

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390040** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.08.09

(22) Дата подачи заявки
2021.10.13

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

(54) **ДВОЙНЫЕ АГОНИСТЫ GLP-1/GIP**

(31) **202021045240; 202121002837**

(32) **2020.10.17; 2021.01.20**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2021/059420**

(87) **WO 2022/079639 2022.04.21**

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

(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к полипептиду-двойному агонисту глюкагон-подобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида человека (GIP) длительного действия, которые могут быть применимыми для лечения сахарного диабета 2 типа (T2D), диабета с ожирением, ожирения и гиперлипидемии.

A1

202390040

202390040

A1

ДВОЙНЫЕ АГОНИСТЫ GLP-1/GIP

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к полипептидам-двойным агонистам глюкагон-подобного пептида 1 (GLP-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида/гастроинтестинального пептида (GIP) человека длительного действия, которые могут быть применимыми для лечения сахарного диабета 2 типа (T2D), диабета с ожирением, ожирения и гиперлипидемии.

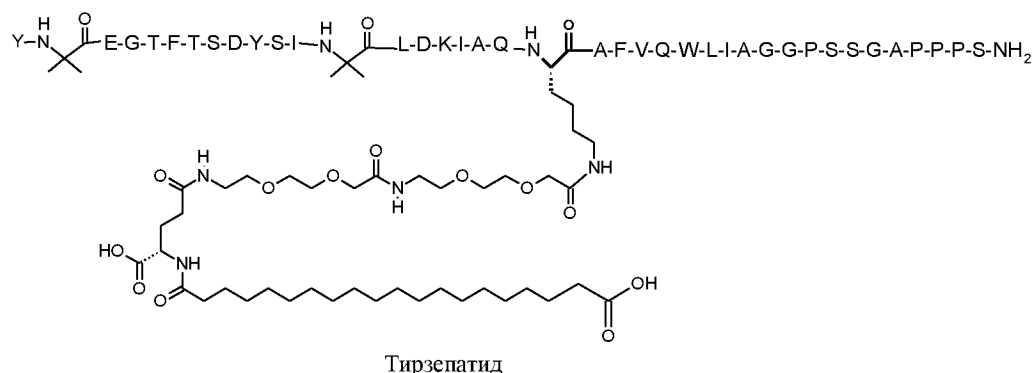
ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

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

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

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



Тирзепатид находится на фазе III клинических исследований в отношении T2DM и ожирения.

В публикациях WIPO №№ WO2017/74714A1, WO2020/23386A1, WO2020/023388A1, WO2015/067715A2, WO2016/111971A1 и WO2013/164483A1 раскрыты соединения, представляющие собой двойные агонисты GLP-1 R и GIP R.

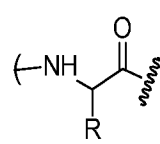
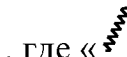
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

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

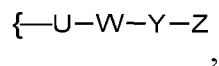
где X1 представляет собой Aib, (L)-норвалин или (D)-норвалин;

X2 выбран из Aib, Leu, (D)-Leu, Val, (D)-Val, Ile, (D)-Ile и L- или D-изомеров аминокислоты формулы

, где «» представляет собой точку присоединения к Leu, и R выбран из C₂-алкила, C₃-циклоалкила, C₃-циклоалкил-C₁₋₃алкил-, C₃-алкенила, C₃-

5алкинила, C₅₋₇-циклоалкенил-CH₂- и C₁₋₃-галогеналкил-; или R вместе с углеродом, к которому он присоединен, образует C₃₋₆-циклоалкильное кольцо;

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



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

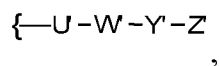
W выбрана из группы, состоящей из $-\text{C(O)-NH-(CH}_2\text{)}_p\text{-NH-}$], $-\text{C(O)-C(CH}_3\text{)}_2\text{-NH-}$] и $-\text{C(O)-CH}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-}$], где p равняется 3 или 4, и где] представляет собой точку присоединения к группе Y;

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

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

X4 представляет собой Leu, Ile или Glu;

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



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

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

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

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

X6 отсутствует или представляет собой Lys;

X7 отсутствует или представляет собой Lys;

X8 отсутствует или представляет собой Lys;

X9 отсутствует или представляет собой Lys;

X10 отсутствует или представляет собой Lys;

X11 отсутствует или представляет собой Lys;

Xaa15 представляет собой Asp или Glu;

Xaa19 представляет собой Gln или Ala;

Xaa21 представляет собой Ala или Glu;

Xaa24 представляет собой Gln или Asn;

при этом кислотная группа С-концевой аминокислоты представляет собой группу свободной карбоновой кислоты или является амидированной в виде С-концевого первичного амида, и по меньшей мере один из X3 и X5 представляет собой Lys; и

при условии, что если X1 представляет собой Aib, то X2 не представляет собой Aib.

СОКРАЩЕНИЯ

Aib: 2-аминоизомасляная кислота

DIPEA: *N,N'*-диизопропилэтиламин

HOBT: 1-гидроксибензотриазол

DIPC: *N,N'*-диизопропилкарбодимид

THF: тетрагидрофуран

DCM: дихлорметан

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

«Фармацевтически приемлемая соль» в соответствии с настоящим изобретением включает соли присоединения кислот, образованные с помощью либо органических, либо неорганических кислот. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли присоединения кислоты, которые могут представлять собой соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т. п., или органических кислот, таких как, например, уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, адипиновая кислота, пимелиновая кислота, субериновая кислота, азелаиновая кислота, яблочная кислота, винная кислота, аминокислоты, такие как глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, и т. п. Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты соединений по настоящему изобретению включает соли, образованные при добавлении одного или более эквивалентов кислот, например моногидрохлоридные, дигидрохлоридные соли и т. д. Соли можно получать любым способом в сфере компетенции специалиста средней квалификации в данной области. (См. Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19 и *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use*; Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, Switzerland, 2002.).

Используемый в данном документе термин «*алкил*» относится к радикалу, представляющему собой насыщенную углеводородную цепь, которая в остове включает только атомы углерода и водорода, либо линейную, либо разветвленную, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, в обоих случаях включительно, если не указано иное, и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью. Подходящие неограничивающие примеры алкильных групп включают, например, метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (изопропил), *n*-пентил, *n*-гексил и т. д.

Используемый в данном документе термин «*галогеналкил*» относится к любому «*алкилу*», включающему один или более атомов водорода, замененные атомом галогена, где атом галогена может быть выбран из фтора, хлора, брома или йода.

Цифры в выражениях, таких как «*C*₂₋₅», относятся к количеству атомов углерода в цепи. Например, выражение «*C*₂₋₅алкил» относится к алкильной цепи, содержащей от 2 до 5 атомов углерода.

Используемый в данном документе термин «*алкенил*» относится к углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, и может иметь (*E*)- или (*Z*)-конфигурацию. Алкенильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Если нет противоположного объяснения или изложения, то все алкенильные группы, описанные в данном документе, могут образовывать часть прямой или разветвленной цепи. Подходящие неограничивающие примеры алкенильных групп включают, например, этилен, 2-пропенил (аллил), 2-метил-2-пропенил и 2-бутенил.

Термин «*алкинил*» относится к углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Алкинильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Если нет противоположного объяснения или изложения, то все алкинильные группы, описанные или заявленные в данном документе, могут образовывать часть

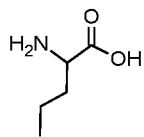
прямых или разветвленных цепей. Неограничивающие примеры алкинильных групп включают 2-пропинил, 3-бутинил и пропаргил.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил» относится к неароматической моноциклической кольцевой системе из 3—7 атомов углерода, если не указано иное. Циклоалкильное кольцо включает без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин «циклоалкенил» относится к неароматической моноциклической 5—7 членной циклоалкильной кольцевой системе с по меньшей мере одной углерод-углеродной двойной связью. Неограничивающие примеры циклоалкенилметильной группы включают циклопентенилметил и циклогексенилметил.

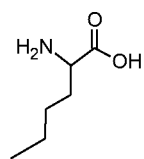
Термин «*эффективное количество или количество, эффективное...*», используемый в данном документе, относится к количеству соединения, которое является достаточным, при введении(-ях) одной или более доз субъекту, для излечения, облегчения, ослабления или частичного устранения клинического проявления данного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

Используемая в данном документе аминокислота «норвалин» может быть представлена структурой



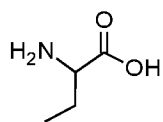
, а также может быть определена химическим названием «2-аминопентановая кислота». Термины (L)-норвалин и (D)-норвалин относятся к «L»- и «D»-изомерам норвалина соответственно.

Используемая в данном документе аминокислота «норлейцин» может быть представлена структурой



, а также может быть определена химическим названием «2-аминогексановая кислота». Термины (L)-норлейцин и (D)-норлейцин относятся к «L»- и «D»-изомерам норлейцина соответственно.

Используемая в данном документе аминокислота «гомоаланин» может быть представлена структурой



, а также может быть определена химическим названием «2-аминомасляная кислота». Термины (L)-гомоаланин и (D)-гомоаланин относятся к «L»- и «D»-изомерам гомоаланина соответственно.

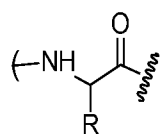
В настоящем изобретении предусмотрены устойчивые полипептиды-агонисты GLP-1/GIP длительного действия, которые могут быть применимы для лечения сахарного диабета 2 типа (T2D), диабета с ожирением, ожирения и гиперлипидемии. Полипептиды по настоящему изобретению характеризуются длительным действием, которое может не требовать частого введения пациенту, нуждающемуся в этом.


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

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

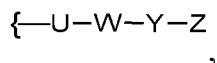
где X1 представляет собой Aib, (L)-норвалин или (D)-норвалин;

X2 выбран из Aib, Leu, (D)-Leu, Val, (D)-Val, Ile, (D)-Ile и L- или D-изомеров аминокислоты формулы



, где «» представляет собой точку присоединения к Leu, R выбран из C₂₋₅алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкил-, C₃₋₅алкенила, C₃₋₅алкинила, C₅₋₇циклоалкенил-CH₂- и C₁₋₃галогеналкил-; или R вместе с углеродом, к которому он присоединен, образует C₃₋₆циклоалкильное кольцо;

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



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

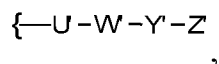
W выбрана из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$], $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$] и $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$], где p равняется 3 или 4, и где] представляет собой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

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

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

X4 представляет собой Leu, Ile или Glu;

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



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

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

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

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

X6 отсутствует или представляет собой Lys;

X7 отсутствует или представляет собой Lys;

X8 отсутствует или представляет собой Lys;

X9 отсутствует или представляет собой Lys;

X10 отсутствует или представляет собой Lys;

X11 отсутствует или представляет собой Lys;

Xaa15 представляет собой Asp или Glu;

Xaa19 представляет собой Gln или Ala;

Xaa21 представляет собой Ala или Glu;

Xaa24 представляет собой Gln или Asn;

при этом кислотная группа С-концевой аминокислоты представляет собой группу свободной карбоновой кислоты или является амидированной в виде С-концевого первичного амида, и по меньшей мере один из X3 и X5 представляет собой Lys; и

при условии, что если X1 представляет собой Aib, то X2 не представляет собой Aib.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой Aib.

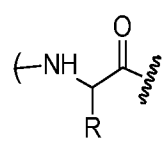
В другом варианте осуществления настоящего изобретения X4 представляет собой Pe.


В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой (L)-норвалин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой Leu.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой Pe.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 выбран из L- или D-изомеров аминокислоты формулы



, где «» представляет собой точку присоединения к Leu, и R выбран из C₂-алкила, C₃-циклоалкила, C₃-циклоалкил-C₁-алкил-, C₃-алкенила, C₃-

5алкинила, C₅-7циклоалкенил-CH₂- и C₁₋₃галогеналкил-; или R вместе с углеродом, к которому он присоединен, образует C₃₋₆циклоалкильное кольцо.

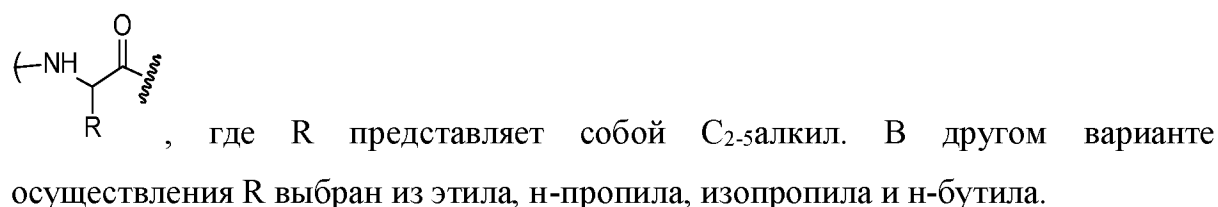
В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой аминокислоту формулы



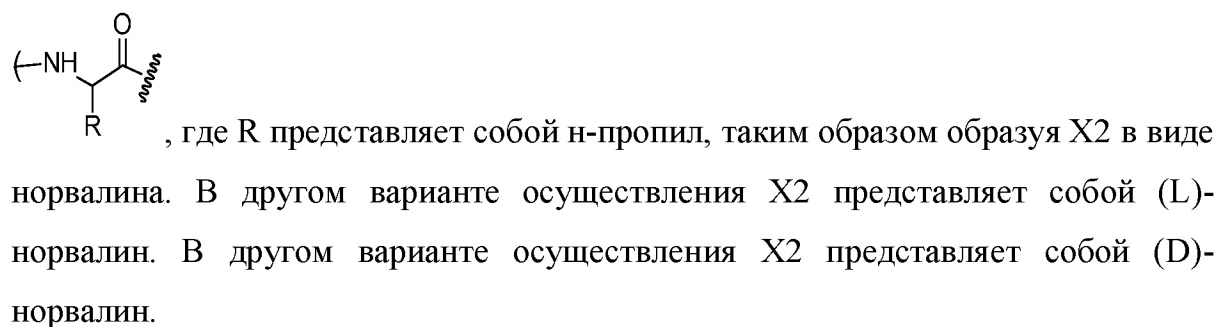
В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой аминокислоту формулы



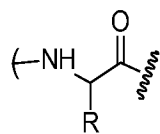
В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой аминокислоту формулы



В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой аминокислоту формулы

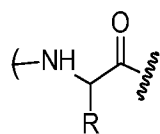


В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой аминокислоту формулы



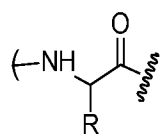
, где R представляет собой n-бутил, таким образом образуя X2 в виде норлейцина. В другом варианте осуществления X2 представляет собой (L)-норлейцин. В другом варианте осуществления X2 представляет собой (D)-норлейцин.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой аминокислоту формулы



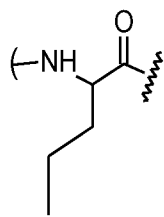
, где R представляет собой этил, таким образом образуя X2 в виде гомоаланина. В другом варианте осуществления X2 представляет собой (L)-гомоаланин. В другом варианте осуществления X2 представляет собой (D)-гомоаланин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой аминокислоту формулы

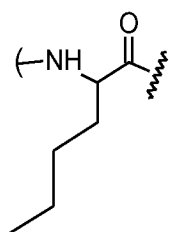


, где R представляет собой C₃₋₇-циклоалкил-C₁₋₃-алкил-. В другом варианте осуществления R выбран из циклопропилметил-, циклопентилметил- и циклогексилметил-.

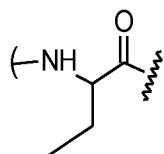
В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой аминокислоту формулы



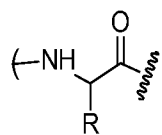
В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой аминокислоту формулы



В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой аминокислоту формулы

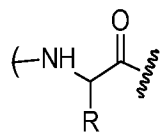


В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой L-изомер аминокислоты формулы



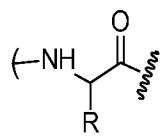
, где R представляет собой n-пропил, т. е. X2 представляет собой (L)-норвалин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой L-изомер аминокислоты формулы



, где R представляет собой этил, т. е. X2 представляет собой (L)-гомоаланин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой L-изомер аминокислоты формулы



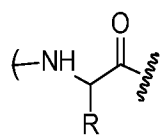
, где R представляет собой n-бутил, т. е. X2 представляет собой (L)-норлейцин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой Leu.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой Ile.

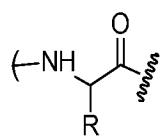
В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой (L)-норвалин, и X2 представляет собой Aib.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой (L)-норвалин, и X2 представляет собой L-изомер аминокислоты формулы



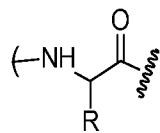
, где R представляет собой n-пропил, т. е. X2 представляет собой (L)-норвалин.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib или (L)-норвалин; и X2 представляет собой Aib, Leu, Ile или L-изомер аминокислоты формулы



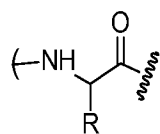
, где R представляет собой n-пропил, и X1 и X2 одновременно не представляют собой Aib.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib или (L)-норвалин; и X2 представляет собой Aib, Leu, Ile или L-изомер аминокислоты формулы



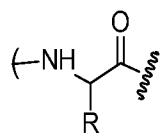
, где R представляет собой n-бутил, и X1 и X2 одновременно не представляют собой Aib.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib или (L)-норвалин; и X2 представляет собой Aib, Leu, Ile или L-изомер аминокислоты формулы



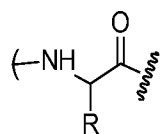
, где R представляет собой этил, и X1 и X2 одновременно не представляют собой Aib.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib или (L)-норвалин; X2 представляет собой Aib, Leu, Ile или L-изомер аминокислоты формулы



, где R представляет собой n-пропил; X4 представляет собой Ile; и X1 и X2 одновременно не представляют собой Aib.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib или (L)-норвалин; X2 представляет собой Aib, Leu, Ile или L-изомер аминокислоты формулы



, где R представляет собой n-пропил; X5 представляет собой Arg, и X1 и X2 одновременно не представляют собой Aib.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X3 представляет собой Lys, где аминогруппа (ϵ -аминогруппа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом



В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$].

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-$], где p равняется 3 или 4.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$].

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, и n равняется 16, 17, 18, 19 или 20. В предпочтительном варианте осуществления n равняется 16, 18 или 20. В еще одном предпочтительном варианте осуществления n равняется 18 или 20.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, и n равняется 16 или 18. В еще одном предпочтительном варианте осуществления n равняется 18.

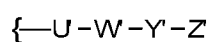
В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$], и Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, где n равняется 18.

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

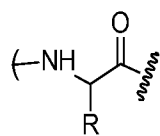
В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$], и Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, где n равняется 16.

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

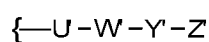
В одном варианте осуществления настоящего изобретения X3 представляет собой Gln; и X5 представляет собой Lys, где аминогруппа (ϵ -аминогруппа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом



В одном варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib или (L)-норвалин; X2 представляет собой Aib, Leu, Ile или L-изомер аминокислоты формулы



, где R представляет собой n-пропил; X3 представляет собой Gln; и X5 представляет собой Lys; и X1 и X2 одновременно не представляют собой Aib; где аминогруппа (ϵ -аминогруппа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом



В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-C(O)-NH-(CH_2)_q-NH-$, где q равняется 3 или 4.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z' представляет собой $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, и m равняется 16, 17, 18, 19 или 20. В

предпочтительном варианте осуществления m равняется 16, 18 или 20. В еще одном предпочтительном варианте осуществления m равняется 18 или 20.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения Z' представляет собой $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, и m равняется 16 или 18. В еще одном предпочтительном варианте осуществления m равняется 18.

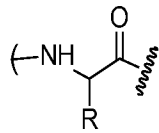
В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$, и Z' представляет собой $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, где m равняется 18.

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

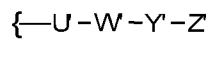
В другом варианте осуществления настоящего изобретения W' представляет собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$, и Z' представляет собой $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, где m равняется 16.

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

В одном варианте осуществления настоящего изобретения $X1$ представляет собой Aib; $X2$ представляет собой L-изомер аминокислоты формулы



, где R представляет собой n-пропил; Xaa15 представляет собой Glu; Xaa19 представляет собой Ala; X3 представляет собой Gln; Xaa21 представляет собой Glu; Xaa24 представляет собой Asn; X4 представляет собой Leu; и X5 представляет собой Lys, где аминогруппа (ϵ -аминогруппа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом



где W' представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$; и

Z' представляет собой $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, где m равняется 18.

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

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

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

Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-Y-S-I-X2-L-D-K-I-A-Q-X3-A-F-V-Q-W-L-X4-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11 (Seq. ID 2),

где X2 представляет собой Leu, Ile, (L)-норвалин, (L)-гомоаланин или (L)-норлейцин;

X4 представляет собой Ile;

X5 отсутствует или представляет собой Arg;

X6 отсутствует или представляет собой Lys;

X7 отсутствует или представляет собой Lys;

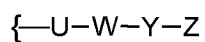
X8 отсутствует или представляет собой Lys;

X9 отсутствует или представляет собой Lys;

X10 отсутствует или представляет собой Lys;

X11 отсутствует или представляет собой Lys;

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



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

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

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

Z представляет собой $-\text{C(O)-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$ или $-\text{C(O)-(CH}_2\text{)}_n\text{-CH}_3$, где n представляет собой целое число от 14 до 20; и при этом кислотная группа C-концевой аминокислоты представляет собой группу свободной карбоновой кислоты или является амидированной в виде C-концевого первичного амида.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой (L)-норвалин.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой (L)-гомоаланин.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой (L)-норлейцин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой Leu.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой Ile.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой (L)-норвалин, и X5 представляет собой Arg.

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{3-4}-\text{NH}-$].

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 16, 17, 18, 19 или 20. В предпочтительном варианте осуществления n равняется 16, 18 или 20. В еще одном предпочтительном варианте осуществления n равняется 18 или 20.

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

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

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

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

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

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

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

В предпочтительном варианте осуществления X2 представляет собой (L)-норвалин, X4 представляет собой Ile; X5, X6, X7, X8, X9, X10 и X11 отсутствуют; W представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$]; и Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, где n равняется 18.

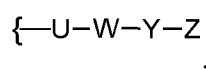
В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотную последовательность

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

где X1 представляет собой Aib или (L)-норвалин; X2 представляет собой Aib, Leu, Ile, (L)-норвалин, (L)-гомоаланин или (L)-норлейцин;

X4 представляет собой Ile;

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



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

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

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

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

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

при условии, что если X1 представляет собой Aib, то X2 не представляет собой Aib.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой (L)-норвалин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой Aib.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой (L)-норвалин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой (L)-норлейцин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой (L)-гомоаланин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой Leu.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X2 представляет собой Ile.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой (L)-норвалин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой (L)-норлейцин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой (L)-гомоаланин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой (L)-норвалин, и X2 представляет собой Aib.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой Leu.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой Ile.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой (L)-норвалин, и X2 представляет собой (L)-норвалин.

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{3-4}-\text{NH}-$].

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 16, 17, 18, 19 или 20. В предпочтительном варианте осуществления n равняется 16, 18 или 20. В еще одном предпочтительном варианте осуществления n равняется 18 или 20.

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

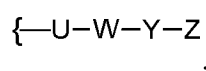
В другом варианте осуществления настоящего изобретения W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-]$, и Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n равняется 18.

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

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

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Aib; X2 представляет собой (L)-норвалин; и X3 представляет собой Lys, где аминокетильная группа (ϵ -аминогруппа) боковой цепи Lys ацилирована фрагментом



где W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-]$; Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, и n равняется 18.

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

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

i.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile L-норвалин Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 04);

ii.) Tyr L-норвалин Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 05);

iii.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 06);

iv.) Tyr L-норвалин Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile L-норвалин Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 07);

v.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile L-норвалин Leu Glu Lys Ile Ala Ala Gln Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys-NH₂ (Seq ID: 08);

vi.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile L-норвалин Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Arg (Seq ID: 09);

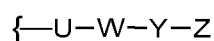
vii.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile L-гомоаланин Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 10);

viii.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile L-норлейцин Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 11);

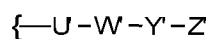
ix.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ile Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 12).

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

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



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



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

В ряде вариантов осуществления настоящего изобретения группы {-U-W-Y-Z} и/или {-U'-W'-Y'-Z'} выбраны из иллюстративных структур, представляющих собой фрагмент A, B, C и D, раскрытые в таблице 2.

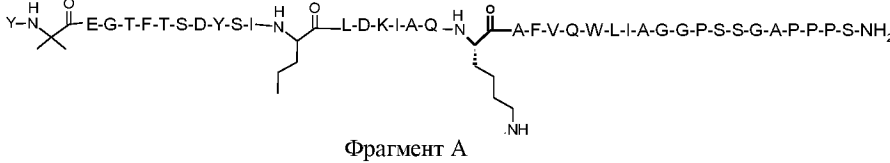
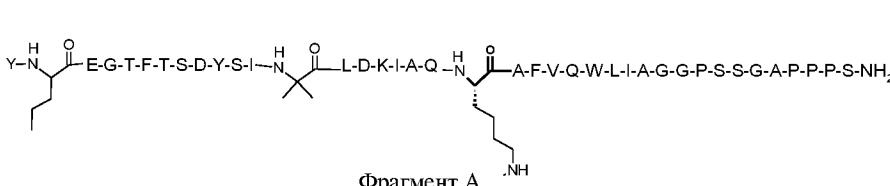
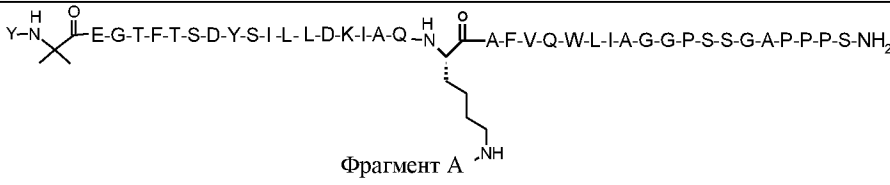
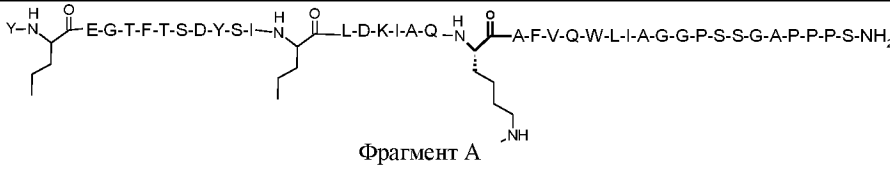
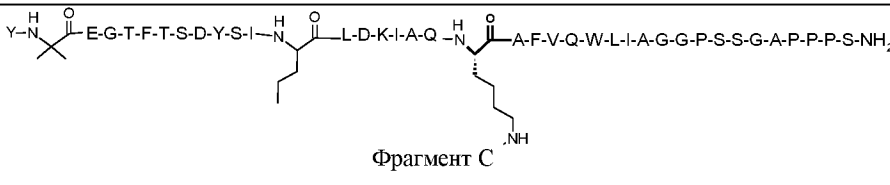
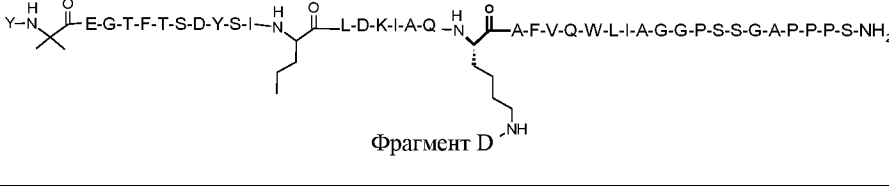
В полипептидных последовательностях, упомянутых в описании, аминокислоты представлены однобуквенным кодом, одобренным IUPAC.

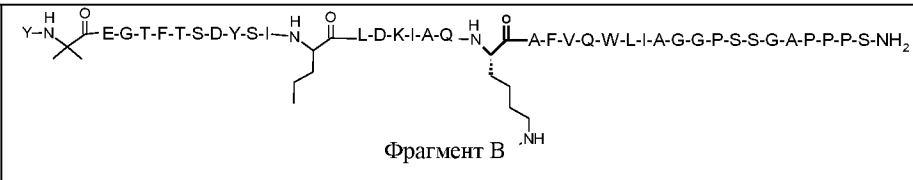
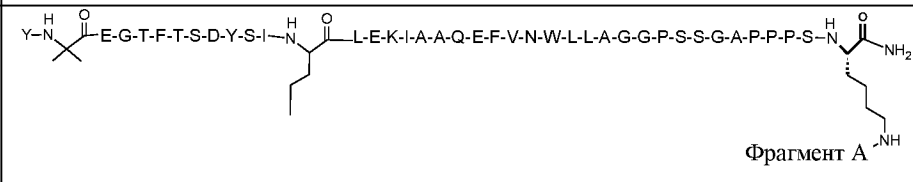
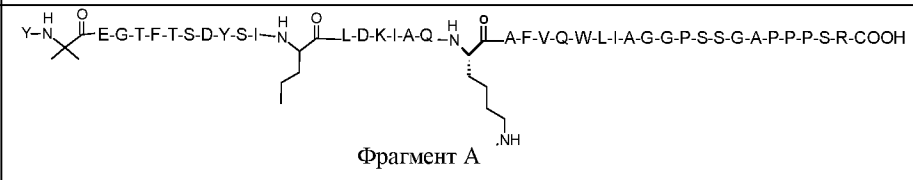
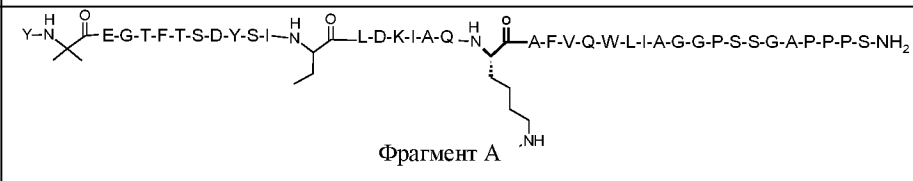
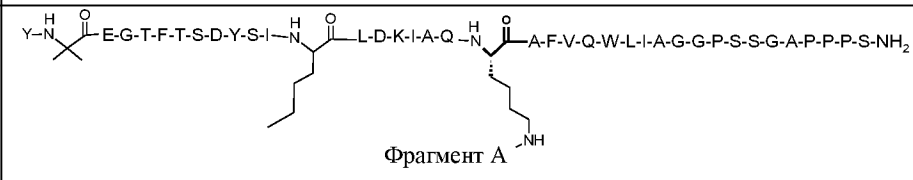
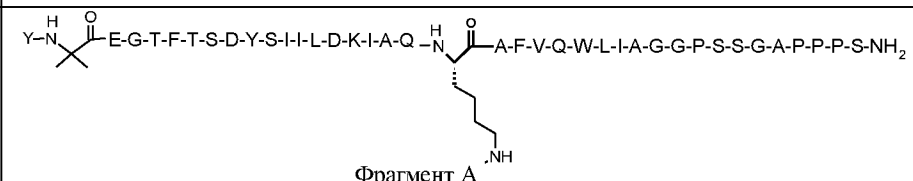
Если не указано иное, подразумевается, что описание охватывает как L-, так и D-изомеры аминокислот в последовательности. Однако в предпочтительных

вариантах осуществления все аминокислоты находятся в «L-»конфигурации, если не указано иное.

В таблице 1 и 2 представлены некоторые из иллюстративных соединений по настоящему изобретению.

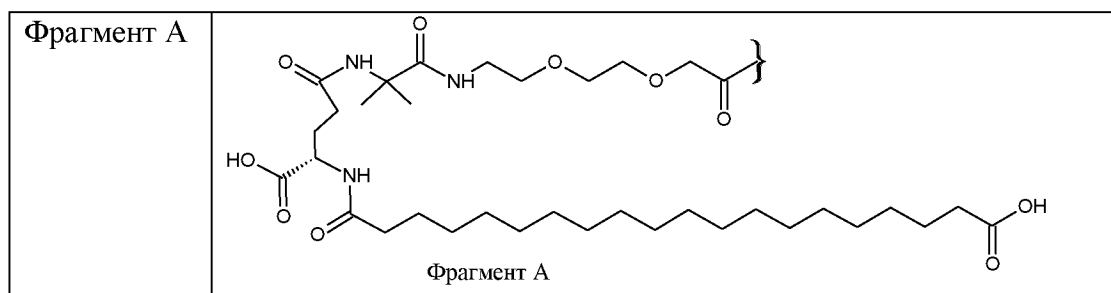
Таблица 1. Иллюстративные полипептидные соединения по настоящему изобретению

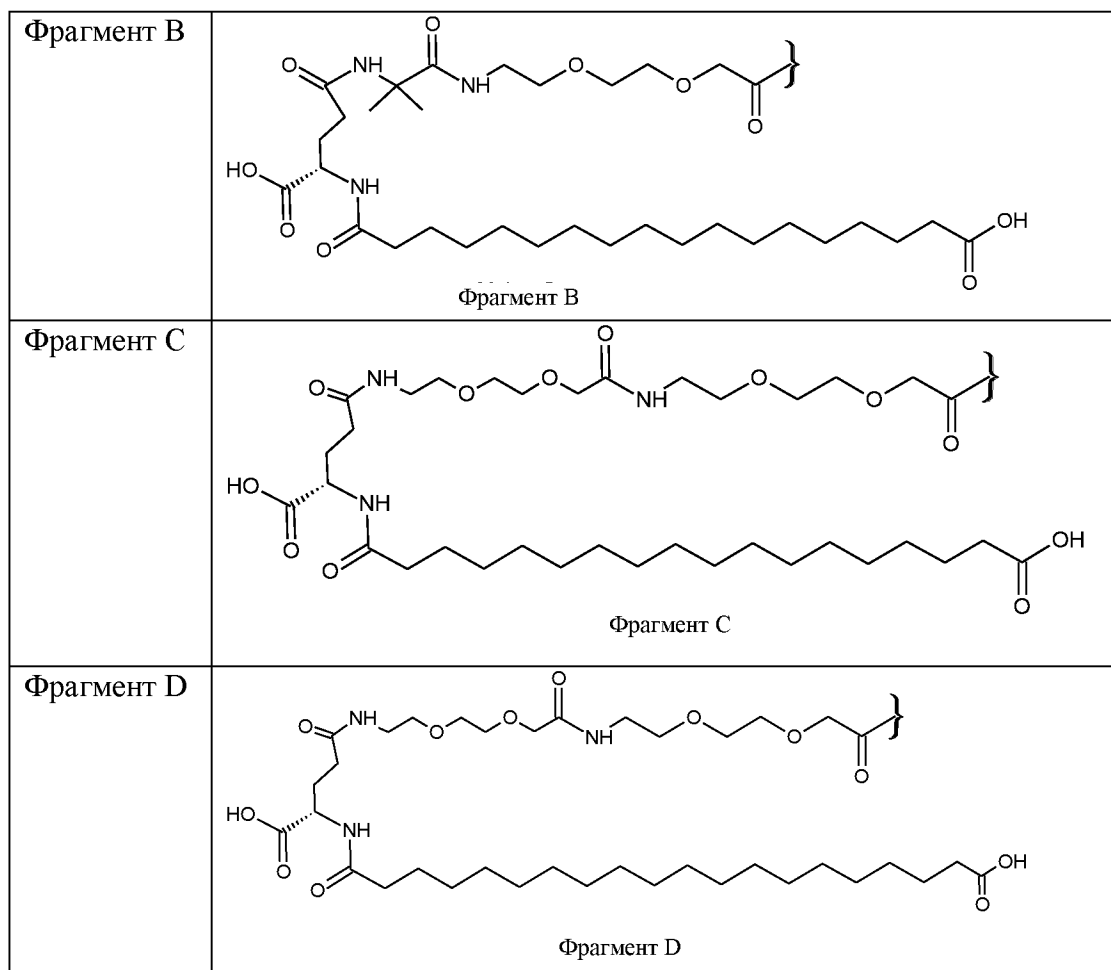
№ соед.	Структура	SEQ ID
1	 <p>Фрагмент А</p>	04
2	 <p>Фрагмент А</p>	05
3	 <p>Фрагмент А</p>	06
4	 <p>Фрагмент А</p>	07
5	 <p>Фрагмент С</p>	04
6	 <p>Фрагмент D</p>	04

7	 <p>Фрагмент В</p>	04
8	 <p>Фрагмент А</p>	08
9	 <p>Фрагмент А</p>	09
10	 <p>Фрагмент А</p>	10
11	 <p>Фрагмент А</p>	11
12	 <p>Фрагмент А</p>	12

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

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





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

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

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

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

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

Соединения по настоящему изобретению предпочтительно составляют в виде фармацевтических композиций, вводимых парентеральными путями (например, подкожным, внутривенным, внутрибрюшинным, внутримышечным или трансдермальным). Такие фармацевтические композиции и способы их получения широко известны из уровня техники. (См., например, Remington: The Science and 50 Practice of Pharmacy (D. B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

В другом аспекте предусмотрены полипептиды по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве лекарственного препарата.

В другом аспекте предусмотрены полипептиды по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении или предупреждении заболевания у пациента, где указанное заболевание необязательно выбрано из группы, состоящей из гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии,

гиперлипидемии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка.

В другом аспекте полипептид по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соли можно предоставлять одновременно, по отдельности или последовательно в комбинации с эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических средств.

В другом аспекте фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит полипептид по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в качестве лекарственного препарата.

В другом аспекте фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит полипептид по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении или предупреждении заболевания у пациента, где указанное заболевание необязательно выбрано из группы, состоящей из гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка.

В другом аспекте фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит полипептид по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, и ее предоставляют одновременно, по отдельности или последовательно в комбинации с эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических средств.

Настоящее изобретение может включать один или более вариантов осуществления. Следует понимать, что приведенные ниже варианты осуществления иллюстрируют настоящее изобретение и не предназначены для ограничения формулы изобретения конкретными приведенными в качестве примеров вариантами осуществления. Также следует понимать, что варианты осуществления, определенные в данном документе, можно применять независимо или в сочетании с любым определением, любым другим вариантом осуществления, определенным в данном документе. Таким образом, настоящее изобретение охватывает все возможные комбинации и перестановки различных независимо описанных вариантов осуществления.

Другие признаки настоящего изобретения станут очевидны из следующих примеров. Говоря в общем, настоящее изобретение распространяется на любой новый признак или любую новую их комбинацию, раскрытые в данном описании (в том числе в сопутствующей формуле изобретения и графических материалах). Таким образом, следует понимать, что признаки, целые числа, характеристики, соединения или химические фрагменты, описанные в рамках конкретного аспекта, варианта осуществления или примера в настоящем изобретении применимы к любому другому аспекту, варианту осуществления или примеру, описанным в данном документе, если они не являются несовместимыми.

Более того, если не указано иное, то любой признак, раскрытый в данном документе может быть заменен альтернативным признаком, служащим такой же или аналогичной цели.

ПРИМЕРЫ

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

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

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

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

подвижная фаза:

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

Чистоту соединений по настоящему описанию анализировали с помощью одного из способов RP-HPLC, как кратко описано ниже.

Способ А HPLC.

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

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

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

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

Скорость потока: 0,8 мл/мин;

Детектирование: УФ-детектирование при 210 нм;

Температура колонки: 65°C;

Температура лотка для образцов: 5°C;

Время выполнения анализа: 90 мин;

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

Способ В HPLC.

Колонка: XSelect CSH C18 (4,6 мм x 150 мм, 2,5 мкм)

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

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

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

Скорость потока: 0,8 мл/мин;

Детектирование: УФ-детектирование при 210 нм;

Температура колонки: 65°C;

Температура лотка для образцов: 5°C;

Время выполнения анализа: 90 мин;

Время	Подвижная фаза	Подвижная фаза
-------	----------------	----------------

(мин)	A, %	B, %
0	55	45
3	55	45
5	40	60
60	39	61
65	0	100
75	0	100
75,01	55	45
90	55	45

Способ C HPLC.

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

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

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

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

Скорость потока: 1,0 мл/мин;

Детектирование: УФ-детектирование при 210 нм;

Температура колонки: 65°C;

Температура лотка для образцов: 5°C;

Время выполнения анализа: 60 мин;

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

Способ D HPLC.

Колонка: XSelect CSH C18 (4,6 мм x 150 мм, 2,5 мкм)

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

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

Буфер: дигидроортофосфат калия в воде, добавляли триэтиламин и рН доводили до $2,5 \pm 0,1$ ортофосфорной кислотой;

Скорость потока: 0,5 мл/мин;

Детектирование: УФ-детектирование при 214 нм;

Температура колонки: 60°C;

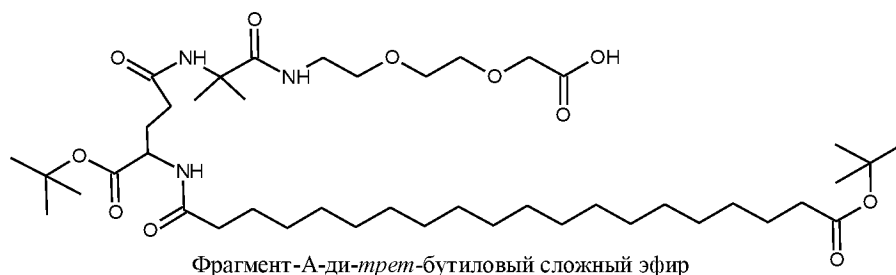
Температура лотка для образцов: 10°C;

Время выполнения анализа: 90 мин;

Время (мин)	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0	55	45
6	55	45
10	40	60
80	39	61
80,1	0	100
85	0	100
85,1	55	45
90	55	45

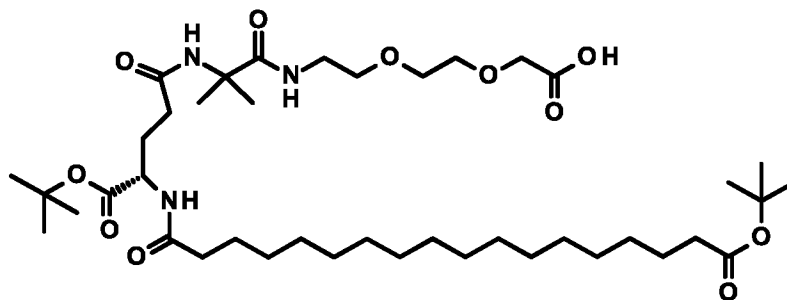
СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ

Пример 1. Получение 2-[2-[2-[[2-[(4S)-5-трет-бутокси-4-[(20-трет-бутокси-20-оксоэйкозаноил)амино]-5-оксопентаноил]амино]-2-метилпропаноил]амино]этокси]этокси]уксусной кислоты (фрагмент-А-ди-трет-бутилового сложного эфира)



Фрагмент-А-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир получали с применением твердофазного синтеза с применением 2-хлортритилхлоридной смолы. 2-[2-(2-*Фмос*-Аминоэтокси)этокси]уксусную кислоту прикрепляли к 2-хлортритилхлоридной смоле в присутствии DIPEA с получением 2-[2-(2-*Фмос*-аминоэтокси)этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Защитную группу *Фмос* удаляли путем селективного деблокирования аминогруппы с применением пиперидина с последующим сочетанием с *Фмос*-Aib-OH в THF с применением DIPIC и HOBT, что приводило к получению 2-[2-[2-[(2-*Фмос*-амино-2-метилпропаноил)амино]этокси]этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Группу *Фмос* удаляли путем селективного деблокирования с применением пиперидина, а затем свободную аминогруппу сочетали с *Фмос*-Glu-OtBu с применением HOBT и DIPIC с получением 2-[2-[2-[[2-[(4*S*)-4-*Фмос*-амино-5-трет-бутоксид-5-оксопентаноил]амино]-2-метилпропаноил]амино]этокси]этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Группу *Фмос* полученного соединения подвергали селективному деблокированию с применением пиперидина, а свободную аминогруппу затем сочетали со 20-(*трет*-бутоксид)-20-оксоэйкозановой кислотой с получением 2-[2-[2-[[2-[(4*S*)-5-трет-бутоксид-4-[(20-*трет*-бутоксид)-20-оксоэйкозаноил]амино]-5-оксопентаноил]амино]-2-метилпропаноил]амино]этокси]этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Затем данное промежуточное соединение отщепляли от 2-Cl-Trt-смолы с применением смеси трифторэтанол:DCM (1:1) с получением 2-[2-[2-[[2-[(4*S*)-5-*трет*-бутоксид-4-[(20-*трет*-бутоксид)-20-оксоэйкозаноил]амино]-5-оксопентаноил]амино]-2-метилпропаноил]амино]этокси]этокси]уксусной кислоты (**фрагмент-А-ди-трет-бутилового сложного эфира**). (LCMS = масса/заряд: 814,10 (M+H⁺)).

Пример 2. Получение 2-[2-[2-[[2-[(4*S*)-5-трет-бутоксид-4-[(18-трет-бутоксид)-18-оксооктадеканойл]амино]-5-оксопентаноил]амино]-2-метилпропаноил]амино]этокси]этокси]уксусной кислоты

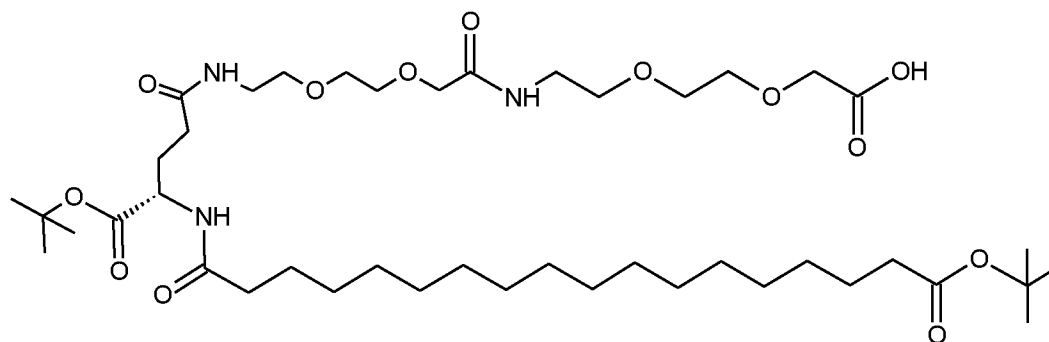


Фрагмент-В-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир

Фрагмент-В-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир получали с применением твердофазного синтеза с применением 2-хлортритилхлоридной смолы. 2-[2-(2-*Фмос*-Аминоэтокси)этокси]уксусную кислоту прикрепляли к 2-хлортритилхлоридной смоле в присутствии DIPEA с получением 2-[2-(2-*Фмос*-аминоэтокси)этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trit-смолы. Защитную группу *Фмос* удаляли путем селективного деблокирования аминогруппы с применением пиперидина с последующим сочетанием с *Фмос*-Aib-OH в THF с применением DIPIC и HOBT, что приводило к получению 2-[2-[2-[(2-*Фмос*-амино-2-метилпропаноил)амино]этокси]этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trit-смолы. Группу *Фмос* удаляли путем селективного деблокирования с применением пиперидина, а свободную аминогруппу сочетали с *Фмос*-Glu-OtBu с применением HOBT и DIPIC с получением 2-[2-[2-[[2-[[4*S*]-4-*Фмос*-амино-5-*трет*-бутоксид-5-оксопентаноил]амино]-2-метилпропаноил]амино]этокси]этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trit-смолы. Группу *Фмос* полученного соединения подвергали селективному деблокированию с применением пиперидина, а свободную аминогруппу затем сочетали со сложным моно-*трет*-бутиловым эфиром октадекандиовой кислоты с получением 2-[2-[2-[[2-[[4*S*]-5-*трет*-бутоксид-4-[(18-*трет*-бутоксид-18-оксооктадеканойл)амино]-5-оксопентаноил]амино]-2-метилпропаноил]амино]этокси]этокси]уксусная кислота-2-Cl-Trit-смолы. Затем промежуточное соединение отщепляли от 2-Cl-Trit-смолы с применением смеси трифторэтанол:DCM (1:1) с получением 2-[2-[2-[[2-[[4*S*]-5-*трет*-бутоксид-4-[(18-*трет*-бутоксид-18-оксооктадеканойл)амино]-5-оксопентаноил]амино]-2-

метилпропаноил]амино]этокси]этокси]уксусной кислоты (фрагмент-В-ди-*трет*-бутилового сложного эфира). (LCMS = масса/заряд: 786,39 (M+H⁺)).

Пример 3. Получение 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-*трет*-бутокси-4-[(18-*трет*-бутокси-18-оксооктадеканойл)амино]-5-оксопентаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]уксусной кислоты (фрагмент-С-ди-*трет*-бутилового сложного эфира)



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

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

аминогруппу затем сочетали со сложным моно-*трет*-бутиловым эфиром октадекандиовой кислоты с получением 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-трет-бутоксид-4-[(18-трет-бутоксид-18-оксооктадеканойл)амино]-5-оксопентанойл]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Затем промежуточное соединение отщепляли от 2-Cl-Trt-смолы с применением смеси трифторэтанол:DCM (1:1) с получением 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-трет-бутоксид-4-[(18-трет-бутоксид-18-оксооктадеканойл)амино]-5-оксопентанойл]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]уксусной кислоты (фрагмент-С-ди-*трет*-бутилового сложного эфира) (LCMS = масса/заряд: 846,10 (M+H⁺)).

Пример 4. Получение 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-трет-бутоксид-4-[(20-трет-бутоксид-20-оксоэйкозанойл)амино]-5-оксопентанойл]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]уксусной кислоты

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



Фрагмент-D-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир получали с применением твердофазного синтеза с применением 2-хлортритилхлоридной смолы, как схематично представлено ниже. 2-[2-(2-Fmoc-Аминоэтоксид)этоксид]уксусную кислоту прикрепляли к 2-хлортритилхлоридной смоле в присутствии DIPEA с получением 2-[2-(2-Fmoc-аминоэтоксид)этоксид]уксусная кислота-2-Cl-Trt-смолы. Защитную группу Fmoc удаляли путем селективного деблокирования аминогруппы с применением пиперидина с последующим сочетанием с 2-[2-(2-Fmoc-аминоэтоксид)этоксид]уксусной кислотой в THF с применением DIPIC и

HOBT, что приводило к получению {(Fmoc-аминоэтокси)этокси}ацетил{(аминоэтокси)этокси}уксусная кислота-2-Cl-Trt-смола. Группу Fmoc удаляли путем селективного деблокирования с применением пиперидина, а свободную аминогруппу сочетали с Fmoc-Glu-OtBu с применением HOBT и DIPС с получением Fmoc-Glu({(аминоэтокси)этокси}ацетил{(аминоэтокси)этокси}уксусная кислота-2-Cl-Trt-смола)-OtBu. Группу Fmoc полученного соединения подвергали селективному деблокированию с применением пиперидина, а свободную аминогруппу затем сочетали с 20-(трет-бутоксид)-20-оксоэйкозаноной кислотой с получением

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

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

Пример 5. Получение соединения 1

Исходный пептид синтезировали посредством твердофазного способа. Исходная смола, применяемая для синтеза, представляла собой Fmoc-амидную смолу Ринка. Селективное деблокирование защищенной с помощью Fmoc аминогруппы в амидной смоле Ринка проводили с применением пиперидина с получением амидной смолы Ринка, которую затем сочетали с Fmoc-Ser(tBu)-ОН с получением Fmoc-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка. Эту реакцию сочетания проводили путем применения диизопропилкарбодиимида, N-гидроксибензотриазола (DIPС-HOBT) в качестве реагента для реакции сочетания. Так завершался один цикл. Уксусный ангидрид и смесь диизопропилэтиламин/пиперидин применяли для установления

ограничителя/кэппирования на несвязавшихся аминогруппах при сочетании каждой аминокислоты. Селективное деблокирование аминогруппы в Fmoc-Ser(tBu)-амидной смоле Ринка выполняли с применением пиперидина. Затем путем сочетания с Fmoc-Pro-OH с применением HOBt и DIPIC получали Fmoc-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Ринка. Так завершался второй цикл. Уксусный ангидрид и смесь диизопропилэтиламин/пиридин применяли для установления ограничителя на несвязавшихся аминогруппах при сочетании каждой аминокислоты.

Три вышеупомянутые стадии, т. е. селективное кэппирование, деблокирование Fmoc-защиты с аминокислоты, присоединенной к смоле, и сочетание следующего аминокислотного остатка в последовательности с защищенной с помощью Fmoc аминогруппой, повторяли для оставшихся 37 аминокислотных остатков. Селективное деблокирование, т. е. кэппирование на несвязавшейся аминогруппе, выполняли путем применения уксусного ангидрида и смеси диизопропилэтиламин/пиридин, удаление защитной группы Fmoc выполняли с применением пиперидина, а сочетание со следующей защищенной с помощью Fmoc аминокислотой выполняли с применением HOBt/DIPIC. Боковую цепь защищенных с помощью Fmoc аминокислот защищали ортогонально, например гидроксильную группу серина, тирозина или треонина защищали с помощью *трет*-бутильной (-tBu) группы, аминогруппу лизина защищали с помощью *трет*-бутилоксикарбонила (-Boc) и (4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутильной (IVDde) группы, соответственно, и карбоксикислотные группы аспарагиновой кислоты или глутаминовой кислоты защищали с помощью группы -tBu, а амидную группу глутамина защищали с помощью тритильной (-Trt) группы. Проводили вышеупомянутые три стадии, т. е. селективное кэппирование, деблокирование и затем сочетание со следующей защищенной с помощью Fmoc аминокислотой, с получением Fmoc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-[L-норвалин]-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы.

Деблокирование Fmoc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-[L-норвалин]-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы проводили с применением пиперидина с последующим внесением защитной группы Boc в пептид на смоле с применением ангидрида Boc обеспечивало получение Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-[L-норвалин]-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы. Удаление защиты в виде группы IVDde с пептида на смоле проводили с применением гидрата гидразина, а затем ее сочетали с фрагмент-А-ди-*трет*-бутиловым сложным эфиром с применением диизопропилкарбодиимида, *N*-гидроксibenзотриазола (DIPC-HOBt) в качестве реагента для реакции сочетания с получением промежуточного соединения на смоле, Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-[L-норвалин]-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(NH-фрагмент-А-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы, которая после расщепления и удаления защитной группы с применением трифторуксусной кислоты с этан-1,2-дитиолом и триизопропилсиланом с последующей очисткой посредством препаративной HPLC обеспечивала получение соединения 1.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1192,7 (MН₄⁴⁺), рассчитанная масса = 4766,77;
чистота согласно HPLC (способ В): 98,60%, RT = 33,8 мин.

Пример 6. Синтез соединения 2

Соединение 2 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 5, где в положении 2 применяли Fmoc-[L-норвалин]-ОН вместо Fmoc-Aib-ОН и в положении 13 применяли Fmoc-Aib-ОН вместо Fmoc-[L-норвалин]-ОН с получением Boc-

Tyr(tBu)-[L-норвалин]-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы.

Затем путем сочетания с фрагмент-А-ди-трет-бутиловым сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и очисткой с помощью препаративной HPLC в соответствии с примером 5 получали соединение 2.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1192,6 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса = 4766,4; чистота согласно HPLC (способ B): 96,09%, RT = 25,6 мин.

Пример 7. Синтез соединения 3

Соединение 3 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 5, где в положении 13 применяли Fmoc-Leu-OH вместо Fmoc-[L-норвалин]-OH с получением Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Leu-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы.

Затем путем сочетания с фрагмент-А-ди-трет-бутиловым сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и очисткой с помощью препаративной HPLC в соответствии с примером 5 получали соединение 3.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1196,1 (MH_4^{4+}), рассчитанная масса = 4780,4; чистота согласно HPLC (способ A): 95,27%, RT = 39,1 мин.

Пример 8. Синтез соединения 4

Соединение 4 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 5, где в положении 2

применяли Fmoc-[L-норвалин]-ОН вместо Fmoc-Aib-ОН с получением Boc-Tyr(tBu)-[L-норвалин]-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-[L-норвалин]-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы.

Затем путем сочетания с фрагмент-А-ди-*трет*-бутиловым сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и очисткой с помощью препаративной HPLC в соответствии с примером 5 получали соединение 4.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1196,32 (MН₄⁴⁺), рассчитанная масса = 4781,25; **чистота согласно HPLC (способ А):**94,21%, RT = 29,8 мин.

Пример 9. Синтез соединения 5

Удаление защитной группы IVDde с пептида на смоле, Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-[L-норвалин]-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы, (полученной в соответствии с примером 5) проводили с применением гидрата гидразина, а затем ее сочетали с фрагмент-С-ди-*трет*-бутиловым сложным эфиром с применением диизопропилкарбодиимида, *N*-гидроксибензотриазола (DIPC-НОВt) в качестве реагента для реакции сочетания с получением промежуточного соединения на смоле, Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-[L-норвалин]-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(NH-фрагмент-С-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы, которая после расщепления и удаления защитной группы с применением трифторуксусной кислоты с этан-1,2-дитиолом и триизопропилсиланом с последующей очисткой посредством препаративной HPLC обеспечивала получение соединения 5.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1600,80 (MH_3^{3+}), рассчитанная масса = 4799,376;
чистота согласно HPLC (способ А): 98,64%, RT = 15,9 мин.

Пример 10. Синтез соединения 6

Соединение 6 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 9, где проводили сочетание с фрагмент-D-ди-*трет*-бутиловым сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и очисткой с помощью препаративной HPLC в соответствии с примером 9, что приводило к получению соединения 6.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1609,98 (MH_3^{3+}), рассчитанная масса = 4826,916;
чистота согласно HPLC (способ А): 96,31%, RT = 26,7 мин.

Пример 11. Синтез соединения 7

Соединение 7 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 9, где проводили сочетание с фрагмент-B-ди-*трет*-бутиловым сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и очисткой с помощью препаративной HPLC в соответствии с примером 9, что приводило к получению соединения 7.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1580,64 (MH_3^{3+}), рассчитанная масса = 4738,896;
чистота согласно HPLC (способ А): 98,43%, RT = 18,5 мин.

Пример 12. Синтез соединения 8

Исходный пептид синтезировали посредством твердофазного способа. Исходная смола, применяемая для синтеза, представляла собой Fmoc-амидную смолу Ринка. Селективное деблокирование защищенной Fmoc аминокетильной группы в амидной смоле Ринка с применением пиперидина с последующим сочетанием Fmoc-Lys(IVDde)-OH с амидной смолой Ринка. Сочетание проводили путем

применения DIPC-HOBt с получением Fmoc-Lys(IVDde)-амидной смолы Ринка, так завершался один цикл. Уксусный ангидрид и смесь диизопропилэтиламин/пиридин применяли для установления ограничителя/кэппирования на несвязавшихся аминогруппах в конце сочетания каждой аминокислоты. Селективное деблокирование Fmoc с аминогруппы Fmoc-Lys(IVDde)-амидной смолы Ринка с применением пиперидина, затем сочетание со второй аминокислотой, т. е. Fmoc-Ser(tBu)-OH, с применением HOBt и DIPC приводило к получению Fmoc-Ser(tBu)-Lys(IVDde)-амидной смолы Ринка. Так завершался второй цикл. Как указано ранее, уксусный ангидрид и смесь диизопропилэтиламин/пиридин применяли для установления ограничителя на несвязавшихся аминогруппах [кэппирования] после сочетания каждой аминокислоты.

Три вышеупомянутые стадии, т. е. деблокирование Fmoc-защиты с аминокислоты, присоединенной к смоле, сочетание следующего аминокислотного остатка в последовательности с защищенной с помощью Fmoc аминогруппой и селективное кэппирование, повторяли для оставшихся 38 аминокислотных остатков. Боковую цепь используемых защищенных с помощью Fmoc аминокислот защищали ортогонально, например гидроксильную группу серина, тирозина или треонина защищали с помощью трет-бутильной (-tBu) группы, аминогруппу лизина защищали с помощью трет-бутилоксикарбонила (-Boc) и (4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутильной (IVDde) группы соответственно, и карбоксикислотные группы аспарагиновой кислоты или глутаминовой кислоты защищали с помощью группы -tBu, амидную группу глутамина и аспарагина защищали с помощью тритильной (-Trt) группы. Проводили вышеупомянутые три стадии, т. е. селективное кэппирование, деблокирование и затем сочетание со следующей защищенной с помощью Fmoc аминокислотой, с получением Fmoc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-L-норвалин-Leu-Glu(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Ala-Gln(Trt)-Glu(OtBu)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp-Leu-Leu-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(IVDde)-амидной смолы Ринка.

Путем деблокирования группы Fmoc с Fmoc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-L-норвалин-Leu-Glu(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Ala-Gln(Trt)-Glu(OtBu)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp-Leu-Leu-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(IVDde)-амидной смолы Ринка выполняли с применением пиперидина с последующим введением защитной группы Boc в пептид на смоле с применением ангидрида Boc получали Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-L-норвалин-Leu-Glu(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Ala-Gln(Trt)-Glu(OtBu)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp-Leu-Leu-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(IVDde)-амидную смолу Ринка.

Удаление защитной группы IVDde с пептида на смоле с применением гидрата гидразина с последующим сочетанием с фрагмент-А-ди-*трет*-бутиловым сложным эфиром проводили с применением диизопропилкарбодиимида, N-гидроксибензотриазола (DIPC-NOBt) в качестве реагента для реакции сочетания с получением защищенного соединения 8 на смоле.

Путем расщепления Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-L-норвалин-Leu-Glu(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Ala-Gln(Trt)-Glu(OtBu)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp-Leu-Leu-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(NH фрагмент-А-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир)-амидной смолы Ринка и удаления защитной группы с применением трифторуксусной кислоты с этан-1,2-дитиолом и триизопропилсиланом с последующей очисткой посредством препаративной HPLC получали соединение 8. Чистоту согласно HPLC соединения 8 оценивали с помощью способа, приведенного ниже. **Масса (LCMS):** масса/заряд = 980,42 (MH⁵⁺), рассчитанная масса = 4897,06 **чистота согласно HPLC (способ D):** 94,55%, RT = 44,9 мин.

Пример 13. Синтез соединения 9

Исходный пептид синтезировали посредством твердофазного способа. Исходная смола, применяемая для синтеза, представляла собой смолу Ванга. Защищенный

с помощью Fmoc Arg(Pbf) применяли для сочетания со смолой Ванга. Сочетание проводили путем применения диизопропилкарбодиимида, *N*-гидроксибензотриазола (DIC-NOBt) в качестве реагента для реакции сочетания в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP), что приводило к получению Fmoc-Arg(Pbf)-смолы Ванга. Путем селективного деблокирования аминогруппы на Fmoc-Arg(Pbf)-смоле Ванга с применением пиперидина с последующим сочетанием с Fmoc-Ser(tBu)-ОН с применением NOBt/DIPC получали Fmoc-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-смолу Ванга. Так завершался один цикл. Уксусный ангидрид и смесь диизопропилэтиламин/пиридин применяли для установления ограничителя на несвязавшихся аминогруппах при сочетании каждой аминокислоты.

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

Путем деблокирования Fmoc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-L-норвалин-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-

Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-смола Ванга с применением пиперидина с последующим внесением защитной группы Boc в пептид на смоле с применением ангидрида Boc получали Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-L-норвалин-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-смолу Ванга. Удаление защитной группы IVDde с пептида на смоле с применением гидрата гидразина с последующим сочетанием с фрагмент-А-ди-*трет*-бутиловым сложным эфиром проводили путем применения диизопропилкарбодиимида, N-гидроксibenзотриазола (DIPC-HOBt) в качестве реагента для реакции сочетания с получением соединения 9 на смоле Ванга.

Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-L-норвалин-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(NH-фрагмент-А-ди-*трет*-бутиловый сложный эфир)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-смола Ванга

Путем отщепления от смолы и удаления защитной группы с применением трифторуксусной кислоты с этан-1,2-дитиолом, триизопропилсиланом с последующей очисткой посредством препаративной HPLC получали соединение 9. **Масса (LCMS):** масса/заряд = 985,88 (MH⁵⁺), рассчитанная масса = 4924,36 чистота согласно HPLC (способ C):93,52%, RT = 27,8 мин.

Пример 14. Синтез соединения 10

Соединение 10 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 5, где в положении 13 применяли Fmoc-[2-аминомасляная кислота] вместо Fmoc-[L-норвалин]-ОН с получением Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-2-аминомасляная кислота-Leu-Asp(OtBu)-

Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы.

Затем путем сочетания с фрагмент-А-ди-трет-бутиловым сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и очисткой с помощью препаративной HPLC в соответствии с примером 5 получали соединение 10.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1189,57 (MH⁴⁺), рассчитанная масса = 4754,248; чистота согласно HPLC (способ D):96,79%, RT = 42,6 мин.

Пример 15. Синтез соединения 11

Соединение 11 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 5, где в положении 13 применяли Fmoc-норлейцин вместо Fmoc-[L-норвалин]-ОН с получением Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-норлейцин-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы.

Затем путем сочетания с фрагмент-А-ди-трет-бутиловым сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и очисткой с помощью препаративной HPLC в соответствии с примером 5 получали соединение 11. **Масса (LCMS):** масса/заряд = 1196,66 (MH⁴⁺), рассчитанная масса = 4782,608; чистота согласно HPLC (способ D):95,43%, RT = 58,7 мин.

Пример 16. Синтез соединения 12

Соединение 12 получали посредством твердофазного способа в соответствии с аналогичным способом, приведенным для примера 5, где в положении 13 применяли Fmoc-Ile-ОН вместо Fmoc-[L-норвалин]-ОН с получением Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Ile-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Lys(IVDde)-Ala-Phe-Val-

Gln(Trt)-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы.

Затем путем сочетания с фрагмент-А-ди-трет-бутиловым сложным эфиром с последующим расщеплением, удалением защитной группы и очисткой с помощью препаративной HPLC в соответствии с примером 5 получали соединение 12.

Масса (LCMS): масса/заряд = 1196,32 (MH⁴⁺), рассчитанная масса = 4781,25; чистота согласно HPLC (способ D):94,38%, RT = 47,7 мин.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пример 12. Исследование эффективности на мышах db/db при дозе 10 нМ/кг

Эффект соединений по настоящему изобретению в отношении уровня глюкозы в крови, поглощения пищи и веса тела исследовали на мышах. Это исследование проводили на мышью (db/db) модели диабета 2 типа. Животных распределяли на 4 группы обработки (n = 6) — контрольная группа с диабетом, соединение 1 (10 нМ/кг), соединение 2 (10 нМ/кг) и тирзепатид (10 нМ/кг). Исходный уровень глюкозы в крови измеряли у всех животных. Всем животным вводили тестируемые продукты подкожно. Уровень глюкозы в крови измеряли через 4 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч и 96 ч после обработки. Рассчитывали значение дельта для уровня глюкозы в крови (мм). Результаты представлены в таблице 3. Аналогично измеряли изменения веса тела и совокупного потребления пищи через 48 ч и 96 ч после обработки. Результаты изменения веса тела представлены в таблице 4, а результаты совокупного потребления пищи представлены в таблице 5. Аналогичным образом проводили отдельное исследование эффективности соединений 3, 4, 5, 6 и 7 на мышах db/db при дозе 10 нМ/кг. Животных распределяли на 7 групп обработки (n = 6) — контрольная группа с диабетом, соединение 1, соединение 3, соединение 4, соединение 5, соединение 6 и соединение 7. Исходный уровень глюкозы в крови измеряли у всех животных.

Всем животным вводили тестируемые продукты подкожно. Уровень глюкозы в крови измеряли через 4 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч и 96 ч после обработки. Рассчитывали значение дельта для уровня глюкозы в крови (мМ). Результаты также представлены в таблице 3. Аналогично измеряли изменения веса тела и совокупного потребления пищи через 48 ч и 96 ч после обработки. Результаты изменения веса тела также представлены в таблице 4, а результаты совокупного потребления пищи также представлены в таблице 5. Аналогичным образом проводили отдельное исследование эффективности соединений 8 и 9 на мышах db/db при дозе 10 нМ/кг. Животных распределяли на 3 группы обработки (n = 5) — контрольная группа с диабетом, соединение 8 и соединение 9. Исходный уровень глюкозы в крови измеряли у всех животных. Всем животным вводили тестируемые продукты подкожно. Уровень глюкозы в крови измеряли через 4 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч и 96 ч после обработки. Рассчитывали значение дельта для уровня глюкозы в крови (мМ). Результаты представлены в таблице 3. Аналогично измеряли изменения веса тела и совокупного потребления пищи через 48 ч и 96 ч после обработки. Результаты изменения веса тела представлены в таблице 4, а результаты совокупного потребления пищи представлены в таблице 5. Проводили другое отдельное исследование эффективности для соединений 10, 11 и 12 на мышах db/db при дозе 10 нМ/кг. Животных распределяли на 4 группы обработки (n = 5) — контрольная группа с диабетом, соединение 10, соединение 11 и соединение 12. Исходный уровень глюкозы в крови измеряли у всех животных. Всем животным вводили тестируемые продукты подкожно. Уровень глюкозы в крови измеряли через 4 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч и 96 ч после обработки. Рассчитывали значение дельта для уровня глюкозы в крови (мМ). Результаты представлены в таблице 3. Аналогично измеряли изменения веса тела и совокупного потребления пищи через 48 ч и 96 ч после обработки. Результаты изменения веса тела представлены в таблице 4, а результаты совокупного потребления пищи представлены в таблице 5.

Таблица 3. Эффект в отношении уровня глюкозы в крови

Значение дельта для уровня глюкозы в крови (мМ), среднее значение (\pm SD)								
Исследование 1								
Группы обработки (n = 6)	0 ч	4 ч	8 ч	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч	96 ч
Контроль с диабетом	0	1,0 (\pm 3,3)	1,4 (\pm 3,3)	4,6 (\pm 3,7)	2,8 (\pm 2,0)	5,3 (\pm 3,6)	4,5 (\pm 5,4)	5,6 (\pm 3,5)
Соединение 1, 10 нМ/кг/п/к	0	- 12,7*** (\pm 3,2)	- 12,0*** (\pm 3,9)	- 10,5*** (\pm 3,1)	- 15,5*** (\pm 4,0)	-6,7*** (\pm 2,0)	- 4,3*** (\pm 3,0)	- 2,2*** (\pm 3,0)
Соединение 2, 10 нМ/кг/п/к	0	-7,4*** (\pm 4,0)	-7,6*** (\pm 1,8)	-9,7*** (\pm 4,3)	-9,5*** (\pm 4,0)	-3,6*** (\pm 2,2)	-2,1** (\pm 2,0)	-1,1** (\pm 2,6)
Тирзепатид, 10 нМ/кг/п/к	0	-9,9*** (\pm 5,1)	-8,7*** (\pm 1,2)	-8,6*** (\pm 3,2)	- 11,4*** (\pm 3,9)	-5,3*** (\pm 2,2)	- 3,7*** (\pm 1,4)	3,7 (\pm 1,8)
Исследование 2								
Группы обработки (n = 6)	0 ч	4 ч	8 ч	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч	96 ч
Контроль с диабетом	0	1,1 (\pm 3,0)	0,8 (\pm 2,5)	1,2 (\pm 1,8)	0,8 (\pm 2,3)	2,2 (\pm 2,0)	2,7 (\pm 0,8)	2,7 (\pm 2,3)
Соединение 3, 10 нМ/кг/п/к/ однократная доза	0	- 10,3*** (\pm 3,2)	- 13,9*** (\pm 3,5)	- 15,8*** (\pm 3,7)	- 10,9*** (\pm 5,7)	-6,6*** (\pm 8,0)	0,1 (\pm 2,1)	-0,7 (\pm 2,9)
Соединение 4, 10 нМ/кг/п/к/ однократная доза	0	- 10,4*** (\pm 6,0)	- 13,3*** (\pm 4,5)	- 13,8*** (\pm 6,4)	-4,9* (\pm 3,7)	-3,7* (\pm 4,7)	0,2 (\pm 2,5)	-1,9 (\pm 5,4)
Соединение 5, 10 нМ/кг/п/к/ однократная доза	0	- 10,7*** (\pm 4,8)	- 11,9*** (\pm 6,5)	- 11,6*** (\pm 7,2)	-7,2** (\pm 7,4)	-2,8 (\pm 4,8)	-0,8 (\pm 2,0)	0,9 (\pm 1,8)
Соединение 6, 10 нМ/кг/п/к/ однократная доза	0	- 15,6*** (\pm 4,7)	- 15,9*** (\pm 5,6)	- 16,3*** (4,4)	- 11,8*** (\pm 4,4)	-9,5*** (\pm 6,6)	-2,6* (\pm 2,9)	-1,6 (\pm 2,3)
Соединение 7, 10 нМ/кг/п/к/ однократная доза	0	-8,5*** (\pm 2,4)	-8,0*** (\pm 5,7)	-4,1 (3,7)	-1,8 (\pm 3,6)	-0,7 (\pm 1,3)	-1,0 (\pm 1,5)	-0,7 (\pm 0,9)

Соединение 1, 10 нМ/кг/п/к/ однократная доза	0	- 10,0*** (± 3,0)	- 13,5*** (± 1,4)	- 12,3*** (± 1,8)	- 11,5*** (± 5,0)	-7,9*** (± 3,8)	-4,3** (± 1,4)	-1,4 (± 3,1)
Исследование 3								
Группы обработки (n = 5)	0 ч	4 ч	8 ч	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч	96 ч
Контроль с диабетом	0	-0,1 (± 1,2)	0,1 (± 2,8)	2,1 (± 1,7)	0,7 (± 4,1)	1,2 (± 1,8)	1,0 (± 2,2)	1,1 (± 2,3)
Соединение 8, 10 нМ/кг/п/к/ однократная доза	0	- 13,6*** (± 2,5)	- 13,6*** (± 3)	- 13,6*** (± 3,5)	-8,5*** (± 2,7)	-5,6* (± 2,1)	-1,8 (± 2,4)	-0,6 (± 2,3)
Соединение 9, 10 нМ/кг/п/к/ однократная доза	0	- 13,1*** (± 3,6)	- 12,7*** (± 1,8)	- 12,1*** (± 2,5)	-8,7*** (± 2,2)	-7,1*** (± 2)	-5,6* (± 2,6)	0 (± 2,9)
Исследование 4								
Группы обработки (n = 5)	0 ч	4 ч	8 ч	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч	96 ч
Контроль с диабетом	0	0,2 (± 2,7)	1,2 (± 2,4)	2,2 (± 3,3)	1,7 (± 3,1)	2,5 (± 2,4)	3,6 (± 4)	7 (± 1,7)
Соединение 10, 10 нМ/кг/п/к/ однократная доза	0	- 12,1*** (± 3,1)	- 13,6*** (± 3,2)	- 14,7*** (± 2,9)	- 15,6*** (± 3,5)	-4,0** (± 3,8)	2,3 (± 1,8)	1,7 (± 2,7)
Соединение 11, 10 нМ/кг/п/к/ однократная доза	0	- 13,3*** (± 4,4)	- 13,3*** (± 3,8)	- 13,6*** (± 3,2)	- 15,4*** (± 3,8)	-6,1*** (± 4,5)	3,6 (± 3,6)	6 (± 2,7)
Соединение 12, 10 нМ/кг/п/к/ однократная доза	0	- 14,6*** (± 0,7)	- 14,8*** (± 1,3)	- 14,9*** (± 1,9)	-4,8** (± 2,3)	2,5 (± 3,6)	3,9 (± 3,2)	6,8 (± 1,8)

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

Таблица 4. Эффект в отношении веса тела

	Изменение веса тела (%), 48 ч по сравнению с исходным уровнем		Изменение веса тела (%), 96 ч по сравнению с исходным уровнем	
Исследование 1				
Группы обработки (n = 6)	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
Контроль с диабетом	1,0	0,5	1,4	0,5
Соединение 1, 10 нМ/кг/п/к	-5,1***	0,3	-4,2***	0,9
Соединение 2, 10 нМ/кг/п/к	-4,3***	0,7	-3,3***	1,3
Тирзепатид, 10 нМ/кг/п/к	-4,2***	0,8	-2,8***	0,9
Исследование 2				
Группы обработки (n = 6)	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
Контроль с диабетом	1,8	1,6	4,1	3,5
Соединение 3, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-5,6***	0,8	-4,9***	1,4
Соединение 4, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-3,8***	1,0	-1,9**	1,3
Соединение 5, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-4,6***	4,0	-3,3***	6,0
Соединение 6, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-5,5***	2,0	-2,2**	1,3
Соединение 7, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-4,8***	0,5	-2,9***	1,1
Соединение 1, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-5,1***	1,2	-3,5***	0,7
Исследование 3				
Группы обработки (n = 5)	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
Контроль с диабетом	1,1	0,7	1,8	1,0
Соединение 8, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-3,1***	1,0	-2,8***	1,3
Соединение 9, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-3,4***	0,6	-3,8***	0,5
Исследование 4				
Группы обработки (n = 5)	Среднее	SD	Среднее	SD

	значение		значение	
Контроль с диабетом	0,9	1,7	0,9	1,0
Соединение 10, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-4,5***	0,6	-3,1***	0,9
Соединение 11, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-4,7***	1,8	-2,0***	1,1
Соединение 12, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	-3,0***	1,7	-0,4	2,5

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

Таблица 5. Эффект в отношении потребления пищи

	Совокупное поглощение пищи (г), 0—48 ч по сравнению с исходным уровнем		Совокупное поглощение пищи (г), 0—96 ч по сравнению с исходным уровнем	
Исследование 1				
Группы обработки (n = 6)	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
Контроль с диабетом	11,7	1,6	24,6	4,0
Соединение 1, 10 нМ/кг/п/к	7,5***	2,0	13,9***	2,4
Соединение 2, 10 нМ/кг/п/к	6,5***	0,1	21,6	1,1
Тирзепатид, 10 нМ/кг/п/к	4,9***	1,4	13,0***	1,3
Исследование 2				
Группы обработки (n = 6)	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
Контроль с диабетом	12,0	0,1	25,8	4,9
Соединение 3, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	6,0***	4,8	16,0***	3,8
Соединение 4, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	4,6***	2,4	14,4***	4,3
Соединение 5, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	6,2***	1,6	18,4**	4,5
Соединение 6, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	4,2***	1,5	16,0***	3,6
Соединение 7, 10 нМ/кг/п/к/однократная	5,6***	0,7	19,6*	0,3

доза				
Соединение 1, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	3,8***	0,7	12,5***	2,5
Исследование 3				
Группы обработки (n = 5)	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
Контроль с диабетом	14,9	0,5	29,8	1,2
Соединение 8, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	4,0***	1,0	13,9***	1,6
Соединение 9, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	4,2***	0,9	16,7***	3,4
Исследование 4				
Группы обработки (n = 5)	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
Контроль с диабетом	14,4	0,8	25,7	0,4
Соединение 10, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	8,2***	2,2	20,5**	3,9
Соединение 11, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	8,2***	1,1	21,7*	1,0
Соединение 12, 10 нМ/кг/п/к/однократная доза	10,2*	0,7	26,0	0,5

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

Из результатов видно, что соединение 1 и соединение 2 показали статистически значимое снижение уровня глюкозы в крови вплоть до 96 ч после обработки. Эффект, представляющий собой снижение уровня глюкозы в крови, соединений превосходил таковой от тирзепатида при тестировании при такой же концентрации.

Соединение 1 и соединение 2 также показали статистически значимое снижение веса тела, которое было сравнимым с таковым от тирзепатида. Соединение 1 показало значимое снижение потребления пищи, которое было сравнимым с таковым от тирзепатида. Не наблюдали значимого снижения потребления пищи в случае соединения 2 по сравнению с контролем с диабетом.

Аналогично результаты демонстрируют, что соединения 3, 4, 5, 6 и 7 по настоящему изобретению показали статистически значимое снижение уровня глюкозы в крови вплоть до 96 ч после обработки. Также статистически значимое снижение поглощения пищи и веса тела наблюдали в случае таких соединений по сравнению с контролем с диабетом.

Пример 13. Исследование эффективности на мышах db/db при дозе 3 и 20 нМ/кг

Эффект соединений по настоящему изобретению в отношении уровня глюкозы в крови, поглощения пищи и веса тела исследовали на мышах. Это исследование проводили на мышью (db/db) модели диабета 2 типа. Животных распределяли на 5 групп обработки (n = 8) — контрольная группа с диабетом, соединение 1 (3 нМ/кг и 20 нМ/кг) и тирзепатид (3 нМ/кг и 20 нМ/кг). Исходный уровень глюкозы в крови измеряли у всех животных. Всем животным вводили тестируемые продукты подкожно. Уровень глюкозы в крови измеряли через 4 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч после обработки. Рассчитывали значение дельта для уровня глюкозы в крови (мМ). Измеряли изменения веса тела и совокупного потребления пищи через 72 ч после обработки. Результаты значения дельта для уровня глюкозы в крови представлены в таблице 6. Аналогично результаты изменения веса тела представлены в таблице 7, а потребления пищи представлены в таблице 8.

Таблица 6. Эффект соединения 1 в отношении уровня глюкозы в крови

Группы обработки (n = 8)	Значение дельта для уровня глюкозы в крови (мМ), среднее значение (\pm SD)				
	0 ч	4 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Контроль с диабетом	0,0	-0,1 (\pm 1,9)	0,9 (\pm 1,6)	0,1 (\pm 1,2)	0,3 (\pm 1,8)
Соединение 1, 3 нМ/кг/п/к	0,0	-8,9*** (\pm 3,1)	-9,9*** (\pm 4,7)	-5,8** (\pm 3,4)	-3,2 (\pm 2,3)
Соединение 1, 20 нМ/кг/п/к	0,0	-13,7*** (\pm 3,1)	-13,6*** (\pm 5,9)	-14,0*** (\pm 6,6)	-7,9*** (\pm 4,9)
Тирзепатид, 3 нМ/кг/п/к	0,0	-4,4* (\pm 3,2)	-1,6 (\pm 2,9)	0,7 (\pm 1,8)	1,4 (\pm 1,8)
Тирзепатид,	0,0	-8,2***	-11,1***	-7,6***	-1,3

20 нМ/кг/п/к		(± 3,6)	(± 4,0)	(± 4,7)	(± 2,1)
--------------	--	---------	---------	---------	---------

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

Таблица 7. Эффект соединения 1 в отношении веса тела

Группы обработки (n = 8)	Изменение веса тела (%), 72 ч по сравнению с исходным уровнем	
	Среднее значение	SD
Контроль с диабетом	1,3	1,1
Соединение 1, 3 нМ/кг/п/к	-4,0***	0,7
Соединение 1, 20 нМ/кг/п/к	-6,2***	1,4
Тирзепатид, 3 нМ/кг/п/к	-3,4***	2,2
Тирзепатид, 20 нМ/кг/п/к	-4,9***	0,8

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

Таблица 8. Эффект соединения 1 в отношении потребления пищи

Группы обработки (n = 8)	Совокупное поглощение пищи (г), 0—72 ч	
	Среднее значение	SD
Контроль с диабетом	16,4	1,40
Соединение 1, 3 нМ/кг/п/к	10,2***	1,66
Соединение 1, 20 нМ/кг/п/к	6,3***	1,03
Тирзепатид, 3 нМ/кг/п/к	9,6***	1,71
Тирзепатид, 20 нМ/кг/п/к	8,4***	2,16

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

Из результатов видно, что соединение 1 при 3 нМ/кг и 20 нМ/кг показало дозозависимое улучшение эффекта, представляющего собой снижение уровня глюкозы, вплоть до 72 часов. Эффект превосходил таковой от тирзепатида при аналогичной дозе.

Эффект соединения 1 в отношении поглощения пищи и веса тела при дозах 3 и 20 нМ/кг был значимым, дозозависимым и сравнимым с таковым от тирзепатида.

Из результатов, представленных выше, видно, что соединения по настоящему изобретению являются действенными ингибиторами рецепторов GLP-1 и GIP и могут быть эффективными в лечении диабета 2 типа, диабета с ожирением, ожирения и гиперлипидемии.

Пример 16. Клеточный анализ в отношении cAMP

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

Проводили клеточный анализ в отношении cAMP для тирзепатида, соединения 1, соединения 3, соединения 6, соединения 10 и соединения 11, и полуэффективные концентрации для GLP-1R-экспрессирующих клеток и GIPR-экспрессирующих клеток были такими, как указано в таблице 9 ниже.

Таблица 9. Полуэффективные концентрации для GLP-1R-экспрессирующих клеток и GIPR-экспрессирующих клеток

Соединение	Полуэффективная концентрация (EC50)		Полуэффективная концентрация (EC50)	
	GLP-1R	GIPR	GLP-1R (эксенатид)	GIPR (GIP)
Тирзепатид	6,8 нМ	1,9 нМ	78,9 пМ	306,1 пМ
Соединение 1	12,4 пМ	27,6 пМ	35,9 пМ	179,2 пМ

	GLP-1R	GIPR	GLP-1R (эксенатид)	GIPR (GIP)
Соединение 3	32,7 пМ	12,8 пМ	87,3 пМ	41,1 пМ
Соединение 6	19,6 пМ	17,7 пМ		
	GLP-1R	GIPR	GLP-1R (эксенатид)	GIPR (GIP)
Соединение 10	3,6 пМ	7,3 пМ	15 пМ	50,4 пМ
Соединение 11	5,9 пМ	6,4 пМ		

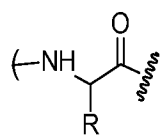
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ


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

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

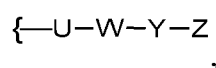
где X1 представляет собой Aib, (L)-норвалин или (D)-норвалин;

X2 выбран из Aib, Leu, (D)-Leu, Val, (D)-Val, Ile, (D)-Ile и L- или D-изомеров аминокислоты формулы



, где «» представляет собой точку присоединения к Leu, и R выбран из C₂-алкила, C₃-7циклоалкила, C₃-7циклоалкил-C₁₋₃алкил-, C₃-5алкенила, C₃-5алкинила, C₅-7циклоалкенил-CH₂- и C₁₋₃галогеналкил-; или R вместе с углеродом, к которому он присоединен, образует C₃₋₆циклоалкильное кольцо;

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



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

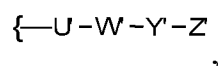
W выбрана из группы, состоящей из $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-$, $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$ и $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$, где p равняется 3 или 4, и где] представляет собой точку присоединения к группе Y;

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

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

X4 представляет собой Leu, Ile или Glu;

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



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

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

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

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

X6 отсутствует или представляет собой Lys;

X7 отсутствует или представляет собой Lys;

X8 отсутствует или представляет собой Lys;

X9 отсутствует или представляет собой Lys;

X10 отсутствует или представляет собой Lys;

X11 отсутствует или представляет собой Lys;

Xaa15 представляет собой Asp или Glu;

Xaa19 представляет собой Gln или Ala;

Xaa21 представляет собой Ala или Glu;

Xaa24 представляет собой Gln или Asn;

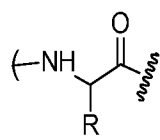
при этом кислотная группа С-концевой аминокислоты представляет собой группу свободной карбоновой кислоты или является амидированной в виде С-концевого первичного амида, и по меньшей мере один из X3 и X5 представляет собой Lys; и


при условии, что если X1 представляет собой Aib, то X2 не представляет собой Aib.

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

3. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X1 представляет собой (L)-норвалин.

4. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X2 представляет собой Aib, Leu, Ile или L- или D-изомер аминокислоты формулы



, где «» представляет собой точку присоединения к Leu, и R выбран из C₂₋₅алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкил-, C₃₋₅алкенила, C₃₋₅алкинила, C₅₋₇циклоалкенил-CH₂- и C₁₋₃галогеналкил-; или R вместе с углеродом, к которому он присоединен, образует C₃₋₆циклоалкильное кольцо.

5. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где R представляет собой C₂₋₅алкил.

6. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где R представляет собой этил.

7. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где R представляет собой н-пропил.

8. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где R представляет собой н-бутил.

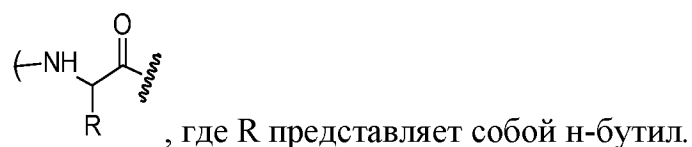
9. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где X2 представляет собой L- или D-изомер аминокислоты формулы



10. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 3, где X2 представляет собой L- или D-изомер аминокислоты формулы



11. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где X2 представляет собой L- или D-изомер аминокислоты формулы



12. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где X2 представляет собой L- или D-изомер аминокислоты формулы



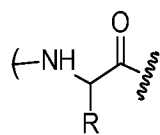
13. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 3, где X2 представляет собой Aib.

14. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где X2 представляет собой Leu.

15. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где X2 представляет собой Ile.

16. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—15, где X5, X6, X7, X8, X9, X10 и X11 отсутствуют.

17. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где X2 представляет собой L- или D-изомер аминокислоты формулы



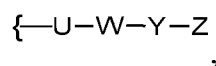
, где R представляет собой н-пропил, и X5 представляет собой Arg.

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

Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-Y-S-I-X2-L-D-K-I-A-Q-X3-A-F-V-Q-W-L-X4-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11 (Seq. ID 2),

где X2 представляет собой Leu, Ile, (L)-норвалин, (L)-гомоаланин или (L)-норлейцин;

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



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

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

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

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

X4 представляет собой Pe;

X5 отсутствует или представляет собой Arg;

X6 отсутствует или представляет собой Lys;

X7 отсутствует или представляет собой Lys;

X8 отсутствует или представляет собой Lys;

X9 отсутствует или представляет собой Lys;

X10 отсутствует или представляет собой Lys;

X11 отсутствует или представляет собой Lys;

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

19. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, где X2 представляет собой (L)-норвалин.

20. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, где X2 представляет собой (L)-норлейцин.

21. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, где X2 представляет собой (L)-гомоаланин.

22. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, где X2 представляет собой Leu.

23. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, где X2 представляет собой Ile.

24. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 18—23, где X5, X6, X7, X8, X9, X10 и X11 отсутствуют.

25. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 19, где X5 представляет собой Arg.

26. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 19,

где X4 представляет собой Ile;

X5, X6, X7, X8, X9, X10 и X11 отсутствуют;

W представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$; и

Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n равняется 18.

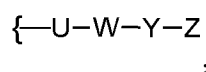
27. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, содержащие аминокислотную последовательность

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

где X1 представляет собой Aib или (L)-норвалин; X2 представляет собой Aib, Leu, Ile, (L)-норвалин, (L)-гомоаланин или (L)-норлейцин;

X4 представляет собой Ile;

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



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

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

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

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

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

при условии, что если X1 представляет собой Aib, то X2 не представляет собой Aib.

28. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X1 представляет собой Aib.

29. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X1 представляет собой (L)-норвалин.

30. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X2 представляет собой Aib.

31. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X2 представляет собой Leu.

32. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X2 представляет собой Ile.

33. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X2 представляет собой (L)-норвалин.

34. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X2 представляет собой (L)-норлейцин.

35. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X2 представляет собой (L)-гомоаланин.

36. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой (L)-норвалин.

37. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X1 и X2 представляют собой (L)-норвалин.

38. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой (L)-норлейцин.

39. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой (L)-гомоаланин.

40. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X1 представляет собой (L)-норвалин, и X2 представляет собой Aib.

41. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой Leu.

42. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X1 представляет собой Aib, и X2 представляет собой Ile.

43. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где X1 представляет собой Aib;

X2 представляет собой (L)-норвалин;

W представляет собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$; и

Z представляет собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$, где n равняется 18.

44. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—43, где W и/или W' представляют собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$] или $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$].

45. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—43, где Z и/или Z' представляют собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$ и/или $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, и n или m равняется 16 или 18.

46. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—43, где W и/или W' представляют собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$], Z и/или Z' представляют собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$ и/или $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, и n или m равняется 18.

47. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—43, где W и/или W' представляют собой $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$], Z и/или Z' представляют собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$ и/или $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, и n или m равняется 16.

48. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—25 и пп. 27—42, где W и/или W' представляют собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$], Z и/или Z' представляют собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$ и/или $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, и n или m равняется 16.

49. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—25 и пп. 27—42, где W и/или W' представляют собой $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$], Z и/или Z' представляют собой $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$ и/или $-C(O)-(CH_2)_m-COOH$, и n или m равняется 18.

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

i.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile L-норвалин Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 04);

ii.) Tyr L-норвалин Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Aib Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 05);

iii.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 06);

iv.) Tyr L-норвалин Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile L-норвалин Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 07);

v.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile L-норвалин Leu Glu Lys Ile Ala Ala Gln Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys-NH₂ (Seq ID: 08);

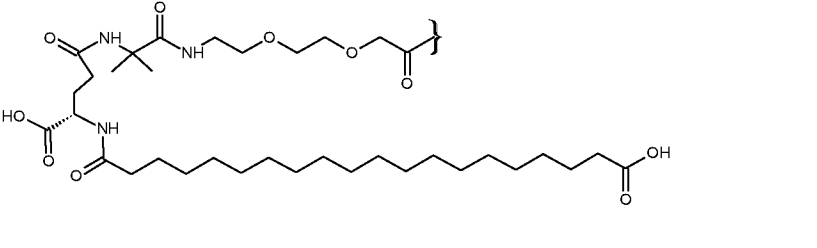
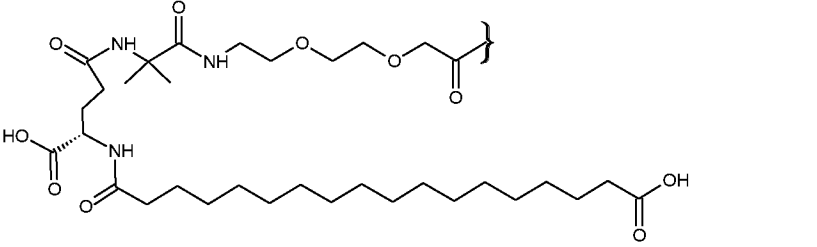
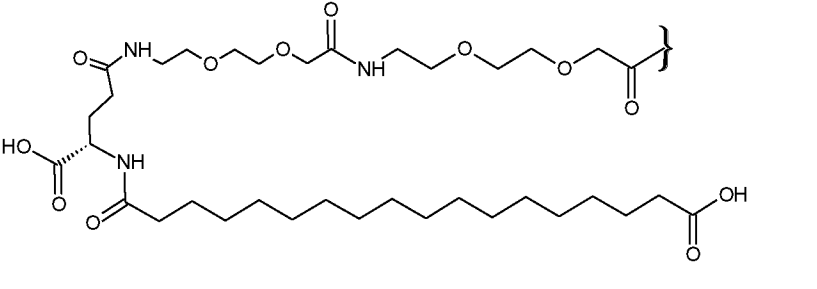
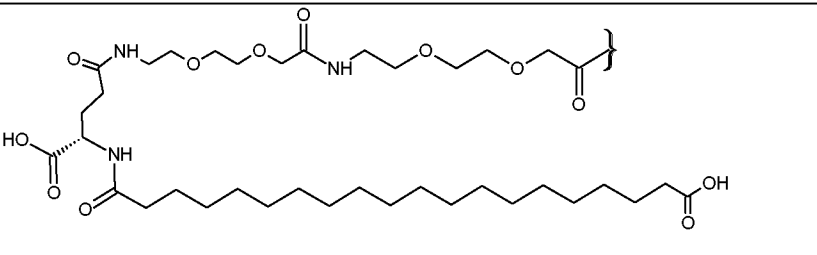
vi.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile L-норвалин Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Arg (Seq ID: 09);

vii.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile L-гомоаланин Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 10);

viii.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile L-норлейцин Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 11);

ix.) Tyr Aib Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ile Leu Asp Lys Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ (Seq ID: 12)

51. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—50, где -U-W-Y-Z и/или -U'-W'-Y'-Z' выбраны из группы, состоящей из

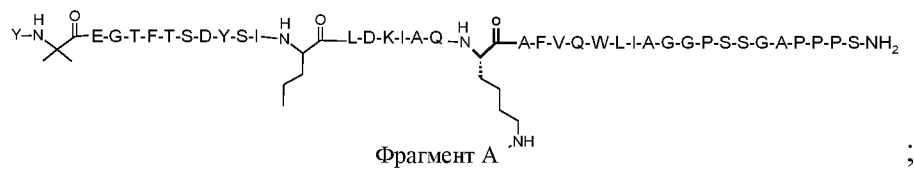
	фрагмент А;
	фрагмент В;
	фрагмент С и
	фрагмент D

52. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—51, где С-концевая аминокислота является амидированной в виде С-концевого первичного амида.

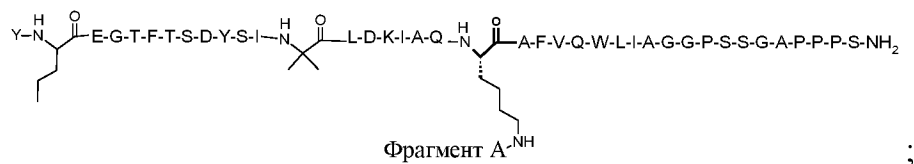
53. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—51, где С-концевая аминокислота представляет собой свободную карбоновую кислоту.

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

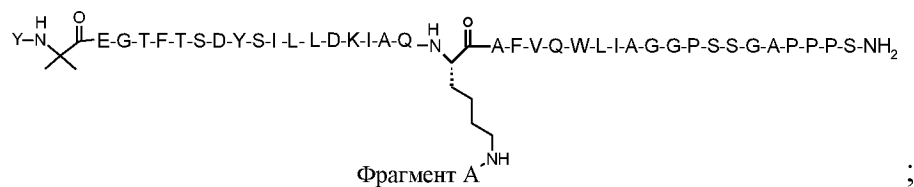
соединения 1:



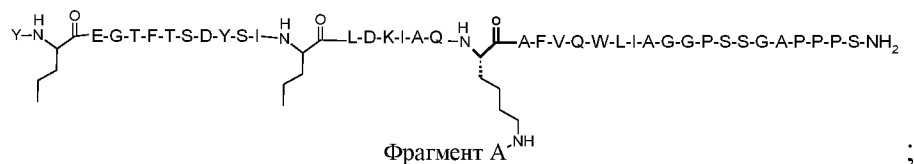
соединения 2:



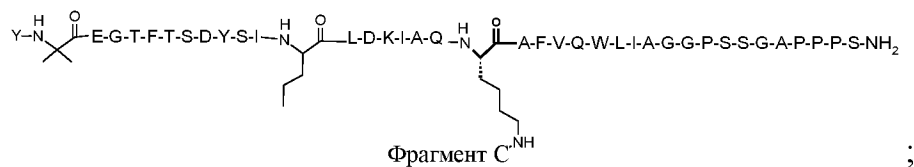
соединения 3:



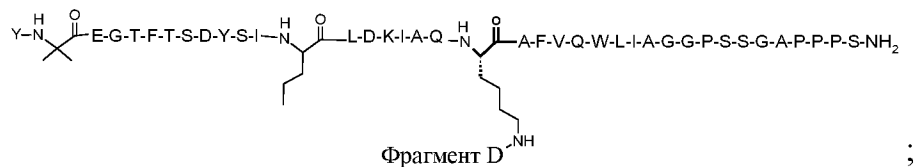
соединения 4:



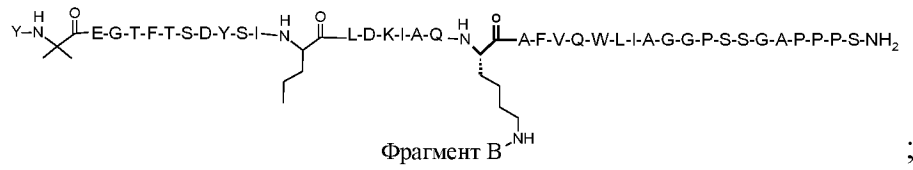
соединения 5:



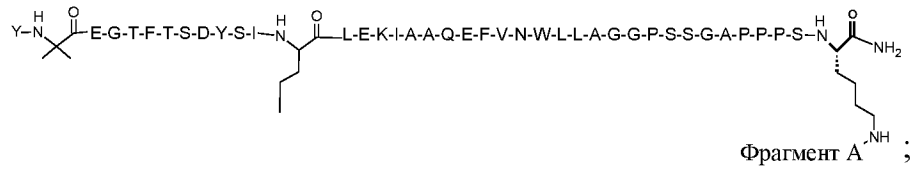
соединения 6:



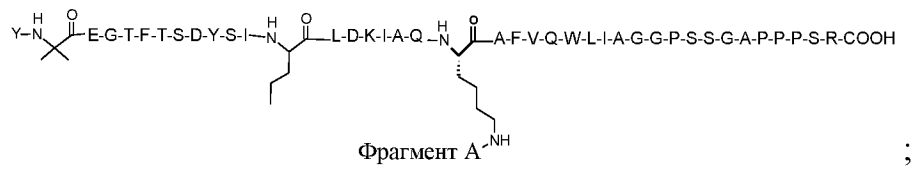
соединения 7:



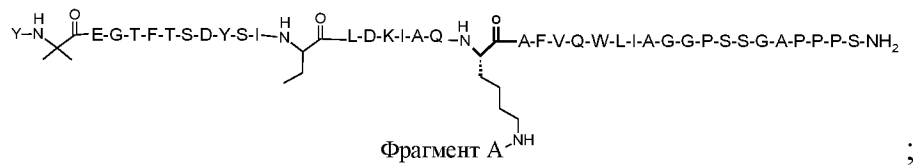
соединения 8:



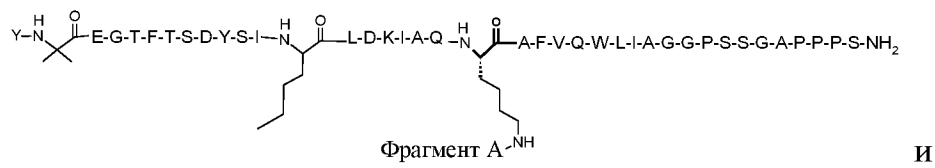
соединения 9:



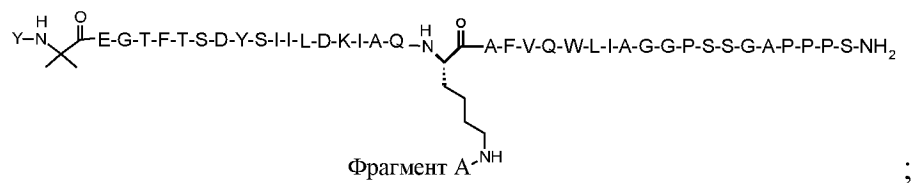
соединения 10:



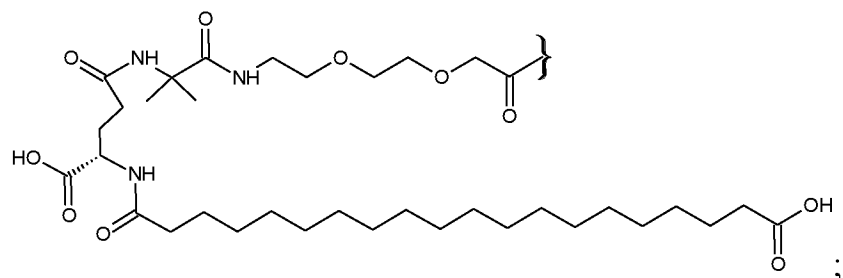
соединения 11:



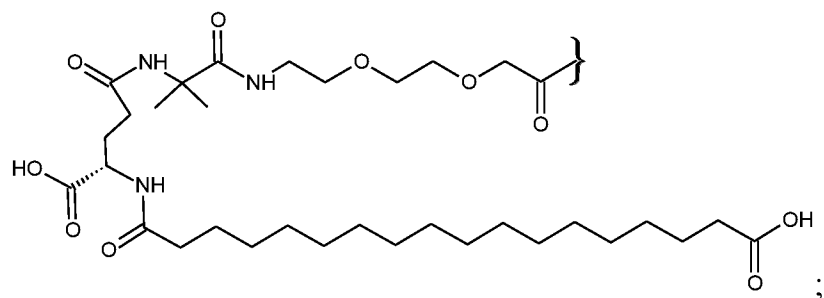
соединения 12:



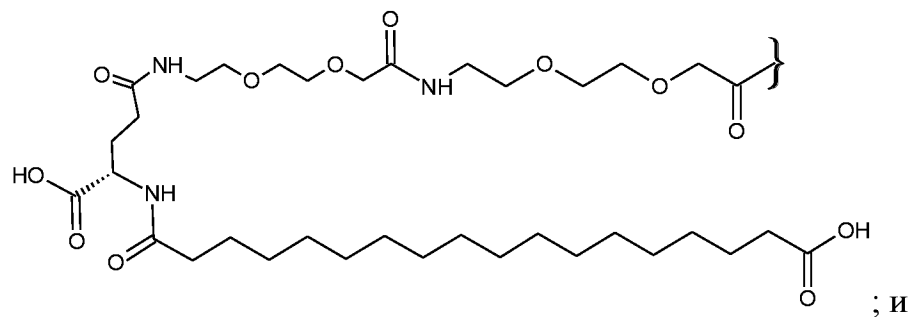
где фрагмент А представляет собой



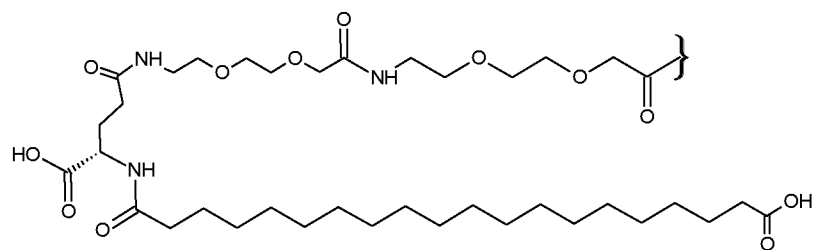
фрагмент В представляет собой



фрагмент С представляет собой



фрагмент D представляет собой



55. Фармацевтическая композиция, содержащая полипептид или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1—54 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

56. Фармацевтическая композиция по п. 55 для применения в качестве лекарственного препарата.

57. Фармацевтическая композиция по п. 55 для применения в лечении или предупреждении заболевания у пациента.

58. Фармацевтическая композиция для применения по п. 57, где указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка.

59. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 56—58, где указанная фармацевтическая композиция предоставляется одновременно, по отдельности или последовательно в комбинации с эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических средств.

60. Способ лечения или предупреждения гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка у пациента, где указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по п. 55.

61. Способ по п. 60, дополнительно включающий введение одновременно, по отдельности или последовательно в комбинации с эффективным количеством одного или более терапевтических средств.

62. Фармацевтическая композиция по п. 55 для применения в получении лекарственного препарата, предназначенного для лечения или предупреждения гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка.

63. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—54 для применения в качестве лекарственного препарата.

64. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—54 для применения в лечении или предупреждении заболевания у пациента.

65. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 64, где указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка.

66. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 63—65, где указанный полипептид или его фармацевтически приемлемая соль предоставляются одновременно, по отдельности или последовательно в комбинации с эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических средств.

67. Способ лечения или предупреждения гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии,

гиперлипидемии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1—54.

68. Способ по любому из пп. 67, дополнительно включающий введение одновременно, по отдельности или последовательно в комбинации с эффективным количеством одного или более терапевтических средств.

69. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1—54 для применения в получении лекарственного препарата для лечения или предупреждения гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, гипертензии, синдрома X, дислипидемии, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, инсульта, воспалительного заболевания кишечника, диспепсии, алкогольной зависимости и язвы желудка.