или более аминокислот, или состоящий из PEG и/или одной или более аминокислот, а X представляет собой замещающую группу. В качестве двухвалентного линкера можно использовать известный линкер на основе PEG, аминокислотный линкер или их комбинации, если они способны связывать остаток Lys с замещающей группой. Альтернативно, R представляет собой X-L-, где L представляет собой связь или двухвалентную замещающую группу, а X представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или ее соль. Известные двухвалентные заместители включают, но не ограничиваются этим, алкиленовую группу, карбонильную группу, оксикарбонильную группу, иминогруппу, алкилиминогруппу, сульфонильную группу, оксигруппу, сульфидную группу, сложноэфирную группу, амидную связь, карбонатную связь или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой один или комбинацию более чем одного, выбранного из:

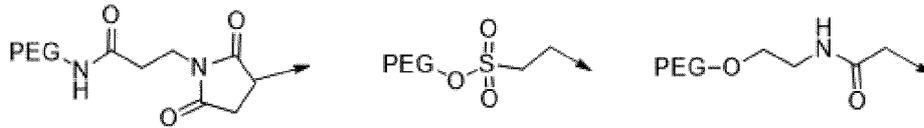


глицинового линкера, содержащего от одной или двух до девяти связанных глицина(-ов) или одинарную связь, и X представляет собой C<sub>17</sub>-C<sub>22</sub> одноосновную кислоту или двухосновную кислоту, или ацетильную группу. В некоторых вариантах осуществления линкер L может быть связан или ковалентно связан с боковой цепью по меньшей мере одной аминокислоты или модифицированной аминокислоты, например, остаток Lys пептида-агониста рецептора GIP ковалентно присоединен к замещающей группе. В одном варианте осуществления селективный пептид-агонист рецептора GIP ковалентно присоединен к группе (R), где группа (R) представляет собой гидрофильный полимер, а остаток Lys(R) расположен в аминокислотном положении в диапазоне от A14 до A30. В одном варианте осуществления селективный пептид-агонист рецептора GIP ковалентно присоединен к гидрофильному полимеру, например, гидрофильный полимер представляет собой молекулу полиэтиленгликоля (PEG) или ее вариант.

[00309] В некоторых вариантах осуществления линкер L представляет собой молекулу PEG, например, PEG3(n), PEG(2)(n), или mPEG, имеющую средневесовую молекулярную массу примерно 5-30 кДа. В некоторых вариантах осуществления L может представлять собой любую комбинацию PEG3(n), PEG(2)(n), gGlu(n), D-gGlu(n), AMBZ(n), GABA(n), G(x), NpipAc(n), Tra(n), εLys(n), где n=1-5 и x=1-10. Примеры линкеров на основе PEG можно использовать как часть группы (R) в замещенном остатке Lys, например, расположенном в одном или более из A14-A30, например, в аминокислотном положении: A14, A17, A18, A20, A21, AA26, A29, или A30, при этом линкер на основе MPEG может включать один или более из следующих дополнительных линкеров на основе MPEG:



В некоторых вариантах осуществления иллюстративные линкеры на основе mPEG, которые можно использовать для связывания заместителя X с аминокислотой Cys, могут включать молекулу mPEG, имеющую средневесовую молекулярную массу около 5-30 кДа. В некоторых вариантах осуществления иллюстративные линкеры на основе PEG для присоединения к боковой цепи Cys могут включать:



[00310] В различных примерах R представляет собой X-L-, где X-L- представляет собой Teda-GGGG-( Teda:C14 двухосновную кислоту), Teda-GGGGG-, Teda-GGGGGG-, Peda-GGGG-( Peda:C15 двухосновную кислоту), Peda-GGGGG-, Peda-GGGGGG-, Heda-GGGG-(Heda:C16 двухосновную кислоту), Heda-GGGGG-, Heda-GGGGGG-, Heda-GGGGGGGG-.

[00311] Альтернативно, группа (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой глициновый линкер, содержащий пять или шесть связанных глицинов, а X представляет собой линейную насыщенную C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> дикарбоновую кислоту.

[00312] Альтернативно группа (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой связь или двухвалентную замещающую группу, а X представляет собой C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> жирную кислоту, или C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> ацилированную жирную кислоту, или C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> дикарбоновую кислоту, или их соль. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой пальмитиновую жирную кислоту, используемую для добавления пальмитоильной группы к боковой эpsilon-аминогруппе Lys, например, Lys находится в пептиде-агонисте рецептора GIP.

[00313] В других вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP имеет один или два модифицированных остатка лизина, то есть Lys(R), где группа (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой глициновый линкер, содержащий три, четыре, пять или шесть связанных глицинов, а X представляет собой линейную насыщенную C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> дикарбоновую кислоту. В одном варианте осуществления ацильная группа представляет собой ацильную группу C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> жирной кислоты, например, ацильную группу пальмитиновой или миристиновой кислоты.

[00314] В одном варианте осуществления пептид-агонист рецептора GIP ковалентно присоединен к группе (R), где группа (R) представляет собой гидрофильный полимер в любом положении аминокислоты в диапазоне от A14 до A30. В одном варианте осуществления пептид-агонист рецептора GIP ковалентно присоединен к гидрофильному

полимеру в положении аминокислоты, A14, A17, A18, A20, A21, A26, A29 или A30, или их комбинациях, например, в положениях A14-A30. или от A14 до A21. Например, гидрофильный полимер может быть присоединен к боковой цепи остатка Lys пептида-агониста рецептора GIP. В одном варианте осуществления гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль (mPEG). Полимер mPEG также может быть дополнительно конъюгирован с глициновым линкером, т.е. (Gly)<sub>(2-8)</sub>-, или с одним или более остатками gGlu-, например, gGlu<sub>(1-3)</sub>-. В некоторых примерах mPEG имеет средневесовую молекулярную массу от около 1000 дальтон до около 60000 дальтон, например, от около 5000 дальтон до около 40000 дальтон, или около 1000 дальтон, или 5000 дальтон, или 10000 дальтон, или 12000 дальтон, или от 14000 дальтон до около 20000 дальтон.

[00315] В некоторых вариантах осуществления способы конъюгирования полимера полиэтиленгликоля (mPEG) с реакционноспособной аминогруппой или сульфгидрильной группой хорошо известны в данной области техники. Например, mPEG можно конъюгировать с боковой аминогруппой лизина с использованием реакционноспособного к амину пегилированного сшивающего агента. Бис(сукцинимидил)пента(этиленгликоль)спейсерную группу можно использовать в качестве гомобифункционального аминокислотного сшивающего агента, который содержит сложные эфиры N-гидроксисукцинимиды (NHS) на обоих концах спейсерной группы mPEG. Реакционноспособный к амину сшивающий агент, который содержит спейсерную группу PEG. Соединение mPEG, активированное бис-сукцинимидным эфиром, может быть использовано для сшивки между первичными аминами (-NH<sub>2</sub>) в пептидах-агонистах рецептора GIP по настоящему изобретению. Группы сложного эфира N-гидроксисукцинимиды (NHS) на обоих концах спейсера mPEG специфически и эффективно реагируют с лизином и N-концевыми аминогруппами при pH 7-9 с образованием стабильных амидных связей. Другие гомобифункциональные, реакционноспособные к сульфгидрилу сшивающие агенты, которые содержат малеимидную группу на любом конце спейсера PEG, могут быть использованы для связывания PEG с аминокислотой Cys пептида-агониста рецептора GIP. Гетерофункциональные сшивающие спейсерные группы также можно использовать, когда в качестве линкерных групп используются две разные реакционноспособные группы, например, аминогруппа и сульфгидрильная группа. Реакционноспособный к сульфгидрилу сшивающий агент, который содержит спейсерную группу PEG, может быть использован для связывания полимера PEG с пептидом-агонистом рецептора GIP. В некоторых вариантах осуществления соединение PEG, активированное бисмалеимидом, можно использовать для сшивки между сульфгидрильными (-SH) группами в белках и других тиоловых молекул. Малеимидные группы на обоих концах спейсера PEG могут специфически и эффективно реагировать с восстановленными сульфгидрилами при pH 6,5-7,5 с образованием стабильных тиоэфирных связей. В других вариантах осуществления прямое связывание молекулы PEG с пептидом-агонистом рецептора GIP может быть осуществлено с использованием известных в данной области техники способов. Например,

хорошо известная методика, посредством которой пептид может быть ковалентно модифицирован группами PEG, требует соединения PEG, которые содержат реакционноспособную или нацеливаемую функциональную группу на одном конце. Самый простой метод пегилирования пептидов, богатых поверхностными первичными аминами, заключается в использовании соединения PEG, которое содержит сложноэфирную группу NHS на одном конце, например, сложного эфира метил-(PEG) n-NHS. Аналогичным образом, метил-(PEG)n-малеимид (где n может составлять от 20 до 300) можно использовать для связывания молекулы PEG с пептидом, содержащим Cys, по настоящему изобретению. Известные в данной области техники способы конъюгации полимеров полиэтиленгликоля различной длины в диапазоне от 1000 до 20000 дальтон и более представлены в 1. Hermanson, G.T. (2013). 3rd Edition. Bioconjugate Techniques, Academic Press, Veronese, F. and Harris, J.M. Eds. (2002). Peptide and protein PEGylation. Advanced Drug Delivery Review 54(4), 453-609, Zalipsky, S., et al., "Use of Functionalized Poly(Ethylene Glycols) for Modification of Polypeptides" in Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications, J. M. Harris, Plenus Press, New York (1992), и в Zalipsky (1995) Advanced Drug Reviews 16:157-182, информация из всех этих публикаций включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00316] В различных вариантах осуществления описанный в данном документе пептид-агонист рецептора GIP с липидированными остатками Lys(R), расположенными между аминокислотами A14 и A30, например, в аминокислотных положениях A14, A17, A18, A20, A21, A28, A29 или A30, обеспечивают пептиды-агонисты GIPR с увеличенным периодом полувыведения  $T_{1/2}$ , %, остающийся после 48 часов в сыворотке, и растворимостью в различных средах по сравнению с пептидами-агонистами GIPR, известными в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления положение липидированного остатка лизина, последовательность пептида GIPR и длина липида, используемого в заместителе (R) остатка Lys, играют роль в улучшении периода полувыведения и растворимости пептида GIPR, что позволяет дозировать пептиды-агонисты GIPR терапевтически эффективным способом субъекту, нуждающемуся в противорвотном средстве, один раз в день (1 раз/день), например, один раз в 24 часа. Увеличенный период полувыведения  $T_{1/2}$ , %, остающийся в сыворотке через 48 часов, и растворимость в различных средах проиллюстрированы в разделе «Примеры» настоящего описания.

[00317] В различных вариантах осуществления пептиды-агонисты рецептора GIP, описанные в данном документе, которые подходят для дозирования раз в день или один раз в день для лечения рвоты, включая тошноту и/или рвоту, имеют период полувыведения  $T_{1/2}$  в сыворотке человека при внутривенном введении у человека в диапазоне от 4 до 10 часов или, например, в диапазоне от 4 до 6 часов. В различных вариантах осуществления пептиды-агонисты рецептора GIP, описанные в данном документе, которые подходят для дозирования 1 раз/день или один раз в день для лечения рвоты, включая тошноту и/или рвоту, имеют растворимость более 10 мг/мл или более 15 мг/мл, или более 20 мг/мл, или

более 30 мг/мл, или более 40 мг/мл, или более 50 мг/мл, или более 60 мг/мл, или более 75 мг/мл, или более 100 мг/мл, или более 125 мг/мл (например, при тестировании на растворение с использованием фосфатного буфера при pH 7,4, проводимом при 37°C); и период полувыведения T<sub>1/2</sub> из сыворотки крови человека при внутривенном введении составляет от 5 до 20 часов, или, например, от 8 до 16 часов или от 10 до 15 часов. В различных вариантах осуществления пептиды-агонисты рецептора GIP, описанные в данном документе, которые подходят для дозирования раз в день или один раз в день для лечения рвоты, включая тошноту и/или рвоту, у млекопитающего, например, человека, имеют растворимость 15 мг/мл или больше; и период полувыведения T<sub>1/2</sub> при внутривенном введении у человека составляет от 8 до 16 часов или, например, от 10 до 15 часов. В различных вариантах осуществления пептиды-агонисты GIPR по настоящему изобретению имеют период полувыведения T<sub>1/2</sub> у людей в диапазоне от 10 до 16 часов, как определено с помощью способов, описанных в приведенных ниже примерах, и растворимость более 25 мг/мл, например, более 30 мг/мл, или более 40 мг/мл, или более 45 мг/мл, или более 50 мг/мл или выше.

[00318] В различных вариантах осуществления пептиды-агонисты рецептора GIP, описанные в данном документе, которые подходят для дозирования раз в день или один раз в день для лечения рвоты, включая тошноту и/или рвоту, у млекопитающего, например у человека, имеют растворимость 15-100 мг/мл или выше; и период полувыведения T<sub>1/2</sub> при внутривенном введении человека в диапазоне от 10 до 16 часов, как определено с помощью методов, приведенных в примерах ниже, и длину аминокислотной последовательности 30-31 или 39 аминокислот, замещенный остаток лизина (Lys(R)), расположенный в аминокислотном положении 14 или 21, липид, представленный C15 двухосновной кислотой, и линкер, выбранный из 2OEGgEgE или GGGGG.

[00319] Растворимость пептидов GIPR можно определить растворением в фосфатном буфере с последующим количественным определением с использованием жидкостной хроматографии, например, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Предложен иллюстративный способ. Для определения растворимости пептидов-агонистов GIPR 3 мг пептидов взвешивают в небольшом стеклянном флаконе. Добавляют 100 мкл 200 мМ фосфатного буфера, pH 7,4, и флакон обрабатывают ультразвуком/встряхивают по мере необходимости в течение максимум 1 мин. Выполняется визуальный осмотр. Если образец полностью растворен, растворимость определяют как 30 мг/мл. При обнаружении в пробирке нерастворимого материала добавляют 100 мкл буфера и перемешивание повторяют до полного растворения. Если пептид не растворяется в 500 мкл буфера, его растворимость обозначается < 6 мг/мл. Растворимость может быть подтверждена ОФ-ВЭЖХ после фильтрации на фильтре с диаметром пор 0,2 мкм в системе Agilent 1200 с колонкой Kinetex Phenomenex® (2,6 мкм EVO C18 100 Å, колонка для ЖХ 50×3,0 мм), поддерживаемой при 40°C, элюент А 0,05% TFA в воде, В - 0,035% TFA в ацетонитриле при скорости потока 0,6 мл/мин. Градиент составлял от 20 до 70 в течение 5 минут, затем колонку промывали в течение 1 минуты при

90% В. Для контроля концентрации пептида использовали мониторинг УФ при 215 нм. Стандарты также могут быть использованы в том же хроматографическом эксперименте для получения стандартных измерений при 215 нм, из которых может быть рассчитана стандартная кривая, а концентрации растворимых пептидов могут быть экстраполированы из стандартной кривой.

[00320] В различных вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP, описанный в данном документе, например, как используемый в приготовлении лекарственного препарата, композиции или для применения в профилактике и/или лечении патологического состояния или расстройства, или в способе профилактики как описано в данном документе, представленным пептидом-агонистом рецептора GIP, имеет аминокислотную последовательность, представленную в любой из формул (I)-(V).

[00321] В различных вариантах осуществления подходящие пептиды-агонисты GIPR, имеющие соответствующую фармакокинетику и фармакодинамику, необходимые для терапевтически эффективного лечения субъекта с рвотой или проявляющего один или более симптомов рвоты, или для применения для предотвращения рвоты путем дозирования раз в день или один раз в день, например, раз в 24 часа, имеют следующую аминокислотную последовательность и липид-линкерные характеристики:

[00322] Таблица 1. Примеры пептидов-агонистов GIPR по настоящему изобретению.

Соединение №	Аминокислотная последовательность (однобуквенный остаток)	Линкер	Липид
14	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-R-NH <sub>2</sub>	2OEGgEgE	C15 двухосновная кислота
17	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-Km-Q-Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-S-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>	2OEGgEgE	C15 двухосновная кислота
25	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G-OH	2OEGgEgE	C15 двухосновная кислота
142	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-Km-D-R-Aib-A-Q-Aib-D-F-V-N-W-L-L-A-Q-R-G-OH	GGGGG	C15 двухосновная кислота
21	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-Km-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>	2OEGgEgE	C15 двухосновная кислота
48	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-Km-D-R-Aib-A-Q-Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-S-P-S-S-G-A-P-P-P-S-OH	GGGGG	C15 двухосновная кислота
20	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-R-Km-A-Q-Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-R-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>	2OEGgEgE	C15 двухосновная кислота

[00323] В различных вариантах осуществления иллюстративные пептиды-агонисты рецептора GIP, имеющие структуру, определенную любой из формул (I)-(V), представлены на Фиг. 1.

[00324] В. СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ-АГОНИСТОВ GIPR

[00325] Пептид-агонист рецептора GIP может быть синтезирован в соответствии со способом пептидного синтеза, известным в данной области техники. Способ пептидного синтеза может быть любым из, например, способа твердофазного синтеза и способа жидкофазного синтеза. То есть целевой пептид-агонист рецептора GIP может быть получен путем повторной конденсации частичного пептида или аминокислоты, способной образовывать пептид-агонист рецептора GIP, и оставшейся части (которая может состоять из двух или более аминокислот) в соответствии с желаемой последовательностью. Когда продукт, имеющий желаемую последовательность, имеет защитную группу, целевой пептид-агонист рецептора GIP может быть получен путем удаления защитной группы. Примеры способа конденсации и способа удаления защитной группы, которые должны быть известны, включают способы, описанные в нижеследующих публикациях (1)-(5).

(1) M. Bodanszky and M.A. Ondetti: Peptide synthesis, Interscience Publishers, New York (1966)

(2) Schroeder and Luebke: The Peptide, Academic Press, New York (1965)

(3) Nobuo Izumiya, et al.: Peptide Gosei-no-Kiso to Jikken (Basics and experiments of peptide synthesis), published by Maruzen Co. (1975)

(4) Haruaki Yajima and Shunpei Sakakibara: Seikagaku Jikken Koza (Biochemical Experiment) 1, Tanpakushitsu no Kagaku (Chemistry of Proteins) IV, 205 (1977)

(5) Haruaki Yajima, ed.: Zoku Iyakuhi no Kaihatsu (A sequel to Development of Pharmaceuticals), Vol. 14, peptide synthesis, published by Hirokawa Shoten.

[00326] После реакции пептид-агонист рецептора GIP может быть очищен и выделен с использованием обычных способов очистки, таких как экстракция растворителем, дистилляция, колоночная хроматография, жидкостная хроматография, перекристаллизация и т.д., в их комбинации. Когда пептид, полученный вышеуказанным способом, находится в свободной форме, его можно преобразовать в подходящую соль известным способом; и наоборот, когда пептид получают в виде соли, соль может быть преобразована в свободную форму или другую соль известным способом.

[00327] Исходное соединение также может быть солью. Примеры таких солей включают те, которые приведены в качестве примеров солей приведенных в качестве примеров селективных агонистов GIPr, упомянутых ниже.

[00328] Для конденсации защищенной аминокислоты или пептида можно использовать различные активирующие реактивы, применимые для синтеза пептида, которые включают соли трифосфония, соли тетраметилурония, карбодиимиды и т.п. Примеры соли трифосфония включают бензотриазол-1-илокситрис(пирролизино)фосфонийгексафторфосфат (PyBOP), бромтрис(пирролизино)фосфонийгексафторфосфат (PyBroP), 7-азабензотриазол-1-

илокситрис(пирролизино)фосфонийгексафторфосфат (PyAOP), примеры соли тетраметилуруния включают 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурунийгексафторфосфат (HBTU), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурунийгексафторфосфат (HATU), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурунийтетрафторборат (TBTU), 2-(5-норборнан-2,3-дикарбоксиимид)-1,1,3,3-тетраметилурунийтетрафторборат (TNTU), O-(N-сукцимидил)-1,1,3,3-тетраметилурунийтетрафторборат (TSTU), а примеры карбодиимида включают N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), N,N'-диизопропилкарбодиимид (DIPCDI), N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (EDCI·HCl) и т.п. Для конденсации с их использованием в качестве примера можно привести добавление ингибитора рацемизации [например, N-гидрокси-5-норборнан-2,3-дикарбоксиимид (HONB), 1-гидроксибензотриазол (HOBT), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt), 3,4-дигидро-3-гидрокси-4-оксо-1,2,3-бензотриазин (HOObt), этил-2-циано-2-(гидроксиимино)ацетат (Oxyma) и т.д.]. Растворитель, используемый для конденсации, может быть надлежащим образом выбран из тех, которые, как известно, пригодны для использования в реакции конденсации пептидов. Например, могут быть использованы амиды кислот, такие как безводный или содержащий воду N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон и т.п., галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид, хлороформ и т.п., спирты, такие как трифторэтанол, фенол и т.п. подобные, сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и подобные, третичные амины, такие как пиридин и подобные, простые эфиры, такие как диоксан, тетрагидрофуран и подобные, нитрилы, такие как ацетонитрил, пропониитрил и подобные, сложные эфиры, такие как метилацетат, этилацетат и т.п. например, подходящая смесь из них и т.п. Температура реакции соответствующим образом выбирается из диапазона, известного для реакций связывания пептидов, и обычно выбирается из диапазона примерно от -20°C до 90°C. Активированное производное аминокислоты обычно используется в 1,5-6-кратном избытке. В твердофазном синтезе, когда тест с использованием нингидриновой реакции демонстрирует, что конденсация недостаточна, можно провести достаточную конденсацию путем повторения реакции конденсации без удаления защитных групп. Если конденсация все еще недостаточна даже после повторения реакции, непрореагировавшие аминокислоты могут быть ацилированы уксусным ангидридом, ацетилимидазолом или т.п., чтобы можно было избежать влияния на последующие реакции.

[00329] Примеры защитных групп для аминокислот исходной аминокислоты включают бензилоксикарбонил (Z), трет-бутоксикарбонил (Boc), трет-пентилоксикарбонил, изоборниллоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-хлорбензилоксикарбонил (Cl-Z), 2-бромбензилоксикарбонил (Br-Z), адамантилоксикарбонил, трифторацетил, фталоил, формил, 2-нитрофенилсульфенил, дифенилфосфиноил, 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), тритил и т.п.

[00330] Примеры карбоксилзащитной группы для исходной аминокислоты включают арил, 2-адамантил, 4-нитробензил, 4-метоксибензил, 4-хлорбензил, фенацил и

бензилоксикарбонилгидразид, трет-бутоксикарбонилгидразид, тритилгидразид и т.п., в дополнение к вышеуказанным указанная  $C_{1-6}$  алкильная группа,  $C_{3-10}$  циклоалкильная группа,  $C_{7-14}$  арилалкильная группа.

[00331] Гидроксильная группа серина или треонина может быть защищена, например, путем эстерификации или этерификации. Примеры группы, подходящей для эстерификации, включают низшие ( $C_{2-4}$ ) алканоильные группы, такие как ацетильная группа и т.п., арильные группы, такие как бензоильная группа и тому подобное и группу, полученную из органической кислоты и тому подобное. Кроме того, примеры группы, подходящей для этерификации, включают бензил, тетрагидропиранил, трет-бутил( $Bu^t$ ), тритил (трет) и т.п.

[00332] Примеры защитной группы для фенольной гидроксильной группы тирозина включают  $Bzl$ , 2,6-дихлорбензил, 2-нитробензил,  $Br-Z$ , трет-бутил и т.п.

[00333] Примеры защитной группы для имидазола гистидина включают  $p$ -толуолсульфонил ( $Tos$ ), 4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонил ( $Mtr$ ), динитрофенил ( $DNP$ ), бензилоксиметил ( $Bom$ ), трет-бутоксиметил ( $Bum$ ),  $Woc$ ,  $Trt$ ,  $Fmoc$  и т.п.

[00334] Примеры защитной группы для гуанидиногруппы аргинина включают  $Tos$ ,  $Z$ , 4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонил ( $Mtr$ ),  $p$ -метоксибензолсульфонил ( $MBS$ ), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонил ( $Pmc$ ), мезитилен-2-сульфонил ( $Mts$ ), 2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил ( $Pbf$ ),  $Woc$ ,  $Z$ ,  $NO_2$  и т.п.

[00335] Примеры защитной группы для аминогруппы боковой цепи лизина включают  $Z$ ,  $Cl-Z$ , трифторацетил,  $Woc$ ,  $Fmoc$ ,  $Trt$ ,  $Mtr$ , 4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексиденил ( $Dde$ ) и т.п.

[00336] Примеры защитной группы для индолила триптофана включают формил ( $For$ ),  $Z$ ,  $Woc$ ,  $Mts$ ,  $Mtr$  и т.п.

[00337] Примеры защитной группы для аспарагина и глутамина включают  $Trt$ ,  $Xan$ , 4,4'-диметоксибензгидрил ( $Mbh$ ), 2,4,6-триметоксибензил ( $Tmob$ ) и т.п.

[00338] Примеры активированных карбоксильных групп в исходном материале включают соответствующий ангидрид кислоты, азид, активные сложные эфиры [сложный эфир со спиртом (например, пентахлорфенол, 2,4,5-трихлорфенол, 2,4-динитрофенол, цианометилловый спирт, паранитрофенол,  $HONB$ ,  $N$ -гидроксисукцинид, 1-гидроксибензотриазол ( $HOBT$ ), 1-гидрокси-7-азабензотриазол ( $HOAt$ )] и т.п. Примеры активированной аминогруппы в исходном материале включают соответствующий фосфор амид.

[00339] Примеры способа удаления (устранения) защитной группы включают каталитическое восстановление в потоке водорода в присутствии катализатора, такого как палладиевый катализатор или  $Pd/C$ -катализатор; кислотная обработка с использованием безводного фтористого водорода, метансульфоновой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты ( $TFA$ ), триметилсилилбромид ( $TMSBr$ ), триметилсилилтрифторметансульфоната, тетрафторборной кислоты, трис(трифтор)борной кислоты, трибромид бора или их смеси; щелочная обработка с использованием

диизопропилэтиламина, триэтиламина, пиперидина, пиперазина и т.п.; восстановление натрием в жидком аммиаке и т.п. Реакцию отщепления с помощью вышеописанной кислотной обработки обычно проводят при температуре от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $40^{\circ}\text{C}$ ; кислотную обработку эффективно проводят путем добавления катионного очистителя, такого как анизол, фенол, тиоанизол, метакрезол и паракрезол; диметилсульфид, 1,4-бутандитиол, 1,2-этандитиол, триизопропилсилан и т.п. Кроме того, путем обработки тиофенолом удаляют 2,4-динитрофенильную группу, используемую в качестве защитной группы имидазола гистидина; формильная группа, используемая в качестве защитной группы индола триптофана, удаляется путем снятия защиты кислотной обработкой в присутствии 1,2-этандитиола, 1,4-бутандитиола или т.п., а также щелочной обработкой разбавленным гидроксидом натрия, разбавленным аммиаком и т.п.

[00340] Защита функциональной группы, которая не должна участвовать в реакции исходного материала и защитной группы, отщепление защитной группы, активация функциональной группы, участвующей в реакции, и т.п. могут быть соответствующим образом выбраны из известных защитных групп и известных средств.

[00341] В способе получения амида пептида его получают путем твердофазного синтеза с использованием смолы для синтеза амида или амидируют  $\alpha$ -карбоксыльную группу карбоксиконцевой аминокислоты, а пептидную цепь удлиняют до желаемой длины цепи в сторону аминокислотной группы, после этого получают пептид, у которого удалена защитная группа только для N-концевой  $\alpha$ -аминогруппы пептидной цепи, и пептид, у которого удалена защитная группа только для C-концевой карбоксильной группы пептидной цепи, и оба пептида конденсируют в смешанном растворителе, описанном выше. Для подробностей о реакции конденсации применимо то же, что и выше. После очистки защищенного пептида, полученного путем конденсации, все защитные группы могут быть удалены описанным выше способом с получением желаемого неочищенного полипептида. Путем очистки этого неочищенного пептида с использованием различных общеизвестных способов очистки и сушки основной фракции вымораживанием можно получить желаемый амид пептида.

[00342] Когда пептид-агонист рецептора GIP присутствует в виде конфигурационного изомера, такого как энантиомер, диастереомер и т. д., конформера или т.п., они также охватываются описанием пептида-агониста рецептора GIP, и каждый из них может быть выделен с помощью средств, известных как таковых, или с помощью вышеуказанных методов разделения и очистки по необходимости. Кроме того, когда пептид-агонист рецептора GIP находится в форме рацемата, его можно разделить на S- и R-формы с помощью традиционно принятым оптического разрешения.

[00343] Когда пептид-агонист рецептора GIP включает стереоизомеры, как отдельные изомеры, так и смеси каждого изомера также охватываются значением пептида-агониста рецептора GIP. Пептид-агонист рецептора GIP может быть химически модифицирован в соответствии с известным способом и с использованием заместителя и полиэтиленгликоля. Например, химически модифицированный пептид-агонист рецептора

GIP может быть получен путем введения заместителя и/или конъюгированного связывания полиэтиленгликоля с остатком Cys, остатком Asp, остатком Glu, остатком Lys и т.п. пептида-агониста рецептора GIP. Кроме того, между аминокислотой пептида-агониста рецептора GIP и заместителем и полиэтиленгликолем может быть линкерная структура.

[00344] Пептид-агонист рецептора GIP, модифицированный заместителем и/или полиэтиленгликолем (PEG), проявляет, например, один или более эффектов, связанных с повышением биологической активности, продлением времени циркуляции в крови, устойчивостью к элиминации, снижением иммуногенности, повышением растворимости, и повышением устойчивости к метаболизму терапевтически и диагностически важного пептида.

[00345] Молекулярная масса PEG конкретно не ограничена и обычно составляет от около 1 кДа до около 1000 кДа, или от около 10 кДа до около 100 кДа, или от около 20 кДа до около 60 кДа.

[00346] Модификацию селективного агониста GIP<sub>r</sub> по настоящему изобретению путем добавления заместителя (R) можно проводить путем введения заместителя (R) на основе известных реакций окисления и восстановления.

[00347] Способ, хорошо известный в данной области техники, можно использовать в качестве способа модификации пептида-агониста рецептора GIP с помощью PEG, и, например, в дополнение к иллюстративным способам, перечисленным выше, можно использовать способы, описанные ниже.

(1) Пегилирующий реагент, содержащий активный сложный эфир (например, SUNBRIGHT MEGC-30TS (торговое название), NOF Corp.), связывается с аминогруппой пептида-агониста рецептора GIP.

(2) Пегилирующий реагент, содержащий альдегид (например, SUNBRIGHT ME-300AL (торговое название), NOF Corp.), связывается с аминогруппой пептида-агониста рецептора GIP.

(3) Двухвалентный сшивающий реагент (например, GMBS (Dojindo Laboratories), EMCS (Dojindo Laboratories), KMUS (Dojindo Laboratories), SMCC (Pierce)) связывают с аминокислотой (например, Lys и/или Cys) пептида-агониста рецептора GIP, с которым затем связывают пегилирующий реагент, содержащий тиоловую группу, (например, SUNBRIGHT ME-300-SH (торговое название), NOF Corp.).

(4) Тиоловую группу вводят в пептид-агонист рецептора GIP через агент, вводящий SH (например, остаток D-цистеина, остаток L-цистеина, реактив Траута), и эту тиоловую группу вводят в реакцию с пегилирующим реагентом, содержащим малеимидную группу, (например, SUNBRIGHT ME-300MA (торговая марка), NOF Corp.).

(5) Тиоловую группу вводят в пептид-агонист рецептора GIP через агент, вводящий SH, (например, остаток D-цистеина, остаток L-цистеина, реактив Траута), и эту тиоловую группу вводят в реакцию с пегилирующим реагентом, имеющим йодацетамидную группу, (например, SUNBRIGHT ME-300IA (торговая марка), NOF Corp.).

(6) ω-аминокарбоновую кислоту, α-аминокислоту или тому подобное вводят в

качестве линкера в N-концевую аминокислотную группу пептида-агониста рецептора GIP, и аминокислотную группу, полученную из этого линкера, вводят в реакцию с пегилирующим реагентом, имеющим активный сложный эфир, (например, SUNBRIGHT MEGC-30TS (торговое название), NOF Corp.).

(7) ω-аминокарбоновую кислоту, α-аминокислоту или тому подобное вводят в качестве линкера в N-концевую аминокислотную группу пептида-агониста рецептора GIP, и аминокислотную группу, полученную из этого линкера, вводят в реакцию с пегилирующим реагентом, имеющим альдегидную группу, (например, SUNBRIGHT ME-300AL (торговое название), NOF Corp.).

[00348] Кроме того, пептид-агонист рецептора GIP может быть сольватом (например, гидратом) или несольватом (например, негидратом).

[00349] Пептид-агонист рецептора GIP может быть помечен изотопом (например,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ ) или подобным.

[00350] Кроме того, пептид-агонист рецептора GIP может являться дейтерированным, в котором  $^1\text{H}$  превращается в  $^2\text{H(D)}$ .

[00351] В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP, меченный или замещенный изотопом, можно использовать, например, в качестве метки (метки для PET) для использования в позитронно-эмиссионной томографии (PET), и он полезен в области медицинской диагностики и т. п.

[00352] Для пептида-агониста рецептора GIP, упомянутого в данном документе, левый конец является N-концом (аминоконцом), а правый конец является C-концом (карбоксильным концом) в соответствии с обычным мечением пептидов. C-конец пептида может быть любым из амида ( $-\text{CONH}_2$ ), карбоксильной группы ( $-\text{COOH}$ ), карбоксилата ( $-\text{COO}^-$ ), алкиламида ( $-\text{CONHR}^a$ ) и сложного эфира ( $-\text{COOR}^a$ ). В некоторых вариантах осуществления C-конец представляет собой амид ( $-\text{CONH}_2$ ).

[00353] Пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению может быть в форме соли. Примеры такой соли включают соли металлов, соли аммония, соли с органическим основанием, соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой, соли с основной или кислой аминокислотой и тому подобное.

[00354] Примеры соли металла включают соли щелочных металлов, такие как соль натрия, соль калия и тому подобное; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния, соль бария и тому подобное; соль алюминия и т. п.

[00355] Примеры соли с органическим основанием включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, 2,6-лутидином, этаноламином, диэтанолламином, триэтанолламином, циклогексиламином, дициклогексиламином, N,N-дибензилэтилендиамином и тому подобное.

[00356] Примеры соли с неорганической кислотой включают соли с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и тому подобное.

[00357] Примеры соли с органической кислотой включают соли с муравьиной

кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и тому подобное.

[00358] Примеры соли с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином, орнитином и тому подобное. Примеры соли с кислой аминокислотой включают соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и тому подобное.

[00359] Среди вышеупомянутых солей фармацевтически приемлемая соль представляет интерес. Например, когда соединение имеет кислотную функциональную группу, можно использовать неорганическую соль, такую как соль щелочного металла (например, соль натрия, соль калия и т. д.), соль щелочноземельного металла (например, соль кальция, соль магния, соль бария и т. д.) и т.п., соль аммония и т.д., и когда соединение имеет основную функциональную группу можно использовать, например, соль с неорганической кислотой, такую как соляная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и т.п., или соль с органической кислотой, такую как уксусная кислота, фталевая кислота, фумаровая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и т.п.

[00360] В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP может быть синтезирован и/или использован в форме пролекарства для лечения или профилактики заболевания по настоящему изобретению, например, диабета, ожирения и/или рвоты. Пролекарство означает соединение, которое превращается в пептид-агонист рецептора GIP с реакцией, обусловленной ферментом, желудочной кислотой и т. д., в физиологических условиях в живом организме, то есть соединение, которое превращается в пептид-агонист рецептора GIP путем окисления, восстановления, гидролиза и т.д. под действием фермента; полипептид, который превращается в пептид-агонист рецептора GIP с помощью гидролиза и т.д. под действием желудочной кислоты и т.д.

[00361] Примеры пролекарства пептида-агониста рецептора GIP могут включать соединение, в котором аминокетильная группа пептида-агониста рецептора GIP ацилирована, алкилирована или фосфорилирована (например, соединение, в котором аминокетильная группа пептида-агониста рецептора GIP эйкозаноилирована, аланилирована, пентиламинокарбонилирована, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)метоксикарбонилирована, тетрагидрофуранилирована, пирролидилметилирована, пивалоилоксиметилирована или трет-бутилирована и т.п.); соединение, в котором гидроксильная группа пептида-агониста рецептора GIP ацилирована, алкилирована, фосфорилирована или борирована (например, соединение, в котором гидроксильная группа пептида-агониста рецептора GIP ацетилирована, пальмитоилирована, пропаноилирована, пивалоилирована, сукцинилирована, фумарилирована, аланилирована или диметиламинометилкарбонилирована); соединение, в котором карбоксильная группа пептида-агониста рецептора GIP эстерифицирована или амидирована (например, соединение, в

котором карбоксигруппа пептида-агониста рецептора GIP эстерифицирована C<sub>1-6</sub> алкилом, фенилэстерифицирована, карбоксиметилэтерифицирована, диметиламинометилэтерифицирована, пивалоилоксиметилэтерифицирована, этоксикарбонилоксиэтилэтерифицирована, фталидилэтерифицирована, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метилэтерифицирована, циклогексилоксикарбонилэтилэтерифицирована или метиламидирована) и т.п. Среди прочего, можно использовать соединение, в котором карбоксигруппа пептида-агониста рецептора GIP эстерифицирована C<sub>1-6</sub> алкилом, таким как метил, этил, трет-бутил или тому подобное. Эти соединения, пептиды и полипептиды могут быть получены из пептида-агониста рецептора GIP известным способом.

[00362] Пролекарство пептида-агониста рецептора GIP также может быть таким, которое превращается в пептид-агонист рецептора GIP в физиологических условиях, таких которые описаны в публикации IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

[00363] В настоящем описании пролекарство может образовывать соль. Примеры такой соли включают те, которые представлены в качестве примера соли пептида-агониста рецептора GIP.

[00364] В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению может быть синтезирован и/или использован в виде кристалла. Кристаллы, имеющие единственную кристаллическую форму или смесь множественных кристаллических форм, также охватываются примерами пептидов-агонистов рецептора GIP. Кристаллы могут быть получены путем кристаллизации пептида-агониста рецептора GIP в соответствии с известным методом кристаллизации.

[00365] Кроме того, пептид-агонист рецептора GIP может представлять собой фармацевтически приемлемый сокристалл или сокристаллическую соль. В данном документе сокристалл или сокристаллическая соль означает кристаллическую субстанцию, состоящую из двух или более конкретных субстанций, которые являются твердыми при комнатной температуре, каждое из которых имеет различные физические свойства (например, структуру, температуру плавления, теплоту плавления, гигроскопичность, растворимость, стабильность и т. д.). Сокристалл и сокристаллическая соль могут быть получены путем сокристаллизации, известной как таковой.

[00366] Кристалл пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению обладает превосходными физико-химическими свойствами (например, температурой плавления, растворимостью, стабильностью) и биологическими свойствами (например, фармакокинетике (абсорбции, распределение, метаболизм, экскреция), эффективности экспрессии) и поэтому он чрезвычайно полезен в качестве лекарственного средства.

[00367] В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP и/или его пролекарство (в дальнейшем иногда обозначаемые аббревиатурой пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению) оказывают активирующее действие на

рецептор GIP и могут обладать селективностью как агонисты рецептора GIP по сравнению с другими рецепторами, такими как GLP1R. Соединения по настоящему изобретению обладают высоким селективным активирующим действием на рецептор GIP *in vivo*.

[00368] С. СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПОСРЕДОВАННЫХ GIP ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, ЗАБОЛЕВАНИЙ И НАРУШЕНИЙ

[00369] GIP представляет собой гормон желудочно-кишечного тракта, называемый инкретином, и оказывает стимулирующее действие на секрецию инсулина поджелудочной железой. Инкретин тесно связан с метаболизмом глюкозы, поэтому соединение, обладающее активирующим действием на рецептор GIP, полезно для профилактики и лечения симптомов, связанных с аномальным метаболизмом глюкозы, включая диабет и ожирение. Кроме того, соединения по настоящему изобретению обладают селективным активирующим действием на рецепторы GIP и подавляют рвоту путем активации ГАМК-ергических нейронов в *area postrema*.

[00370] Более конкретно, пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению обладают гипогликемическим действием, противорвотным действием и т.п.

[00371] Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению обладают высокой химической стабильностью и превосходной стойкостью эффектов *in vivo*.

[00372] Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению можно использовать в качестве активатора рецептора GIP.

[00373] В настоящем изобретении активатор рецептора GIP (агонист рецептора GIP) означает агент, обладающий активирующим действием рецептора GIP. Кроме того, селективный активатор рецептора GIP (пептид-агонист рецептора GIP) конкретно означает агент, имеющий  $EC_{50}$  для рецептора GIP 1/10 или меньше, или 1/100 или меньше, или 1/1000 или меньше, или 1/10000 или меньше, чем  $EC_{50}$  для рецептора GLP-1.

[00374] Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению имеют низкую токсичность (например, острую токсичность, хроническую токсичность, генотоксичность, репродуктивную токсичность, кардиотоксичность, канцерогенность), проявляют несколько побочных эффектов и могут безопасно вводиться млекопитающим (например, человек, крупный рогатый скот, лошадь, собака, кошка, обезьяна, мышь, крыса) в качестве средства для профилактики или лечения различных заболеваний, упомянутых ниже, и т.п.

[00375] Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению могут быть использованы в качестве агента для лечения или профилактики различных заболеваний, включая диабет и ожирение, благодаря вышеупомянутому активирующему действию на рецепторы GIP. Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению можно использовать в качестве агента для профилактики или лечения, например, симптоматического ожирения, ожирения на основе простого ожирения, болезненного состояния или заболевания, связанного с ожирением, расстройства пищевого поведения, диабета (например, диабета типа 1, диабета 2 типа, гестационного диабета, диабета тучных), гиперлипидемии (например, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии,

высокого уровня холестерина ЛПНП, низкого уровня холестерина ЛПВП, постпрандиальной гиперлипемии), артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, диабетических осложнений [например, невропатии, нефропатии, ретинопатии, диабетической кардиомиопатии, катаракты, макроангиопатии, остеопении, гиперосмолярной диабетической комы, инфекционного заболевания (например, респираторных инфекций, инфекции мочевыводящих путей, желудочно-кишечной инфекции, кожных инфекций мягких тканей, инфекции нижних конечностей), диабетической гангрены, ксеростомии, гипоакузии, цереброваскулярного нарушения, нарушения периферического кровообращения], метаболического синдрома (патологических состояний, характеризующихся 3 и более, выбранными из гипертриглицеридемии (ТГ), низкого уровня холестерина ЛПВП (ХС ЛПВП), гипертензии, абдоминального ожирения и нарушенной толерантности к глюкозе), саркопении и т.п.

[00376] Примеры симптоматического ожирения включают эндокринное ожирение (например, синдром Кушинга, гипотиреоз, инсулиному, диабет II типа с ожирением, псевдогипопаратиреоз, гипогонадизм), центральный тип ожирения (например, гипоталамическое ожирение, синдром лобных долей, синдром Клейна-Левина), наследственное ожирение (например, синдром Прадера-Вилли, синдром Лоуренса-Муна-Бидля), ожирение, вызванное приемом лекарственных средств, (например, ожирение, индуцированное стероидом, фенотиразином, инсулином, сульфонилмочевинной (SU),  $\beta$ -блокаторами) и т.п.

[00377] Примеры патологического состояния или заболевания, связанного с ожирением, включают нарушения толерантности к глюкозе, диабет (например, диабет 2 типа (СД2), диабет тучных), нарушение липидного обмена (синоним вышеупомянутой гиперлипидемии), артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, гиперурикемию, жировую дистрофию печени (включая неалкогольный стеатогепатит), ишемическую болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардию), инфаркт головного мозга (тромбоз головного мозга, церебральную транзиторную ишемическую атаку), заболевания костей/суставов (остеоартрит коленного сустава, остеоартрит тазобедренного сустава, анкилозирующий спондилоартрит, люмбаго), синдром апноэ во сне/синдром Пиквика, нарушение менструального цикла (нарушенный менструальный цикл, нарушение менструации и менструального цикла, аменорея, нарушение менструального синдрома), метаболический синдром и т.п.

[00378] В 1999 году Японское диабетическое общество сообщило о новых диагностических критериях диабета.

[00379] Согласно этому отчету, диабет относится к состоянию, которое соответствует любому из уровней глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) 126 мг/дл или более, 2-часовому значению (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) 200 мг/дл или более в пероральном глюкозотолерантном тесте с 75 граммами глюкозы (ПГТТ с 75 граммами глюкозы), и случайный уровень глюкозы в крови (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) 200 мг/дл или более. Кроме того,

состояние, которое не относится к вышеупомянутому диабету и не является состоянием, демонстрирующим «уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) менее 110 мг/дл или 2-часовое значение (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) менее 140 мг/дл в пероральном глюкозотолерантном тесте с 75 граммами глюкозы (ПГТТ с 75 граммами глюкозы)» (нормальный тип) называется «пограничным типом».

[00380] Более того, Американская диабетическая ассоциация (ADA) в 1997 г. и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1998 г. сообщили о новых диагностических критериях диабета.

[00381] Согласно этим отчетам, диабет относится к состоянию, при котором уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) составляет 126 мг/дл или более, а 2-часовое значение (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) составляет 200 мг/дл или более в пероральном глюкозотолерантном тесте с 75 граммами глюкозы.

[00382] Согласно вышеупомянутым отчетам, нарушение толерантности к глюкозе относится к состоянию, при котором уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) составляет менее 126 мг/дл, а 2-часовое значение (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) составляет 140 мг/дл или более и менее 200 мг/дл в пероральном глюкозотолерантном тесте с 75 граммами глюкозы. Согласно отчету ADA, состояние, при котором уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) составляет 110 мг/дл или более и менее 126 мг/дл, называется IFG (нарушение уровня глюкозы натощак). С другой стороны, согласно отчету ВОЗ, состояние IFG (нарушение уровня глюкозы натощак), демонстрирующее 2-часовое значение (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) менее 140 мг/дл в пероральном глюкозотолерантном тесте с 75 граммами глюкозы, называется IFG (нарушенная гликемия натощак).

[00383] Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению могут также применяться в качестве агента для профилактики или лечения диабета, определяемого в соответствии с вышеупомянутыми новыми диагностическими критериями, пограничного диабета, нарушения толерантности к глюкозе, IFG (нарушение уровня глюкозы натощак) и IFG (нарушенная гликемия натощак). Более того, пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению могут предотвращать развитие диабета пограничного типа, нарушения толерантности к глюкозе, IFG (нарушение уровня глюкозы натощак) или IFG (нарушенная гликемия натощак).

[00384] Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению также применимы в качестве агента для профилактики или лечения метаболического синдрома. Частота сердечно-сосудистых заболеваний значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с пациентами с одной болезнью образа жизни. Таким образом, профилактика или лечение метаболического синдрома чрезвычайно важны для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний.

[00385] Диагностические критерии метаболического синдрома были объявлены ВОЗ в 1999 г. и NCEP в 2001 г. Согласно диагностическим критериям ВОЗ, у человека с гиперинсулинемией или нарушенной толерантностью к глюкозе в качестве обязательного условия и двумя или более из висцерального ожирения, дислипидемии (высокий уровень ТГ или низкий уровень ЛПВП) и гипертензии диагностируется метаболический синдром (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999). В соответствии с диагностическими критериями III доклада группы экспертов по лечению взрослых Национальной образовательной программы по холестерину (руководство по ишемической болезни сердца) в США, у человека, имеющего три или более из висцерального ожирения, гипертриглицеридемии, низкого уровня холестерина ЛПВП, гипертензии и нарушенной толерантности к глюкозе, диагностируется метаболический синдром (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

[00386] Более конкретно, пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению обладают противорвотным действием и могут ингибировать или уменьшать количество и тяжесть эпизодов тошноты и/или рвоты, когда они связаны с различными раздражителями, описанными в данном документе, например, когда субъект имеет синдром циклической рвоты или ему вводят химиотерапевтический препарат, например, химиотерапевтический препарат с рвотным потенциалом, например, химиотерапевтические препараты на основе платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин; иринотекан и другие ингибиторы топоизомеразы, используемые для лечения злокачественного новообразования. Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению обладают высокой химической стабильностью и превосходной стойкостью эффектов *in vivo*.

[00387] Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению можно использовать в качестве активатора рецептора GIP. В настоящем изобретении активатор рецептора GIP (агонист рецептора GIP) означает агент, обладающий активирующим действием рецептора GIP. Кроме того, селективный активатор рецептора GIP (т.е. агонист рецептора GIP, используемый в данном документе) конкретно означает агент, имеющий  $EC_{50}$  для рецептора GIP, равный 1/1000 или менее, или 1/10000 или менее, умноженный на  $EC_{50}$  для рецептора GLP-1, или, другими словами, отношение  $EC_{50} \text{ GLP1R} / EC_{50} \text{ GIPR}$  больше 10, больше 100, или больше 1000, или больше 10000, или от 100 до 1000000 или более.

[00388] Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению имеют низкую токсичность (например, острую токсичность, хроническую токсичность, генотоксичность, репродуктивную токсичность, кардиотоксичность, канцерогенность), проявляют несколько побочных эффектов и могут безопасно вводиться млекопитающим

(например, человек, крупный рогатый скот, лошадь, собака, кошка, обезьяна, мышь, крыса) в качестве средства для профилактики или лечения рвоты.

[00389] «Лечение» в контексте лечения рвоты путем введения по меньшей мере одного из пептидов-агонистов рецептора GIP, описанных в данном документе, включает как профилактическое лечение, так и лечение рвоты после того, как у субъекта наблюдается рвота. Профилактическое лечение включает введение пептида-агониста рецептора GIP до того, как у субъекта возникнет рвота, например, когда у субъекта наблюдается тошнота, а также введение пептида-агониста рецептора GIP до того, как субъект подвергнется воздействию субстанции, агента или явления, или до того, как субъект столкнется с состоянием, которое приводит или может привести к приступам рвоты. Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству пептида-агониста рецептора GIP, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. В настоящем изобретении желаемый биологический ответ представляет собой лечение и/или профилактику нарушения метаболизма глюкозы у субъекта, например, у субъекта, нуждающегося в этом, включая диабет и ожирение, или профилактику и/или лечение рвоты у субъекта, нуждающегося в этом.

[00390] Соединение по настоящему изобретению можно также использовать для вторичной профилактики или подавления прогрессирования вышеупомянутых различных заболеваний (например, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и т.п.). Кроме того, соединение по настоящему изобретению также полезно в качестве средства, подавляющего аппетит, и средства для снижения веса. Соединение по настоящему изобретению также можно использовать в сочетании с диетотерапией (например, диетотерапией при диабете) и лечебной физкультурой. Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению можно использовать для лечения или профилактики диабета и/или ожирения, патофизиологического состояния, связанного с диабетом и/или ожирением, рвоты, например, когда у субъекта наблюдается или может возникнуть эпизоды рвоты, например, тошнота и/или рвота. В различных вариантах осуществления субъект, например, млекопитающее, например, человек, нечеловекообразные приматы, человекообразные обезьяны, низшие обезьяны, лабораторные млекопитающие, например, мыши, крысы, кролики, морские свинки, хорьки, одомашненные млекопитающие, такие как млекопитающие-компаньоны, собаки, кошки и лошади, а также сельскохозяйственные млекопитающие, такие как крупный рогатый скот, свиньи, овцы и козы, исключительно в качестве примеров, но не в качестве исчерпывающего списка, можно лечить пептидом-агонистом рецептора GIP по настоящему изобретению. В каждом из этих случаев способы по настоящему изобретению предназначены для лечения или профилактики диабета, ожирения или рвоты у субъекта, нуждающегося в этом, для уменьшения или подавления диабета, ожирения или рвоты, для уменьшения или подавления симптома, связанного с диабетом, ожирением или рвотой, или для уменьшения или ингибирования патологического состояния или симптома, связанного с диабетом, ожирением или рвотой, например, тошноты и/или рвоты.

[00391] Для предотвращения или лечения рвоты эффективное количество одного или более соединений по настоящему изобретению в фармацевтической композиции вводят один раз в день нуждающемуся в этом субъекту/пациенту (в данном документе используются взаимозаменяемо). Субъекта определяют как нуждающегося в лечении пептидом-агонистом рецептора GIP по настоящему изобретению либо посредством наблюдения за рвотой у субъекта, либо посредством оценки субъектом рвоты (в случае человека-субъекта). Пациент определяется как нуждающийся в профилактической терапии путем оценки того, что пациент подвержен риску возникновения рвоты из-за другого заболевания или из-за воздействия агента, о котором известно, что он связан с рвотой, например, вирусной или бактериальной инфекции, химического агента или радиации.

[00392] Настоящие пептиды-агонисты рецептора GIP полезны при лечении острой, отсроченной или ожидаемой рвоты, включая рвоту, вызванную химиотерапией, радиацией, токсинами, вирусными или бактериальными инфекциями, беременностью, вестибулярными нарушениями (например, укачиванием, головокружением, и болезнью Меньера), хирургическим вмешательством, болью, употреблением и отменой опиоидов, мигренью и колебаниями внутричерепного давления. Применение данного изобретения полезно при лечении рвоты, вызванной радиацией, например, при лечении злокачественного новообразования или лучевой болезни, а также при лечении послеоперационной тошноты и рвоты. В частности, применение изобретения полезно при лечении рвоты, вызванной противоопухолевыми (цитотоксическими) агентами, включая те, которые обычно используются при противораковой химиотерапии, при рвоте, вызванной другими фармакологическими агентами, например, антагонистами альфа-2-адренорецепторов, такими как йохимбин, МК-912 и МК-467, а также ингибиторами фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов IV типа (PDE4), такими как RS14203, СТ-2450 и ролипрам.

[00393] Примеры химиотерапевтических средств описаны, например, D. J. Stewart в книге «Nausea and Vomiting»: Recent Research and Clinical Advances, ed. J. Kucharczyk et al., CRC Press Inc., Boca Raton, Fla., USA, 1991, на стр. 177-203, особенно стр. 188. Обычно используемые химиотерапевтические агенты включают цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, циклофосфамид, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, мехлорэтамин (азотистый иприт), стрептозоцин, циклофосфамид, кармустин (BCNU), иринотекан и другие ингибиторы топоизомеразы, ломустин (CCNU), доксорубицин (адриамицин), даунорубицин, прокарбазин, митомицин, цитарабин, этопозид, метотрексат, 5-фторурацил, винбластин, винкристин, блеомицин, паклитаксел и хлорамбуцил (R. J. Gralle et al. in Cancer Treatment Reports, 1984, 68, 163-172). Рвоту из-за других химических агентов, таких как токсины зоман или зарин, или употребление и/или синдром отмены опиоидов, т.е. морфин, героин, оксикодон и т.п. также можно предотвратить и/или лечить.

[00394] Настоящие соединения вводят пациенту в количестве, достаточном для лечения или предотвращения симптомов и/или лежащей в их основе этиологии, связанной со рвотой у пациента. В предпочтительном варианте осуществления пептиды-агонисты

рецептора GIP вводят перед введением агента, который может вызывать рвоту, такого как один или более химиотерапевтических агентов, описанных выше. Настоящие пептиды-агонисты рецептора GIP также можно вводить в комбинации с такими агентами, либо в физической комбинации, либо в комбинированной терапии путем последовательного введения соединений и агентов по настоящему изобретению (в любом порядке). Хотя настоящее изобретение применимо для любого млекопитающего, страдающего от рвоты, предпочтительным субъектом является человек.

[00395] В некоторых вариантах осуществления селективные агонисты GIPr по настоящему изобретению можно вводить для лечения рвоты, когда субъект одновременно лечится от диабета и/или ожирения. Некоторые известные противодиабетические лекарственные препараты вызывают рвоту, например, метформин (Глюкофаж, Глюмеца, другие), производные сульфонилмочевины, меглитиниды, тиазолидиндионы, ингибиторы DPP-4, ингибиторы SGLT2 и агонисты рецептора GLP-1. В некоторых вариантах осуществления способы лечения рвоты у субъекта, например, у нуждающегося в этом субъекта, могут включать введение эффективного количества пептида-агониста рецептора GIP субъекту, у которого нет сахарного диабета 2 типа, или субъекту, не принимающему лекарственный препарат для лечения сахарного диабета 2 типа, при возникновении рвоты.

[00396] Тошнота представляет собой субъективное неприятное ощущение в задней части горла и желудка, которое может привести к рвоте. Есть много слов, описывающих тошноту, в том числе, но не ограничиваясь ими: желудочное недомогание, дурноту или диспепсию. Одновременно с тошнотой могут возникать и другие симптомы, такие как повышенное слюноотделение (мокрота), головокружение, предобморочное состояние, проблемы с глотанием, изменения температуры кожи и учащенное сердцебиение. Рвота также описывается как «непроизвольное извержение содержимого желудка через рот». Когда человека рвет, мышцы живота сокращаются (сжимаются) и выталкивают содержимое желудка через рот. Человек может или не может чувствовать тошноту. Позывы на рвоту - это когда человек пытается вырвать, не выталкивая ничего из желудка. Другими словами, используемыми для описания позывов на рвоту, являются рвотные позывы или сухие позывы на рвоту. Тошнота и рвота часто возникают одновременно, но они могут быть 2 разными состояниями, которые могут быть взаимоисключающими или связанными друг с другом. Некоторые химиотерапевтические препараты чаще вызывают тошноту и рвоту, чем другие. Врачи классифицируют химиотерапевтические препараты в соответствии с их рвотным потенциалом (насколько вероятно, что препарат вызовет тошноту или рвоту) как препараты с высоким, умеренным, низким или минимальным риском.

[00397] В различных вариантах осуществления пептидные соединения-агонисты GIPR можно вводить один раз в день для обеспечения лечения и профилактического лечения рвоты и симптомов, связанных с рвотой. Пептидные соединения по настоящему изобретению могут быть использованы преимущественно для лечения синдрома циклической рвоты (CVS); вызванных химиотерапией тошноты и рвоты (CINV), и послеоперационной тошноты и рвоты (PONV). Синдром циклической рвоты (CVS)

представляет собой хроническое функциональное желудочно-кишечное расстройство, которое все чаще выявляют у взрослых. Он характеризуется эпизодической тошнотой и рвотой и связан со значительной болезненностью.

[00398] По оценкам, у 80% пациентов со злокачественным новообразованием наблюдается вызванные химиотерапией тошнота и рвота (CINV). Термин «CINV» включает рвоту и тошноту, которые могут сопровождаться потерей аппетита и приводить к снижению перорального потребления жидкости и калорий. Было определено пять различных типов CINV, включая острую, отсроченную, прорывную, ожидаемую и рефрактерную CINV.

[00399] Послеоперационная тошнота и рвота (PONV) представляет собой явление тошноты, рвоты или позывов на рвоту, которые испытывает пациент в отделении послеанестезиологического ухода (ОПАУ) или в течение 24 часов после хирургического вмешательства. Это неприятное осложнение, от которого ежегодно страдают около 10% людей, подвергающихся общей анестезии.

[00400] В типичном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает профилактическое лечение или поддерживающую терапию синдрома циклической рвоты (CVS); вызванных химиотерапией тошноты и рвоты (CINV) и послеоперационной тошноты и рвоты (PONV), включающие введение одного или более пептидных соединений-агонистов GIPR по настоящему изобретению, например, пептидного соединения-агониста GIPR, выбранного из соединений 17, 25, 21, 48, 142, 14 и 20, в терапевтически эффективном количестве нуждающемуся в этом субъекту.

[00401] Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению можно использовать в качестве профилактического/терапевтического агента, т.е. профилактическое лечение или поддерживающая терапия при рвоте и/или тошноте, вызванных, например, клиническими патологическими состояниями или причинами, описанными ниже

[00402] Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению можно использовать в качестве профилактического/терапевтического агента при рвоте и/или тошноте, вызванных, например, клиническими патологическими состояниями или причинами, описанными ниже (1)-(10). Кроме того, пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению может применяться в качестве профилактического/терапевтического средства при хронической тошноте и рвоте неустановленной этиологии. Рвота или тошнота также включают неизбежные неприятные ощущения желая извергнуть содержимое желудка через рот, такие как тошнота и позывы на рвоту, а также могут сопровождаться вегетативными симптомами, такими как бледность лица, холодный пот, слюноотделение, тахикардия и диарея. Рвота также включает острую рвоту, упорную рвоту и ожидаемую рвоту.

(1) Заболевания, сопровождающиеся рвотой или тошнотой, такие как гастропарез, гипомоторика желудочно-кишечного тракта, перитонит, опухоль брюшной полости, запор, желудочно-кишечная непроходимость, хроническая псевдонепроходимость кишечника,

функциональная диспепсия, синдром циклической рвоты, хроническая тошнота и рвота неустановленной этиологии, острый панкреатит, хронический панкреатит, гепатит, гиперкалиемия, отек мозга, внутричерепное поражение, нарушение обмена веществ, гастрит, вызванный инфекцией, послеоперационное заболевание, инфаркт миокарда, мигрень, внутричерепная гипертензия и внутричерепная гипотензия (например, высотная болезнь);

(2) рвота и/или тошнота, вызванные химиотерапевтическими препаратами, такими как (i) алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, кармустин, ломустин, хлорамбуцил, стрептозоцин, дакарбазин, ифосфамид, темозоломид, бусульфан, бендамустин и мелфалан), цитотоксические антибиотики (например, дактиномицин, доксорубицин, митомицин-С, блеомицин, эпирубицин, актиномицин D, амрубицин, идарубицин, даунорубицин и пирарубицин), антиметаболические агенты (например, цитарабин, метотрексат, 5-фторурацил, эноцитабин и клофарабин), алкалоиды барвинка (например, этопозид, винбластин и винкристин), другие химиотерапевтические агенты, такие как цисплатин, прокарбазин, гидроксимочевина, азацитидин, иринотекан, интерферон альфа, интерлейкин-2, оксалиплатин, карбоплатин, недаплатин и мириплатин; (ii) опиоидные анальгетики (например, морфин); (iii) агонисты дофамина рецептора D1D2 (например, апоморфин); (iv) каннабис и каннабиноидные продукты, включая синдром каннабиноидной гиперемезии;

(3) рвота или тошнота, вызванные лучевой болезнью или лучевой терапией грудной клетки, брюшной полости и т.п., применяемой для лечения злокачественных новообразований;

(4) рвота или тошнота, вызванные ядовитым веществом или токсином;

(5) рвота и тошнота, вызванные беременностью, включая гиперемезис беременных;

и

(6) рвота и тошнота, вызванные вестибулярным нарушением, таким как укачивание или головокружение

(7) отмена опиоидов;

(8) рвота и тошнота, вызванные послеоперационной тошнотой и рвотой;

(9) вестибулярное нарушение, такое как укачивание или головокружение; и

(10) физическая травма, вызывающая локальную, системную, острую или хроническую боль.

[00403] Эти причины рвоты, тошноты или рвоты не являются исчерпывающими. Рвоту могут вызывать другие состояния, виды деятельности, побочные эффекты, например, тошнота и/или рвота. Тошнота может быть измерена способами, известными специалистам, например, с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS).

[00404] Соединение по настоящему изобретению можно также использовать для вторичной профилактики или подавления прогрессирования вышеупомянутых различных заболеваний (например, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и т.п.). Кроме того, соединение по настоящему изобретению также полезно в качестве

средства, подавляющего аппетит, и средства для снижения веса. Соединение по настоящему изобретению также можно использовать в сочетании с диетотерапией (например, диетотерапией при диабете) и лечебной физкультурой.

[00405] D. СОСТАВЫ

[00406] Лекарственный препарат, содержащий пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению, проявляет низкую токсичность, и его получают с использованием соединения по настоящему изобретению отдельно или в смеси с фармакологически приемлемым носителем в соответствии с методом, известным per se (например, методом, описанным в японской фармакопее), обычно используемым в качестве способа производства фармацевтических препаратов, и безопасно вводится перорально или парентерально (например, местно, ректально, внутривенно) в виде фармацевтического препарата, например, таблетки (включая таблетки, покрытые сахарной оболочкой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, сублингвальные таблетки, перорально распадающиеся таблетки), порошки, гранулы, капсулы (включая мягкие капсулы, микрокапсулы), жидкости, троше, сиропы, эмульсии, суспензии, инъекции (например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутримышечные инъекции, внутривентрикулярные инъекции и т.д.), препараты для наружного применения (например, трансназальные препараты, дермальные препараты, мази), суппозитории (например, ректальные суппозитории, вагинальные суппозитории), гранулы, назальные препараты, ингаляционные препараты (ингалянты), трансфузии и тому подобное.

[00407] Эти препараты могут представлять собой препараты с контролируемым высвобождением, такие как препараты с быстрым высвобождением, препараты с замедленным высвобождением и т.п. (например, микрокапсулы с замедленным высвобождением). Содержание соединения по настоящему изобретению в фармацевтическом препарате составляет от около 0,01 до около 100 мас.% от всего препарата.

[00408] Примером вышеупомянутого фармацевтически приемлемого носителя могут быть различные органические или неорганические материалы-носители, которые обычно используются в качестве материалов для приготовления, например, эксципиент, смазывающее вещество, связующее вещество и разрыхлитель для твердых препаратов; или растворитель, солюбилизующий агент, суспендирующий агент, изотонический агент, буферный агент, смягчающий агент и т.п. для жидких препаратов. Кроме того, если необходимо, общие добавки, такие как консервант, антиоксидант, краситель, подсластитель, адсорбирующий агент, смачивающий агент и т.п., также могут быть надлежащим образом использованы в подходящем количестве.

[00409] Примеры эксципиента включают лактозу, сахарозу, D-маннит, крахмал, кукурузный крахмал, кристаллическую целлюлозу, легкую безводную кремниевую кислоту и тому подобное.

[00410] Примеры смазывающего вещества включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк, коллоидный диоксид кремния и тому подобное.

[00411] Примеры связующего вещества включают кристаллическую целлюлозу, сахарозу, D-маннит, декстрин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, крахмал, сахарозу, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия и тому подобное.

[00412] Примеры разрыхлителя включают крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальцийкарбоксиметилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилкрахмал, L-гидроксипропилцеллюлозу и т.п.

[00413] Примеры растворителя включают воду для инъекций, спирт, пропиленгликоль, макрогол, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло и тому подобное.

[00414] Примеры солюбилизующего агента включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, бензилбензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия и тому подобное.

[00415] Примеры суспендирующего агента включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионовая кислота, лецитин, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, моностеарат глицерина и тому подобное; гидрофильные полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное; и тому подобное.

[00416] Примеры изотонического агента включают глюкозу, D-сорбит, хлорид натрия, глицерин, D-маннит и тому подобное.

[00417] Примеры буферного агента включают буферные растворы, такие как фосфаты, ацетаты, карбонаты, цитраты и тому подобное.

[00418] Примеры успокаивающего агента включают бензиловый спирт и тому подобное.

[00419] Примеры консерванта включают сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенетиловый спирт, дегидроуксусную кислоту, сорбиновую кислоту и т.п.

[00420] Примеры антиоксиданта включают сульфиты, аскорбиновую кислоту,  $\alpha$ -токоферол и т.п.

[00421] Примеры красителя включают водорастворимые пищевые смоляные красители (например, пищевые красители, такие как пищевой красный № 2 и № 3, пищевой желтый № 4 и № 5, пищевой синий № 1 и № 2 и т.п.), водонерастворимые протравные лакообразующие красители (например, соли алюминия вышеупомянутых водорастворимых пищевых смоляных красителей), природные красители (например,  $\beta$ -каротин, хлорофилл, красный оксид железа) и т.п.

[00422] Примеры подсластителя включают сахарин натрия, глицирризинат дикалия, аспартам, стевию и т.п.

[00423] Примеры адсорбирующих веществ включают пористый крахмал, силикат

кальция (торговое название: Florite RE), алюмометасиликат магния (торговое название: Neusilin) и легкую безводную кремниевую кислоту (торговое название: Sylsya).

[00424] Примеры смачивающего агента включают моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и полиоксиэтиленлауриловый эфир.

[00425] При изготовлении препарата для перорального приема покрытие может быть нанесено по мере необходимости с целью маскировки вкуса, энтеросолюбильности или увеличения срока годности.

[00426] Примеры основы для покрытия, используемой для покрытия, включают сахарную основу для покрытия, водную основу для пленочного покрытия, энтеросолюбильную основу для пленочного покрытия и основу для пленочного покрытия с замедленным высвобождением.

[00427] В качестве сахарной основы для покрытия используется сахароза. Кроме того, в комбинации можно использовать один или более видов, выбранных из талька, осажденного карбоната кальция, желатина, гуммиарабика, пуллулана, карнаубского воска и т.п.

[00428] Примеры водной основы для пленочного покрытия включают полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилгидроксипропилцеллюлоза и т.д.; синтетические полимеры, такие как диэтиламиноацетат поливинилацетата, сополимер аминоалкилметакрилата E [Eudragit E (торговое название)], поливинилпирролидон и т.д.; и полисахариды, такие как пуллулан и т.д.

[00429] Примеры основы энтеросолюбильного пленочного покрытия включают полимеры целлюлозы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза, фталат ацетата целлюлозы и т.д.; акриловые полимеры, такие как сополимер метакриловой кислоты L [Eudragit L (торговое название)], сополимер метакриловой кислоты LD [Eudragit L-30D55 (торговое название)], сополимер метакриловой кислоты S [Eudragit S (торговое название)] и т.д.; и природные субстанции, такие как шеллак и т. д.

[00430] Примеры основы для пленочного покрытия с замедленным высвобождением включают полимеры целлюлозы, такие как этилцеллюлоза и т.д.; и акриловые полимеры, такие как сополимер аминоалкилметакрилата RS [Eudragit RS (торговое название)], суспензия сополимера этилакрилата и метилметакрилата [Eudragit NE (торговое название)] и т.д.

[00431] Вышеупомянутые основы для покрытия можно использовать после смешивания с двумя или более их видами в соответствующих соотношениях. Для покрытия, например, можно использовать светозащитный агент, такой как оксид титана, красный оксид железа и т.п.

#### [00432] Е. ВВЕДЕНИЕ

[00433] Терапевтически эффективное количество или доза композиции или лекарственного препарата, содержащего пептид-агонист рецептора GIP, для введения

субъекту будет зависеть от возраста, пола и массы пациента, а также от текущего состояния здоровья пациента. Квалифицированный специалист сможет определить подходящие дозировки в зависимости от этих и других факторов для достижения желаемого биологического ответа.

[00434] Дозировка пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению надлежащим образом определяется в зависимости от субъекта введения, симптома, способа введения и т.п. Например, когда пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению вводят перорально субъекту до совершения действия, которое, вероятно, вызовет рвоту, или после начала рвоты у человека (масса тела приблизительно 60 кг), суточная доза соединения по настоящему изобретению составляет от около 0,01 до 100 мг, от около 1,0 до 50 мг или от около 1,0 до 20 мг. Когда соединение по настоящему изобретению вводят парентерально пациенту с ожирением, диабетом или гастропарезом (масса тела 60 кг), суточная доза соединения по настоящему изобретению составляет от около 0,001 до 30 мг, от около 0,01 до 20 мг или от около 0,1 до 10 мг. Эти количества можно вводить от около 1 до нескольких порций в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество пептида-агониста рецептора GIP для предотвращения и/или лечения рвоты у субъекта, нуждающегося в этом, может составлять от около 0,01 до 0,5 мг/кг/день, от 0,1 до 5 мг/кг/день, 5 до 10 мг/кг/день, от 10 до 20 мг/кг/день, от 20 до 50 мг/кг/день, от 10 до 100 мг/кг/день, от 10 до 120 мг/кг/день, от 50 до 100 мг/кг/день, от 100 до 200 мг/кг/день, от 200 до 300 мг/кг/день, от 300 до 400 мг/кг/день, от 400 до 500 мг/кг/день, от 500 до 600 мг/кг/день, от 600 до 700 мг/кг/день, от 700 до 800 мг/кг/день, от 800 до 900 мг/кг/день или от 900 до 1000 мг/кг/день.

[00435] Пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению можно вводить, например, один раз в день, каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, каждую неделю, два раза в неделю, каждые две недели, каждые 3 недели, каждый месяц, каждые 2 месяца, каждые 3 месяца, каждые 4 месяца, каждые 5 месяцев или каждые 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению можно вводить субъекту 1 раз в день, один раз в день или 1-7 раз в неделю в течение 1-5 дней, 1-5 недель, 1-5 месяцев, или 1-5 лет.

[00436] Пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другим лекарственным средством, которое не оказывает неблагоприятного влияния на пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению, с целью, например, стимуляции действия (противорвотного действия) пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению, снижения дозы пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению и т.п.

[00437] Примеры лекарственного средства, которое можно использовать в комбинации с пептидом-агонистом рецептора GIP по настоящему изобретению (в дальнейшем иногда обозначаемым как сопутствующее лекарственное средство), включают средства против ожирения, терапевтические средства для лечения диабета, терапевтические средства для лечения диабетических осложнений, терапевтические

средства для лечения гиперлипидемии, антигипертензивные средства, диуретики, химиотерапевтические средства, иммунотерапевтические средства, противовоспалительные средства, антитромботические средства, терапевтические средства для лечения остеопороза, витамины, средства против деменции, средства для лечения эректильной дисфункции, терапевтические средства для лечения учащенного мочеиспускания или недержания мочи, терапевтические средства для лечения дизурии, антагонисты центральных D<sub>2</sub>-рецепторов, прокинетические агенты, антигистаминные средства, антагонисты мускариновых рецепторов, антагонисты серотониновых 5HT<sub>3</sub>-рецепторов, аналоги соматостатина, кортикостероиды, бензодиазепиновые анксиолитики, антагонисты рецепторов NK-1, лекарственное средство для лечения гиперкальциемии и т.п. Конкретные примеры сопутствующего лекарственного средства включают упомянутые ниже.

[00438] Примеры средства против ожирения включают ингибиторы захвата моноаминов (например, фентермин, сибутрамин, мазиндол, флуоксетин, тезофензин), агонисты рецептора серотонина 2C (например, лоркасерин), антагонисты рецептора серотонина 6 типа, модулятор H<sub>3</sub>-гистаминового рецептора, модулятор ГАМК (например, топирамат), антагонисты нейропептида Y (например, велнеперит), антагонисты каннабиноидных рецепторов (например, римонабант, таранабант), антагонисты грелина, антагонисты рецепторов грелина, ингибиторы фермента ацилирования грелина, антагонисты опиоидных рецепторов (например, GSK-1521498), антагонисты рецепторов орексина, агонисты рецепторов меланокортина-4, ингибиторы 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (например, AZD-4017), ингибиторы панкреатической липазы (например, орлистат, цетилистат), агонисты  $\beta$ 3 (например, N-5984), ингибиторы диацилглицеролацилтрансферазы 1 (DGAT1), ингибиторы ацетилКоА-карбоксилазы (ACC), ингибиторы стеароил-КоА-десатуразы, ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов (например, R-256918), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера (например, JNJ-28431754, ремоглифлозин), ингибитор NF $\kappa$  (например, HE-3286), агонисты PPAR (например, GFT-505, DRF-11605), ингибиторы фосфотирозинфосфатазы (например, ванадат натрия, тродусквемин), агонисты GPR119 (например, PSN-821, MBX-2982, APD597), активаторы глюкокиназы (например, AZD-1656), лептин, производные лептина (например, метрелептин), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), BDNF (мозговой нейротрофический фактор), агонисты холецистокинина, амилиновые препараты (например, прамлинтид, AC-2307), агонисты нейропептида Y (например, PYY3-36, производные PYY3-36, обинептид, TM-30339, TM-30335), препараты на основе оксинтомодулина: препараты FGF21 (например, препараты на основе животного FGF21, экстрагированные из поджелудочной железы крупного рогатого скота или свиньи; препараты на основе FGF21 человека, генетически синтезированные с использованием *Escherichia coli* или дрожжей; фрагменты или производные FGF21), анорексигенные агенты (например, P-57), агонист рецептора GLP-1, коагонист рецептора GLP-1/рецептора GIP, триагонист рецептора глюкагона/рецептора GLP-1/рецептора GIP и

т.п.

[00439] Здесь в качестве терапевтического средства для лечения диабета можно использовать, например, препараты инсулина (например, препараты инсулина животного происхождения, экстрагированные из поджелудочной железы крупного рогатого скота или свиньи; препараты человеческого инсулина, генетически синтезированные с использованием *Escherichia coli* или дрожжей; цинк-инсулин; протамин-цинк-инсулин; фрагмент или производное инсулина (например, INS-1), пероральный препарат инсулина), сенсibiliзаторы инсулина (например, пиоглитазон или его соль (например, гидрохлорид), розиглитазон или его соль (например, малеат), метаглидазен, AMG-131, балаглитазон, MBX-2044, ривоглитазон, алеглитазар, чиглитазар, лобеглитазон, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, соединение, описанное в WO007/013694, WO2007/018314, WO2008/093639 или WO2008/099794), ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (например, воглибозу, акарбозу, миглитол, эмиглитат), бигуаниды (например, метформин, буформин или их соли (например, гидрохлорид, фумарат, сукцинат)), средства, стимулирующие секрецию инсулина, (например, сульфонилмочевину (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликопирамид, глимепирид, глипизид, глибузол), репаглинид, натеглинид, митиглинид или их гидрат соли кальция), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (например, алоглиптин или его соль (например, бензоат), вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, трелаглиптин или его соль (например, сукцинат)), агонисты  $\beta 3$  (например, N-5984), агонисты GPR40 (например, фасиглифам или его гидрат, соединение, описанное в WO2004/041266, WO2004/106276, WO2005/063729, WO2005/063725, WO2005/087710, WO2005/095338, WO2007/013689 или WO2008/001931), ингибиторы SGLT2 (натрий-глюкозного котранспортера 2) (например, дапаглифлозин, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ремоглифлозина, ASP1941), ингибиторы SGLT1, ингибиторы  $11\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (например, BVT-3498, INCB-13739), адипонектин или его агонист, ингибиторы IKK (например, AS-2868), препараты, улучшающие резистентность к лептину, агонисты соматостатиновых рецепторов, активаторы глюкокиназы (например, пираглиатин, AZD1656, AZD6370, TTP-355, соединение, описанное в WO006/112549, WO007/028135, WO008/047821, WO008/050821, WO008/136428 или WO008/156757), агонисты GPR119 (например, PSN821, MBX-2982, APD597), FGF21, аналог FGF, ингибиторы ACC2, агонист рецептора GLP-1, коагонист рецептора GLP-1/рецептора GIP, триагонист рецептора глюкагона/рецептора GLP-1/рецептора GIP и т.п.

[00440] В качестве терапевтического средства при диабетических осложнениях можно использовать ингибиторы альдозоредуктазы (например, толрестат, эпалрестат, зополрестат, фидарестат, CT-112, ранирестат (AS-3201), лидорестат), нейротрофический фактор и повышающие его агенты (например, NGF, NT-3, BDNF, агент, стимулирующий нейротрофическую продукцию/секрецию, описанный в WO01/14372 (например, 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-1-имидазолил)-5-[3-(2-метилфенокси)пропил]оксазол),

соединение, описанное в WO2004/039365), ингибиторы РКС (например, рубоксистерина мезилат), ингибиторы AGE (например, ALT946, N-фенацилтиазолия бромид (ALT766), EXO-226, пиридорин, пиридоксамин), агонисты рецепторов ГАМК (например, габапентин, прегабалин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (например, дулоксетин), ингибиторы натриевых каналов (например, лакосамид), активные поглотители кислорода (например, тиоктовую кислоту), церебральные вазодилататоры (например, тиопурид, мексилетин), агонисты рецепторов соматостатина (например, BIM23190), ингибиторы регулирующих апоптотических сигналы киназы-1 (ASK-1), агонист рецептора GLP-1, коагонист рецептора GLP-1/рецептора GIP, триагонист рецептора глюкагона/рецептора GLP-1/рецептора GIP и т.п.

[00441] В качестве терапевтического средства для лечения гиперлипидемии можно использовать ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (например, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин, питавастатин или их соли (например, натриевая соль, кальциевая соль)), ингибиторы скваленсинтазы (например, соединение, описанное в WO97/10224, например, N-[[[(3R,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропил)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4,1-бензоксазепин-3-ил] ацетил]пиперидин-4-уксусную кислоту), соединения фибратов (например, безафибрат, клофибрат, симфибрат, клинофибрат), анионообменную смолу (например, колестирамин), пробукол, препараты никотиновой кислоты (например, никомол, ницеритрол, ниаспан), этиликозапентат, фитостерол (например, соистерол, гамма-оризанол ( $\gamma$ -оризанол)), ингибиторы абсорбции холестерина (например, зехия), ингибиторы СЕТР (например, далцетрапиб, анацетрапиб), препараты  $\omega$ -3 жирных кислот (например, этиловые эфиры  $\omega$ -3-жирных кислот 90 (этиловые эфиры  $\omega$ -3-кислот 90)) и т.п.

[00442] Примеры антигипертензивных средств включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, каптоприл, эналаприл, делаприл и др.), антагонисты ангиотензина II (например, кандесартан цилексетил, кандесартан, лозартан, лозартан калия, эпросартан, валсартан, телмисартан, ирбесартан, тазосартан, олмесартан, олмесартан медоксомил, азилсартан, азилсартана медоксомил и др.), антагонисты кальция (например, манидипин, нифедипин, амлодипин, эфонидипин, никардипин, цилнидипин и др.),  $\beta$ -блокаторы (например, метопролол, атенолол, пропранолол, карведилол, пиндолол и др.), клонидин и тому подобное.

[00443] В качестве мочегонных средств можно использовать, например, производные ксантина (например, салицилат теобромия натрия, салицилат теобромия кальция и т.п.), тиазидные препараты (например, этиазид, циклопентиазид, трихлорметиазид, гидрохлоротиазид, гидрофлуметиазид, бензилгидрохлортиазид, пенфлутиазид, политиазид, метиклотиазид и т.п.), антиальдостероновые препараты (например, спиронолактон, триамтерен и т.п.), ингибиторы карбоангидразы (например, ацетазоламид и т.п.), хлорбензолсульфонамидные средства (например, хлорталидон, мефрузид, индапамид и т.п.), азосемид, изосорбид, этакриновую кислоту, пиретанид, буметанид, фуросемид и т.п.

[00444] Примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид), антиметаболиты (например, метотрексат, 5-фторурацил), противораковые антибиотики (например, митомицин, адриамицин), противораковые агенты растительного происхождения (например, винкристин, виндезин, таксол), цисплатин, карбоплатин, этопозид и т.п. Среди прочего, можно использовать производное 5-фторурацила фуртулон или неофуртулон или тому подобное. Также композицию, содержащую пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению, можно вводить до, после или во время введения следующих противораковых агентов: цисплатина, карбоплатина. Оксалиплатин, циклофосфамид, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, мехлоретамин (азотистый иприт), стрептозоцин, циклофосфамид, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), доксорубин (адриамицин), даунорубин, прокарбазин, митомицин, цитарабин, этопозид, метотрексат, 5-фторурацил, винбластин, винкристин, блеомицин, паклитаксел и хлорамбуцил.

[00445] Примеры иммунотерапевтических средств включают микробные или бактериальные компоненты (например, производное мурамилдипептида, пицибанил), полисахариды, обладающие иммуностимулирующей активностью (например, лентинан, сизофиран, крестин), цитокины, полученные методами генной инженерии (например, интерферон, интерлейкин (IL)), колониестимулирующие факторы (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин) и т.п. Среди прочих интерлейкины, такие как IL-1, IL-2, IL-12 и т.п., являются некоторыми примерами.

[00446] Примеры противовоспалительного лекарственного средства включают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, такие как аспирин, ацетаминофен, индометацин и т.п.

[00447] В качестве антитромботического агента можно использовать, например, гепарин (например, гепарин натрия, гепарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия), варфарин (например, варфарин калия), антитромбиновые препараты (например, арагатробан, дабигатран), ингибиторы FXa (например, ривароксабан, аликсабан, эдоксабан, YM150, соединение, описанное в WO 02/06234, WO 2004/048363, WO 2005/030740, WO 2005/058823 или WO 2005/113504), тромболитические агенты (например, урокиназу, тисокиназу, альтеплазу, натеплазу, монтеплазу, памитеплазу), ингибиторы агрегации тромбоцитов (например, гидрохлорид тиклопидина, клопидогрель, прасугрел, E5555, SHC530348, цилостазол, этиликозапентат, берапрост натрия, гидрохлорид сарпогрелата) и т.п.

[00448] Примеры терапевтического средства для лечения остеопороза включают альфакальцидол, кальцитриол, элкатонин, кальцитонин лосося, эстриол, иприфлавон, памидронат динатрия, алендронат натрия гидрат, инкадронат динатрия, ризедронат динатрия и т.п.

[00449] Примеры витамина включают витамин B1, витамин B12 и т.п.

[00450] Примеры лекарственных средств против деменции включают такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин и т.п.

[00451] Примеры лекарственных средств от эректильной дисфункции включают апоморфин, силденафила цитрат и т.п.

[00452] Примеры терапевтического лекарственного средства для лечения учащенного мочеиспускания или недержания мочи включают флавоксата гидрохлорид, оксibuтини́на гидрохлорид, пропиверина гидрохлорид и т.п.

[00453] Примеры терапевтического средства для лечения дизурии включают ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, дистигмин) и т.п.

[00454] Примеры антагонистов центрального D2-рецептора включают типичные психотропные препараты (прохлорперазин, галоперидол, хлорпромазин и т.п.), антагонисты серотонин-дофамина (пероспирон, рisperидон и т.п.) и антипсихотические препараты с многосторонним действием на рецепторы (оланзапин и т.п.).

[00455] Примеры прокинетического агента включают антагонисты периферических D2-рецепторов (метоклопрамид, домперидон и т.п.) и агонисты 5HT4-рецептора (мосаприд и т.п.).

[00456] Примеры антигистаминных препаратов включают гидроксизин, дифенгидрамин и хлорфенирамин.

[00457] Примеры антагонистов мускариновых рецепторов включают антагонисты центральных мускариновых рецепторов (скополамин и т.п.) и антагонисты периферических мускариновых рецепторов (бутилскополамин и т.п.).

[00458] Примеры антагониста серотонинового рецептора 5HT3 включают гранisetрон, ондансетрон, азасетрон, индисетрон, палонсетрон и рамосетрон.

[00459] Примеры аналога соматостатина включают октреотид.

[00460] Примеры кортикостероидов включают дексаметазон, бетаметазон и метилпреднизолон.

[00461] Примеры бензодиазепинового анксиолитика включают лоразепам и алпразолам, примеры антагониста рецептора NK-1 включают апрепитант и фосапрепитант, а примеры лекарственного средства для лечения гиперкальциемии включают бисфосфонат.

[00462] Кроме того, лекарственное средство, действие которого в отношении уменьшения кахексии подтверждено либо на животных моделях, либо клинически, например, ингибитор циклооксигеназы (например, индометацин), производное прогестерона (например, мегестрола ацетат), глюкокортикоид (например, дексаметазон), метоклопрамид, лекарственное средство на основе тетрагидроканнабинола, агент для улучшения метаболизма жиров (например, эйкозапентаеновую кислоту), гормон роста, IGF-1 или антитело против вызывающего кахексию фактора, TNF- $\alpha$ , LIF, IL-6 или онкостатин M или т.п. также можно использовать в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

[00463] Альтернативно, ингибитор гликирования (например, ALT-711), лекарственное средство, способствующее регенерации нервов, (например, Y-128, VX853, просаптид), антидепрессант (например, дезипрамин, амитриптилин, имипрамин), противоэпилептическое средство (например, ламотриджин, трилептал, кеппра, зонегран,

прегабалин, харкосерид, карбамазепин), антиаритмическое средство (например, мексилетин), лиганд рецептора ацетилхолина (например, АВТ-594), антагонист рецептора эндотелина (например, АВТ-627), ингибитор захвата моноаминов (например, трамадол), наркотический анальгетик (например, морфин), агонист рецептора ГАМК (например, габапентин, MR препарат габапентина), агонист рецептора  $\alpha 2$  (например, клонидин), местный анальгетик (например, капсаицин), анксиолитик (например, бензотиазепин), ингибитор фосфодиэстеразы (например, силденафил), агонист дофаминовых рецепторов (например, апоморфин), мидазолам, кетоконазол или т.п. можно использовать в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

[00464] Время введения пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства не ограничено, и их можно вводить одновременно или поэтапно субъекту, которому вводят лекарственные средства.

[00465] Примеры такого режима введения включают следующее:

[00466] (1) введение одного препарата, полученного путем одновременной обработки пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, (2) одновременное введение двух видов препаратов пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, одним и тем же путем введения, (3) введение двух видов препаратов пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, одним и тем же путем поэтапного введения, (4) одновременное введение двух видов препаратов пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, различными путями введения, (5) введение двух видов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, различными путями поэтапного введения (например, введение в следующем порядке: пептид-агонист рецептора GIP по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, или в обратном порядке) и т.п.

[00467] Доза сопутствующего лекарственного средства может быть соответствующим образом определена на основе дозы, используемой в клинических ситуациях. Соотношение смешивания пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства может быть надлежащим образом определено в зависимости от субъекта, которому производят введение, симптома, способа введения, целевого заболевания, комбинации и т.п. Когда субъектом, которому производят введение, является человек, например, сопутствующее лекарственное средство может использоваться в количестве 0,01-100 частей по массе относительно 1 части по массе пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению.

[00468] Путем комбинирования пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства: (1) доза пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению или сопутствующего лекарственного средства

может быть снижена по сравнению с однократным введением пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению или сопутствующего лекарственного средства,

[00469] (2) лекарственное средство, которое будет использоваться в комбинации с пептидом-агонистом рецептора GIP по настоящему изобретению, может быть выбрано в зависимости от состояния пациентов (легкое, тяжелое и тому подобное),

[00470] (3) период лечения может быть продлен путем выбора сопутствующего лекарственного, действие и механизм которого отличаются от действия и механизма пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению,

[00471] (4) длительный лечебный эффект может быть достигнут путем выбора сопутствующего лекарственного средства, действие и механизм действия которого отличаются от действия и механизма действия пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению, и

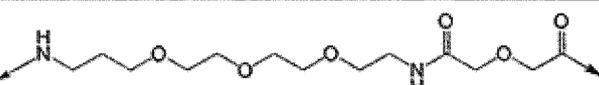
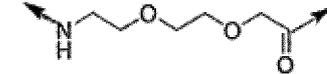
[00472] (5) синергетический эффект может быть достигнут за счет комбинированного применения пептида-агониста рецептора GIP по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства и т.п.

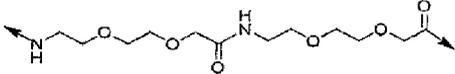
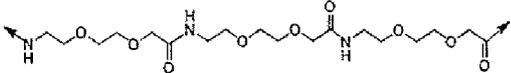
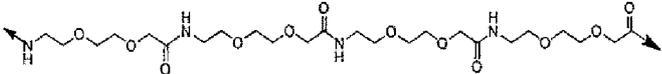
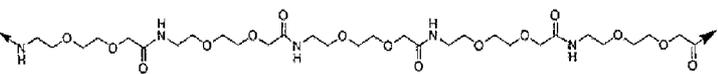
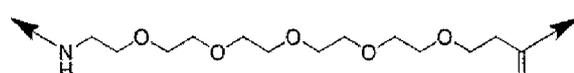
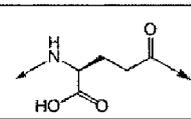
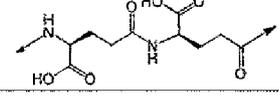
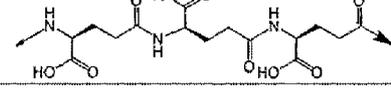
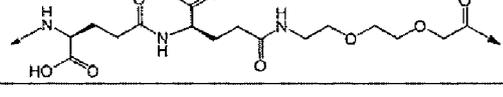
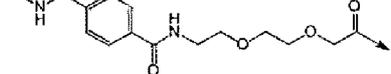
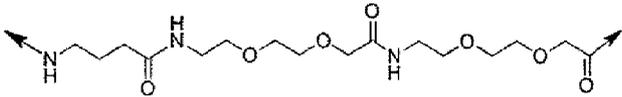
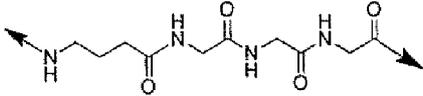
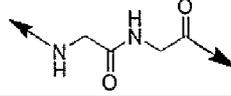
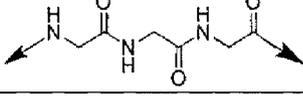
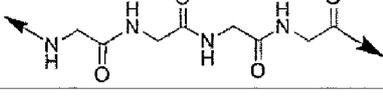
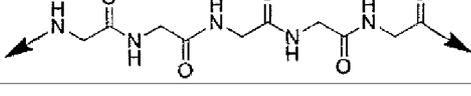
#### [00473] F. ПРИМЕРЫ

[00474] Сокращения, используемые в настоящем описании, означают следующее (таблица 2). Дефис в терминах, таких как  $\alpha$ -MePhe и т.п., как описано в данном документе, может быть опущен, и в этом случае опущение также представляет тот же смысл.

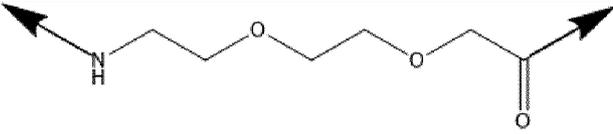
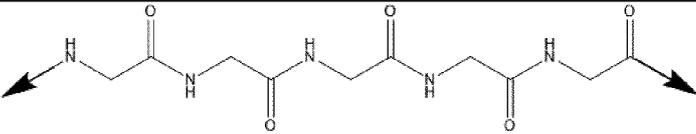
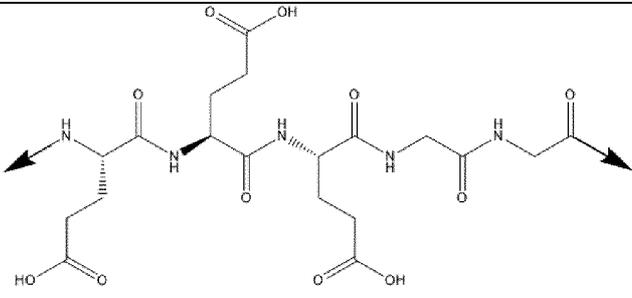
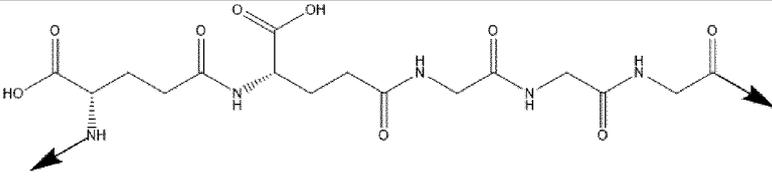
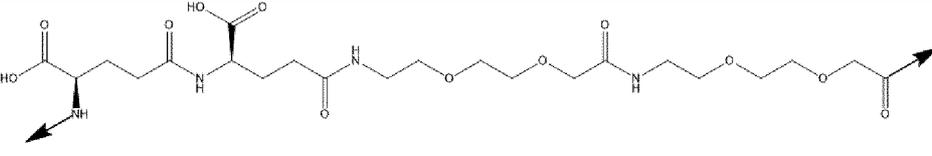
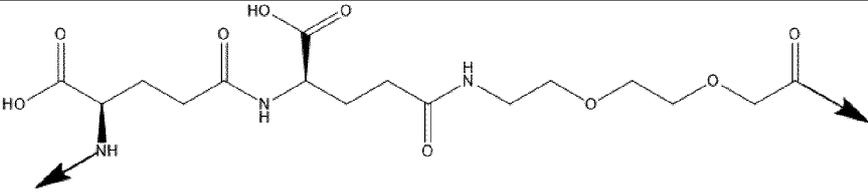
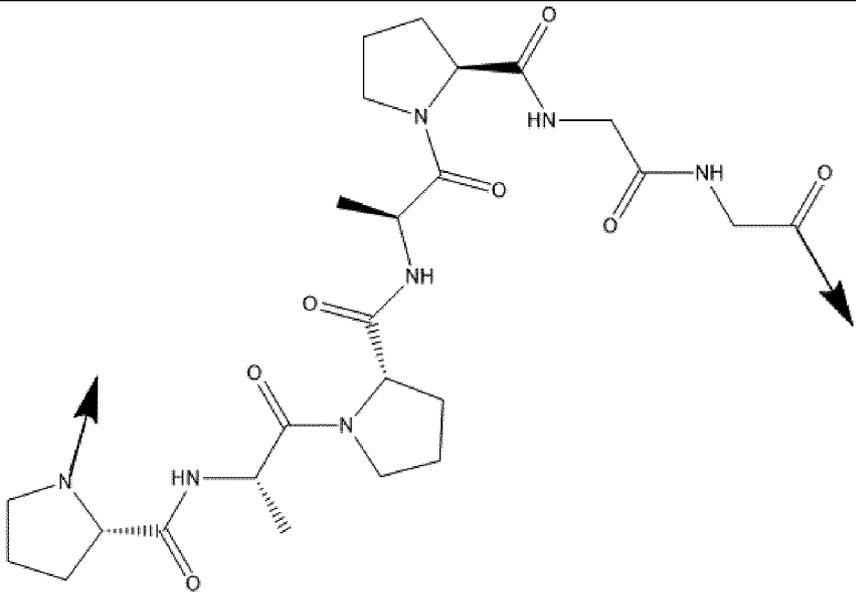
[00475] В аминокислотных последовательностях, используемых в настоящем описании, левый конец представляет собой N-конец, а правый конец представляет собой C-конец.

[00476] Таблица 2. Общеупотребительные сокращения в настоящем описании.

Ac	ацетил
Aib	$\alpha$ -аминоизомасляная кислота
Ambz (4)	4-аминометилбензоил
GABA	$\gamma$ -аминомасляная кислота
Iva	изовалин
Lys (Ac)	N $\epsilon$ -ацетиллизин
$\alpha$ -MePhe	$\alpha$ -метилфенилаланин
MeTyr	N-метилтирозин
Hda	
Doda	
Trda	
Teda	
Peda	
Heda	
Hepta	
Oda	
Eda	
Dda	
Pal	
PEG (2)	
PEG3	

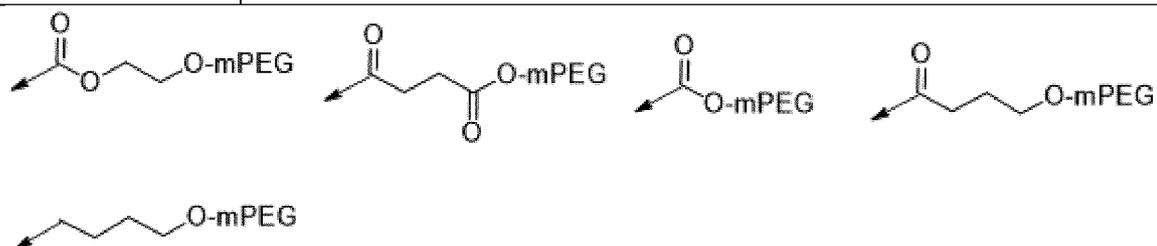
(PEG3) 2	
(PEG3) 3	
(PEG3) 4	
(PEG3) 5	
PEG (4)	
$\gamma$ Glu	
( $\gamma$ Glu) 2	
( $\gamma$ Glu) 3	
( $\gamma$ Glu) 2- PEG3	
AMBZ-PEG3	
GABA- (PEG3) 2	
GABA-GGG	
GG	
GGG	
GGGG	
GGGGG	



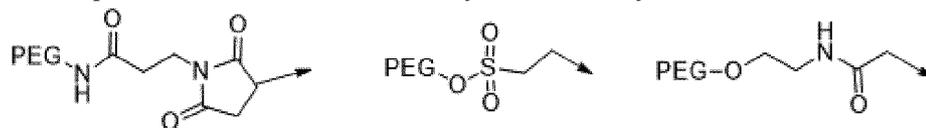
OEG=AEEA=PEG3	
GGGGG	
GGEEE=G2E3	
G3gEgE	
2OEGgEgE	
OEGgEgE	
GGPAPAP	

2OEGgE	
3OEGgEgE	
G4gE	
G5gE	
2OEGgEgEgE	
2OEG	
G5gEgE	
gE=γGlu	
C15DA=C15 двухосновная кислота	
C16DA=C16 двухосновная кислота	
C16	

C17DA=C <sub>17</sub> двухосновная кислота	
C18DA=C <sub>18</sub> двухосновная кислота	
C18	
C20DA=C <sub>20</sub> двухосновная кислота	
Ac	
Me-Tyr=MeTyr	
Aib	



Линкеры на основе PEG, используемые для Cys. PEG=PEG массой 5-30 кДа



[00477] В описании, где основания, аминокислоты и т. д. обозначаются их кодами, они основаны на общепринятых кодах в соответствии с Комиссией IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре или на общепринятых в данной области техники кодах, примеры которых показаны ниже. Для аминокислот, которые могут иметь оптический изомер, представлена L-форма, если не указано иное (например, «Ala» представляет собой

L-форму Ala). Кроме того, «D-» означает D-форму (например, «D-Ala» представляет собой D-форму Ala), а «DL-» означает рацемат D-формы и L-формы (например, «DL-Ala» представляет собой DL-рацемат Ala).

[00478] Настоящее изобретение подробно описано далее со ссылкой на следующие иллюстративные примеры, примеры, примеры исследований и примеры составов, которые являются простыми вариантами осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие. Кроме того, настоящее изобретение может быть изменено без отклонения от объема изобретения.

[00479] Термин «комнатная температура» в следующих примерах означает диапазон обычно от около 10 С до около 35 С. Что касается «%», выход указан в моль/моль%, растворитель, используемый для хроматографии, указан в % по объему, а другие «%» указаны в % по массе.

NMP: метилпирролидон

THF: тетрагидрофуран

DMF: N,N-диметилформамид

WSC: 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид

DCC: N,N'-дициклогексилкарбодиимид

DIPCDI: N,N'-диизопропилкарбодиимид

HOBT: 1-гидроксисбензотриазола моногидрат

Охума: этил 2-циано-2-(гидроксиимино)ацетат

#### [00480] **Пример 1. Схемы синтеза**

[00481] Примеры способов синтеза пептидов-агонистов рецептора GIP описаны, например, в международной заявке РСТ № РСТ/JP2018/013540, поданной 30 марта 2018 г., на страницах 162-213, описание которой специально включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**[00482] Пример 2. Синтез селективных пептидов-агонистов рецептора GIP по настоящему изобретению. Соединение № 25; SEQ ID NO: 26.**

[00483] Пептидное соединение 25 синтезировали с использованием стандартной Fmoc химии.

[00484] 1. Получение смолы: к смоле 2-СТС (100 г, 50,0 ммоль, 1,00 экв., Sub 0,50 ммоль/г) добавляли Fmoc-Gly-OH (14,9 г, 50,0 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (25,8 г, 200 ммоль, 33,1 мл, 4,00 экв.) в DCM (250 мл). Смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 2 ч при 25°C, затем добавляли MeOH (100 мл) и перемешивали с N<sub>2</sub> еще в течение 30 мин. Смолу промывали DMF (900 мл × 5). Затем добавляли 20% пиперидин в DMF (900 мл) и смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 20 мин при 25°C. Затем смесь фильтровали для получения смолы. Смолу промывали DMF (900 мл × 5) и фильтровали, получая смолу.

[00485] 2. Сочетание: Раствор Fmoc-Lys(Boc)-OH (70,3 г, 150 ммоль, 3,00 экв.), DIEA (38,8 г, 300 ммоль, 49,7 мл, 6,00 экв.) и HBTU (54,1 г, 143 ммоль, 2,85 экв.) в DMF (250 мл) добавляли к смоле и перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 35 минут при 30°C. Затем смолу промывали DMF (900 мл × 5).

[00486] 3. Снятие защиты: К смоле добавляли 20% пиперидин в DMF (900 мл) и смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 20 мин. при 30°C.

[00487] 4. Повторяли стадии 2 и 3 для сочетания следующих аминокислот: (1-29):

№	Материалы	Связывающие реагенты
1	FMOC-GLN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	FMOC-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	FMOC-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	FMOC-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	FMOC-TRP(BOC)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6	FMOC-ASN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7	FMOC-VAL-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8	FMOC-PHE-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
9	FMOC-LYS(DDE)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
10	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
11	FMOC-GLN(TRT)-OH (6,00 экв.)	HATU (5,70 экв.) и DIEA (12,0 экв.)
12	FMOC-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
13	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
14	FMOC-ARG(PBF)-OH (6,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
15	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
16	FMOC-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
17	FMOC-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
18	FMOC-ILE-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
19	FMOC-SER(TBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
20	FMOC-TYR(TBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
21	FMOC-ASP(OTBU)-OH (4,00 экв.)	HBTU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
22	FMOC-SER(TBU)-OH (4,00 экв.)	HBTU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
23	FMOC-ILE-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
24	FMOC-PHE-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
25	FMOC-THR(TBU)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
26	FMOC-GLY-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
27	FMOC-GLU(OTBU)-OH (6,00 экв.)	HATU (5,70 экв.) и DIEA (12,0 экв.)
28	FMOC-AIB-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
29	FMOC-N-ME-TYR(TBU)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

[00488] 5. Сочетание: 1400 мл Boc<sub>2</sub>O/DIPEA/DMF (10/5/85) в течение 30 мин, затем смолу промывали DMF (1600 мл × 5).

[00489] 6. Снятие защиты: Dde обрабатывали 14000 мл гидразингидрата/DMF (3/97) в течение 30 мин, затем смолу промывали DMF (1600 мл × 5).

[00490] 7. Повторяли стадии 2 и 3 для сочетания следующих аминокислот: (1-5):

1	Fmoc-AEEA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	Fmoc-AEEA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	Fmoc-Glu-OtBu (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	Fmoc-Glu-OtBu (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	пентадекандиовая кислота (4,00 экв.)	HOBT (4,00 экв.) и DIC (4,00 экв.)

[00491] Расщепление и очистка пептидов:

[00492] 1. После сочетания смолу промывали DMF 5 раз. После последней стадии смолу промывали MeOH 3 раза и сушили в вакууме, получая 301 г пептидной смолы. Затем в колбу, содержащую пептидную смолу с защищенной боковой цепью, при 25°C добавляли 3000 мл буфера для расщепления (92,5% TFA/2,5% 3-меркаптопропионовой кислоты/2,5% TIS/2,5% H<sub>2</sub>O) и смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Буфер для расщепления концентрировали при пониженном давлении, получая 1000 мл. Пептид осаждали холодным трет-бутилметилловым эфиром (7000 мл), затем фильтровали с получением осадка на фильтре, сушили осадок на фильтре в вакууме в течение 2 ч, получая неочищенный пептид (182 г), что было подтверждено ЖХ-МС (Rt = 1,563 мин).

[00493] 2. Неочищенный пептид очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия TFA; A: 0,075% TFA в H<sub>2</sub>O, B: CH<sub>3</sub>CN) с получением пептида, затем пептид очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HOAC; A: 0,5% HOAC в H<sub>2</sub>O, B: ACN) с получением конечного продукта соединения 25 (11,86 г, выход 5,23%, чистота 96,23%, HOAC) в виде белого твердого вещества.

[00494] Условия очистки:

<b>Условия первой очистки</b>	
Условия растворения	Растворение в 20% ACN в H <sub>2</sub> O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	A: H <sub>2</sub> O (0,075% TFA в H <sub>2</sub> O)
	B: ACN
Градиент	21-51-60 мин. Время удержания: 39 мин.
Колонка	Luna 10 мкм, C18, 100A+Gemini 5 мкм, C18, 110A
Скорость потока	20 мл/мин.
Длина волны	214/254 нм
Температурный режим термостата	50 °C
<b>Условия второй очистки</b>	
Условия растворения	Жидкость подвергается прямой очистке

Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	A: H <sub>2</sub> O (0,5% HOAc в H <sub>2</sub> O)
	B: ACN
Градиент	0,4M NH <sub>4</sub> Ac 25 мин., 0,5% HOAc 10 мин., 29-49-50 мин. Время удержания: 61 мин
Колонка	Luna 10 мкм, C18, 100A+Gemini 5 мкм, C18, 110A
Скорость потока	20 мл/мин.
Длина волны	214/254 нм
Температурный режим термостата	30°C

[00495] **Пример 3. Синтез селективных пептидов-агонистов рецептора GIP по настоящему изобретению. Соединение № 142; SEQ ID NO: 143.**

[00496] Пептид 142 синтезировали с использованием стандартной Fmoc химии.

[00497] 1. Получение смолы: к смоле 2-CTC (100 г, 50,0 ммоль, 1,00 экв., Sub 0,50 ммоль/г) добавляли Fmoc-GLY-OH (14,9 г, 50,0 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (25,85 г, 200,0 ммоль, 33,14 мл, 4,00 экв.) в DCM (280 мл). Смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 2 ч при 25°C, затем добавляли MeOH (100,0 мл), перемешивали с N<sub>2</sub> еще в течение 30 мин. Смолу промывали DMF (400 мл x 5). Затем добавляли 20% пиперидин в DMF (400 мл) и смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 15 мин при 25°C. Затем смесь фильтровали для получения смолы. Смолу промывали DMF (400 мл x 5) и фильтровали, получая смолу.

[00498] 2. Сочетание: раствор Fmoc-ARG(PBF)-OH (97,32 г, 150 ммоль, 3,00 экв.), HBTU (53,87 г, 142,5 ммоль, 2,85 экв) и DIEA (38,772 г, 300 ммоль, 49,707 мл, 6,00 экв) в DMF (300 мл) добавляли к смоле и перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 40 мин при 20°C. Затем смолу промывали DMF (400 мл x 3).

[00499] 3. Снятие защиты: К смоле добавляли 20% пиперидин в DMF (400 мл) и смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 15 мин при 20°C. Смолу промывали DMF (400 мл x 5) и фильтровали с получением смолы.

[00500] 4. Повторяли стадии со 2 по 3 для связывания следующей аминокислоты:

№	Материалы	Связывающие реагенты
1	Fmoc-GLN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	Fmoc-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	Fmoc-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	Fmoc-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	Fmoc-TRP(BOC)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6	Fmoc-ASN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7	Fmoc-VAL-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8	Fmoc-PHE-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

9	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
10	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
11	FMOC-GLN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
12	FMOC-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
13	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
14	FMOC-ARG(PBF)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
14	FMOC-ARG(PBF)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
15	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
16	FMOC-LYS(DDE)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
17	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
18	FMOC-ILE-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
18	FMOC-ILE-OH (5,00 экв.)	HOAT (5,00 экв.) и DIC (5,00 экв.)
19	FMOC-SER(TBU)-OH (4,00 экв.)	HBTU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
20	FMOC-TYR(TBU)-OH (4,00 экв.)	HBTU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
21	FMOC-ASP(OTBU)-OH (4,00 экв.)	HBTU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
22	FMOC-SER(TBU)-OH (4,00 экв.)	HBTU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
23	FMOC-ILE-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
24	FMOC-PHE-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
25	FMOC-THR(TBU)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
26	FMOC-GLY-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
27	FMOC-GLU(OTBU)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
27	FMOC-GLU(OTBU)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
28	FMOC-AIB-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
29	FMOC-N-ME-TYR(TBU)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

[00501] 5. Сочетание:  $\text{Woc}_2\text{O}/\text{DIPEA}/\text{DMF}$  (10/5/85) 500 мл в течение 30 мин, затем повторяют еще раз, затем смолу промывают  $\text{DMF}$  (500 мл x 5).

[00502] 6. Снятие защиты:  $\text{Dde}$  обрабатывали 500 мл гидразингидрата/ $\text{DMF}$  (3/97) в течение 10 мин, затем повторяли еще раз, после чего смолу промывали  $\text{DMF}$  (500 мл x 5).

[00503] 7. Повторите стадии 2 и 3 для всех остальных аминокислот: (FMOC-GLY-GLY-GLY-OH, FMOC-GLY-GLY--OH, пентадекандиовая кислота).

[00504] Расщепление и очистка пептидов:

[00505] 1. Смолу промывали  $\text{MeOH}$  (500 мл x 3) и сушили в вакууме, получая 270 г пептидной смолы. Затем 2800 мл буфера для расщепления (92,5%  $\text{TFA}/2,5\%$  3-меркаптопропионовой кислоты/ $2,5\%$   $\text{TIS}/2,5\%$   $\text{H}_2\text{O}$ ) добавляли в колбу, содержащую пептидную смолу с защищенными боковыми цепями, при  $20^\circ\text{C}$ , и смесь перемешивали в течение 2,5 часов. Буфер для расщепления концентрировали при пониженном давлении,

получая 900 мл. Пептид осаждали холодным трет-бутилметилловым эфиром (7,20 л), затем фильтровали с получением осадка на фильтре, сушили осадок на фильтре в вакууме в течение 2 ч, получая неочищенный пептид (179,5 г) в виде белого твердого вещества и ЖХ/МС.

[00506] 2. Неочищенный пептид очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия TFA; А: 0,075% TFA в H<sub>2</sub>O, В: CH<sub>3</sub>CN) с получением пептида, затем пептид очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия НОАС; А: 0,5% НОАС в H<sub>2</sub>O, В: ACN) с получением конечного продукта. Продукт (8,39 г) и (3,56 г) объединяли для лиофилизации с получением конечного продукта. Соединение 142 (11,95 г, чистота 98,49%, НОАС) получали в виде белого твердого вещества.

[00507] Условия очистки:

<b>Условия первой очистки</b>	
Условия растворения	Растворение в 20% ACN в H <sub>2</sub> O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	А: H <sub>2</sub> O (0,075% TFA в H <sub>2</sub> O)
	В: ACN
Градиент	24-44-60 мин. Время удержания: 42 мин.
Колонка	Luna 10 мкм, C18, 100A+Gemini 5 мкм, C18, 110A
Скорость потока	20 мл/мин.
Длина волны	214/254 нм
Температурный режим термостата	50 °C
<b>Условия второй очистки</b>	
Условия растворения	Растворение в 20% ACN в H <sub>2</sub> O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	А: H <sub>2</sub> O (0,5% НОАС в H <sub>2</sub> O)
	В: ACN
Градиент	0,4 М NH <sub>4</sub> Ac 25 мин, 0,5% НОАС 10 мин, 30-45-53 мин. Время удерживания: 53 мин.
Колонка	Luna 10 мкм, C18, 100A+Gemini 5 мкм, C18, 110A
Скорость потока	20 мл/мин.
Длина волны	214/254 нм
Температурный режим термостата	50 °C

[00508] **Пример 4. Синтез селективных пептидов-агонистов рецептора GIP по настоящему изобретению. Соединение № 17; SEQ ID NO: 18.**

[00509] Пептидное соединение 17 синтезировали с использованием стандартной Fmoc химии.

[00510] 1. Получение смолы: Смолу Rink Amine MBHA (6 ммоль, 1,00 экв., 24 г, Sub 0,25 ммоль/г) в DMF (250 мл) перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 2 часов при 20°C. Затем добавляли 20% пиперидин в DMF (500 мл) и смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 15 мин при 20°C. Затем смесь фильтровали, чтобы получить смолу. Смолу промывали DMF (500 мл × 5) и фильтровали, получая смолу.

[00511] 2. Сочетание: к смоле добавляли раствор FMOC-SER(TBU)-OH (3,00 экв.) и HBTU (2,85 экв.), DIEA (6,00 экв.) в DMF (250 мл) и перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 30 мин при 20°C. С. Затем смолу промывали DMF (500 мл × 3).

[00512] 3. Снятие защиты: К смоле добавляли 20% пиперидин в DMF (500 мл) и смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 15 мин при 20°C. Смолу промывали DMF (500 мл × 5) и фильтровали, получая смолу.

[00513] 4. Повторяли стадии со 2 по 3 для сочетания следующих аминокислот: (1-38)

№	Материалы	Связывающие реагенты
1	FMOC-PRO-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	FMOC-PRO-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	FMOC-PRO-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	FMOC-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	FMOC-GLY-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6	FMOC-SER(TBU)-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7	FMOC-SER(TBU)-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8	FMOC-PRO-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
9	FMOC-SER(TBU)-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
10	FMOC-GLN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
11	FMOC-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
12	FMOC-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
13	FMOC-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
14	FMOC-TRP(BOC)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
15	FMOC-ASN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
16	FMOC-VAL-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
17	FMOC-PHE-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
18	FMOC-ASN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
19	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
20	FMOC-GLN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

21	FMOC-LYS(DDE)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
22	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
23	FMOC-ARG(PBF)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
24	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
25	FMOC-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
26	FMOC-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
27	FMOC-ILE-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
28	FMOC-SER(TBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
29	FMOC-TYR(TBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
30	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
31	FMOC-SER(TBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
32	FMOC-ILE-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
33	FMOC-PHE-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
34	FMOC-THR(TBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
35	FMOC-GLY-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
36	FMOC-GLU(OTBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
37	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
38	FMOC-N-ME-TYR(TBU)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

[00514] 5. К смоле добавляли раствор DIEA (5,00 экв.) и  $\text{Woc}_2\text{O}$  (10,00 экв.) в DMF (300 мл) и перемешивали с  $\text{N}_2$  в течение 1 часа при 20°C. Затем смолу промывали DMF (500 мл×3).

[00515] 6. Добавляли 3%  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$  и оставляли для осуществления реакции в течение 20 минут, а затем повторяли еще раз. Слейте воду и промойте DMF (500 мл×5).

[00516] 7. Повторяли стадии со 2 по 3 для сочетания следующих аминокислот: (1-4)

№	Материалы	Связывающие реагенты
1	FMOC-AEEA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	FMOC-AEEA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	FMOC-GLU-OTBU (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	FMOC-GLU-OTBU (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

[00517] 8. Сочетание: к смоле добавляли раствор пентадекандиовой кислоты (2,00 экв.) и  $\text{HOBt}$  (2,00 экв.), DIC (2,00 экв.) в DMF (250 мл) и перемешивали с  $\text{N}_2$  в течение 12 часов при 20°C. Затем смолу промывали DMF (500 мл×3).

[00518] 9. Реакцию сочетания контролировали с помощью нингидриновой реакции.

[00519] Расщепление и очистка пептидов:

[00520] 1. После сочетания смолу промывали DMF 5 раз. После последней стадии смолу промывали  $\text{MeOH}$  3 раза и сушили в вакууме. Затем 50 г пептидной смолы

обрабатывали смесью для расщепления (500 мл, 90% TFA/3% 3-меркаптопропионовой кислоты/3% TIS/4% H<sub>2</sub>O) в течение 2,5 часов. Пептид концентрировали при пониженном давлении и осаждали холодным изопропиловым эфиром, фильтровали и дважды промывали изопропиловым эфиром, получая 22 г остатка.

[00521] 2. Неочищенный пептид очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (А: 0,075% TFA в H<sub>2</sub>O, В: ACN), а затем повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (А: 0,5% HOAc в H<sub>2</sub>O, В: ACN) с получением соединения 17 (1,23 г, чистота 97,46%, HOAc) в виде белого твердого вещества, что было подтверждено данными ЖХ-МС (R<sub>t</sub>=1,563 мин) и ВЭЖХ.

[00522] Условия очистки:

<b>Условия первой очистки</b>	
Условия растворения	Растворение в 20% ACN-H <sub>2</sub> O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	А: H <sub>2</sub> O (0,075% TFA в H <sub>2</sub> O)
	В: ACN
Градиент	24-44-60 мин. Время удержания: 47,5 мин.
Колонка	Luna 10 мкм, C18, 100A+Gemini 5 мкм, C18, 110A
Скорость потока	20 мл/мин.
Длина волны	214/254 нм
Температурный режим термостата	30 °C
<b>Условия второй очистки</b>	
Условия растворения	Растворение в 20% ACN в H <sub>2</sub> O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	А: H <sub>2</sub> O (0,5% HOAc в H <sub>2</sub> O)
	В: ACN
Градиент	0,4M NH <sub>4</sub> Ac 25 мин., 0,5% HOAc 10 мин., 33-48-60 мин. Время удержания: 57 мин.

Колонка	Luna 10 мкм, C18, 100A+Gemini 5 мкм, C18, 110A
Скорость потока	20 мл/мин.
Длина волны	214/254 нм
Температурный режим термостата	30 °С

[00523] **Пример 5. Синтез селективных пептидов-агонистов рецептора GIP по настоящему изобретению. Соединение № 21; SEQ ID NO: 22.**

[00524] Пептидное соединение 21 синтезировали с использованием стандартной Fmoc химии.

[00525] 1. Получение смолы: Смолу Rink Amine MBHA (0,300 ммоль, 1,00 экв., 1,00 г, Sub 0,30 ммоль/г) в DMF (5 мл) перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 2 часов при 20°C. Затем добавляли 20% пиперидин в DMF (10 мл) и смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 15 мин. при 20°C. Затем смесь фильтровали, получая смолу. Смолу промывали DMF (20 мл×5) и фильтровали, получая смолу.

[00526] 2. Сочетание: раствор Fmoc-SER(TBU)-OH (345 мг, 0,900 ммоль, 3,00 экв.) и HBTU (323 мг, 0,855 ммоль, 2,85 экв.), DIEA (233 мг, 1,80 ммоль, 6,00 экв.) в DMF (50 мл) добавляли к смоле и перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 30 минут при 20°C. Затем смолу промывали DMF (20 мл×5).

[00527] 3. Снятие защиты: К смоле добавляли 20% пиперидин в DMF (20 мл) и смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 15 мин. при 20°C. Смолу промывали DMF (20 мл×5) и фильтровали, получая смолу.

[00528] 4. Повторяли стадии со 2 по 3 для сочетания следующих аминокислот: (1-38)

№	Материалы	Связывающие реагенты
1	Fmoc-PRO-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	Fmoc-PRO-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	Fmoc-PRO-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	Fmoc-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	Fmoc-GLY-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6	Fmoc-SER(TBU)-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7	Fmoc-SER(TBU)-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8	Fmoc-PRO-OH(3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
9	Fmoc-LYS(DDE)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
10	Fmoc-GLN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
11	Fmoc-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

12	FMOC-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
13	FMOC-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
14	FMOC-TRP(BOC)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
15	FMOC-ASN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
16	FMOC-VAL-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
17	FMOC-PHE-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
18	FMOC-ASN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
19	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
20	FMOC-GLN(TRT)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
21	FMOC-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
22	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
23	FMOC-ARG(PBF)-OH (6,00 экв.)	HATU (5,70 экв.) и DIEA (12,00 экв.)
24	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
25	FMOC-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
26	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
27	FMOC-ILE-OH (6,00 экв.)	HATU (5,70 экв.) и DIEA (12,00 экв.)
28	FMOC-SER(TBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
29	FMOC-TYR(TBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
30	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
31	FMOC-SER(TBU)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
32	FMOC-ILE-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
33	FMOC-PHE-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
34	FMOC-THR(TBU)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
35	FMOC-GLY-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
36	FMOC-GLU(OTBU)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
37	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
38	FMOC-N-ME-TYR(TBU)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

[00529] 5. Сочетание:  $\text{Woc}_2\text{O}/\text{DIPEA}/\text{DMF}$  (10/5/85) 20 мл в течение 15 минут  $\times$  2, затем смолу промывали DMF (20 мл  $\times$  5).

[00530] 6. Добавляли 3%  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$  и оставляли для осуществления реакции в течение 20 минут, а затем повторяли еще раз. Слейте воду и промойте DMF (20 мл  $\times$  5).

[00531] 7. Повторяли стадии со 2 по 3 для сочетания следующих аминокислот: (1-4)

№	Материалы	Связывающие реагенты
1	FMOC-AEEA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	FMOC-AEEA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

3	FMOC-GLU-OTBU (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	FMOC-GLU-OTBU (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

[00532] 8. Сочетание: к смоле добавляли раствор пентадекандиовой кислоты (3,00 экв.) и HOBT (3,00 экв.), DIC (3,00 экв.) в DMF (10 мл) и перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 12 часов при 20°C. Затем смолу промывали DMF (20 мл×3).

[00533] 9. Реакцию сочетания контролировали с помощью нингидриновой реакции.

[00534] Расщепление и очистка пептидов:

[00535] 1. После сочетания смолу промывали DMF 5 раз. После последней стадии смолу промывали MeOH 3 раза, и сушили в вакууме, получая 1,5 г пептидной смолы. Затем пептидную смолу обрабатывали коктейлем для расщепления (15 мл, 92,5% TFA/2,5% 3-меркаптопропионовой кислоты/2,5% TIS/2,5% H<sub>2</sub>O) в течение 2,5 часов. Пептид концентрировали при пониженном давлении и осаждали холодным изопропиловым эфиром, фильтровали и дважды промывали изопропиловым эфиром, получая 1,2 г остатка.

[00536] 2. Неочищенный пептид очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (А: 0,075% TFA в H<sub>2</sub>O, В: ACN), а затем повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (А: 0,5% HOAc в H<sub>2</sub>O, В: ACN) с получением соединения 21 (60,6 мг, чистота 99,13%, HOAc) в виде белого твердого вещества, что было подтверждено ЖХ-МС (Rt=1,533 мин) и ВЭЖХ (Rt=11,392 мин).

[00537] Условия очистки:

<b>Условия первой очистки</b>	
Условия растворения	Растворение в 10% ACN- H <sub>2</sub> O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	А: H <sub>2</sub> O (0,075% TFA в H <sub>2</sub> O)
	В: ACN
Градиент	27-47-60 мин. Время удержания: 42 мин.
Колонка	Luna 10 мкм, C18, 100A+Gemini 5 мкм, C18, 110A
Скорость потока	20 мл/мин.
Длина волны	214/254 нм
Температурный режим термостата	30 °C
<b>Условия второй очистки</b>	
Условия растворения	Растворение в 10% ACN в H <sub>2</sub> O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	А: H <sub>2</sub> O (0,5% HOAc в H <sub>2</sub> O)
	В: ACN
Градиент	0,4M NH <sub>4</sub> Ac 25 мин., 0,5% HOAc 10 мин., 30-45-60 мин. Время удержания: 65 мин.

Колонка	Luna 10 мкм, C18, 100A+Gemini 5 мкм, C18, 110A
Скорость потока	20 мл/мин.
Длина волны	214/254 нм
Температурный режим термостата	30 °С

[00538] **Пример 6. Синтез селективных пептидов-агонистов рецептора GIP по настоящему изобретению. Соединение № 48; SEQ ID NO: 43.**

[00539] Пептидное соединение 48 синтезировали с использованием стандартной Fmoc химии.

[00540] 1. Получение смолы: к смоле 2-СТС (800 мг, 0,400 ммоль, 1,00 экв., Sub 0,50 ммоль/г) добавляли Fmoc-Ser(tBu)-OH (153 мг, 0,400 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (207 мг, 1,60 ммоль, 0,279 мл, 4,00 экв.) в DCM (5,00 мл). Смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 2 ч при 25°C, затем добавляли MeOH (0,800 мл), перемешивали с N<sub>2</sub> еще в течение 30 мин. Смолу промывали DMF (30,0 мл × 5). Затем добавляли 20% пиперидин в DMF (30,0 мл) и смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 15 мин при 25°C. Затем смесь фильтровали для получения смолы. Смолу промывали DMF (30,0 мл × 5) и фильтровали, получая смолу.

[00541] 2. Сочетание: Раствор Fmoc-Pro-OH (405 мг, 1,20 ммоль, 3,00 экв.), DIEA (310 мг, 2,40 ммоль, 0,418 мл, 6,00 экв.) и HBTU (432 мг, 1,14 ммоль, 2,85 экв.) в DMF (5,00 мл) добавляли к смоле и перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 30 мин при 25°C. Затем смолу промывали DMF (30,0 мл × 5).

[00542] 3. Снятие защиты: К смоле добавляли 20% пиперидин в DMF (30,0 мл) и смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 15 мин. при 25°C.

[00543] 4. Повторяли стадии 2 и 3 для сочетания следующих аминокислот: (1-37):

№	Материалы	Связывающие реагенты
1.	Fmoc-Pro-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2.	Fmoc-Pro-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3.	Fmoc-Ala-OH(3,0 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4.	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5.	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6.	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7.	Fmoc-Pro-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8.	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
9.	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
10.	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
11.	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
12.	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
13.	Fmoc-Trp(Boc)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

14.	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
15.	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
16.	Fmoc-Phe-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
17.	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
18.	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
19.	Fmoc-Gln(Trt)-OH (6,00 экв.)	HATU (5,70 экв.) и DIEA (12,0 экв.)
20.	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
21.	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
22.	Fmoc-Arg(pbf)-OH (6,00 экв.)	HATU (5,70 экв.) и DIEA (12,0 экв.)
23.	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
24.	Fmoc-Lys(Dde)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
25.	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
26.	Fmoc-Ile-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
27.	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
28.	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (4,00 экв.)	HBTU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
29.	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
30.	Fmoc-Ser(tBu)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
31.	Fmoc-Ile-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
32.	Fmoc-Phe-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
33.	Fmoc-Thr(tBu)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
34.	Fmoc-Gly-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
35.	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
36.	Fmoc-Aib-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
37.	Fmoc-N-Me-Tyr(tBu)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

[00544] 5. Сочетание: 50,0 мл  $\text{Woc}_2\text{O}/\text{DIPEA}/\text{DMF}$  (10/5/85) в течение 30 мин, затем смолу промывали DMF (30,0 мл  $\times$  5).

[00545] 6. Снятие защиты: Dde обрабатывали 50,0 мл гидразингидрата/DMF (3/97) в течение 30 мин, затем смолу промывали DMF (30,0 мл  $\times$  5).

[00546] Повторяли стадии 2 и 3 для сочетания следующих аминокислот: (1-3):

1	Fmoc-Gly-Gly-Gly-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	Fmoc-Gly-Gly-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	пентадекандиовая кислота (4,00 экв.)	HOBT (4,00 экв.) и DIC (4,00 экв.)

[00547] Расщепление и очистка пептидов:

[00548] 1. Смолу промывали MeOH (30 мл $\times$ 3) и сушили в вакууме, получая 3,00 г пептидной смолы. Затем 30,0 мл буфера для расщепления (92,5% TFA/2,5% 3-

меркаптопропионовой кислоты/2,5% TIS/2,5% H<sub>2</sub>O) добавляли в колбу, содержащую пептидную смолу с защищенной боковой цепью, при 25 °С, и смесь перемешивали в течение 2,5 часов. Пептид осаждали холодным изопропиловым эфиром (200 мл) и центрифугировали (3 мин при 3000 об/мин). Пептидный осадок промывали трет-бутилметиловым эфиром еще два раза (200 мл). Неочищенный пептид сушат в вакууме в течение 2 ч, получая неочищенный пептид (1,70 г).

[00549] 2. Неочищенный пептид очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия TFA; А: 0,075% TFA в H<sub>2</sub>O, В: CH<sub>3</sub>CN) с получением пептида, затем пептид очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия НОАС; А: 0,5% НОАС в H<sub>2</sub>O, В: АСN) с получением конечного продукта соединения 48 (152,7 мг, выход 8,08%, чистота 97,1%, НОАС) в виде белого твердого вещества.

[00550] Условия очистки:

<b>Условия первой очистки</b>	
Условия растворения	Растворение в 20% АСN в H <sub>2</sub> O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	А: H <sub>2</sub> O (0,075% TFA в H <sub>2</sub> O)
	В: АСN
Градиент	25-45-60 мин. Время удержания: 42,5 мин.
Колонка	Luna 10 мкм, C18, 100А+Gemini 5 мкм, C18, 110А
Скорость потока	20 мл/мин.
Длина волны	214/254 нм
Температурный режим термостата	50°С
<b>Условия второй очистки</b>	
Условия растворения	Растворение в 20% АСN в H <sub>2</sub> O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	А: H <sub>2</sub> O (0,5% НОАС в H <sub>2</sub> O)
	В: АСN
Градиент	0,4М NH <sub>4</sub> Ac 25 мин., 0,5% НОАС 10 мин., 25-40-50 мин. Время удержания: 68 мин.
Колонка	Luna 10 мкм, C18, 100А+Gemini 5 мкм, C18, 110А
Скорость потока	20 мл/мин.
Длина волны	214/254 нм
Температурный режим термостата	50°С

**[00551] Пример 7. Синтез селективных пептидов-агонистов рецептора GIP по настоящему изобретению. Соединение № 14; SEQ ID NO: 15.**

[00552] Пептидное соединение 14 синтезировали с использованием стандартной Fmoc химии.

[00553] 1. Получение смолы: Смолу Rink Amide MBHA (0,300 ммоль, 1,00 экв., Sub 0,280 ммоль/г) в DMF (5,00 мл) перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 2 часов при 20°C. Затем добавляли 20% пиперидин в DMF (20,0 мл) и смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 30 мин при 20°C. Смолу промывали DMF (20,0 мл × 5) и фильтровали, получая смолу.

[00554] 2. Сочетание: Раствор FMOC-ARG(PBF)-OH (584 мг, 900 мкмоль, 3,00 экв), DIEA (232 мг, 1,80 ммоль, 314 мкл, 6,00 экв) и HBTU (324 мг, 855 мкмоль, 2,85 экв) в DMF (2,00 мл) добавляли к смоле и перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 30 минут при 20°C. Затем смолу промывали DMF (20,0 мл × 3).

[00555] 3. Снятие защиты: К смоле добавляли 20% пиперидин в DMF (20,0 мл) и смесь перемешивали с N<sub>2</sub> в течение 30 мин при 20°C. Смолу промывали DMF (20,0 мл × 5) и фильтровали, получая смолу.

[00556] 4. Повторяли стадии со 2 по 3 для сочетания следующих аминокислот: (1-29):

№	Материалы	Связывающие реагенты
1	FMOC-GLN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	FMOC-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	FMOC-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	FMOC-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	FMOC-TRP(BOC)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6	FMOC-ASN(TRT)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7	FMOC-VAL-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8	FMOC-PHE-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
9	FMOC-LYS(DDE)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
10	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
11	FMOC-GLN(TRT)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
12	FMOC-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
13	FMOC-AIB-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
14	FMOC-ARG(PBF)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
15	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
16	FMOC-LEU-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
17	FMOC-ALA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
18	FMOC-ILE-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

19	FMOC-SER(TBU)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
20	FMOC-TYR(TBU)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
21	FMOC-ASP(OTBU)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
22	FMOC-SER(TBU)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
23	FMOC-ILE-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
24	FMOC-PHE-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
25	FMOC-THR(TBU)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
26	FMOC-GLY-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
27	FMOC-GLU(OTBU)-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
28	FMOC-AIB-OH (4,00 экв.)	HATU (3,80 экв.) и DIEA (8,00 экв.)
29	FMOC-N-ME-TYR(TBU)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

[00557] 5. Сочетание: Boc<sub>2</sub>O/DIPEA/DMF (10/5/85) 20,0 мл в течение 30 мин, затем смолу промывали DMF (20,0 мл × 5).

[00558] 6. Снятие защиты: Dde обрабатывали 20,0 мл гидразингидрата/DMF (3/97) в течение 30 мин, затем смолу промывали DMF (30,0 мл × 5).

[00559] 7. Повторяли стадии со 2 по 3 для сочетания следующих аминокислот: (1-5):

1	FMOC-AEEA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	FMOC-AEEA-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	FMOC-GLU-OTBU (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	FMOC-GLU-OTBU (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	пентадекандиовая кислота (4,00 экв.)	HOBT (4,00 экв.) и DIC (4,00 экв.)

[00560] Расщепление и очистка пептидов:

[00561] 1. Смолу промывали MeOH (30 мл×2) и сушили в вакууме, получая 3,5 г пептидной смолы. Затем 30 мл буфера для расщепления (92,5% TFA/2,5% 3-меркаптопропионовой кислоты/2,5% TIS/2,5% H<sub>2</sub>O) добавляли в колбу, содержащую пептидную смолу с защищенными боковыми цепями, при 20°C, и смесь перемешивали в течение 2 часов. Пептид осаждали холодным трет-бутилметиловым эфиром (250 мл) и центрифугировали (3 мин при 3000 об/мин). Пептидный осадок промывали трет-бутилметиловым эфиром еще два раза (120 мл). Сушили неочищенный пептид (1,4 г) в вакууме в течение 2 часов.

[00562] 2. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия TFA; 30 оС, А:0,075% TFA/H<sub>2</sub>O, В:CH<sub>3</sub>CN), а затем вторично очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HOAc; 30 оС, А:0,5% HOAc/H<sub>2</sub>O, В:CH<sub>3</sub>CN) с получением продукта с получением соединения 14 (79,8 мг, выход 6,22%, чистота 96,4%, HOAc) в виде белого твердого вещества.

[00563] Условия очистки:

**Условия первой очистки**

Условия растворения	Растворение в 20% TFA, 10% CH <sub>3</sub> CN и 70% H <sub>2</sub> O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	A: H <sub>2</sub> O (0,075% TFA в H <sub>2</sub> O)
	B: ACN
Градиент	24-44-60 мин. Время удержания: 43 мин.
Колонка	Luna 10 мкм, C18, 100A+Gemini 5 мкм, C18, 110A
Скорость потока	20 мл/мин.
Длина волны	214/254 нм
Температурный режим термостата	20 °C
<b>Условия второй очистки</b>	
Условия растворения	Жидкость подвергается прямой очистке
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	A: H <sub>2</sub> O (0,5% HOAc в H <sub>2</sub> O)
	B: ACN
Градиент	0,4M NH <sub>4</sub> Ac 25 мин., 0,5% HOAc 10 мин., 28-38-60 мин. Время удержания: 52 мин.
Колонка	Luna 10 мкм, C18, 100A+Gemini 5 мкм, C18, 110A
Скорость потока	20 мл/мин.
Длина волны	214/254 нм
Температурный режим термостата	Комнатная температура

В приведенной ниже таблице 3 перечислены иллюстративные пептиды-агонисты рецептора GIP, полученные в соответствии со способами, описанными в примерах 1-7.



Сод.	Линер	Линид	М. бонд	С. бонд	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.	
27	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	OH									28		
28	OEGgEgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	Aib	Q	K	NH2											29
29	OEGgEgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	Aib	Q	K	NH2											30
30	G2E3	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2											31
31	G2E3	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2											32
32	G2E3	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	33	
33	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	34	
34	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	OH											35
35	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	OH											36
36	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Aib	H	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	OH											37
37	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH											38
38	OEGgEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	Aib	Q	K	OH											39
39	OEGgEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Aib	K	OH											40
40	OEGgEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	Aib	Q	K	OH											41
41	G2E3	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	OH											42
42	G2E3	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2											43
43	OEGgEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	OH											44
44	OEGgEgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2											45
45	OEGgEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Aib	K	OH											46
46	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	I	Y	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	47	
47	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	48	
48	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	49	
49	G2E3	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	50	
50	2OEG	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	51	
51	G2E3	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	52	
52	OEGgEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	53	
53	G2E3	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	54	

Сояд.	Линкер	Липид	Н- конц.	С- конц.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.	
54	OEGgEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	55	
55	G2E3	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	56	
56	G4E2	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	57	
57	G5gE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	58	
58	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	59	
59	G3gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2											60
60	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2											61
61	G5E	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2											62
62	G5gE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	63	
63	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	64	
64	OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	65	
65	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	66	
66	OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	67	
67	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	68	
68	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	69	
69	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	70	
70	OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	71	
71	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	72	
72	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	73	
73	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	74	
74	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	75	
75	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	76	
76	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	77	
77	G4gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	78	
78	G4gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	79	
79	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	80	
80	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	81	

Совд.	Линкер	Пиллр	№_конц.	С_воиц	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.		
81	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	82		
82	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	83		
83	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	84		
84	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	NH2										85		
85	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	NH2										86		
86	OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2										87		
87	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	88		
88	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	89		
89	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	NH2											90	
90	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	NH2											91	
91	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	NH2											92	
92	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	93		
93	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	94		
94	OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	95		
95	GGEEE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	96		
96	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	G	S	NH2							97
97	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	G	S	NH2							98
98	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	P	S	S	G	NH2							99	
99	GGEEE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	100		
100	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	101		
101	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	102		
102	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	103		
103	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	104		
104	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	105		
105	GGEEE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	106		
106	GGPAPAP	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	107		
107	GGPAPAP	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	108		



Совд.	Плинер	Линия	Н. вост.	С. вост.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.
135	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	G	S	NH2				136	
136	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	G	G	G	G	S	NH2				137	
137	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	138
138	G2E3	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	139
139	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	140
140	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	141
141	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH								142	
142	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH								143	
143	2OEGgEgE	C16DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								144	
144	2OEGgEgE	C16DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	145
145	2OEGgEgE	C16DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	146
146	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	147
147	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	148
148	2OEGgEgE	C18DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								149	
149	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH								150	
150	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	151
151	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	152
152	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	G	OH	153
153	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	154
154	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	155
155	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	156
156	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	157
157	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	G	OH		158	
158	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	OH						159
159	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH							160	
160	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH								161	
161	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH								162	

Совд.	Линкер	Липид	№_позиц	С_конц.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.								
162	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH									163								
163	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH											164						
164	GS	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	165								
165	GS	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	166								
166	GS	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	167								
167	GS	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	168								
168	GS	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH											169						
169	2OEGgEgE	C16DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH											170						
170	2OEGgEgE	C16DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH												171					
171	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH												172					
172	GS	C16DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH												173					
173	GS	C16DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH													174				
174	GS	C16DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH													175				
175	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH													176				
176	GS	C16DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH														177			
177	GS	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH														178			
178	GS	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	S	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH														179			
179	GS	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	S	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH															180		
180	G4gE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH															181		
181	GS	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K(Ac)	G	OH																182	
182	GS	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH															183	
183	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH															184	
184	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH																185
185	2OEGgEgE	C16DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH															186	
186	GS	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH															187	
187	GS	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH									188
188	2OEGgEgE	C15DA		OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH																	189

Соед.	Линкер	Линка	№_конц	С_конц	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.		
189	G5	C15DA		OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	190		
190	gE	C16	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	Km	L	A	Q	R	NH2											191	
191		C16		NH2	Y	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	I	Y	L	D	K	Q	A	A	Aib	E	F	V	N	W	L	L	A	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S	Km	192		
192	2OEGgE	C16DA			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												193	
193	PEG10gE	C16DA			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												194	
194	PEG8gE	C16DA			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												195	
195	PEG6gE	C16DA			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												196	
196	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												197	
197	gEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												198	
198	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										199	
199	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH										200	
200	2OEGgEgE	C16DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	201		
201	2OEGgEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										202	
202	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										203	
203	2OEGgEgE	C16 (Pal)	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH										204	
204	2OEGgEgE	C16 (Pal)	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										205	
205	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	NH2										206	
206	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										207	
207	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH										208	
208	2OEGgEgE	C16DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH										209	
209	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	210		
210	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2											211	
211	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH										212	
212	OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										213	
213	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											214
214	3OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										215	
215	G5gEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											216

Соед.	Линкер	Линк	№ док.	С. топч	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.			
216	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	dA	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									217			
217	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	A	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											218	
218	2OEG	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											219	
219	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											220	
220	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											221	
221	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											222	
222	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	G	OH											223	
223	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	G	OH											224	
224	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	E	W	L	L	A	Q	K	G	OH												225
225	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Km	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH												226
226	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km												227		
227	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													228	
228	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													229	
229	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km													230	
230	2OEGgE	C15DA	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km													231	
231	G5	C16DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2												232	
232	G5	C16DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2													233
233	2OEGgE	C16DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2													234
234	2OEGgE	C16DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2													235
235	2OEGgE	C16DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2													236
236	2OEGgE	C16DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2													237
237	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													238	
238	4OEGgE	C16DA	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													239	
239	2OEGgE	C15DA	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													240	
240	2OEGgE	C15DA	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													241	
241	2OEGgE	C16DA			Y	A	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													242	
242	2OEGgE	C15DA	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S													243	

СФД.	Линкер	Линид	№_с_голд	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.			
243	2OEGgE	C15DA	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K											244			
244	2OEGgE	C15DA		Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												245		
245	2OEGgE	C15DA		Y	S	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												246		
246	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	247		
247	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										248	
248	OEGgEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	249		
249	G2E3	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH											250	
250	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH											251	
251	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH											252	
252	GGPAPAP	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2											253	
253	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	OH											254	
254	OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	NH2											255	
255	GGPAPAP	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2												256
256	GGPAPAP	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2												257
257	G3gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	258		
258	G3gEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	259		
259	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	NH2												260
260	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2												261
261	G3E2	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2												262
262	G3E2	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	L	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2												263
263	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2												264
264	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2												265
265	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	NH2												266
266	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH												267
267	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	NH2												268
268	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	L	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	NH2												269
269	G5	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	270		

Соед.	Линкер	Линкод	Н. код	С. код	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.			
270	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	271			
271	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	272			
272	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	273			
273	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	274			
274	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	275			
275	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	276			
276	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	277			
277	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	278			
278	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	R	NH2											279		
279	G5gE	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH	NH2										280	
280	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	281			
281	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2												282	
282	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2												283	
283	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	NH2												284	
284	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	NH2												285	
285	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	286			
286	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	287			
287	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	288			
288	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	289			
289	OEGgEgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2												290	
290	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2												291	
291	GS	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	K	K	K	K	K	K	K	NH2	292		
292	2OEG	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	K	K	K	K	K	K	K	NH2	293		
293	2OEGgE	C16DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	294			
294	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	G	S	NH2								295
295	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	296			
296	GS	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	297			

Соед.	Линкер	Липид	N- конец	C- конец	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.		
297	GS	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	298		
298	GS	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	299		
299	GS	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH									300		
300	GS	C15DA	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	301		
301	GS	C16DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH										302	
302	GS	C15DA	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	K	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										303	
303	gE	C16			Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	M	D	K	Km	H	Q	Q	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	K	K	N	D	W	K	H	N	I	304		
304	Ac		Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											
305	Ac		Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH											

N-TER — N-концевой, C-TER — C-концевой, C15DA — C<sub>15</sub> двухосновную кислоту, C16DA — C<sub>16</sub> двухосновную кислоту

### Биологические примеры

[00564] Способы проведения анализов связывания рецепторов GIP и GLP, анализов ингибирования рвоты, рвоты и тошноты, вызванных различными раздражителями, в том числе рвотой, вызванной лекарственными средствами или химиотерапией, подробно описаны в международной заявке РСТ № РСТ/JP2018/013540, поданной 30 марта 2018 г., на страницах с 213 по 255, и полностью включены в данный документ посредством ссылки.

#### [00565] **Пример 8. Оценка активности пептидного агониста в отношении GIPR человека и GLP1R человека путем измерения внутриклеточного накопления цАМФ**

[00566] Анализ GIPR

[00567] Клетки НЕК-293Т, сверхэкспрессирующие полноразмерный GIPR человека с последовательностью, идентичной номеру доступа GenBank NM\_000164, с N-концевой меткой FLAG, приобретают у Multispan, Inc (Хейворд, штат Калифорния). Клетки культивируют в соответствии с протоколом производителя в DMEM с 10% фетальной бычьей сывороткой и 1 мкг/мл пурамицина и хранят в замороженных аликвотах для использования в качестве готовых к анализу клеток. В день анализа клетки вынимают из морозильной камеры, дважды промывают в 1х буфере Кребса-Рингера (Zenbio, Research Triangle Park, штат Северная Каролина) и повторно суспендируют до концентрации  $4 \times 10^5$  клеток/мл в 1х буфере Кребса-Рингера. 50 нл исследуемого соединения в 100% ДМСО с конечным диапазоном концентраций от  $3 \times 10^{-10}$  до  $5,08 \times 10^{-15}$  М разливают с помощью акустического дозатора в белые 384-луночные полипропиленовые планшеты малого объема (Corning, Тьюксбери, штат Массачусетс), а затем добавлением  $4 \times 10^3$  клеток на лунку общим объемом 10 мкл. Клетки инкубируют с исследуемым соединением в течение 1 часа при комнатной температуре в темноте и измеряют накопление цАМФ с использованием набора для анализа цАМФ Cisbio HiRange (Бедфорд, штат Массачусетс) в соответствии с протоколом производителя. Антитело к цАМФ и реагенты для мечения d2-цАМФ, разведенные в буфере для лизиса/детектирования, инкубируют в темноте в течение 1 часа и результаты измеряют на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer, Уолтем, штат Массачусетс). Данные нормализованы с использованием 1 нМ GIP как 100% активности и одного ДМСО как 0% активности.

[00568] Клетки НЕК-293Т, сверхэкспрессирующие полноразмерный человеческий GLP-1R с последовательностью, идентичной номеру доступа GenBank NM\_002062, с N-концевой меткой FLAG, можно приобрести у Multispan, Inc (Хейворд, штат Калифорния). Клетки культивируют в соответствии с протоколом производителя в DMEM с 10% фетальной бычьей сывороткой и 1 мкг/мл пурамицина и хранят в замороженных аликвотах для использования в качестве готовых к анализу клеток. В день анализа клетки вынимают из морозильной камеры, дважды промывают в 1х буфере Кребса-Рингера (Zenbio, Research Triangle Park, штат Северная Каролина) и повторно суспендируют до концентрации  $4 \times 10^5$  клеток/мл в 1х буфере Кребса-Рингера. 50 нл исследуемого соединения в 100% ДМСО с конечным диапазоном концентраций от  $1 \times 10^{-6}$  до  $1,69 \times 10^{-11}$  М разливают с помощью акустического дозатора в белые 384-луночные полипропиленовые планшеты малого

объема (Corning, Тьюксбери, штат Массачусетс), а затем добавлением  $4 \times 10^3$  клеток на лунку общим объемом 10 мкл. Клетки инкубируют с исследуемым соединением в течение 1 часа при комнатной температуре в темноте и измеряют накопление цАМФ с использованием набора для анализа цАМФ Cisbio HiRange (Бедфорд, штат Массачусетс) в соответствии с протоколом производителя. Антитело к цАМФ и реагенты для мечения d2-цАМФ, разведенные в буфере для лизиса/детектирования, инкубируют в темноте в течение 1 часа и результаты измеряют на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer, Уолтем, штат Массачусетс). Данные нормализованы с использованием 1 нМ GLP-1 как 100% активности и одного ДМСО как 0% активности.

[00569] Таблица 4. Селективная активация рецептора GIP различными пептидами-агонистами рецептора GIP по настоящему изобретению

Соединение №	SEQ ID NO:	цАМФ GIPR человека, HEK293T, EC50 (нМ)	цАМФ GLP1R человека, HEK293T, EC50 (нМ)
1	2	0,0002	870,9636
2	3	0,0001	1000
3	4	0,0004	691,831
4	5	0,0005	691,831
5	6	0,0008	954,9926
6	7	0,0537	691,831
7	8	0,0016	257,0396
8	9	0,0001	100
9	10	0,0002	95,4993
10	11	0,0006	954,9926
11	12	0,0003	144,544
12	13	0,0002	363,0781
13	14	0,0002	142,8894
14	15	0,0004	61,0942
15	16	0,0003	154,8817
16	17	0,0003	263,0268
17	18	0,0004	160,3245
18	19	0,0002	1000
19	20	0,0004	119,3072
20	21	0,0003	116,1449
21	22	0,0003	152,5223
22	23	0,0003	630,9573

23	24	0,0004	363,0781
24	25	0,0004	16,8526
25	26	0,0005	37,368
26	27	0,0003	1000
27	28	0,0006	144,544
28	29	0,0001	60,256
29	30	0,0001	47,1339
30	31	0,0001	441,5704
31	32	0,0002	0,7762
32	33	0,0002	4,7315
33	34	0,0002	37,5837
34	35	0,0003	117,4898
35	36	0,0003	67,6083
36	37	0,001	25,1189
37	38	0,0002	43,6516
38	39	0,0002	524,8075
39	40	0,0005	398,1072
40	41	0,0008	114,8154
41	42	0,0004	112,2018
42	43	0,0006	237,1374
43	44	0,0003	173,7801
44	45	0,0004	630,9573
45	46	0,0003	48,4172
46	47	0,0002	0,1445
47	48	0,0003	109,6478
48	49	0,0002	47,863
49	50	0,0002	794,3282
50	51	0,0004	44,6684
51	52	0,0003	1000
52	53	0,0003	239,8833
53	54	0,0001	616,595
54	55	0,0001	446,6836
55	56	0,0002	239,8833
56	57	0,0003	263,0268

59	60	0,0004	56,2341
63	64	0,0002	141,2538
64	65	0,0005	1000
65	66	0,0003	128,825
66	67	0,0004	1000
67	68	0,0006	524,8075
68	69	0,0007	199,5262
69	70	0,0004	1000
70	71	0,0009	91,2011
71	72	0,0006	954,9926
72	73	0,0006	190,5461
73	74	0,0005	1000
74	75	0,0004	549,5409
75	76	0,0011	1000
76	77	0,0005	295,1209
77	78	0,0002	331,1311
78	79	0,0003	112,2018
79	80	0,0002	707,9458
80	81	0,0004	467,7351
81	82	0,0002	1000
82	83	0,0003	295,1209
84	85	0,0012	371,5352
85	86	0,0009	63,0957
86	87	0,0014	93,3254
87	88	0,0009	199,5262
88	89	0,0006	165,9587
89	90	0,0006	83,1764
90	91	0,0007	295,1209
91	92	0,0008	125,8925
92	93	0,0013	74,131
93	94	0,0002	489,7788
94	95	0,0006	501,1872
95	96	0,0002	537,0318
96	97	0,0004	89,1251

97	98	0,0002	489,7788
98	99	0,0006	1000
99	100	0,0002	1000
100	101	0,0007	1000
101	102	0,0002	549,5409
102	103	0,0005	31,6228
103	104	0,0005	147,9108
104	105	0,0004	1000
105	106	0,0003	1000
106	107	0,0005	120,2264
107	108	0,0008	891,2509
108	109	0,0005	41,6869
109	110	0,0005	831,7638
110	111	0,0004	323,5937
111	112	0,0004	7,0795
112	113	0,0004	12,0226
113	114	0,0004	44,6684
114	115	0,0007	114,8154
115	116	0,0005	436,5158
116	117	0,0003	338,8442
117	118	0,0006	1000
118	119	0,0009	524,8075
119	120	0,0005	1000
120	121	0,0004	5,2481
121	122	0,0003	5,4954
122	123	0,0004	20,4174
123	124	0,0004	22,9087
124	125	0,004	125,8925
125	126	0,0002	165,9587
126	127	0,0002	588,8437
127	128	0,0005	66,0693
128	129	0,0004	457,0882
129	130	0,0005	1000
130	131	0,0004	91,2011

131	132	0,0003	75,8578
132	133	0,0001	21,8776
133	134	0,0005	1000
134	135	0,0004	1000
135	136	0,0005	645,6542
136	137	0,0009	407,3803
137	138	0,0002	478,6301
138	139	0,0004	1000
139	140	0,0004	1000
140	141	0,0004	177,8279
141	142	0,0003	64,5654
142	143	0,0001	84,1395
143	144	0,0004	141,2538
144	145	0,0001	18,8365
145	146	0,0004	912,0108
146	147	0,0005	112,2018
147	148	0,0011	16,5959
148	149	0,0011	13,8038
149	150	0,0007	25,704
150	151	0,0003	30,1995
151	152	0,0004	144,544
152	153	0,0003	301,9952
153	154	0,0002	389,0451
154	155	0,0003	288,4032
155	156	0,0003	295,1209
156	157	0,0002	89,1251
157	158	0,0001	346,7368
158	159	0,0002	245,4709
159	160	0,0002	144,544
160	161	0,0003	23,9883
161	162	0,0003	>1000,0000
162	163	0,0002	512,8614
163	164	0,0003	>1000,0000
164	165	0,0002	9,7724

165	166	0,0004	85,1138
166	167	0,0004	89,1251
167	168	0,0004	41,6869
168	169	0,0003	17,378
169	170	0,0006	>1000,0000
170	171	0,0004	>1000,0000
171	172	0,0005	>1000,0000
172	173	0,0004	64,5654
173	174	0,0005	>1000,0000
174	175	0,0003	10,7152
175	176	0,0004	44,6684
176	177	0,0004	89,1251
177	178	0,0002	1000
180	181	0,0003	>1000,0000
181	182	0,0004	162,181
182	183	0,0002	154,8817
183	184	0,0005	89,1251
184	185	0,0003	>1000,0000
185	186	0,0004	>1000,0000
186	187	0,0003	26,9153
187	188	0,0002	51,2861
188	189	0,0003	22,9087
189	190	0,0003	15,4882
190	191	0,0158	1000
191	192	0,0049	0,0058
192	193	0,1479	741,3102
193	194	0,0741	17,7828
194	195	0,0389	125,8925
195	196	0,0708	1000
196	197	0,0002	691,831
201	202	0,0002	9,1201
202	203	0,0003	14,7911
203	204	0,003	2,6303
204	205	0,0008	3,0903

205	206	0,0002	13,4896
206	207	0,0013	144,544
207	208	0,0004	9,3325
208	209	0,0003	57,544
209	210	0,0003	478,6301
210	211	0,0003	128,825
211	212	0,0002	173,7801
212	213	0,0002	66,0693
213	214	0,0003	16,9824
214	215	0,0003	56,2341
215	216	0,0002	45,7088
216	217	0,0003	34,6737
217	218	0,0002	4,8978
218	219	0,0006	89,1251
219	220	0,0004	6,7608

[00570] В таблице 4 представлена селективная связывающая активность пептидов-агонистов GIPR по настоящему изобретению. Как можно видеть, представленные в данном документе пептидные соединения имеют соотношения  $EC_{50}$  цАМФ GLP1R человека/ $EC_{50}$  цАМФ GIPR человека в диапазоне от около 800 до около 10000000, что указывает на невероятно селективную связывающую активность агониста GIPR. Большинство пептидных соединений-агонистов GIPR демонстрируют отношения  $EC_{50}$  цАМФ GLP1R человека/ $EC_{50}$  цАМФ GIPR человека более 1000, или более 5000, или более 10000, или более 50000, или более 100000, или более 500000.

[00571] **Пример 9. Пероральный тест толерантности к глюкозе**

[00572] Пероральный тест толерантности к глюкозе (ПГТТ) проводили с использованием мышей C57BL/6J с нагрузкой глюкозой 2,5 г/кг при пероральном введении. В зависимости от пептида были выбраны исследуемые концентрации 0,1, 0,3 или 3 нмоль/кг. Каждый пептид или носитель (контрольная группа) вводили подкожно за 30 минут до нагрузки глюкозой, и уровни глюкозы в крови измеряли через 15, 30, 60 и 120 минут после перорального введения глюкозы для оценки действия соединения. Действие соединения рассчитывали по приведенной ниже расчетной формуле и выражали в виде % снижения уровня глюкозы, измеренного в течение 120 минут с использованием AUC.

[00573] % ингибирования =  $(1 - (AUC \text{ соед.} / AUC \text{ носитель})) \times 100$ .

[00574] Результаты представлены в таблице 5. Как показано в таблице 5, подтверждено, что соединения по настоящему изобретению подавляют повышение уровня глюкозы в крови, вызванное пероральной нагрузкой глюкозой.

[00575] Таблица 5. Пероральный тест толерантности к глюкозе

<b>Соединение №</b>	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Пероральный тест толерантности к глюкозе Процентное снижение АUC глюкозы в крови (%) в течение 120 минут при различных дозах соединения (нмоль/кг)</b>
14	15	23% (0,1 нмоль/кг), 37% (3 нмоль/кг)
17	18	24% (0,1 нмоль/кг), 39% (3 нмоль/кг)
18	19	29% (3 нмоль/кг)
19	20	38% (3 нмоль/кг)
20	21	42% (3 нмоль/кг)
21	22	29% (0,1 нмоль/кг), 36% (0,3 нмоль/кг), 44% (3 нмоль/кг)
24	25	40% (3 нмоль/кг)
25	26	28% (0,1 нмоль/кг), 33% (0,3 нмоль/кг), 41% (3 нмоль/кг)
29	30	20% (0,1 нмоль/кг)
30	31	30% (3 нмоль/кг)
31	32	20% (0,1 нмоль/кг)
32	33	35% (3 нмоль/кг)
33	34	34% (3 нмоль/кг)
34	35	38% (3 нмоль/кг)
37	38	44% (3 нмоль/кг)
41	42	12% (0,1 нмоль/кг)
42	43	35% (3 нмоль/кг)
43	44	39% (3 нмоль/кг)
44	45	42% (3 нмоль/кг)
45	46	39% (3 нмоль/кг)
48	49	22% (0,1 нмоль/кг), 35% (0,3 нмоль/кг), 43% (3 нмоль/кг)
49	50	29% (3 нмоль/кг)
50	51	41% (3 нмоль/кг)
52	53	34% (3 нмоль/кг)
54	55	14% (0,1 нмоль/кг)
55	56	36% (3 нмоль/кг)
58	59	17% (0,1 нмоль/кг)
60	61	06% (0,1 нмоль/кг)
63	64	10% (0,1 нмоль/кг)
65	66	21% (0,1 нмоль/кг)

68	69	24% (0,1 нмоль/кг)
69	70	18% (0,1 нмоль/кг)
70	71	23% (0,1 нмоль/кг)
71	72	24% (0,1 нмоль/кг)
72	73	28% (0,1 нмоль/кг)
74	75	27% (0,1 нмоль/кг)
75	76	24% (0,1 нмоль/кг)
78	79	28% (0,1 нмоль/кг)
83	84	26% (0,1 нмоль/кг)
84	85	14% (0,1 нмоль/кг)
87	88	19% (0,1 нмоль/кг)
88	89	14% (0,1 нмоль/кг)
90	91	06% (0,1 нмоль/кг)
91	92	00% (0,1 нмоль/кг)
92	93	18% (0,1 нмоль/кг)
93	94	36% (0,1 нмоль/кг) 39% (0,3 нмоль/кг)
96	97	31% (0,1 нмоль/кг)
98	99	09% (0,1 нмоль/кг)
100	101	11% (0,1 нмоль/кг)
101	102	27% (0,1 нмоль/кг)
102	103	37% (0,1 нмоль/кг)
103	104	32% (0,1 нмоль/кг)
106	107	26% (0,1 нмоль/кг)
107	108	25% (0,1 нмоль/кг)
108	109	28% (0,1 нмоль/кг)
109	110	13% (0,1 нмоль/кг)
111	112	31% (0,1 нмоль/кг)
114	115	28% (0,1 нмоль/кг)
117	118	11% (0,1 нмоль/кг)
121	122	01% (0,1 нмоль/кг)
123	124	10% (0,1 нмоль/кг)
124	125	12% (0,1 нмоль/кг)
131	132	36% (0,1 нмоль/кг)
132	133	38% (0,1 нмоль/кг) 33% (0,3 нмоль/кг)

133	134	35% (0,1 нмоль/кг)
136	137	23% (0,1 нмоль/кг)
140	141	21% (0,1 нмоль/кг)
141	142	10% (0,1 нмоль/кг)
142	143	33% (0,1 нмоль/кг), 21 и 28% (0,3 нмоль/кг)
143	144	13% (0,1 нмоль/кг)
144	145	26% (0,1 нмоль/кг), 25% (0,3 нмоль/кг)
146	147	30% (0,1 нмоль/кг)
147	148	28% (0,1 нмоль/кг)
148	149	045 и 042% (3 нмоль/кг)
149	150	20% (0,1 нмоль/кг)
150	151	23% (0,1 нмоль/кг)
151	152	24% (0,1 нмоль/кг)
152	153	18% (0,1 нмоль/кг)
153	154	21% (0,1 нмоль/кг)
154	155	18% (0,1 нмоль/кг)
155	156	18% (0,1 нмоль/кг)
156	157	31% (0,1 нмоль/кг)
157	158	20% (0,1 нмоль/кг)
158	159	20% (0,1 нмоль/кг)
159	160	32% (0,1 нмоль/кг) 18% (0,3 нмоль/кг)
160	161	20% (0,1 нмоль/кг)
162	163	00% (0,1 нмоль/кг)
164	165	34% (0,1 нмоль/кг)
165	166	29% (0,1 нмоль/кг)
166	167	12% (0,1 нмоль/кг)
167	168	34% (0,1 нмоль/кг)
169	170	10% (0,1 нмоль/кг)
171	172	23% (0,1 нмоль/кг)
173	174	14% (0,1 нмоль/кг)
175	176	17% (0,1 нмоль/кг), 25% (0,3 нмоль/кг)
176	177	14% (0,1 нмоль/кг), 16% (0,3 нмоль/кг)
177	178	18% (0,1 нмоль/кг)
178	179	11% (0,1 нмоль/кг)

180	181	18% (0,1 нмоль/кг)
181	182	02% (0,1 нмоль/кг)
182	183	09% (0,1 нмоль/кг)
183	184	24% (0,1 нмоль/кг)
184	185	32% (0,1 нмоль/кг)
185	186	08% (0,1 нмоль/кг)
186	187	07% (0,1 нмоль/кг)
187	188	30% (0,1 нмоль/кг), 38% (0,3 нмоль/кг)

[00576] Как показано в таблице 5, пептидные соединения-агонисты GIPR по настоящему изобретению со снижением уровня глюкозы в крови на 20% или более подавляют повышение уровня глюкозы в крови, вызванное пероральной нагрузкой глюкозой.

**[00577] Пример 10. Индуцируемая PYY-1119 рвота у собак**

[00578] Влияние однократного подкожного введения соединений-агонистов GIPR по настоящему изобретению на индуцируемую соединением-агонистом нейропептидного рецептора Y2 (Y2R) PYY-1119 (4-имидазолкарбонил-Ser-D-Hyp-Iva-Pya(4)-Cha-Leu(Me) - Asn-Lys-Aib-Thr-Arg-Gln-Arg-Cha-NH<sub>2</sub>) (10 мкг/кг [около 5 нмоль/кг], подкожно) рвоту оценивали у собак. Пептидные соединения-агонисты GIPR по настоящему изобретению или носитель (0,09% [мас./об.] Твин 80/10% ДМСО/PBS) вводили подкожно (п/к) в различных дозах самкам собак породы бигль (возраст 10 месяцев), с последующим подкожным введением агониста Y2R ((4-имидазолкарбонил-Ser-D-Hyp-Iva-Pya(4)-Cha-Leu(Me)-Asn-Lys-Aib-Thr-Arg-Gln-Arg-Cha-NH<sub>2</sub>), 10 мкг/кг), 10 мкг/кг) через 1 час или в указанные в таблице часы после введения дозы. Эпизоды рвоты учитывали в течение 2 часов после введения (методом слепого анализа).

[00579] В таблице 6 показано, что соединения подавляли индуцируемые PYY-1119 симптомы рвоты. В приведенной ниже таблице результаты представлены в виде процента ингибирования (%) при указанной дозе соединения (нмоль/кг) через час(-ы) после введения дозы PYY-1119, рассчитанного как (1- (количество эпизодов рвоты с пептидным соединением/количество эпизодов рвоты с носителем)) X 100.

[00580] Таблица 6. Процентное ингибирование эпизодов рвоты у собак, получавших пептидные соединения по настоящему изобретению, при стимуляции PYY-1119.

Соединение №	SEQ ID NO:	Процент ингибирования (%) индуцируемых PYY-1119 симптомов рвоты через 1 час (или *72 часа) после введения дозы при различных дозах соединения
14	15	91% (3 нмоль/кг)
17	18	100% (3 нмоль/кг)
19	20	86% (3 нмоль/кг)

20	21	96% (3 нмоль/кг) 82% (3 нмоль/кг) *72 ч
21	22	96% (3 нмоль/кг)
24	25	81% (3 нмоль/кг)
25	26	100% (3 нмоль/кг) 92% (1 нмоль/кг) 58% (0,3 нмоль/кг)
43	44	83% (3 нмоль/кг)
44	45	90% (10 нмоль/кг)
48	49	96,3% (3 нмоль/кг)
50	51	100% (10 нмоль/кг)
54	55	43% (1 нмоль/кг)
55	56	86% (3 нмоль/кг)
58	59	93,8% (3 нмоль/кг)
60	61	57% (1 нмоль/кг)
72	73	98% (1 нмоль/кг)
78	79	96% (1 нмоль/кг)
96	97	90% (1 нмоль/кг)
132	133	68% (1 нмоль/кг)
140	141	63% (1 нмоль/кг)
142	143	63% (1 нмоль/кг) 92% (3 нмоль/кг)
144	145	89% (3 нмоль/кг); 70% (1 нмоль/кг); 62% (3 нмоль/кг) * 72 ч
148	149	88% (3 нмоль/кг) 78% (3 нмоль/кг)* 72 ч,
159	160	59% (1 нмоль/кг)
182	183	71% (1 нмоль/кг)
183	184	79% (1 нмоль/кг)
184	185	79% (1 нмоль/кг)

[00581] Как показано в таблице 6, подтверждено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют индуцируемую РУУ-1119 рвоту, включая симптомы рвоты.

[00582] В таблице 7 показано влияние соединения 14 на индуцируемую РУУ (Т-481, 10 мкг/кг, подкожно) рвоту у собак. Результаты также приведены на Фиг. 2.

[00583] Таблица 7. Влияние исследуемых пептидов на индуцируемую Т-481 (10 мкг/кг, подкожно) рвоту у собак

Т-481 вводили	Соединение №	Дозы (нмоль/кг, п/к)	Колич. животных (ответившие на лечение /используемые)	Эпизоды рвоты <sup>а</sup> (количество)	Латентность <sup>б</sup> (мин.)	Продолжительность <sup>с</sup> (мин.)	Ингибирование (%)
через 8 часов	Носитель <sup>д</sup>	-	4/4	13,0 ± 1,5	6,5 ± 0,9	67,3 ± 14,1	
	14	1	1/4	0,3 ± 0,3 ***	93,7 ± 26,3 *	0,1 ± 0,1 ***	97,7
	14	3	1/4	1,8 ± 1,8 ***	92,3 ± 27,7 *	2,5 ± 2,5 ***	86,2

\*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001 по сравнению с носителем.

Каждое значение представляет собой среднее значение ± стандартное отклонение.

а: Кумулятивное общее количество эпизодов рвоты.

б: Латентность у собаки, не показавшей рвотной реакции, считалась равной 120 мин. с: Кумулятивная общая продолжительность эпизода рвоты и продолжительность у собаки, у которой наблюдали один эпизод рвоты, считалась равной 0,5 мин.

д: 0,09 мас./об.% полисорбата 80/10 % ДМСО/солевой раствор 1 мл/кг, п/к |

[00584] В таблице 8 показано влияние соединения 25, соединения 48, соединения 58 и соединения 260 на индуцируемую РУУ (Т-481, 10 мкг/кг, подкожно) рвоту у собак. Результаты также приведены на Фиг. 3.

Таблица 8. Влияние исследуемых пептидов на индуцируемую Т-481 (10 мкг/кг, подкожно) рвоту у собак

Т-481 вводили	Соединение №	Дозы (нмоль/кг, п/к)	Колич. животных (ответившие на лечение /используемые)	Эпизоды рвоты <sup>а</sup> (количество)	Латентность <sup>б</sup> (мин)	Продолжительность <sup>с</sup> (мин.)
через 1 часов	Носитель <sup>д</sup>	-	4/4	8,0 ± 1,9	5,0 ± 0,9	55,7 ± 22,4
	25	3	0/4	0,0 ± 0,0 ***	120,0 ± 0,0 ***	0,0 ± 0,0 **
	48	3	1/4	0,3 ± 0,3 ***	9,6 ± 28,4 *	
	58	3	2/4	0,5 ± 0,3 ***	81,7 ± 25,8 *	0,3 ± 0,1 **
	260	3	2/4	0,5 ± 0,3 ***	65,6 ± 31,4	0,3 ± 0,1 **

\*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001 по сравнению с носителем.

Каждое значение представляет собой среднее значение ± стандартное отклонение.

а: Кумулятивное общее количество эпизодов рвоты.

б: Латентность у собаки, не показавшей рвотной реакции, считалась равной 120 мин.

с: Кумулятивная общая продолжительность эпизода рвоты и продолжительность у собаки, у которой наблюдали один эпизод рвоты, считалась равной 0,5 мин.

д: 0,09 мас./об.% полисорбата 80/10 % ДМСО/солевой раствор 1 мл/кг, п/к

[00585] Как показано в таблице 7 и таблице 8, подтверждено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют индуцируемую РУУ (Т-481) рвоту, включая

симптомы рвоты.

[00586] **Пример 11. Индуцируемая агонистом Y2R рвота у собак**

[00587] Для оценки индуцируемой агонистом Y2R рвоты у собак исследуемые соединения или носитель (0,09% [мас./об.] Твин 80/10% ДМСО/PBS) вводили подкожно (п/к) самкам собак породы бигль (возраст 11 месяцев), а затем вводили подкожные инъекции агониста Y2R (Т-3127481, 10 мкг/кг) через 8 и 72 часа после введения дозы. Эпизоды рвоты подсчитывали в течение 2 часов после каждого введения агониста Y2R (методом слепого анализа).

[00588] В таблице 9 представлены результаты исследования индуцируемой агонистом Y2R рвоты у собак.

День [после дозирования]	Соед. №	Доза (нмоль/кг)	N	Кол-во животных, у которых не было рвоты	Кол-во эпизодов рвоты [% ингибирования <sup>a)</sup>	Латентный период рвоты (мин.)	Продолжительность рвоты (мин.)	ФК <sup>b)</sup> (нмоль/л)
1 [1 ч]	Носитель	0	4	0	6,5±0,6	6,3±0,5	43,8±35,3	Н/О
	142	3	4	3	0,5±1,0** [92,3%]	93,0±54,0 <sup>#</sup>	0,3±0,5	3,8±1,4
	25	0,3	4	0	2,8±2,1 <sup>#</sup> [57,7%]	11,5±3,1 <sup>#</sup>	6,0±8,5	0,47±0,03
	143	3	4	1	4,3±5,9 [34,6%]	39,5±53,8	8,8±16,2	2,4±0,9
4 [72 ч]	Носитель	0	4	0	5,5±1,3	6,0±1,2	40,3±33,5	Н/О
	142	3	4	0	3,8±2,5 [31,8%]	7,8±2,8	7,3±7,1	0±0
	25	0,3	4	0	8,3±2,6 [-50%]	7,3±3,0	56,3±24,0	0±0
	143	3	4	1	1,8±1,7* [68,2%]	37,5±55,0	7,5±14,3	2,6±2,1

Значительно отличается от группы, получавшей носитель,; \*:  $p \leq 0,05$ , \*\*:  $p \leq 0,01$  (t-критерий Стьюдента), #:  $p \leq 0,05$ , ##:  $p \leq 0,01$  (t-критерий Аспина-Уэлча), данные выражены как среднее±стандартное отклонение, Н/О: Не определяли

а) Сниженное соотношение среднего числа эпизодов рвоты по сравнению с таковыми в группе, получавшей носитель

б) Концентрация исследуемого препарата в плазме через 8 и 72 часа после введения дозы соединения 142, соединения 25 и соединения 143 (непосредственно перед введением агониста Y2R).

[00589] Как показано в Таблице 9, подтверждено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют индуцируемую агонистом Y2R рвоту, включая симптомы рвоты.

[00590] **Пример 12. Тест подавления рвоты у хорьков**

[00591] 1. Эффект подкожно введенного пептида-агониста рецептора GIP в модели острой рвоты, индуцируемой морфином.

[00592] Для оценки противорвотного эффекта пептиды-агонисты рецептора GIP, соединения 25, 14, 142, 48, 17 и 20, отличные от природного человеческого GIP, вводили подкожно хорькам-самцам за 30 минут до введения морфина. В течение 60 минут после введения морфина за состоянием хорьков наблюдают, чтобы регистрировать частоту и временные точки сокращений живота, рвоты, облизывания языком и беспокойного поведения.

[00593] Пептидные соединения-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению вводили в дозе 0,1-10 нмоль/кг для ослабления индуцируемой морфином (0,6 мг/кг, подкожно) рвоты у хорьков.

[00594] Пептиды-агонисты рецептора GIP растворяют в носителе (0,09 мас./об.% Твин 80/10% ДМСО/солевой раствор), соответственно, для приготовления исследуемых растворов. Хорькам (по 4 в каждой группе) подкожно вводят 0,5 мг/кг исследуемых растворов и носитель, соответственно. Через каждые 4 часа после подкожного введения вводят 0,6 мг/кг морфина. В течение 60 минут после введения морфина состояние хорьков контролируется для регистрации количества животных, у которых не было рвоты, количества эпизодов рвоты, латентного периода в минутах для наблюдения эпизодов рвоты, продолжительности наблюдаемой рвоты, если таковая была.

[00595] Таблица 10. Процентное ингибирование симптомов рвоты, индуцируемых морфином, у хорьков, получавших пептиды-агонисты GIPr по настоящему изобретению.

Соединение №	SEQ ID NO:	% ингибирования эпизодов рвоты в дозах (нмоль/кг), приведенных в модели морфина на хорьках
25	26	54% (0,1 нмоль/кг); 100% (0,3 нмоль/кг); 100% (1 нмоль/кг)
14	15	87% (1 нмоль/кг); 100% (3 нмоль/кг); 100% (10 нмоль/кг)
142	143	71% (0,3 нмоль/кг)
48	49	75% (0,3 нмоль/кг)
17	18	100% (3 нмоль/кг)
20	21	83% (3 нмоль/кг)

[00596] Результаты, полученные в приведенном выше примере, ясно демонстрируют, что многочисленные пептиды-агонисты GIPr 25, 14, 142, 48, 17 и 20 были эффективны в сильном подавлении рвоты, индуцированной морфином у хорьков.

[00597] Таблица 11. Влияние соединения 25 на индуцируемую морфином (0,6 мг/кг, подкожно) рвоту у хорьков

Морфин вводили	Признаки	Соединение №	Дозы (нмоль/кг, п/к)	Кол-во животных (ответившие на лечение /используемые)	Задержка <sup>a</sup> (мин.)	Продолжительность <sup>b</sup> (мин.)	Частота
4 ч после	Позывы на рвоту	Носитель <sup>c</sup>	-	4/4	1,8 ± 1,0	10,5 ± 5,6	37,8 ± 20,1
		25	0,1	2/4	16,5 ± 15,6	3,5 ± 4,7	17,3 ± 20,0
			0,3	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
			1	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
	Рвота	Носитель <sup>c</sup>	-	4/4	1,8 ± 1,0	3,8 ± 2,1	4,8 ± 3,9
		25	0,1	2/4	16,5 ± 15,6	2,8 ± 4,9	2,3 ± 3,9
			0,3	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
			1	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
	Рвота	Носитель <sup>c</sup>	-	4/4	1,8 ± 1,0	10,8 ± 5,3	42,5 ± 24,0
		25	0,1	2/4	16,5 ± 15,6	3,5 ± 4,7*	19,5 ± 22,9
			0,3	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
			1	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
	Облизывание языком	Носитель <sup>c</sup>	-	3/4	9,8 ± 13,7	2,5 ± 2,4	2,5 ± 2,4
		25	0,1	2/4	16,8 ± 15,3	1,0 ± 1,4	1,0 ± 1,4
			0,3	0/4	30,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
			1	0/4	30,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
	Беспокойное поведение	Носитель <sup>c</sup>	-	4/4	1,8 ± 1,0	10,3 ± 5,9	4,3 ± 2,6
		25	0,1	2/4	16,5 ± 15,6	2,5 ± 4,4*	1,3 ± 1,5*
			0,3	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
			1	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*

Каждое значение представляет собой среднее значение ± стандартное отклонение.

a: Латентность у хорька, не показавшего рвотной реакции, считалась равной 30 мин.

b: Кумулятивная общая продолжительность рвотной реакции.

c: 0,09 мас./об.% полисорбата 80/10% ДМСО/PBS 0,5 мл/кг, подкожно

#: Достоверное отличие от применения носителя  $p < 0,05$  (точный критерий Фишера)

\* и \*\*: Достоверное отличие от применения носителя  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ , соответственно, (t-критерий

Стьюдента или t-критерий Аспина-Уэлча, односторонний)

[00598] Таблица 12. Влияние соединения 14 на индуцируемую морфином (0,6 мг/кг, подкожно) рвоту у хорьков.

Морфин вводили	Признаки	Соединение №	Дозы (нмоль/кг, п/к)	Колич. животных (ответившие на лечение /используемые)	Латентность <sup>a</sup> (мин)	Продолжительность <sup>b</sup> (мин.)	Частота
через 4 часа	Позывы на рвоту	Носитель <sup>c</sup>	-	4/4	4,0 ± 0,8	9,3 ± 5,9	26,8 ± 11,4
		14	1	1/4	23,8 ± 12,5*	0,3 ± 0,5*	3,5 ± 7,0**
			3	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0**
			10	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0**
	Рвота	Носитель	-	4/4	5,5 ± 2,1	8,3 ± 5,0	3,5 ± 1,7
		14	1	1/4	24,0 ± 12,0*	0,3 ± 0,5*	0,3 ± 0,5**
			3	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
			10	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
	Рвота	Носитель	-	4/4	4,0 ± 0,8	9,8 ± 6,3	30,3 ± 13,1
		14	1	1/4	23,8 ± 12,5*	0,3 ± 0,5*	3,8 ± 7,5**
			3	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0**
			10	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0**
	Облизывание языком	Носитель	-	4/4	4,0 ± 0,8	8,3 ± 6,6	4,5 ± 3,7
		14	1	1/4	23,8 ± 12,5*	0,3 ± 0,5*	0,3 ± 0,5
			3	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
			10	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
	Беспокойное поведение	Носитель	-	4/4	4,0 ± 0,8	9,3 ± 5,9	4,5 ± 2,6
		14	1	1/4	23,8 ± 12,5*	0,3 ± 0,5*	0,5 ± 1,0*
			3	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*
			10	0/4#	30,0 ± 0,0**	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*

Каждое значение представляет собой среднее значение ± стандартное отклонение.

a: Латентность у хорька, не показавшего рвотной реакции, считалась равной 30 мин.

b: Кумулятивная общая продолжительность рвотной реакции.

c: 0,09 мас./об.% полисорбата 80/10 % ДМСО/PBS 0,5 мл/кг, подкожно

# : Достоверное отличие от применения носителя  $p < 0,05$  (точный критерий Фишера)

\* и \*\*: Достоверное отличие от применения носителя  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ , соответственно, (t-критерий Стьюдента или t-критерий Аспина-Уэлча, односторонний)

[00599] Таблица 13. Влияние соединения 142 и соединения 48 на индуцируемую морфином (0,6 мг/кг, подкожно) рвоту у хорьков

Морфин вводили	Признаки	Соединение №	Дозы (нмоль/кг, п/к)	Колич. животных (ответившие на лечение/используемые)	Латентность (мин)	Продолжительность b (мин.)	Частота
через 4 часа	Позывы на рвоту	Носитель	-	4/4	4,3 ± 2,6	9,8 ± 3,1	28,8 ± 9,9
		142	0,3	3/4	9,8 ± 13,6	1,5 ± 1,7**	9,0 ± 11,7*
		48	0,1	4/4	3,5 ± 0,6	2,3 ± 2,5**	8,3 ± 5,1**
		48	0,3	1/4	23,3 ± 13,5*	0,8 ± 1,5**	7,5 ± 15,0*
	Рвота	Носитель	-	4/4	5,3 ± 4,6	8,5 ± 2,4	4,5 ± 2,1
		142	0,3	1/4	23,0 ± 14,0*	1,0 ± 2,0**	0,5 ± 1,0**
		48	0,1	2/4	16,8 ± 15,3	0,5 ± 0,6**	0,5 ± 0,6**
		48	0,3	1/4	23,3 ± 13,5*	0,8 ± 1,5**	0,8 ± 1,5*
	Рвота	Носитель	-	4/4	4,3 ± 2,6	10,0 ± 3,2	33,3 ± 8,2
		142	0,3	3/4	9,8 ± 13,6	1,5 ± 1,7**	± 9,5 12,7**
		48	0,1	4/4	3,5 ± 0,6	2,3 ± 2,5**	8,8 ± 5,6**
		48	0,3	1/4	23,3 ± 13,5*	0,8 ± 1,5**	8,3 ± 16,5*
	Облизывание языком	Носитель	-	4/4	6,5 ± 3,0	5,3 ± 5,3	3,8 ± 3,4
		142	0,3	1/4	24,0 ± 12,0*	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,5
		48	0,1	1/4	24,8 ± 10,5**	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,5
		48	0,3	1/4	24,0 ± 12,0*	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,5
	Беспокойное поведение	Носитель	-	4/4	4,5 ± 2,4	6,5 ± 2,9	3,3 ± 1,3
		142	0,3	3/4	9,8 ± 13,6	1,5 ± 1,7*	1,3 ± 1,3*
		48	0,1	4/4	3,5 ± 0,6	1,3 ± 0,5*	1,5 ± 0,6*
		48	0,3	1/4	23,3 ± 13,5*	0,8 ± 1,5**	0,5 ± 1,0**

Каждое значение представляет собой среднее значение ± стандартное отклонение.

a: Латентность у хорька, не показавшего рвотной реакции, считалась равной 30 мин.

b: Кумулятивная общая продолжительность рвотной реакции.

c: 0,09 мас./об. % полисорбата 80/10 % ДМСО/PBS 0,5 мл/кг, подкожно

Достоверное отличие от применения носителя (точный критерий Фишера)

\* и \*\*: Достоверное отличие от применения носителя  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ , соответственно, (t-критерий Стьюдента или t-критерий Аспина-Уэлча, односторонний)

[00600] Результаты, полученные на примере рвоты, индуцируемой морфином, ясно демонстрируют, что соединения 14 (SEQ ID NO: 15), соединение 48 (SEQ ID NO:), соединение 25 (SEQ ID NO: 26), и соединение 142 (SEQ ID NO: 143) эффективны в подавлении частоты эпизодов рвоты, включая частоту как позывов на рвоту, так и рвоты у хорьков, получавших морфин.

### [00601] Пример 13. Индуцируемая апоморфином рвота у собаки

[00602] Собак переводят в клетку для наблюдения (ширина 700 мм × длина 700 мм Г × высота 700 мм [Ш × Д × В], без еды) за 1 день до каждой стимуляции апоморфином. Собак взвешивают с помощью электронных весов, затем исследуемые препараты вводят подкожно. Через 8 часов после введения стимулируют апоморфином, и эпизоды рвоты будут наблюдать в течение 1 часа с помощью видеозаписи. Вторая стимуляция апоморфином будет выполнена через 72 часа после введения, и эпизоды рвоты будут регистрироваться по тому же протоколу. Симптомы рвоты непрерывно записываются с

помощью видеокamеры и сохраняются на диске Blue Ray. Наблюдение за симптомами включает позывы на рвоту (ритмическое сокращение живота) и рвоту (рвота, включая выделение рвотных масс или подобное поведение). Кроме того, сочетание позывов на рвоту и рвоты определяется как рвота, а также рассчитывается количество эпизодов, латентный период (время, прошедшее с момента введения морфина до появления первого симптома рвоты), продолжительность (время, прошедшее между появлением первого и последнего эпизодов рвоты), и частота (количество животных, у которых наблюдается рвота/количество экспериментальных животных) каждого из этих симптомов. Латентный период в случаях, когда симптомы рвоты не отмечаются, принимается за максимальное значение (1 ч для стимуляции апоморфином) в конце наблюдения. Когда продолжительность симптомов рвоты составляет менее 1 мин., продолжительность для удобства записывается как 1 мин.

[00603] В таблице 14 показаны результаты тестирования с апоморфином:

Соединение №	SEQ ID NO:	% ингибирования эпизодов рвоты в дозах (нмоль/кг), приведенных на модели апоморфина у собак через 8 часов (или *72 часа)
14	15	92% (30 нмоль/кг)
17	18	92% (30 нмоль/кг); 68% (10 нмоль/кг)
20	21	69% (30 нмоль/кг)
21	22	71% (10 нмоль/кг)
25	26	78% (30 нмоль/кг); 70% (10 нмоль/кг); 39% (3 нмоль/кг)
48	49	71% (10 нмоль/кг); 38% (3 нмоль/кг)
140	141	76% (10 нмоль/кг)
141	142	52% (10 нмоль/кг)
142	143	76% (10 нмоль/кг); 77% (30 нмоль/кг); 54% (3 нмоль/кг)
148	149	55% (30 нмоль/кг), 69% (60 нмоль/кг*)

[00604] Результаты приведенного выше примера ясно демонстрируют, что соединения 14, 17, 20, 21, 25, 48, 140, 142 и 148 эффективны в ингибировании частоты эпизодов рвоты у хорьков, получавших морфин дозозависимым образом.

[00605] **Пример 14. Период полувыведения из сыворотки и оставшийся процент**

**через 48 часов**

[00606] Анализ периода полувыведения из сыворотки

[00607] В человеческую плазму (разнородного происхождения: в качестве антикоагулянта используется гепарин натрия; предварительно доведенная до pH 7,4 - могут быть использованы альтернативные виды NB) добавляется каждый исследуемый пептид (500 нМ) и инкубируется (-сп=3) при 37°C в течение 48 часов в среде 5% CO<sub>2</sub>. Аликвоты берут через 0, 1, 2, 4, 7, 24 и 46 часов и перед анализом доводят pH до 3 с помощью 20% муравьиной кислоты. Соответствующие соединения положительного контроля будут инкубироваться параллельно в дополнение к контролю без плазмы, образцы которой будут взяты через 0 и 8 часов. Все образцы будут обработаны ледяным раствором ацетонитрила/метанола (4: 1 (об./об.)) с внутренним стандартом перед центрифугированием при 2000g и 4°C в течение 10 минут и подвергнуты анализу ЖХ-МС/МС.

[00608] Анализ образцов

[00609] Образцы анализируют методом ЖХ-МС/МС с использованием тройного квадрупольного масс-спектрометра 6500 (или эквивалентного) (AB Sciex), соединенного с соответствующей системой жидкостной хроматографии (ЖХ). Значения связывания с белками и стабильности определяются по соотношению площадей пиков с использованием параметров селективной регистрации избранных реакций распада нескольких ионов (MRM) после оптимизации соединения. Селективная регистрация избранных реакций распада нескольких ионов (MRM) представляет собой высокочувствительный метод направленной масс-спектрометрии (МС), который можно использовать для селективного обнаружения и количественного определения пептидов на основе скрининга определенных переходов предшественника пептида к фрагменту иона.

[00610] В таблице 15 показаны результаты периода полувыведения соединений из сыворотки и процент, оставшийся через 48 часов:

Соединение №	SEQ ID NO:	t <sub>1/2</sub> из сыворотки (часы)	%, оставшийся через 48 часов
5	6	0,6	0
11	12	1,99	0
12	13	0,97	0
16	17	> 48	107,1
17	18	> 48	116
18	19	> 48	145,3
19	20	> 48	131,5
20	21	> 48	122
21	22	> 48	116,5
22	23	11,82	5,6

23	24	13,33	6,5
24	25	16,31	12,1
25	26	18,14	14,2
26	27	0,67	0
27	28	1,13	0
28	29	37,88	41,5
29	30	30,65	34,1
30	31	13,49	8
31	32	16,84	12,5

[00611] В Таблице 15 представлены две точки данных, относящиеся к фармакокинетической активности пептидов-агонистов GIPR по настоящему изобретению. Оптимальные значения для применения пептидов-агонистов GIPR по настоящему изобретению находятся в диапазоне  $T_{1/2}$  в сыворотке (период полувыведения) 10-20 часов при дозировании один раз в день. Как видно из таблицы 15, когда  $T_{1/2}$  в сыворотке приближается к 30 часам и выше, количество, остающееся через 48 часов, превышает 30%, что указывает на то, что пептид накапливается и не становится доступным для проявления своей фармакологической активности.

[00612] **Пример 15. Связывание с белками плазмы человека (PPB)**

[00613] Исходные растворы

[00614] Исходные растворы: (1000 мкМ) пептидов готовят в ДМСО.

[00615] Анализ связывания белков плазмы (PPB)

[00616] В человеческую плазму (разнородного происхождения; содержащая К2-ЭДТА в качестве антикоагулянта; предварительно отрегулированный до pH 7,4 - можно использовать альтернативные виды NB) добавляется по отдельности каждый исследуемый пептид (1000 нмоль/л), отбирается образец для анализа, а затем инкубируется (n=4) при 37°C на водяной бане в течение 30 минут. После периода инкубации плазму отбирают для анализа, затем переносят в пробирки для ультрацентрифугирования и центрифугируют (n=3) при 450000g и 4°C в течение 3 часов, после чего отбирают супернатант для анализа. В конце периода центрифугирования отбирают дополнительную аликвоту супернатанта для определения концентрации общего белка. Аликвоту инкубированной плазмы хранят при 4°C в течение 3 часов, а затем отбирают для анализа. В момент отбора все образцы подбираются по матрице, обрабатываются ледяным раствором ацетонитрила/метанола (4:1 (v/v)), содержащим внутренний стандарт, центрифугируются при 2000g и 4°C в течение 10 минут и хранятся перед анализом методом ЖХ-МС/МС. Параллельно инкубируют и центрифугируют соответствующее соединение положительного контроля; контрольную плазму также центрифугируют для получения образцов для матричного сопоставления. Показатели несвязанной фракции ( $F_u$ ) определяют путем сравнения реакции аналита в плазме с реакцией аналита в супернатанте, определяемой по соотношению площадей пиков.

[00617] Анализ стабильности в плазме

[00618] В человеческую плазму (разнородного происхождения: в качестве антикоагулянта используется гепарин натрия; предварительно доведенная до pH 7,4 - могут быть использованы альтернативные виды NB) добавляется каждый исследуемый пептид (500 нМ) и инкубируется (-сп=3) при 37°C в течение 48 часов в среде 5% CO<sub>2</sub>. Аликвоты берут через 0, 1, 2, 4, 7, 24 и 46 часов и перед анализом доводят pH до 3 с помощью 20% муравьиной кислоты. Соответствующие соединения положительного контроля будут инкубироваться параллельно в дополнение к контролю без плазмы, образцы которой будут взяты через 0 и 8 часов. Все образцы будут обработаны ледяным раствором ацетонитрила/метанола (4: 1 (об./об.)) с внутренним стандартом перед центрифугированием при 2000g и 4°C в течение 10 минут и подвергнуты анализу ЖХ-МС/МС.

[00619] Анализ образцов

[00620] Образцы анализируют методом ЖХ-МС/МС с использованием тройного квадрупольного масс-спектрометра 6500 (или эквивалентного) (AB Sciex), соединенного с соответствующей системой жидкостной хроматографии (ЖХ). Значения связывания с белками и стабильности определяются по соотношению площадей пиков с использованием параметров селективной регистрации избранных реакций распада нескольких ионов (MRM) после оптимизации соединения. Селективная регистрация избранных реакций распада нескольких ионов (MRM) представляет собой высокочувствительный метод направленной масс-спектрометрии (МС), который можно использовать для селективного обнаружения и количественного определения пептидов на основе скрининга определенных переходов предшественника пептида к фрагменту иона.

[00621] Значения PPV собаки, представленные ниже, получены по существу так же, как описано для образцов PPV человека, с той разницей, что вместо сыворотки человека используется сыворотка собак. В таблице 16 представлены значения ( $F_u$ , плазма) как доли несвязанного пептида, выраженные в процентах по сравнению с процентом связанного пептида, т.е. если значение равно 0,0123, то доля несвязанного пептида составляет (0,0123/100)%, что составляет 1,23% несвязанного пептида и 98,77% связанного пептида в плазме.

[00622] В таблице 16 показаны результаты для PPV собаки и PPV человека:

Соединение №	SEQ ID NO:	PPV человека	
		( $F_u$ <sub>плазмы</sub> )	PPV собаки ( $F_u$ <sub>плазмы</sub> )
14	15	0,0533	0,0439
16	17	0,0441	0,0151
17	18	0,064	0,0675
18	19	0,0588	0,0517
19	20	0,0321	0,0361
20	21	0,0013	0,0021

21	22	0,0414	0,037
22	23	0,0413	
23	24	0,0734	
24	25	0,0512	
25	26	0,0459	0,0401
29	30	0,018	
30	31	0,0407	
119	120	0,0185	0,0105
142	143	0,0111	0,003

[00623] Как видно из таблицы 16, пептиды-агонисты GIPR по настоящему изобретению обеспечивают процент несвязанного или активного лекарственного средства для противорвотной активности, который колеблется от около 0,1% до около 7,3%. Эффективность пептида-агониста GIPR будет зависеть от воздействия количества несвязанного лекарственного средства в плазме, то есть доли свободного пептида, проникающего в окружающие ткани. Связанный пептид в плазме также может служить резервуаром для свободного пептида, удаляемого различными процессами элиминации, что продлевает продолжительность действия. Эти пептиды-агонисты GIPR также демонстрируют, что из-за высокой доли связанного лекарственного средства (от 98,9% до 92,7%) продолжительность действия может быть продлена на более длительные периоды времени. Пептиды-агонисты GIPR по настоящему изобретению обеспечивают оптимальный диапазон несвязанных белков плазмы для дозирования один раз в день субъектам-людям в пределах 1-5% несвязанных белков. Считается, что пептиды-агонисты GIPR по настоящему изобретению, имеющие свободную фракцию от около 1% до около 5%, превращаются в пептид, имеющий желаемый профиль рК, демонстрирующий быструю абсорбцию и быструю элиминацию для предотвращения чрезмерного накопления. Несколько соединений в таблице 16 демонстрируют оптимальное количество свободного несвязанного пептида, например, соединения 14, 16, 18, 19, 21, 22, 24, 25 и 30.

**[00624] Пример 16. Растворимость соединений-агонистов GIPR**

[00625] 3 мг пептидов взвешивают в небольшом стеклянном флаконе. Добавляют 100 мкл 200 мМ фосфатного буфера, рН 7,4, и флакон обрабатывают ультразвуком/встряхивают по мере необходимости в течение максимум 1 мин. Выполняется визуальный осмотр. Если образец полностью растворен, растворимость определяют как 30 мг/мл. При обнаружении в пробирке нерастворимого материала добавляют 100 мкл буфера и перемешивание повторяют до полного растворения. Если пептид не растворяется в 500 мкл буфера, его растворимость обозначается < 6 мг/мл. Растворимость может быть подтверждена ОФ-ВЭЖХ после фильтрации на фильтре с диаметром пор 0,2 мкм в системе Agilent 1200 с колонкой Kinetex Phenomenex® (2,6 мкм EVO C18 100 Å, колонка для ЖХ 50×3,0 мм), поддерживаемой при 40°C, элюент А 0,05%

TFA в воде, В - 0,035% TFA в ацетонитриле при скорости потока 0,6 мл/мин. Градиент составлял от 20 до 70 в течение 5 минут, затем колонку промывали в течение 1 минуты при 90% В. Для контроля концентрации пептида использовали мониторинг УФ при 215 нм.

[00626] В таблице 17 представлены результаты растворимости соединений в фосфатном буфере при рН 7,4:

Соединение №	SEQ ID NO:	Фосфатный буфер с рН 7,4 - растворимость (мг/мл)
1	2	15
2	3	15
3	4	15
4	5	15
5	6	15
6	7	15
7	8	15
8	9	15
9	10	15
10	11	15
11	12	15
12	13	15
13	14	30
14	15	15
15	16	30
16	17	30
17	18	30
18	19	30
19	20	30
20	21	30
21	22	30
22	23	30
23	24	30
24	25	30
25	26	30
26	27	30
27	28	30
28	29	30

29	30	30
30	31	30
31	32	30
32	33	30
33	34	30
34	35	30
35	36	30
36	37	30
37	38	15
38	39	30
39	40	30
40	41	30
41	42	30
42	43	30
43	44	30
44	45	30
45	46	30
46	47	30
47	48	30
48	49	30
49	50	30
50	51	30
51	52	30
52	53	30
53	54	30
54	55	30
55	56	30
56	57	15
57	58	15
58	59	15
59	60	15
60	61	30
61	62	30
62	63	30

63	64	15
64	65	30
65	66	15
66	67	15
67	68	15
68	69	15
69	70	15
70	71	15
71	72	15
72	73	15
73	74	30
74	75	30
75	76	15
76	77	15
77	78	30
78	79	30
79	80	15
80	81	30
81	82	30
82	83	30
83	84	30
84	85	30
85	86	30
86	87	30
87	88	30
88	89	30
89	90	15
90	91	15
91	92	15
92	93	15
93	94	30
94	95	30
95	96	30
96	97	30

97	98	30
98	99	30
99	100	30
100	101	30
101	102	30
102	103	30
103	104	30
104	105	30
105	106	30
106	107	30
107	108	30
108	109	15
109	110	30
110	111	30
111	112	30
112	113	30
113	114	30
114	115	30
115	116	15
116	117	30
117	118	30
118	119	30
119	120	30
120	121	30
121	122	30
122	123	30
123	124	30
124	125	30
125	126	30
126	127	30
127	128	30
128	129	30
129	130	30
130	131	30

131	132	30
132	133	30
133	134	30
134	135	30
135	136	30
136	137	30
137	138	30
138	139	30
139	140	30
140	141	30
141	142	30
142	143	30
143	144	30
144	145	30
145	146	30
146	147	30
147	148	30
148	149	30
149	150	30
150	151	30
151	152	30
152	153	30
153	154	30
154	155	30
155	156	30
156	157	30
157	158	30
158	159	30
159	160	30
160	161	30
161	162	30
162	163	30
163	164	30
164	165	<16

165	166	30
166	167	30
167	168	30
168	169	30
169	170	30
170	171	30
171	172	30
172	173	30
173	174	30
174	175	30
175	176	30
176	177	30
177	178	30
178	179	30
179	180	30
180	181	30
181	182	30
182	183	30
183	184	30
184	185	30
185	186	30
186	187	30
187	188	60
188	189	30
189	190	30
226	227	0,8
227	228	0,7
228	229	0,7
229	230	7,7
230	231	6,8
231	232	0,7
232	233	0,7
233	234	7,1
234	235	7

235	236	0,8
236	237	0,7
237	238	0,8
238	239	13,7
239	240	6
240	241	6
241	242	0,9
242	243	7,5
243	244	10
244	245	10
245	246	7,5
246	247	6
247	248	10
248	249	7,5
249	250	7,5
250	251	10
251	252	<6,00
252	253	<6,00
253	254	10
254	255	10
255	256	<6,00
256	257	<6,00
257	258	6
258	259	6
259	260	<6,00
260	261	6
261	262	6
262	263	6
263	264	6
264	265	<6,00
265	266	6
266	267	6
267	268	6
268	269	6

269	270	6
270	271	10
271	272	7,5
272	273	<6,00
273	274	6
274	275	<6,00
275	276	<6,00
276	277	<6,00
277	278	<6,00
278	279	<6,00
279	280	7,5
280	281	<6,00
281	282	<6,00
282	283	6
283	284	6
284	285	10
285	286	<6,00
286	287	<6,00
287	288	7,5
288	289	7,5
289	290	<6,00
290	291	7,5
291	292	<6,00
292	293	<6,00
293	294	6
294	295	7,5
295	296	7,5
296	297	6
297	298	10
298	299	6
299	300	<15
300	301	<15
301	302	<15
302	303	<6

303	304	<6
-----	-----	----

[00627] Как показано в таблице 17, несколько протестированных пептидов-агонистов GIPR демонстрируют высокую растворимость в физиологическом буфере (фосфатный буфер при pH 7,4) с концентрацией 15 мг/мл и выше. Соединения 1-189 проявляют растворимость в фосфатном буфере при pH 7,4 15 мг/мл или выше, что является предпочтительным соединением для дозирования в объемах, которые облегчают дозирование раз в день или один раз в день. Соединения, имеющие растворимость менее 15 мг/мл, например, менее 15 мг/мл или от 10 мг/мл до 15 мг/мл, менее предпочтительны, а пептидные соединения, имеющие растворимость менее 10 мг/мл, как описанные в примере 16, исключены из пептидов-агонистов GIPR, которые подходят для дозирования один раз в день. В некоторых вариантах осуществления пептидные соединения-агонисты GIPR по настоящему изобретению, имеющие растворимость менее 15 мг/мл, как описано в примере 16, исключены из пептидов-агонистов GIPR, которые подходят для дозирования один раз в день.

**[00628] Пример 17. Сводные данные по фармакокинетическим (ФК) и фармакодинамическим (ФД) исследованиям селективных пептидов-агонистов рецепторов GIP.**

[00629] Фармакокинетические исследования (ФК) проводились на собаках с целью определения периода полувыведения после внутривенного и подкожного введения. Пептид растворяли в 10% ДМСО/0,09% полисорбата/PBS, pH 7,4, до концентрации 3 нмоль/мл и животным вводили дозу 1 мл/кг подкожно или внутривенно. Образцы крови собирали через 0, 0,0330, 0,0830, 0,250, 0,500, 1,00, 2,00, 4,00, 6,00, 8,00, 12,0, 24,0, 48,0 часов для внутривенного введения и 0,250, 0,500, 1,00, 2,00, 4,00, 6,00, 8,00, 12,0, 24,0, 48,0 для подкожного введения, в качестве антикоагулянта использовали ЭДТА-К2. Концентрацию пептида в плазме измеряли с помощью ЖХ/МС. Аллометрическое масштабирование фармакокинетики липидного пептида, включая T1/2 и MRT, известно в данной области техники для грызунов, собак и мини-свиней, а также для людей. В одном иллюстративном варианте липидированный пептид имеет MRT=16,5 часов после введения в организм собаки и вводится в организм человека в дозе один раз в день. См., например, Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. Knudsen, L. B.; Lau, J. Frontiers in Endocrinology, 2019, vol 10, Article 155.

[00630] В таблице 18 показаны данные ФД селективных соединений

Соед. №	SEQ ID No.	ФК у собаки
		в/в и п/к 3 нмоль/кг
		T1/2 при в/в (MRT 0-последний при п/к) в часах
17	18	2,6 (7,3)
25	26	5,3 (9,9)
21	22	4,6 (8,7)

48	49	7,4 (15,2)
142	143	8,4 (13,8)
14	15	4,5 (8,1)
20	21	20,6 (21,8)

[00631] Как показано выше в таблице 18, все пептидные соединения 14, 17, 20, 21, 25, 48 и 142 демонстрируют типичную фармакокинетику, обеспечивающую оптимальное воздействие при дозировании один раз в день. Как показано в таблице 18, период полувыведения  $T_{1/2}$  при в/в (данные предоставлены для собак) можно экстраполировать на экспозицию у человека в виде периода полувыведения  $T_{1/2}$  при в/в в диапазоне от 6 до 16 часов при дозе 3 нмоль/кг.

#### **Пример 1 состава**

- (1) Соединение 10 10,0 мг
- (2) Лактоза 70,0 мг
- (3) Кукурузный крахмал 50,0 мг
- (4) Растворимый крахмал 7,0 мг
- (5) Стеарат магния 3,0 мг

[00632] Соединение 10 (10,0 мг) и стеарат магния (3,0 мг) гранулируют с водным раствором растворимого крахмала (0,07 мл) (7,0 мг растворимого крахмала), сушат и смешивают с лактозой (70,0 мг) и кукурузным крахмалом (50,0 мг). Смесь прессуют с получением таблетки.

#### **Пример 2 состава**

- (1) Соединение 5 5,0 мг
- (2) Хлорид натрия 20,0 мг
- (3) Дистиллированная вода до общего количества 2 мл

[00633] Соединение 5 (5,0 мг) и хлорид натрия (20,0 мг) растворяют в дистиллированной воде и добавляют воду до общего количества 2,0 мл. Раствор фильтруют и в асептических условиях заливают в ампулы на 2 мл. Ампула стерилизуется и плотно закупоривается, чтобы получить раствор для инъекций.

#### **Промышленная применимость**

[00634] Пептиды-агонисты рецептора GIP по настоящему изобретению обладают превосходной активностью селективного агониста рецептора GIP и могут быть использованы в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения рвоты и патологических состояний, вызванных активностью рецептора GIP, например, рвоты и заболеваний, связанных со рвотой или тошнотой и т. п. В одном варианте осуществления селективные пептиды-агонисты рецептора GIP применимы в качестве лекарственного средства или лекарственного препарата или для применения для профилактики или лечения рвоты и патологических состояний, вызванных активностью рецептора GIP, например, синдрома циклической рвоты и тошноты и/или рвоты, связанной с введением химиотерапевтического или противоракового агента, как показано в данном документе.

[00635] Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[Свободный текст для перечня последовательностей]

SEQ ID NO: 1: Натуральный человеческий GIP (пептид 1-42)

SEQ ID NO: 2-305 Синтетические пептиды (формулы (I)-(III))

**ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[00636] Необходимо понимать, что хотя данное изобретение было изложено в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание предназначено для иллюстрации, но не для ограничения объема изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации изобретения находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Пептид-агонист рецептора GIP, представленный формулой (I):

$P^1$ -Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-A9-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-A28-Gln-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40- $P^2$ , или его фармацевтически приемлемая соль;

где

$P^1$  представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$ ,

$-CO-R^{A1}$ ,

$-CO-OR^{A1}$ ,

$-CO-COR^{A1}$ ,

$-SO-R^{A1}$ ,

$-SO_2-R^{A1}$ ,

$-SO_2-OR^{A1}$ ,

$-CO-NR^{A2}R^{A3}$ ,

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ ,

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$  или

отсутствует,

где каждый из  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$  и  $R^{A3}$  независимо представляет собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

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

A2: представляет собой Aib, D-Ala, Ala, Gly или Pro;

A9: представляет собой Asp или Leu;

A13: представляет собой Aib или Ala;

A14: представляет собой Leu, Aib, Lys;

A16: представляет собой Arg, Ser или Lys;

A17: представляет собой Aib, Gln, или Ile;

A18: представляет собой Ala, His или Lys;

A19: представляет собой Gln или Ala;

A20: представляет собой Aib, Gln, Lys или Ala;

A21: представляет собой Asp, Asn или Lys;

A24: представляет собой Asn или Glu;

A26: представляет собой Leu или Lys;

A28: представляет собой Ala, Lys или Aib;

A29: представляет собой Gln, Lys, Gly или Aib;

A30: представляет собой Arg, Gly, Ser или Lys;

A31: представляет собой Gly, Pro или делецию;

A32: представляет собой Ser, Gly или делецию;

A33: представляет собой Ser, Gly или делецию;

A34: представляет собой Gly, Lys, Asn или делецию;

A35: представляет собой Ala, Asp, Ser, Lys или делецию;

A36: представляет собой Pro, Trp, Lys или делецию;

A37: представляет собой Pro, Lys, Gly или делецию;

A38: представляет собой Pro, His, Lys или делецию;

A39: представляет собой Ser, Asn, Gly, Lys или делецию; и

A40: представляет собой Ile, Lys или делецию.

2. Пептид-агонист рецептора GIP по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где A31 представляет собой Gly, A32-A39 представляют собой делецию; или A32 представляет собой Gly, A33-A39 представляют собой делецию.

3. Пептид-агонист рецептора GIP по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где A31 представляет собой Pro, A32 представляет собой Gly, а A33-A39 представляют собой делецию.

4. Пептид-агонист рецептора GIP по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где P<sup>2</sup> представляет собой OH.

5. Пептид-агонист рецептора GIP, представленный формулой (II):

P<sup>1</sup>-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-A19-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-Ala-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P<sup>2</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

P<sup>1</sup> представляет собой группу, представленную формулой

-R<sup>A1</sup>,

-CO-R<sup>A1</sup>,

-CO-OR<sup>A1</sup>,

-CO-COR<sup>A1</sup>,

-SO-R<sup>A1</sup>,

-SO<sub>2</sub>-R<sup>A1</sup>,

-SO<sub>2</sub>-OR<sup>A1</sup>,

-CO-NR<sup>A2</sup>R<sup>A3</sup>,

-SO<sub>2</sub>-NR<sup>A2</sup>R<sup>A3</sup> или

-C(=NR<sup>A1</sup>)-NR<sup>A2</sup>R<sup>A3</sup>

где каждый из R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup> и R<sup>A3</sup> независимо представляет собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

P<sup>2</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub> или -OH;

A2: представляет собой Aib, Ser, Ala, D-Ala или Gly;

A13: представляет собой Aib, Tyr или Ala;

A14: представляет собой Leu или Lys(R);

A16: представляет собой Arg, Ser или Lys;

A17: представляет собой Aib, Ile, Gln или Lys(R);

A18: представляет собой Ala, His или Lys(R);

- A19: представляет собой Gln или Ala;  
 A20: представляет собой Aib, Gln или Lys(R);  
 A21: представляет собой Asn, Glu, Asp или Lys(R);  
 A24: представляет собой Asn или Glu;  
 A26: представляет собой Leu или Lys(R);  
 A28: представляет собой Ala, Aib или Lys(R);  
 A29: представляет собой Gln, Aib или Lys(R);  
 A30: представляет собой Arg, Gly, Lys, Ser или Lys(R);  
 A31: представляет собой Gly, Pro или делецию;  
 A32: представляет собой Ser, Lys, Pro, Gly или делецию;  
 A33: представляет собой Ser, Lys, Gly или делецию;  
 A34: представляет собой Gly, Lys, Asn или делецию;  
 A35: представляет собой Ala, Asp, Ser, Lys или делецию;  
 A36: представляет собой Pro, Trp, Lys или делецию;  
 A37: представляет собой Pro, Lys, Gly или делецию;  
 A38: представляет собой Pro, His, Lys или делецию;  
 A39: представляет собой Ser, Asn, Lys, Gly или делецию;  
 A40: представляет собой Ile, Lys(R) или делецию;

где в остатке Lys(R) часть (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой линкер, и выбран из следующей группы, состоящей из gE, GGGGG, GGEEE, G2E3, G3gEgE, 2OEGgEgE, OEGgEgE, GGPAPAP, 2OEGgE, 3OEGgEgE, G4gE, G5gE, 2OEGgEgEgE, 2OEG и G5gEgE; и X представляет собой липид.

6. Пептид-агонист рецептора GIP, представленный формулой (IV):

P<sup>1</sup>-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-P<sup>2</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль;

где

P<sup>1</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, или отсутствует;

P<sup>2</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub> или -OH;

A2 представляет собой Aib, Gly или Ser;

A6 представляет собой Phe или Leu;

A7 представляет собой Ile или Thr;

A13 представляет собой Ala, Aib или Tyr;

A14 представляет собой Leu, Lys или Lys(R);

A16 представляет собой Lys, Arg или Ser;

A17 представляет собой Aib, Ile, Lys или Lys(R);

A18 представляет собой Ala, His, Lys или Lys(R);

A20 представляет собой Gln, Lys, Lys(R) или Aib;

A21 представляет собой Asp, Lys, Lys(R) или Asn;

A28 представляет собой Ala, Aib или Lys, Lys(R);

- A29 представляет собой Gln, Lys, Lys(R) или Aib;
- A30 представляет собой Lys, Ser, Arg, Lys(R) или Lys(Ac);
- A31 представляет собой Pro, Gly или делецию;
- A32 представляет собой Ser, Gly или делецию;
- A33 представляет собой Ser, Gly или делецию;
- A34 представляет собой Gly, Lys или делецию;
- A35 представляет собой Ala, Ser, Lys или делецию;
- A36 представляет собой Pro, Lys или делецию;
- A37 представляет собой Pro, Lys, Gly или делецию;
- A38 представляет собой Pro, Lys или делецию; и
- A39 представляет собой Ser, Gly, Lys или делецию,

где в остатке Lys(R) часть (R) представляет собой X-L-, где L представляет собой линкер и выбран из группы, состоящей из 1OEGgE, 2OEG, 2OEGgE, 2OEGgEgE, 2OEGgEgEgE, 3OEGgE, 3OEGgEgE, G2E3, G3gEgE, G4E2, G4gE, G4gEgE, GGGGG, G5E, G5gE, G5gEgE, gE, gEgEgE, GGEEE, GGPAPAP, OEGgEgE, и OEGgEgEgE; и X представляет собой C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub> одноосновную кислоту или C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub> двухосновную кислоту.

7. Пептид-агонист рецептора GIP по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

- A14 представляет собой Leu или Lys(R);
- A17 представляет собой Aib, Ile или Lys(R);
- A18 представляет собой Ala, His или Lys(R);
- A20 представляет собой Gln, Lys(R) или Aib;
- A21 представляет собой Asp, Lys(R) или Asn;
- A28 представляет собой Ala, Aib или Lys(R);
- A29 представляет собой Gln, Lys(R) или Aib; и
- A30 представляет собой Lys, Ser, Arg, Lys(R) или Lys(Ac).

8. Пептид-агонист рецептора GIP по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

- A2 представляет собой Aib;
- A17 представляет собой Aib, Lys или Lys(R);
- A20 представляет собой Aib; и
- A28 представляет собой Ala или Aib,

где L выбран из группы, состоящей из 2OEG, 2OEGgE, 2OEGgEgE, G2E3, G4gE, G4gEgE, G5, G5E, G5gE, G5gEgE, gEgEgE, GGEEE, GGPAPAP, OEGgEgE, и OEGgEgEgE.

9. Пептид-агонист рецептора GIP по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где

- A14 представляет собой Leu или Lys(R);
- A17 представляет собой Aib или Lys(R).
- A18 представляет собой Ala, His или Lys(R);
- A21 представляет собой Asp, Lys(R) или Asn;

A29 представляет собой Gln, Lys(R) или Aib; и

A30 представляет собой Lys, Ser, Arg, Lys(R) или Lys(Ac).

10. Пептид-агонист GIPR по любому из пп. 5-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где липид X представляет собой C<sub>14</sub>-C<sub>16</sub> одноосновную кислоту или двухосновную кислоту.

11. Пептид-агонист GIPR по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где липид X представляет собой C<sub>15</sub> двухосновную кислоту или C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

12. Пептид-агонист GIPR по любому из пп. 5-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где линкер L представляет собой 2OEGgEgE или GGGGG.

13. Пептид-агонист GIPR по любому из пп. 5-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где (R) представляет собой 2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту или 2OEGgEgE-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

14. Пептид-агонист GIPR по любому из пп. 5-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где пептид имеет аминокислотный остаток Lys(R) в аминокислотном положении A14 и (R) представляет собой 2OEGgEgE-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

15. Пептид-агонист GIPR по любому из пп. 5-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где пептид имеет аминокислотный остаток Lys(R) в аминокислотном положении A21 и (R) представляет собой 2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

16. Пептид-агонист GIPR по любому из пп. 5-12 или его фармацевтически приемлемая соль, представленные формулой (V):

P<sup>1</sup>-Tyr-Aib-Glu-Gly-The-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-Leu-Asp-Arg-Aib-A18-Gln-Aib-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-A30-A31-A32-P<sup>2</sup>, где

P<sup>1</sup> представляет собой метил;

P<sup>2</sup> представляет собой OH или NH<sub>2</sub>;

A13 представляет собой Ala или Aib;

A18 представляет собой Ala, Lys или Lys(R);

A21 представляет собой Lys, Lys(R) или Asp;

A30 представляет собой Lys или Ser;

A31 представляет собой Gly или Pro; и

A32 представляет собой Gly или делецию;

где (R) представляет собой X-L-, L представляет собой 2OEGgEgE или GGGGG; и X представляет собой C<sub>15</sub> двухосновную кислоту или C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

17. Пептид-агонист GIPR по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где A18 представляет собой Ala или Lys(R); и

A21 представляет собой Lys(R) или Asp.

18. Пептид-агонист GIPR по любому из пп. 5-13 и 16-17 или его фармацевтически приемлемая соль, представленные формулой:

P<sup>1</sup>-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G-P<sup>2</sup>; где Km представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту,

P<sup>1</sup>-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-R-Aib-Km-Q-Aib-D-F-V-N-W-L-L-A-Q-S-P-

G-P<sup>2</sup>; где Km представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту, или P<sup>1</sup>-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G-P<sup>2</sup>;

где Km представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

19. Пептид-агонист GIPR по любому из пп. 16-18 или его фармацевтически приемлемая соль, представленные формулой:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Lys(R)-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-OH; где Lys(R) представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

20. Пептид-агонист GIPR по любому из пп. 16-18 или его фармацевтически приемлемая соль, представленные формулой:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Aib-Lys(R)-Gln-Aib-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Ser-Pro-Gly-OH; где Lys(R) представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>16</sub> двухосновную кислоту.

21. Пептид-агонист GIPR по любому из пп. 16-18 или его фармацевтически приемлемая соль, представленные формулой:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Lys(R)-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-OH; где Lys(R) представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

22. Пептид-агонист рецептора GIP по любому из пп. 5-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанная аминокислотная последовательность содержит:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Lys(R)-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Arg-NH<sub>2</sub>; где Lys(R) представляет собой Lys-2OEGgEgE-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

23. Пептид-агонист рецептора GIP по любому из пп. 5-9 или его фармацевтически приемлемая соль, представленные формулой:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(R)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Ser-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-OH; где Lys(R) представляет собой Lys-GGGGG-C<sub>15</sub> двухосновную кислоту.

24. Пептид-агонист рецептора GIP по любому из пп. 1-23 или его соль, где пептид-агонист рецептора GIP имеет коэффициент селективности, выраженный как отношение (EC<sub>50</sub> GLP1R/EC<sub>50</sub> GIPR) более 10 или более 100, или более 1000, или более 100000.

25. Пептид-агонист рецептора GIP по любому из пп. 1-23 или его соль, где пептид-агонист рецептора GIP имеет время полувыведения T<sub>1/2</sub> при внутривенном введении в диапазоне от 4 до 10 часов.

26. Пептид-агонист рецептора GIP по п. 7 или п. 9 или его соль, где пептид-агонист рецептора GIP имеет растворимость 15 мг/мл или выше.

27. Лекарственный препарат, содержащий пептид-агонист рецептора GIP по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая пептид-агонист рецептора GIP по

любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Пептид-агонист рецептора GIP по любому из пп. 1-26 или его соль, или лекарственный препарат по п. 27, или фармацевтическая композиция по п. 28, которые вводят для лечения рвоты в виде монотерапии.

30. Пептид-агонист рецептора GIP по любому из пп. 1-26 или его соль, или лекарственный препарат по п. 27, или фармацевтическая композиция по п. 28, которые вводят субъекту один раз в день, или раз в 24 часа для лечения или предотвращения рвоты, включая рвоту и/или тошноту.

31. Лекарственный препарат по п. 27, который представляет собой активатор рецептора GIP.

32. Лекарственный препарат по п. 27, который представляет собой супрессивное средство против рвоты или тошноты.

33. Применение пептида-агониста рецептора GIP по любому из пп. 1-26 или его соли, или лекарственного препарата по п. 27, или фармацевтической композиции по п. 28 для производства супрессивного средства против рвоты или тошноты.

34. Пептид-агонист рецептора GIP по любому из пп. 1-26 или его соль, или лекарственный препарат по п. 27, или фармацевтическая композиция по п. 28 для применения в подавлении рвоты или тошноты.

35. Способ предотвращения или лечения рвоты у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества пептида по любому из пп. 1-26 или его соли, или лекарственного препарата по п. 27, или фармацевтической композиции по п. 28.

36. Способ по п. 35, где рвота представляет собой тошноту и/или рвоту.

37. Лекарственный препарат по п. 32, применение по п. 33, пептид или его соль, лекарственный препарат или фармацевтическая композиция по п. 34 или способ по п. 36, где рвота, рвота или тошнота вызваны одним или более патологическими состояниями или причинами, выбранными из следующих (1)-(10):

(1) заболевания, сопровождающиеся рвотой или тошнотой, такие как гастропарез, гипомоторика желудочно-кишечного тракта, перитонит, опухоль брюшной полости, запор, желудочно-кишечная непроходимость, хроническая псевдонепроходимость кишечника, функциональная диспепсия, синдром циклической рвоты, хроническая тошнота и рвота неустановленной этиологии, острый панкреатит, хронический панкреатит, гепатит, гиперкалиемия, отек мозга, внутричерепное поражение, нарушение обмена веществ, гастрит, вызванный инфекцией, послеоперационное заболевание, инфаркт миокарда, мигрень, внутричерепная гипертензия и внутричерепная гипотензия (например, высотная болезнь);

(2) рвота и/или тошнота, вызванные химиотерапевтическими препаратами, такими как (i) алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, кармустин, ломустин, хлорамбуцил, стрептозоцин, дакарбазин, ифосфамид, темозоломид, бусульфан, бендамустин и мелфалан), цитотоксические антибиотики (например, дактиномицин, доксорубицин, митомицин-С, блеомицин, эпирубицин, актиномицин D, амрубицин,

идарубицин, даунорубицин и пирарубицин), антиметаболические агенты (например, цитарабин, метотрексат, 5-фторурацил, эноцитабин и клофарабин), алкалоиды барвинка (например, этопозид, винбластин и винкристин), другие химиотерапевтические агенты, такие как цисплатин, прокарбазин, гидроксимочевина, азациитидин, иринотекан, интерферон альфа, интерлейкин-2, оксалиплатин, карбоплатин, недаплатин и мироплатин; (ii) опиоидные анальгетики (например, морфин); (iii) агонисты дофаминового рецептора D1D2 (например, апоморфин); (iv) каннабис и каннабиноидные продукты, включая синдром каннабиноидной гиперемезии;

(3) рвота или тошнота, вызванные лучевой болезнью или лучевой терапией грудной клетки, брюшной полости и т.п., применяемой для лечения злокачественных новообразований;

(4) рвота или тошнота, вызванные ядовитым веществом или токсином;

(5) рвота и тошнота, вызванные беременностью, включая гиперемезис беременных;

и

(6) рвота и тошнота, вызванные вестибулярным нарушением, таким как укачивание или головокружение

(7) отмена опиоидов;

(8) беременность, включая гиперемезис беременных;

(9) вестибулярное нарушение, такое как укачивание или головокружение; или

(10) физическая травма, вызывающая локальную, системную, острую или хроническую боль.

38. Способ по п. 35, где рвота возникает в результате синдрома циклической рвоты или химиотерапии.

39. Способ по п. 35, где субъект представляет собой субъекта с сахарным диабетом, отличным от сахарного диабета 2 типа.

40. Способ по п. 35, где рвота представляет собой отсроченную рвоту или ожидаемую рвоту.

41. Способ по любому из пп. 35-40, где у субъекта лечат рвоту, не вызывая у субъекта беспокойства или седативного эффекта.

42. Способ по любому из пп. 35-41, где у субъекта лечат рвоту, не вызывая подавления секреции глюкагона, когда уровни глюкозы в плазме превышают уровни натощак.

43. Способ по любому из пп. 35-42, где рвоту лечат у субъекта без существенной активации рецептора GLP-1.

44. Способ по п. 42 или п. 43, где у субъекта лечат рвоту без одновременного, последующего или предварительного введения агониста рецептора GLP-1.

45. Способ по любому из пп. 35-44, где у субъекта, не принимающего лекарственный препарат для контроля метаболического синдрома, лечат рвоту.

46. Способ по любому из пп. 35-45, где у субъекта, принимающего лекарственный препарат для контроля метаболического синдрома, лечат рвоту.

47. Способ по п. 46, где метаболический синдром представляет собой сахарный диабет 2 типа или ожирение.

48. Способ по любому из пп. 35-47, где рвота вызвана или вызывает синдром циклической рвоты или связанные с химиотерапией тошноту или рвоту.

49. Способ по п. 38 или п. 48, где химиотерапия или химиотерапевтический агент включает: (i) алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, кармустин, ломустин, хлорамбуцил, стрептозоцин, дакарбазин, ифосфамид, темозоломид, бусульфан, бендамустин и мелфалан), цитотоксические антибиотики (например, дактиномицин, доксорубицин, митомицин-С, блеомицин, эпирубицин, актиномицин D, амрубицин, идарубицин, даунорубицин и пирарубицин), антиметаболические агенты (например, цитарабин, метотрексат, 5-фторурацил, эноцитабин и клофарабин), алкалоиды барвинка (например, этопозид, винбластин и винкристин), другие химиотерапевтические агенты, такие как цисплатин, прокарбазин, гидроксимочевина, азацитидин, иринотекан, интерферон- $\alpha$ , интерлейкин-2, оксалиплатин, карбоплатин, недаплатин и мириплатин; (ii) опиоидные анальгетики (например, морфин); (iii) агонисты дофамина рецептора D1D2 (например, апоморфин); (iv) каннабис и каннабиноидные продукты, включая синдром каннабиноидной гиперемезии.

50. Способ по п. 35, где субъект страдает сахарным диабетом 2 типа.

51. Способ по любому из пп. 35-50, где пептид-агонист рецептора GIP или лекарственный препарат вводят подкожно, внутривенно, внутримышечно, внутривентриально, перорально или путем ингаляции.

52. Способ по любому из пп. 35-51, где эффективное количество пептида-агониста рецептора GIP, вводимого субъекту, составляет от около 0,01 до 0,5 мг/кг/день, от 0,1 до 5 мг/кг/день, от 5 до 10 мг/кг/день, от 10 до 20 мг/кг/день, от 20 до 50 мг/кг/день, от 10 до 100 мг/кг/день, от 10 до 120 мг/кг/день, от 50 до 100 мг/кг/день, от 100 до 200 мг/кг/день, от 200 до 300 мг/кг/день, от 300 до 400 мг/кг/день, от 400 до 500 мг/кг/день, от 500 до 600 мг/кг/день, от 600 до 700 мг/кг/день, от 700 до 800 мг/кг/день, от 800 до 900 мг/кг/день или от 900 до 1000 мг/кг/день.

53. Способ по любому из пп. 35-52, где субъект представляет собой человека.

54. Способ по любому из пп. 35-53, где пептид-агонист рецептора GIP или лекарственный препарат вводят субъекту до, во время или после того, как у субъекта разовьется болезненное состояние.

55. Способ по любому из пп. 35-54, где пептид-агонист рецептора GIP или лекарственный препарат вводят субъекту 1 раз в день или 1 раз в 24 часа.

56. Способ по любому из пп. 35-55, где пептид-агонист рецептора GIP или лекарственный препарат вводят субъекту в течение 1-5 дней, 1-5 недель, 1-5 месяцев или 1-5 лет.

По доверенности

Фиг. 1 Табличный выбор последовательности пептидного соединения

Соед. №	N КОН.	C КОН.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.			
1	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K											2			
2	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													3	
3	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													4	
4	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Km	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													5	
5	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Km	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													6	
6			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													7	
7			Y	S	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													8	
8	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													9	
9	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													10	
10	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	Km	Q	K													11	
11	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													12	
12	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K														13
13	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	L	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	OH												14	
14	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2													15
15	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	OH													16
16	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH													17
17	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2				18
18	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2				19
19	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2				20
20	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2				21
21	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2				22
22	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2													23
23	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2													24
24	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2													25
25	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH												26
26	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	OH													27

COEДL №	N KOH.	C KOH.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.		
27	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	OH											28	
28	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	Aib	Q	K	NH2												29
29	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	Aib	Q	K	NH2												30
30	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2												31
31	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2												32
32	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	33		
33	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	34		
34	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	OH												35
35	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	OH												36
36	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Aib	H	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	OH												37
37	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH												38
38	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	Aib	Q	K	OH												39
39	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Aib	K	OH												40
40	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	Aib	Q	K	OH												41
41	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	OH												42
42	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2												43
43	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	OH												44
44	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2												45
45	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Aib	K	OH												46
46	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	I	Y	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	47		
47	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	48		
48	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	49		
49	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	50		
50	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	51		
51	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	52		
52	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	53		
53	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	54		
54	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	55		
55	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	56		



СОЕД. №	N КОН.	C. КОН.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.		
85	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	NH2										86		
86	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2											87	
87	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	88		
88	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	89		
89	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	NH2										90		
90	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	NH2										91		
91	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	NH2										92		
92	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	93		
93	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	94		
94	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	95		
95	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	96		
96	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	G	S	NH2						97	
97	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	G	S	NH2						98	
98	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	P	S	S	G	NH2						99		
99	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	100		
100	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	101		
101	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	102		
102	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	103		
103	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	104		
104	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	105		
105	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	106		
106	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	107		
107	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	108		
108	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2										109		
109	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	110		
110	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	G	S	NH2							111
111	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	112		
112	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2										113		
113	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2										114		

COEЛ. №	N_KOH	C_KOH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.	
114	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	G	S	NH2					115	
115	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2										116	
116	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	117	
117	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2										118	
118	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2										119	
119	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	120	
120	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	121	
121	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2										122	
122	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	123	
123	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	124	
124	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	K	K	K	K	K	K	NH2	125	
125	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	126	
126	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	127	
127	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	128	
128	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	129	
129	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	130	
130	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	131	
131	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	132	
132	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	133	
133	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	G	G	G	S	NH2						134
134	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	G	S	NH2						135
135	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	G	S	NH2						136
136	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	G	G	G	G	S	NH2						137
137	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	138	
138	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	139	
139	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	140	
140	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	141	
141	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH									142	
142	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH										143

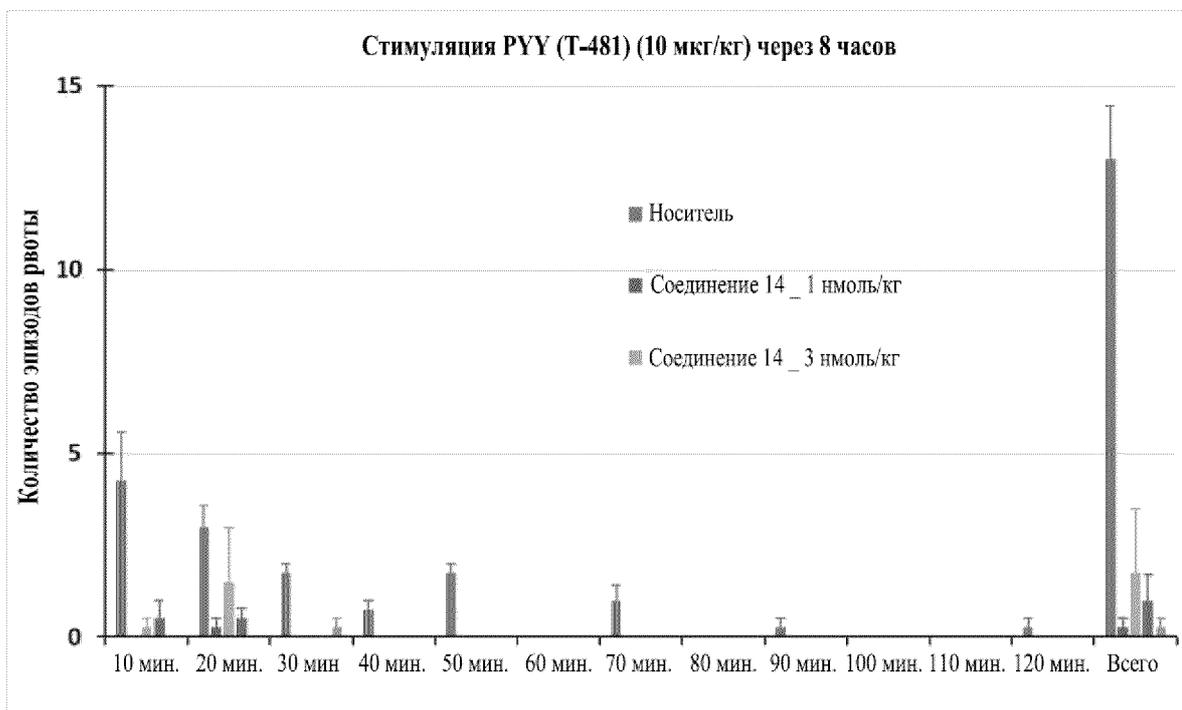
СОЕД. №	N КОН.	C КОН.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.
143	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								144	
144	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	145
145	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	146
146	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	147
147	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	148
148	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								149	
149	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH								150	
150	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	151
151	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	152
152	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	G	OH	153
153	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	154
154	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	155
155	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	156
156	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	157
157	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	G	OH		158	
158	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	OH						159
159	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH							160	
160	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH								161	
161	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH								162	
162	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH								163	
163	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH								164	
164	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	165
165	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	166
166	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	167
167	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	168
168	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH								169	
169	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH								170	
170	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH								171	
171	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH								172	

COEД. №	N KOH.	C KOH.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.		
172	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH								173			
173	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH									174		
174	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH									175		
175	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									176		
176	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH									177		
177	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									178		
178	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	S	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									179		
179	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	S	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									180		
180	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									181		
181	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K(Ac)	G	OH									182		
182	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH									183	
183	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH									184	
184	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH									185	
185	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH									186	
186	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH									187	
187	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	188		
188		OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										189	
189		OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	190		
190	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	Km	L	A	Q	R	NH2										191		
191		NH2	Y	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	I	Y	L	D	K	Q	A	A	Aib	E	F	V	N	W	L	L	A	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S	Km	192		
192			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												193	
193			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													194
194			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													195
195			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													196
196	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													197
197	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													198
198	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										199	
199	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH											200
200	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	201		

COED №	N KOH	C KOH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.					
201	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									202					
202	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										203				
203	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH										204				
204	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										205				
205	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	NH2										206				
206	Me	OH	Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											207			
207	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH											208			
208	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH											209			
209	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2					210	
210	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2														211	
211	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH													212	
212	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH													213	
213	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH													214	
214	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH													215	
215	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH													216	
216	Me	OH	Y	dA	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH													217	
217	Me	OH	Y	A	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH													218	
218	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH													219	
219	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH													220	
220	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH													221	
221	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH														222
222	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	G	OH													223	
223	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	G	OH													224	
224	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	E	W	L	L	A	Q	K	G	OH													225	
225	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Km	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH														226

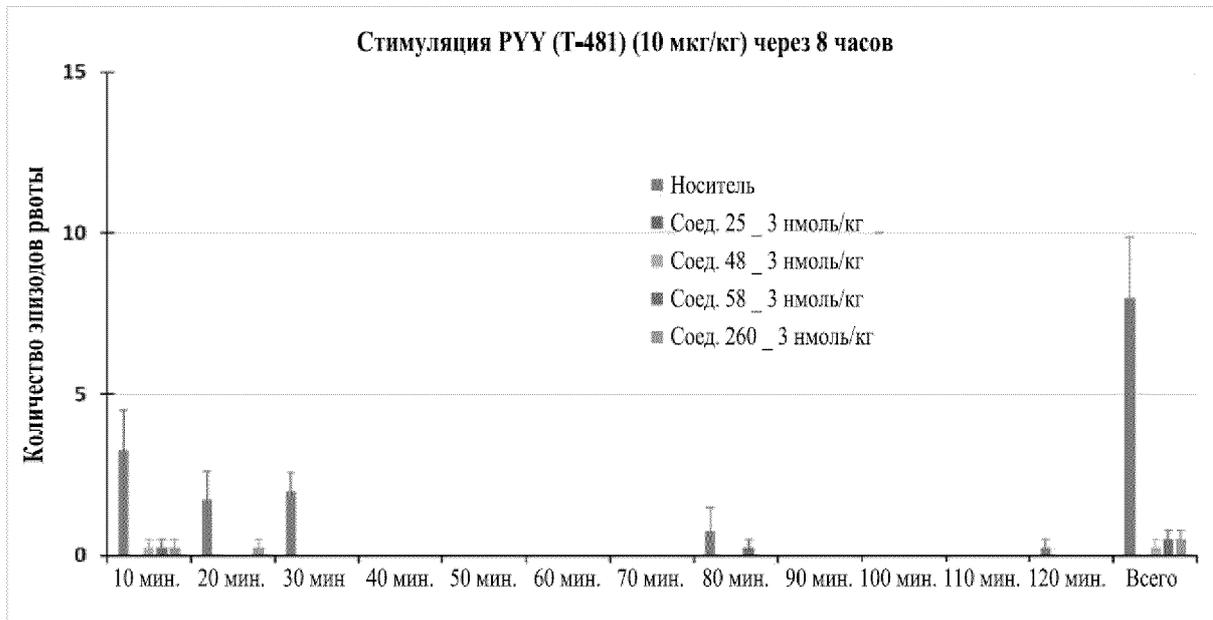
N-KOH. означает N-конец; C-KOH. означает C-конец; C15DA означает C<sub>15</sub> двухосновную кислоту; C16DA означает C<sub>16</sub> двухосновную кислоту

[Фиг. 2]



Фиг. 2 Влияние соединения 14 на индуцируемую РУУ (Т-481, 10 мкг/кг, п/к) рвоту у собак

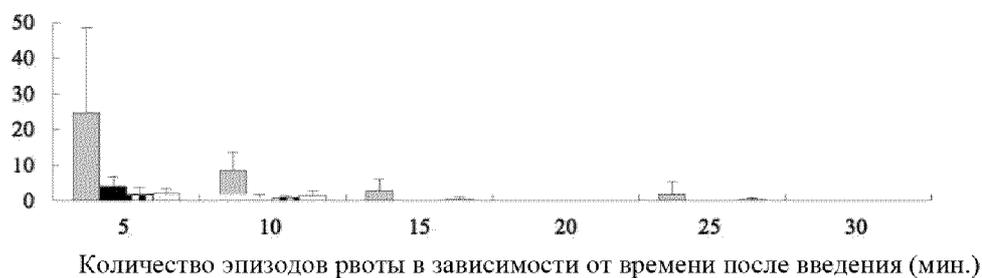
[Фиг. 3]



Фиг. 3. Влияние выбранных соединений на индуцируемую РYУ (Т-481) рвоту у собак

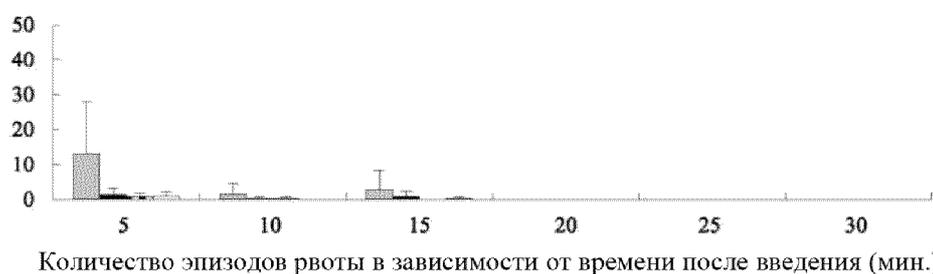
[Фиг. 4А]

Количество эпизодов рвоты после введения морфина через 4 ч после введения лекарственного препарата



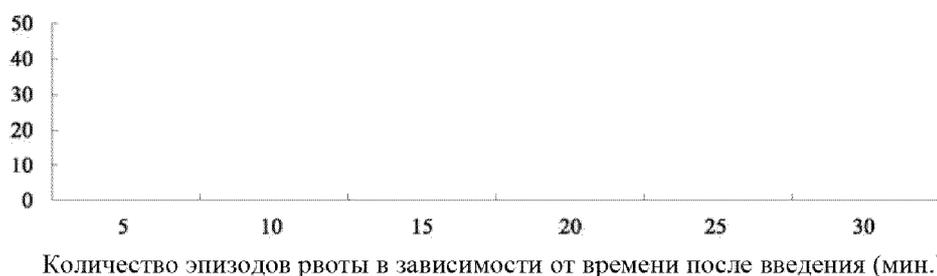
Фиг. 4А Соединение 25 (0,1 нмоль/кг, п/к)

[Фиг. 4В]



Фиг. 4В Соединение 25 (0,3 нмоль/кг, п/к)

[Фиг. 4С]



Фиг. 4С Соединение 25 (1 нмоль/кг, п/к)

**Фиг. 4А–4С.** Влияние соединения 25 на рвоту, индуцируемую морфином (0,6 мг/кг, подкожно), у хорьков

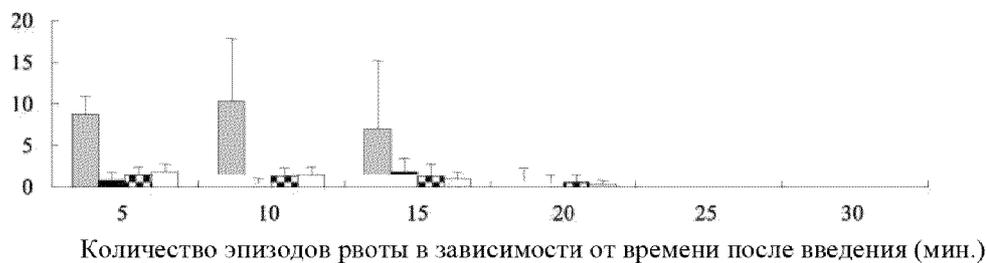
а: 0,09 мас./об.% полисорбата 80/10 % ДМСО/PBS 0,5 мл/кг, п/к

Каждое значение представляет собой среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. (n=4)

: Позывы на рвоту    
 : Рвота  
 : Облизывание языком    
 : Беспокойное поведение

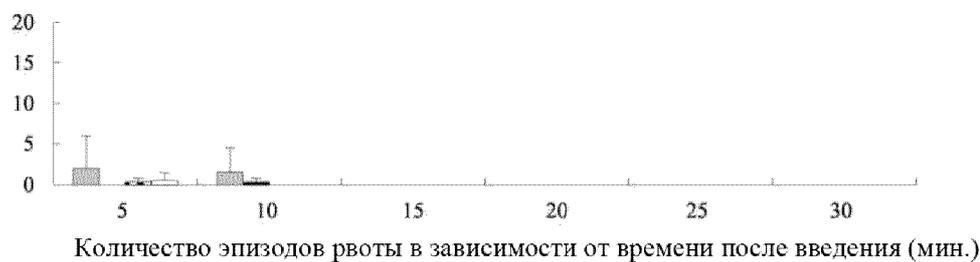
[Фиг. 5А]

Количество эпизодов рвоты после введения морфина через 4 ч после введения лекарственного препарата



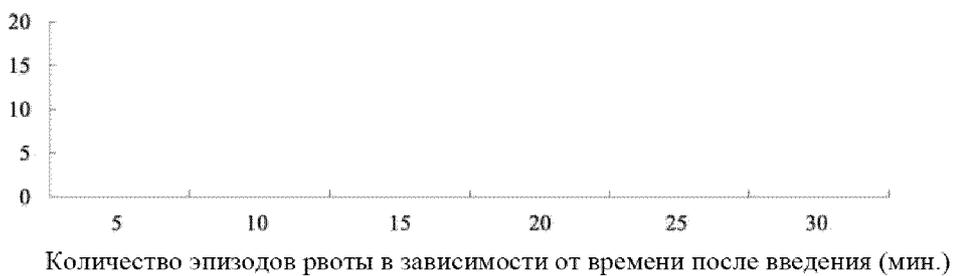
**Фиг. 5А** Соединение 14 (1 нмоль/кг, п/к)

[Фиг. 5В]



**Фиг. 5В** Соединение 14 (3 нмоль/кг, п/к)

[Фиг. 5С]



**Фиг. 5С** Соединение 14 (10 нмоль/кг, п/к)

**Фиг. 5А–5С.** Влияние соединения 14 на рвоту, индуцируемую морфином (0,6 мг/кг, подкожно), у хорьков

а: 0,09 мас./об.% полисорбата 80/10 % ДМСО/PBS 0,5 мл/кг, п/к

Каждое значение представляет собой среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. (n=4)

: Позывы на рвоту   
  : Рвота  
 : Облизывание языком   
  : Беспокойное поведение