

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391405** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.02.07**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.12.17**

(51) Int. Cl. *C07K 14/46* (2006.01)  
*A61K 38/00* (2006.01)  
*A61K 38/22* (2006.01)  
*A61K 38/26* (2006.01)  
*C07K 14/575* (2006.01)  
*C07K 14/605* (2006.01)  
*C07K 19/00* (2006.01)

---

**(54) КОАГНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ GLP-1 И АМИЛИНА**

---

(31) 20215291.4; 21154668.4; 21179810.3

(32) 2020.12.18; 2021.02.02; 2021.06.16

(33) EP

(86) PCT/EP2021/086494

(87) WO 2022/129526 2022.06.23

(71) Заявитель:  
**НОВО НОРДИСК А/С (DK)**

(72) Изобретатель:

**Крусе Томас, Кодаль Анне Луиз Банк,  
Мадсен Джонни, Эстергаард Сёрен,  
Хогендорф Воутер Фредерик Йохан,  
Торное Кристиан Вензель (DK),  
Шеффер Лауге (умер), Мадсен Элис  
Равн (DK)**

(74) Представитель:

**Хмара М.В. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к соединению, предусматривающему агонист рецептора GLP-1 и агонист рецептора амилина. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому составу, подходящему без ограничения для перорального введения, который содержит такое соединение. Соединение и содержащий его фармацевтический состав могут быть применены для медицинского лечения субъектов с избыточным весом, ожирением и сопутствующими им патологиями.

**A1**

**202391405**

**202391405**

**A1**

## КОАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ GLP-1 И АМИЛИНА

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединению, предусматривающему агонист рецептора GLP-1 и агонист рецептора амилина. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому составу, подходящему без ограничения для перорального введения, который содержит такое соединение. Соединение и фармацевтический состав, содержащий его, могут быть применены для медицинского лечения субъектов с избыточным весом или ожирением, с сопутствующими заболеваниями или без таковых; диабетом с сопутствующими заболеваниями или без таковых; сердечно-сосудистыми заболеваниями, неалкогольным стеатогепатитом (NASH) и когнитивным нарушением, например вызванным болезнью Альцгеймера.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Избыточный вес и ожирение представляют собой аномальное или чрезмерное накопление жира в организме, представляющее риск для здоровья индивидуума в целом. Индекс массы тела (BMI) более 25 считается избыточным весом, а BMI более 30 считается ожирением. Ожирение является основным фактором риска развития большого количества тяжелых состояний, включая диабет 2 типа и сопутствующие ему патологии, а также сердечно-сосудистые заболевания, такие как болезни сердца и инсульт, которые являются основными причинами смерти во всем мире. Всемирная организация здравоохранения (WHO) признает ожирение проблемой, которая приобрела масштабы эпидемии даже среди детей: в 2016 году ожирением страдали 1,9 миллиарда взрослых во всем мире; в 2019 году ожирением страдали 38,3 миллиона детей в возрасте до 5 лет. По данным WHO, 422 миллиона человек в мире страдают диабетом, а 1,6 миллиона смертей ежегодно напрямую связаны с диабетом. Таким образом, существует огромный стимул для индивидуума, а также для общества, попытаться предупредить и/или лечить ожирение.

Когда одной диеты и физических упражнений недостаточно для снижения индекса массы тела (BMI) индивидуума с ожирением до приемлемого уровня, лечение фармацевтическими лекарственными средствами, такими как лираглутид, орлистат и налтрексон-бупропион, как было показано, приводит к некоторой потере веса. Тем не менее, во многих случаях необходимо проведение бариатрического хирургического вмешательства. Хотя бариатрическое хирургическое вмешательство в настоящее время является наиболее

эффективным лечением с точки зрения достижения долгосрочной потери веса, это инвазивная процедура, ассоциирована с высоким риском для пациента и высокой стоимостью. Поэтому эффективное и минимально инвазивное лечение стало бы значительным улучшением в лечении ожирения.

5 Амилин представляет собой полипептидный гормон длиной 37 аминокислот, который продуцируется в бета ( $\beta$ )-клетке поджелудочной железы и секретруется совместно с инсулином. Период полужизни эндогенного амилина составляет приблизительно 15-20 минут. Он оказывает свое действие в  
10 нескольких разных системах органов, главным образом через рецепторы амилина 1-3 (AMYR1-3). Амилин является важным регулятором энергетического обмена в норме и при патологии, ингибируя секрецию глюкагона, задерживая опорожнение желудка, сигнализируя о сытости и подавляя аппетит. Сообщалось и о других действиях амилина, как, например, на сердечно-сосудистую систему и костную  
15 ткань.

Клинические исследования показали, что агонисты рецепторов амилина могут быть применимы для лечения избыточного веса, ожирения, диабета 1 типа и/или диабета 2 типа. В настоящее время на рынке представлен один продукт (Symlin®), который содержит агонист рецептора амилина (прамлинтида ацетат) в качестве активного фармацевтического ингредиента. Symlin®, жидкий  
20 фармацевтический состав для подкожного введения, одобрен для применения у пациентов с диабетом 1 типа или 2 типа, которые используют базальный и принимаемый во время еды инсулин и не смогли достичь необходимого гликемического контроля, несмотря на оптимальную инсулинотерапию. Прамлинтид для применения у пациентов с избыточным весом и ожирением  
25 также был исследован в клинике. Прамлинтид имеет короткий биологический период полужизни (менее 1 часа), поэтому его необходимо вводить три раза в день. Следовательно, существует большая суточная разница в уровнях прамлинтида в плазме крови пациентов, получающих лечение им.

GLP-1 представляет собой полипептидный гормон из 30 или 31  
30 аминокислоты, который синтезируется и секретруется энтероэндокринными L-клетками. GLP-1 является инкретином, снижающим уровни сахара в крови глюкозозависимым образом за счет усиления секреции инсулина. Эндогенный GLP-1 быстро разрушается, в основном под действием дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), в результате чего период полужизни составляет приблизительно 2  
35 минуты.

Несколько представленных на рынке продуктов, содержащих агонист рецептора GLP-1 в качестве активного фармацевтического ингредиента,

одобрены для применения у индивидуумов с диабетом 2 типа. К ним относятся дулаглутид (Trulicity®), эксенатид (Byetta®, Bydureon®), лираглутид (Victoza®), ликсисенатид (Lixumia®) и семаглутид (Ozempic®).

5 Семаглутид является первым агонистом рецептора GLP-1, одобренным в форме таблеток (Rybelsus®). Он безопасен и эффективен в качестве монотерапии, а также в качестве дополнительной фармакологической терапии для лечения сахарного диабета 2 типа.

10 Два представленных на рынке продукта, содержащие в качестве активного фармацевтического ингредиента агонист рецептора GLP-1, одобрены для применения у индивидуумов с избыточным весом или ожирением и по меньшей мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с весом, представляют собой лираглутид (Saxenda®) и семаглутид (Wegovy®). Максимальная эффективность, которая может быть достигнута с помощью агониста рецептора GLP-1, ограничена переносимостью. При увеличении доз побочные эффекты, 15 такие как тошнота и рвота, становятся все более выраженными. Терапия агонистами рецептора амилина ограничена переносимостью точно так же, как и терапия агонистами рецептора GLP-1 (и аналогичными побочными эффектами, такими как тошнота и рвота). Возникла аналогичная потребность в возможности продления действия амилина.

20 В настоящее время для лечения избыточного веса и ожирения исследуется комбинация фиксированных доз агониста рецептора амилина кагрилинтида и агониста рецептора GLP-1 семаглутида (Lancet 2021; 397: 1736-48). Исследуемые лекарственные средства представляют собой отдельные жидкие фармацевтические составы для подкожного применения. Клиническое испытание 25 показало, что комбинация семаглутида и кагрилинтида вызывает у пациентов с ожирением более значительную потерю веса, чем максимальная одобренная доза монотерапии семаглутидом, не приводя к значительному ухудшению профиля побочных эффектов.

30 В то время как существующие варианты терапии и исследуемые лекарственные средства дают надежды, индивидуумы с избыточным весом, ожирением и/или сопутствующими заболеваниями могут в лучшем случае надеяться на лечение инъекционными фармацевтическими составами или лекарственными препаратами с умеренной эффективностью. В уровне техники по-прежнему существует потребность в более эффективном лекарственном 35 препарате, который одновременно не приводит к пропорционально повышенному уровню побочных эффектов и подходит для перорального введения.

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В данном документе раскрыты коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина, предусматривающие полипептид (R1) формулы I,

5

Z1-Z2-Z3,

содержащий 1-3 лизиновых (Lys, K) остатка и не содержащий дисульфидный мостик; где

• Z1 представляет собой пептид агониста рецептора GLP-1, предусматривающий не более 9 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 1 (GLP-1(7-37) человека), при условии, что Z1 не содержит изолейцин (Ile, I) в положении 22 относительно SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 255;

10

• Z2 представляет собой необязательный пептидный линкер;

• Z3 представляет собой пептид агониста рецептора амилина, предусматривающий С-концевой амид,

15

и не более 4 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79, при условии, что Z3 не содержит пролин (Pro, P) в положении 12 (относительно SEQ ID NO: 79 или SEQ ID NO: 256).

В данном документе раскрыты коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина, предусматривающие полипептид (R1) формулы I,

20

Z1-Z2-Z3,

содержащий 1-3 лизиновых (Lys, K) остатка и не содержащий дисульфидный мостик;

где

• Z1 представляет собой пептид агониста рецептора GLP-1, предусматривающий не более 9 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 1 (GLP-1(7-37) человека);

25

• Z2 представляет собой необязательный пептидный линкер;

• Z3 представляет собой пептид агониста рецептора амилина, предусматривающий С-концевой амид,

30

и не более 7 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79.

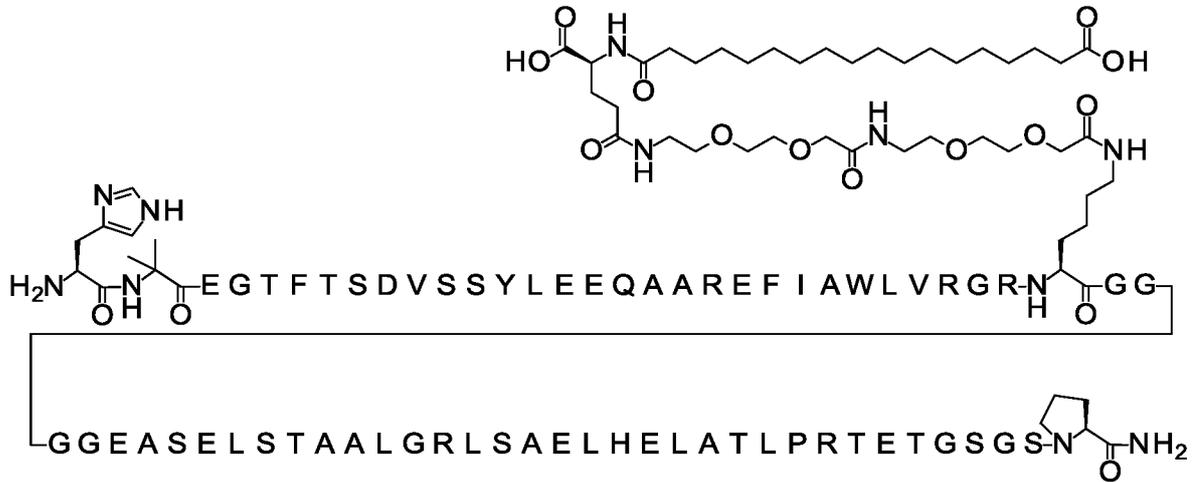
В данном документе раскрыт указанный коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, дополнительно содержащий 1-3 пролонгирующих фрагмента, присоединенных посредством 1-3 лизиновых остатков.

Одним предпочтительным соединением является «соединение 0111»,

35

которое представляет собой

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил))-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид (см. 5 фиг. 46),



В данном документе раскрыт коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина для применения в качестве лекарственного препарата. В данном документе раскрыт коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина для применения в лечении субъектов с начальным индексом массы тела (BMI) 27 или больше, например 30 или больше, необязательно в присутствии по меньшей мере одной сопутствующей патологии, связанной с весом; диабетом, необязательно в присутствии по меньшей мере одной сопутствующей патологии, сердечно-сосудистым заболеванием, неалкогольным стеатогепатитом и/или когнитивным нарушением, таким как вызванное болезнью Альцгеймера.

В данном документе раскрыт фармацевтический состав, включающий коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

20

### ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO: 1 представляет аминокислотную последовательность GLP-1(7-37) человека.

SEQ ID NO: 2-78 представляют аминокислотные последовательности иллюстративных пептидных остовов агониста рецептора GLP-1.

SEQ ID NO: 79-88 представляют аминокислотные последовательности иллюстративных пептидных остовов агониста рецептора амилина.

SEQ ID NO: 89-116 представляют аминокислотные последовательности иллюстративных необязательных пептидных линкеров.

5 SEQ ID NO: 117-236 представляют аминокислотные последовательности иллюстративных полипептидных остовов коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина.

SEQ ID NO: 237 представляет аминокислотную последовательность глюкагона человека.

SEQ ID NO: 238 представляет аминокислотную последовательность агониста рецептора GLP-1 (пептида Z1) формулы II.

10 SEQ ID NO: 239 представляет аминокислотную последовательность необязательного пептидного линкера Z2.

SEQ ID NO: 240 представляет аминокислотную последовательность агониста рецептора амилина (пептида Z3) формулы III.

15 SEQ ID NO: 241-245 представляют аминокислотные последовательности полипептидных остовов в иллюстративных соединениях-препаратах сравнения.

SEQ ID NO: 246 представляет аминокислотную последовательность полипептидного остова в семаглутиде.

SEQ ID NO: 247 представляет аминокислотную последовательность полипептидного остова в прамлинтиде.

20 SEQ ID NO: 248 представляет аминокислотную последовательность полипептидного остова в кагрилинтиде.

SEQ ID NO: 249 представляет аминокислотную последовательность кальцитонина лосося.

25 SEQ ID NO: 250 представляет аминокислотную последовательность полипептидного остова в соединении 1806.

SEQ ID NO: 251-254 представляют аминокислотные последовательности полипептидных остовов в иллюстративных соединениях-препаратах сравнения.

SEQ ID NO: 255 представляет аминокислотную последовательность агониста рецептора GLP-1 (пептида Z1) формулы II.

30 SEQ ID NO: 256 представляет аминокислотную последовательность агониста рецептора амилина (пептида Z3) формулы III.

#### **ГРАФИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ**

35 На фиг. 1-173 изображены изготовленные соединения по настоящему изобретению, которые дополнительно описаны в примере 1.

На фиг. 1 изображено соединение 0007.

На фиг. 2 изображено соединение 0009.

- На фиг. 3 изображено соединение 0010.  
На фиг. 4 изображено соединение 0019.  
На фиг. 5 изображено соединение 0026.  
На фиг. 6 изображено соединение 0035.  
5 На фиг. 7 изображено соединение 0039.  
На фиг. 8 изображено соединение 0040.  
На фиг. 9 изображено соединение 0042.  
На фиг. 10 изображено соединение 0044.  
На фиг. 11 изображено соединение 0045.  
10 На фиг. 12 изображено соединение 0051.  
На фиг. 13 изображено соединение 0052.  
На фиг. 14 изображено соединение 0056.  
На фиг. 15 изображено соединение 0057.  
На фиг. 16 изображено соединение 0071.  
15 На фиг. 17 изображено соединение 0072.  
На фиг. 18 изображено соединение 0073.  
На фиг. 19 изображено соединение 0074.  
На фиг. 20 изображено соединение 0075.  
На фиг. 21 изображено соединение 0076.  
20 На фиг. 22 изображено соединение 0077.  
На фиг. 23 изображено соединение 0083.  
На фиг. 24 изображено соединение 0084.  
На фиг. 25 изображено соединение 0085.  
На фиг. 26 изображено соединение 0086.  
25 На фиг. 27 изображено соединение 0087.  
На фиг. 28 изображено соединение 0089.  
На фиг. 29 изображено соединение 0090.  
На фиг. 30 изображено соединение 0092.  
На фиг. 31 изображено соединение 0093.  
30 На фиг. 32 изображено соединение 0094.  
На фиг. 33 изображено соединение 0095.  
На фиг. 34 изображено соединение 0096.  
На фиг. 35 изображено соединение 0097.  
На фиг. 36 изображено соединение 0098.  
35 На фиг. 37 изображено соединение 0099.  
На фиг. 38 изображено соединение 0100.  
На фиг. 39 изображено соединение 0101.

- На фиг. 40 изображено соединение 0102.  
На фиг. 41 изображено соединение 0103.  
На фиг. 42 изображено соединение 0105.  
На фиг. 43 изображено соединение 0106.  
5 На фиг. 44 изображено соединение 0109.  
На фиг. 45 изображено соединение 0110.  
На фиг. 46 изображено соединение 0111.  
На фиг. 47 изображено соединение 0114.  
На фиг. 48 изображено соединение 0115.  
10 На фиг. 49 изображено соединение 0116.  
На фиг. 50 изображено соединение 0120.  
На фиг. 51 изображено соединение 0124.  
На фиг. 52 изображено соединение 0125.  
На фиг. 53 изображено соединение 0127.  
15 На фиг. 54 изображено соединение 0128.  
На фиг. 55 изображено соединение 0129.  
На фиг. 56 изображено соединение 0131.  
На фиг. 57 изображено соединение 0132.  
На фиг. 58 изображено соединение 0141.  
20 На фиг. 59 изображено соединение 0142.  
На фиг. 60 изображено соединение 0144.  
На фиг. 61 изображено соединение 0145.  
На фиг. 62 изображено соединение 0146.  
На фиг. 63 изображено соединение 0147.  
25 На фиг. 64 изображено соединение 0151.  
На фиг. 65 изображено соединение 0156.  
На фиг. 66 изображено соединение 0157.  
На фиг. 67 изображено соединение 0159.  
На фиг. 68 изображено соединение 0160.  
30 На фиг. 69 изображено соединение 0179.  
На фиг. 70 изображено соединение 0180.  
На фиг. 71 изображено соединение 0191.  
На фиг. 72 изображено соединение 0202.  
На фиг. 73 изображено соединение 0231.  
35 На фиг. 74 изображено соединение 0232.  
На фиг. 75 изображено соединение 0233.  
На фиг. 76 изображено соединение 0234.

- На фиг. 77 изображено соединение 0235.  
На фиг. 78 изображено соединение 0254.  
На фиг. 79 изображено соединение 0255.  
На фиг. 80 изображено соединение 0259.  
5 На фиг. 81 изображено соединение 0260.  
На фиг. 82 изображено соединение 0261.  
На фиг. 83 изображено соединение 0263.  
На фиг. 84 изображено соединение 0264.  
На фиг. 85 изображено соединение 0265.  
10 На фиг. 86 изображено соединение 0266.  
На фиг. 87 изображено соединение 0267.  
На фиг. 88 изображено соединение 0268.  
На фиг. 89 изображено соединение 0269.  
На фиг. 90 изображено соединение 0270.  
15 На фиг. 91 изображено соединение 0271.  
На фиг. 92 изображено соединение 0272.  
На фиг. 93 изображено соединение 0273.  
На фиг. 94 изображено соединение 0280.  
На фиг. 95 изображено соединение 0281.  
20 На фиг. 96 изображено соединение 0284.  
На фиг. 97 изображено соединение 0285.  
На фиг. 98 изображено соединение 0292.  
На фиг. 99 изображено соединение 0294.  
На фиг. 100 изображено соединение 0295.  
25 На фиг. 101 изображено соединение 0296.  
На фиг. 102 изображено соединение 0297.  
На фиг. 103 изображено соединение 0299.  
На фиг. 104 изображено соединение 0396.  
На фиг. 105 изображено соединение 0397.  
30 На фиг. 106 изображено соединение 0411.  
На фиг. 107 изображено соединение 0414.  
На фиг. 108 изображено соединение 0415.  
На фиг. 109 изображено соединение 0416.  
На фиг. 110 изображено соединение 0417.  
35 На фиг. 111 изображено соединение 0431.  
На фиг. 112 изображено соединение 0433.  
На фиг. 113 изображено соединение 0434.

- На фиг. 114 изображено соединение 0435.  
На фиг. 115 изображено соединение 0436.  
На фиг. 116 изображено соединение 0437.  
На фиг. 117 изображено соединение 0438.  
5 На фиг. 118 изображено соединение 0439.  
На фиг. 119 изображено соединение 0440.  
На фиг. 120 изображено соединение 0472.  
На фиг. 121 изображено соединение 0473.  
На фиг. 122 изображено соединение 0474.  
10 На фиг. 123 изображено соединение 0475.  
На фиг. 124 изображено соединение 0482.  
На фиг. 125 изображено соединение 0483.  
На фиг. 126 изображено соединение 0484.  
На фиг. 127 изображено соединение 0502.  
15 На фиг. 128 изображено соединение 0503.  
На фиг. 129 изображено соединение 0504.  
На фиг. 130 изображено соединение 0506.  
На фиг. 131 изображено соединение 0509.  
На фиг. 132 изображено соединение 0511.  
20 На фиг. 133 изображено соединение 0512.  
На фиг. 134 изображено соединение 0516.  
На фиг. 135 изображено соединение 0518.  
На фиг. 136 изображено соединение 0528.  
На фиг. 137 изображено соединение 0529.  
25 На фиг. 138 изображено соединение 0539.  
На фиг. 139 изображено соединение 0552.  
На фиг. 140 изображено соединение 0560.  
На фиг. 141 изображено соединение 0561.  
На фиг. 142 изображено соединение 0562.  
30 На фиг. 143 изображено соединение 0564.  
На фиг. 144 изображено соединение 0565.  
На фиг. 145 изображено соединение 0575.  
На фиг. 146 изображено соединение 0576.  
На фиг. 147 изображено соединение 0577.  
35 На фиг. 148 изображено соединение 0578.  
На фиг. 149 изображено соединение 0580.  
На фиг. 150 изображено соединение 0581.

- На фиг. 151 изображено соединение 0629.  
На фиг. 152 изображено соединение 0630.  
На фиг. 153 изображено соединение 0631.  
На фиг. 154 изображено соединение 0632.  
5 На фиг. 155 изображено соединение 0633.  
На фиг. 156 изображено соединение 0634.  
На фиг. 157 изображено соединение 0635.  
На фиг. 158 изображено соединение 0636.  
На фиг. 159 изображено соединение 0637.  
10 На фиг. 160 изображено соединение 0638.  
На фиг. 161 изображено соединение 0639.  
На фиг. 162 изображено соединение 0640.  
На фиг. 163 изображено соединение 0648.  
На фиг. 164 изображено соединение 0654.  
15 На фиг. 165 изображено соединение 0655.  
На фиг. 166 изображено соединение 0656.  
На фиг. 167 изображено соединение 0657.  
На фиг. 168 изображено соединение 0658.  
На фиг. 169 изображено соединение 0659.  
20 На фиг. 170 изображено соединение 0660.  
На фиг. 171 изображено соединение 0661.  
На фиг. 172 изображено соединение 0662.  
На фиг. 173 изображено соединение 0663.  
На фиг. 174-182 изображены изготовленные соединения-препараты  
25 сравнения, которые дополнительно описаны в примере 1.  
На фиг. 174 изображено соединение-препарат сравнения 0164.  
На фиг. 175 изображено соединение-препарат сравнения 0185.  
На фиг. 176 изображено соединение-препарат сравнения 0015.  
На фиг. 177 изображено соединение-препарат сравнения 0016.  
30 На фиг. 178 изображено соединение-препарат сравнения 0668.  
На фиг. 179 изображено соединение-препарат сравнения 0671.  
На фиг. 180 изображено соединение-препарат сравнения 0672.  
На фиг. 181 изображено соединение-препарат сравнения 0167.  
На фиг. 182 изображено соединение-препарат сравнения 0192.  
35 На фиг. 183 изображен агонист рецептора амилина 1806.

## ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединению, включающему агонист рецептора амилина и агонист рецептора GLP-1. Соединение, раскрываемое в данном документе, способно активировать или «агонизировать» систему и рецептора GLP-1, и рецептора амилина, при этом оно представляет собой «коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина». Соединение может дополнительно включать один, два или три пролонгирующих фрагмента.

Соединение, раскрываемое в данном документе, может быть эффективным агонистом рецептора GLP-1.

Соединение, раскрываемое в данном документе, может быть эффективным агонистом рецептора амилина.

Соединение, раскрываемое в данном документе может обеспечивать подобный уровень активации обеих рецепторных систем; то есть оно может быть «сбалансированным». Относительно «сбалансированная» активация рецепторов является преимуществом, поскольку относительное соотношение частей агониста рецепторов GLP-1 и амилина в соединении зафиксировано в молекуле; при этом титрование двух агонистов рецепторов относительно друг друга невозможно. В конечном итоге, если молекула «сбалансирована», ее можно дозировать таким образом, чтобы активировать обе гормональные системы без побочных эффектов, перевешивающих пользу.

Соединение, которое высоко эффективно в отношении одного рецептора и гораздо менее эффективно в отношении другого, будет «несбалансированным». Например, соединение, обладающее высокой эффективностью в отношении рецептора GLP-1 (например, имеющее значение  $EC_{50} < 50$  пМ) и значительно меньшей эффективностью в отношении системы рецептора амилина (например, имеющее значение  $EC_{50} > 200$  пМ) будет «несбалансированным»; то есть оно, скорее всего, будет вести себя только как агонист рецептора GLP-1. Такое соединение не сможет достичь оптимальной эффективности обеих гормональных систем, поскольку побочные эффекты, возникающие при активации рецептора GLP-1, будут препятствовать введению дозы, достаточно высокой для достижения активации гормональной системы амилина. Обратная ситуация могла бы возникнуть, если бы соединение обладало высокой эффективностью в отношении рецептора амилина (например, имея значение  $EC_{50} < 50$  пМ) и значительно меньшей эффективностью в отношении рецептора GLP-1 (например, имея значение  $EC_{50} > 200$  пМ).

Кроме того, соединения, раскрываемые в данном документе, имеют длительный период полужизни по сравнению с их нативными лигандами. Соединение, раскрываемое в данном документе, может обладать длительным биологическим периодом полужизни по отношению к интервалу введения дозы, тем самым уменьшая вариабельность воздействия в устойчивом состоянии.

Соединение, раскрываемое в данном документе, может быть перорально биодоступным, следовательно, пригодным для перорального введения нуждающимся в этом субъектам.

Как полипептидный остов, так и пролонгирующий фрагмент были сконструированы и усовершенствованы для получения соединения, обладающего всеми вышеперечисленными свойствами.

#### Агонист рецептора

«Агонист рецептора» или «агонист» представляет собой лиганд, как, например, соединение, которое связывается с биологическим рецептором и активирует его, вызывая биологический ответ. Полный агонист можно определить как агонист, который вызывает ответ той же величины, что и природный лиганд (см., например, "Principles of Biochemistry", AL Lehninger, DL Nelson, MM Cox, Second Edition, Worth Publishers, 1993, page 763). Рецепторы могут быть активированы либо эндогенными агонистами, как, например, эндогенными гормонами, либо экзогенными агонистами, как, например, фармацевтическими лекарственными средствами.

#### Коагонист

В контексте настоящего изобретения «коагонист» представляет собой соединение, содержащее два разных лиганда, каждый из которых связывается с определенным биологическим рецептором, вызывая биологический ответ, характерный для природного лиганда. Коагонисты, раскрываемые в данном документе, называются в данном документе «коагонистами GLP-1-амилина» или «коагонистами рецептора GLP-1-рецептора амилина».

#### Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина

Соединение, раскрываемое в данном документе, представляет собой «коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина» или «коагонист рецептора GLP-1-амилина». Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина содержит агонист рецептора GLP-1, необязательный пептидный линкер и агонист рецептора амилина. Компонент, представляющий собой агонист рецептора GLP-1, связывается с рецептором GLP-1 и активирует его, а компонент, представляющий собой агонист рецептора амилина, связывается с рецептором амилина 3 (AMYR3) человека и активирует его.

Молекулярный формат может представлять собой одноцепочечный полипептидный остов, содержащий один, два или три лизиновых (Lys, K) остатка. Молекулярный формат может представлять собой одноцепочечный полипептидный остов, содержащий один, два или три цистеиновых (Cys, C) остатка. Молекулярный формат может представлять собой одноцепочечный полипептидный остов, содержащий один, два или три лизиновых (Lys, K) и/или цистеиновых (Cys, C) остатка. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина может дополнительно содержать 1-3 пролонгирующих фрагмента. Пролонгирующий фрагмент может быть ковалентно связан с указанным(ыми) лизиновым(ыми) (Lys, K) или цистеиновым(ыми) (Cys, C) остатком(ами).

Чтобы агонист рецептора амилина сохранял максимальную биоактивность, амидный фрагмент на С-конце агониста рецептора амилина должен быть свободным. Следовательно, С-концевой остаток агониста рецептора GLP-1 ковалентно связан с N-концевым остатком необязательного пептидного линкера или агониста рецептора амилина, а N-концевой остаток агониста рецептора амилина ковалентно связан с С-концом необязательного пептидного линкера или агониста рецептора GLP-1. Если присутствует, пептидный линкер содержит 1-30 встречающихся в природе аминокислот.

Полипептидный остов коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина может содержать 1, 2 или 3 лизиновых остатка. Полипептидный остов коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина может содержать 1 или 2 лизиновых остатка. Полипептидный остов коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина может содержать 1 лизиновый остаток.

Полипептидный остов коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина может содержать 1, 2 или 3 цистеиновых остатка. Полипептидный остов коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина может содержать 1 или 2 цистеиновых остатка. Полипептидный остов коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина может содержать 1 цистеиновый остаток.

Полипептидный остов коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина может в данном документе называться «R1» и описываться формулой I,



где Z1 представляет собой пептид агониста рецептора GLP-1, Z2 представляет собой необязательный пептидный линкер, и Z3 представляет собой пептид агониста рецептора амилина.

Z1 может содержать не более 9 аминокислотных модификаций, относительно GLP-1(7-37) дикого типа (SEQ ID NO: 1). С-конец Z1 присоединен либо к Z2, если Z2 присутствует, либо к Z3, если Z2 отсутствует.

Z2 представляет собой необязательный пептидный линкер. Если присутствует, его N-конец присоединен к C-концу Z1, а его C-конец присоединен к N-концу Z3.

5 Z3 может содержать не более 7 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79. C-конец Z3 модифицирован амидной группой. N-конец Z3 присоединен к C-концу Z2, если Z2 присутствует, или к C-концу Z1, если Z2 отсутствует.

10 Z1-Z2-Z3 содержит один, два или три лизиновых и/или цистеиновых остатка. Каждый лизиновый и/или цистеиновый остаток может быть ковалентно связан с пролонгирующим фрагментом, который может быть назван в данном документе «R2-R3», где «R2» представляет собой необязательный линкер, и «R3» представляет собой пролонгатор.

15 Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина может проявлять ряд свойств, делающих его применимым в качестве лекарственного препарата, который описан в данном документе.

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина может быть эффективным в отношении рецептора GLP-1 и рецептора амилина. Эффективность *in vitro* коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина в отношении рецептора GLP-1 и рецептора амилина-3 может быть измерена, как описано в анализах 1 и 2, 20 соответственно. Эффективность соединения может быть описана посредством его значений  $EC_{50}$ .  $EC_{50}$  представляет концентрацию соединения, при которой наблюдается 50% максимального эффекта. Чем ниже значение  $EC_{50}$ , тем выше эффективность соединения.

25 При тестировании, которое описано в анализе 1, коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может иметь значение  $EC_{50}$  менее 300 пМ, как, например, менее 200 пМ, как, например, менее 150 пМ, предпочтительно менее 100 пМ, как, например, менее 75 пМ, еще более предпочтительно менее 50 пМ, как, например, менее 40 пМ, как, например, менее 30 пМ, как, например, менее 20 пМ, как, например, менее 10 пМ.

30 При тестировании, которое описано в анализе 2, коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может иметь значение  $EC_{50}$  менее 300 пМ, как, например, менее 200 пМ, как, например, менее 150 пМ, предпочтительно менее 100 пМ, как, например, менее 75 пМ, предпочтительно менее 50 пМ, как, например, менее 40 пМ, как, например, менее 30 пМ, как, 35 например, менее 20 пМ, как, например, менее 10 пМ.

Фармакология *in vivo*, в том числе период полужизни, коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина, описанного в данном документе, может быть оценена, как описано в примерах 4 и 5.

5           Период полужизни коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина у субъектов-животных может достигать 125 часов или более. Период полужизни коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина у субъектов-животных может составлять по меньшей мере 4 часа. Период полужизни коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина может составлять более 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 часов. Период  
10          полужизни коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина может составлять 15-60 часов, как, например, 20-55 часов, как, например, 25-50 часов.

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина может быть перорально биодоступным, то есть присутствовать в кровотоке после перорального введения.

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном  
15          документе, может уменьшить потребление пищи у субъекта. Введение коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемого в данном документе, может привести к резкому снижению потребления пищи. Эффект *in vivo* коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина на потребление пищи у крыс может быть оценен, как описано в примере 5. Введение коагониста рецептора GLP-1-  
20          рецептора амилина, раскрываемого в данном документе, может привести к потреблению пищи у крыс относительно среды-носителя, которое составляет 0-90%, как, например, 0-80%, как, например, 0-70%, как, например, 0-60%, предпочтительно 0-50%, еще более предпочтительно 0-40%, в течение 0-24 часов после однократной подкожной инъекции 10 нмоль/кг указанного коагониста, при  
25          этом потребление пищи составляет 0% относительно среды-носителя, что означает, что крыса не ест. Введение коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемого в данном документе, может привести к потреблению пищи у крыс относительно среды-носителя, которое составляет 0-90%, как, например, 0-80%, как, например, 0-70%, как, например, 0-60%, предпочтительно  
30          0-50%, еще более предпочтительно 0-40%, в течение 24-48 часов после однократной подкожной инъекции 10 нмоль/кг указанного коагониста, при этом потребление пищи составляет 0% относительно среды-носителя, что означает, что крыса не ест.

#### GLP-1

35          Термин «GLP-1» или «нативный GLP-1» в данном документе относится к подобному глюкагону человека пептиду-1 (GLP-1(7-37)), показанному в перечне последовательностей как SEQ ID NO: 1. В перечне последовательности

аминокислотные остатки последовательно пронумерованы от 1 до 31. Таким образом, первая аминокислота в GLP-1(7-37) человека дикого типа, то есть N-концевой гистидин, имеет номер «1» в SEQ ID NO: 1.

Агонист рецептора GLP-1

5 Соединения, раскрываемые в данном документе, содержат агонист рецептора GLP-1. «Агонист рецептора GLP-1» может быть определен как лиганд, который способен связываться с рецептором GLP-1 и вызывать биологический ответ, подобно естественному лиганду, подобному глюкагону пептиду 1 (GLP-1). «Полный» агонист рецептора GLP-1 может быть определен как агонист рецептора  
10 GLP-1, который способен вызывать биологический ответ такой же величины, как GLP-1.

Семаглутид, раскрытый в WO2006/097537, пример 4, является примером экзогенного агониста рецептора GLP-1.

Агонист рецептора GLP-1 должен иметь свободный N-конец. Поэтому  
15 соединения, раскрываемые в данном документе, содержат агонист рецептора GLP-1, который присоединен либо к необязательному пептиду, либо к агонисту рецептора амилина на его C-конце.

Агонист рецептора GLP-1 содержит полипептид «Z1».

Соединение, раскрываемое в данном документе, может включать агонист  
20 рецептора GLP-1, который представляет собой вариант полипептида GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может представлять собой производное варианта полипептида GLP-1(7-37).

Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 лизиновых остатка и не более 9  
25 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1 или 2 лизиновых остатка и не более 9 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1 лизиновый остаток и не более 9  
30 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1).

Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 лизиновых остатка и не более 8  
аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1  
35 или 2 лизиновых остатка и не более 8 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может



Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1 или 2 лизиновых остатка и не более 3 аминокислотных модификации относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1 лизиновый остаток и не более 3

5 аминокислотных модификации относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1).

Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 лизиновых остатка и не более 2 аминокислотных модификации относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1

10 или 2 лизиновых остатка и не более 2 аминокислотных модификации относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1 лизиновый остаток и не более 2 аминокислотных модификации относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1).

Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 цистеиновых остатка и не более 9 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1

15 или 2 цистеиновых остатка и не более 9 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека дикого типа (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1 цистеиновый остаток

20 и не более 9 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1).

Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 цистеиновых остатка и не более 8 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1

25 или 2 цистеиновых остатка и не более 8 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1 цистеиновый остаток и не более 8

30 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1).

Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 цистеиновых остатка и не более 7 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1

35 или 2 цистеиновых остатка и не более 7 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может



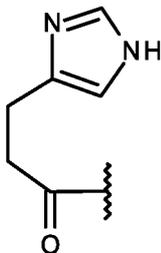
Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1 или 2 цистеиновых остатка и не более 2 аминокислотных модификации относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Агонист рецептора GLP-1 может содержать полипептид, предусматривающий 1 цистеиновый остаток и не более 2

5 аминокислотных модификации относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1).  
 Агонист рецептора GLP-1 может содержать фенилаланиновый остаток (Phe, F), триптофановый (Trp, W) или тирозиновый (Tyr, Y) остаток в положении 28 относительно аминокислотной последовательности и нумерации GLP-1(7-37) человека. Относительно SEQ ID NO: 1 нумерация сдвинута на -6, как показано в формуле II, SEQ ID NO: 238 и SEQ ID NO: 255. Следовательно, агонист рецептора GLP-1 может содержать фенилаланиновый остаток (Phe, F), триптофановый (Trp, W) или тирозиновый (Tyr, Y) остаток в положении 22 относительно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255. Агонист рецептора GLP-1 может не содержать изолейцин (Ile, I) в положении 22 относительно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

Агонист рецептора GLP-1 может содержать изолейциновый (Ile, I), лейциновый (Leu, L) или валиновый (Val, V) остаток в положении 29 относительно аминокислотной последовательности и нумерации GLP-1(7-37) человека. Относительно SEQ ID NO: 1 нумерация сдвинута на -6, как показано в формуле II, и SEQ ID NO: 238. Следовательно, агонист рецептора GLP-1 может содержать изолейциновый (Ile, I), лейциновый (Leu, L) или валиновый (Val, V) остаток в положении 23 относительно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

Агонист рецептора GLP-1 может содержать Imp (имидазопропионил или дезаминагистидин) формулы Chem. 1 в положении 7 относительно аминокислотной последовательности и нумерации GLP-1(7-37) человека. Относительно SEQ ID NO: 1 нумерация сдвинута на -6, как показано в формуле II, и SEQ ID NO: 238.

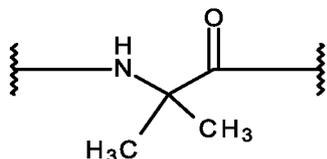
Chem. 1:



30 Агонист рецептора GLP-1 может содержать Aib (альфа (α)-аминоизобутирил, α-аминоизомасляную кислоту или α-метилаланин) формулы

Chem. 2 в положении 8 относительно аминокислотной последовательности и нумерации GLP-1(7-37) человека. Относительно SEQ ID NO: 1 нумерация сдвинута на -6, как показано в формуле II, и SEQ ID NO: 238.

Chem 2:



5

Агонист рецептора GLP-1 может содержать лизиновый (Lys, K) остаток в любом из положений 9, 10, 12, 16, 17, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30 или 31 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

10 Агонист рецептора GLP-1, раскрываемый в данном документе, может характеризоваться формулой II, показанной в перечне последовательностей (SEQ ID NO: 238) следующим образом:

Xaa1-Xaa2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Xaa9-Xaa10-Ser-Xaa12-Tyr-Leu-Glu-  
Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa25-Leu-Val-Xaa28-  
Xaa29-Xaa30-Xaa31,

15

где

Xaa1 представляет собой His (H) или Imp,

Xaa2 представляет собой Aib, Ala (A), Gly (G) или Trp (W),

Xaa9 представляет собой Cys (C), Asp (D) или Lys (K),

Xaa10 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Val (V),

20

Xaa12 представляет собой Cys (C), Lys (K), Arg (R) или Ser (S),

Xaa16 представляет собой Cys (C), Glu (E), Gly (G) или Lys (K),

Xaa17 представляет собой Cys (C), Gln (Q) или Lys (K),

Xaa19 представляет собой Ala (A) или Val (V),

Xaa20 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Arg (R),

25

Xaa21 представляет собой Cys (C), Glu (E) или Lys (K),

Xaa22 представляет собой Phe (F), Trp (W) или Tyr (Y),

Xaa23 представляет собой Ile (I), Leu (L) или Val (V),

Xaa24 представляет собой Ala (A), Cys (C), Glu (E) или Lys (K),

Xaa25 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Trp (W),

30

Xaa28 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Arg (R),

Xaa29 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Gly (G),

Xaa30 представляет собой Cys (C), Ala (A), Gly (G), Lys (K), Arg (R) или отсутствует,

Хаа31 представляет собой Ala (A), Cys (C), Lys (K), Gly (G), Gln (Q) или отсутствует.

5 Специалисты часто ссылаются на аминокислотные модификации агониста рецептора GLP-1 со ссылкой на стандартную номенклатуру GLP-1(7-37) человека дикого типа. В литературе первую аминокислоту в GLP-1(7-37) обозначают как номер 7, а последующие аминокислотные остатки нумеруют соответствующим образом, заканчивая глицином под номером 37.

10 Поэтому специалист может пронумеровать остатки в формуле II следующим образом: Хаа1 формулы II соответствует Хаа7 в GLP-1(7-37), и так далее:

Хаа7-Хаа8-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Хаа15-Хаа16-Ser-Хаа18-Tyr-Leu-Glu-  
Хаа22-Хаа23-Ala-Хаа25-Хаа26-Хаа27-Хаа28-Хаа29-Хаа30-Хаа31-Leu-Val-Хаа34-  
Хаа35-Хаа36-Хаа37,

где

15 Хаа7 представляет собой His (H) или Imp,  
Хаа8 представляет собой Aib, Ala (A), Gly (G), Trp (W),  
Хаа15 представляет собой Cys (C), Asp (D) или Lys (K),  
Хаа16 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Val (V),  
Хаа18 представляет собой Cys (C), Lys (K), Arg (R) или Ser (S),  
20 Хаа22 представляет собой Cys (C), Glu (E), Gly (G) или Lys (K),  
Хаа23 представляет собой Cys (C), Gln (Q) или Lys (K),  
Хаа25 представляет собой Ala (A) или Val (V),  
Хаа26 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Arg (R),  
Хаа27 представляет собой Cys (C), Glu (E) или Lys (K),  
25 Хаа28 представляет собой Phe (F), Trp (W) или Tyr (Y),  
Хаа29 представляет собой Ile (I), Leu (L) или Val (V),  
Хаа30 представляет собой Ala (A), Cys (C), Glu (E) или Leu (L),  
Хаа31 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Trp (W),  
Хаа34 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Arg (R),  
30 Хаа35 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Gly (G),  
Хаа36 представляет собой Cys (C), Ala (A), Gly (G), Lys (K), Arg (R) или отсутствует,  
Хаа37 представляет собой Ala (A), Cys (C), Lys (K), Gly (G), Gln (Q) или отсутствует.

35 Агонист рецептора GLP-1, раскрываемый в данном документе, может характеризоваться формулой II, показанной в перечне последовательностей (SEQ ID NO: 255) следующим образом:

Xaa1-Xaa2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Xaa9-Xaa10-Ser-Xaa12-Tyr-Leu-Glu-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa25-Leu-Val-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31,

где

- 5 Xaa1 представляет собой His (H) или Imp,  
 Xaa2 представляет собой Aib, Ala (A), Gly (G) или Trp (W),  
 Xaa9 представляет собой Asp (D) или Lys (K),  
 Xaa10 представляет собой Lys (K) или Val (V),  
 Xaa12 представляет собой Lys (K), Arg (R) или Ser (S),  
 10 Xaa16 представляет собой Glu (E), Gly (G) или Lys (K),  
 Xaa17 представляет собой Gln (Q) или Lys (K),  
 Xaa19 представляет собой Ala (A) или Val (V),  
 Xaa20 представляет собой Lys (K) или Arg (R),  
 Xaa21 представляет собой Glu (E) или Lys (K),  
 15 Xaa22 представляет собой Phe (F),  
 Xaa23 представляет собой Ile (I),  
 Xaa24 представляет собой Ala (A), Glu (E) или Lys (K),  
 Xaa25 представляет собой Lys (K) или Trp (W),  
 Xaa28 представляет собой Lys (K) или Arg (R),  
 20 Xaa29 представляет собой Lys (K) или Gly (G),  
 Xaa30 представляет собой Ala (A), Gly (G), Lys (K), Arg (R) или отсутствует,  
 Xaa31 представляет собой Ala (A), Lys (K), Gly (G), Gln (Q) или отсутствует.

Пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) может быть описан со ссылкой на последовательности в перечне последовательностей. Коагонист рецептора GLP-1, раскрываемый в данном документе, может содержать пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1), который выбран из любого одного из тех, которые показаны под SEQ ID NO 2-78.

Агонисты рецептора GLP-1, раскрываемые в данном документе, агонизируют, или активируют, рецептор GLP-1. Этот термин относится к способности связываться с рецептором GLP-1 и инициировать путь передачи сигнала, приводящий к инсулинотропному действию или другим физиологическим эффектам, которые известны из уровня техники. Агонисты рецептора GLP, раскрываемые в данном документе, могут быть протестированы в отношении активации рецептора GLP-1, как описано в примерах 2 (*in vitro*), 4 и 5 (*in vivo*).

35 Чем эффективнее соединение, тем ниже его значение EC<sub>50</sub>. Соединение считается высокоэффективным агонистом рецептора GLP-1, если его значение EC<sub>50</sub> ниже примерно 50 пМ. Считается, что соединение обладает средней

эффективностью, если его значение  $EC_{50}$  составляет 50-250 пМ. Считается, что соединение обладает слабой эффективностью, если его значение  $EC_{50}$  составляет 250-1000 пМ. Соединение считается неактивным, если его значение  $EC_{50}$  составляет выше 1000 пМ.

- 5           Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе (см. анализ 1) рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 300 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 200 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе
- 10 рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 150 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 100 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 90 пМ или меньше.
- 15 Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 80 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 70 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе
- 20 рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 60 пМ или меньше. Предпочтительно, агонист рецептора GLP-1 имеет  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 50 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 40 пМ или меньше.
- 25 Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 30 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 25 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе
- 30 рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 20 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 19 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 18 пМ или меньше.
- 35 Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 17 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе

- рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 16 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 15 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе
- 5 рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 14 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 13 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 12 пМ или меньше.
- 10 Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 11 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 10 пМ или меньше. Агонист рецептора GLP-1 может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе
- 15 рецептора GLP-1 человека, составляющую приблизительно 5 пМ или меньше.

Агонист рецептора GLP-1 может иметь эффективность, подобную таковой семаглутида.

#### Амилин

- Термин «амилин» в данном документе относится к полипептиду, имеющему ту же аминокислотную последовательность, что и эндогенный амилин, например амилин человека.
- 20

#### Рецептор амилина

- Агонист рецептора амилина может активировать или агонизировать рецептор кальцитонина (CTR) и/или рецепторы амилина (AMYR). Рецепторы амилина состоят из гетеродимеров двух компонентов: рецептора кальцитонина (CTR) и одного из трех белков, модифицирующих активность рецептора (RAMP1-3), в результате чего образуются три возможных комплекса AMYR1-3. Если в данном документе не указано иное, то «рецептор амилина» по меньшей мере относится к рецептору амилина 3 (AMYR3). Тем не менее, можно ожидать
- 25
- 30 некоторой перекрестной реактивности.

#### Агонисты рецептора амилина

- Соединения, раскрываемые в данном документе, содержат агонист рецептора амилина. «Агонист рецептора амилина» может быть определен как химическое соединение, которое способно связываться с рецептором амилина и активировать его. В контексте настоящего изобретения «агонист рецептора амилина» способен связываться по меньшей мере с комплексом AMYR3 и
- 35

активировать его. Агонист рецептора амилина также может быть способен агонизировать рецептор кальцитонина и AMYR1-2.

5 Примерами эндогенных агонистов рецептора амилина являются амилин человека и кальцитонин человека. Примерами экзогенных агонистов рецептора амилина являются прамлинтид и кагрилинтид (раскрытые в WO 2012/168432).

Агонист рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, содержит пептид «Z3». Агонист рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, содержит С-концевой амид, который необходим для биоактивности.

10 Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 лизиновых остатка и не более 7 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 или 2 лизиновых остатка и не более 7 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1  
15 лизиновый остаток и не более 7 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79.

Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 лизиновых остатка и не более 6 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора  
20 амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 или 2 лизиновых остатка и не более 6 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 лизиновый остаток и не более 6 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79.

25 Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 лизиновых остатка и не более 5 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 или 2 лизиновых остатка и не более 5 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79.  
30 Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 лизиновый остаток и не более 5 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79.

Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 лизиновых остатка и не более 4  
35 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 или 2 лизиновых остатка и не более 4 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79.

Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 лизиновый остаток и не более 4 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79.

5 Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 лизиновых остатка и не более 3 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 или 2 лизиновых остатка и не более 3 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1  
10 лизиновый остаток и не более 3 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79.

Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 лизиновых остатка и не более 2 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора  
15 амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 или 2 лизиновых остатка и не более 2 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 лизиновый остаток и не более 2 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79.

20 Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 лизиновых остатка и 1 аминокислотную модификацию относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 или 2 лизиновых остатка и 1 аминокислотную модификацию относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора  
25 амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 лизиновый остаток и 1 модификацию относительно SEQ ID NO: 79.

Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 цистеиновых остатка и не более 7 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора  
30 амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 или 2 цистеиновых остатка и не более 7 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 цистеиновый остаток и не более 7 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79.

35 Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 цистеиновых остатка и не более 6 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора



Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 0, 1, 2 или 3 цистеиновых остатка и 1 аминокислотную модификация относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 или 2 цистеиновых остатка и 1 аминокислотную модификацию относительно SEQ ID NO: 79. Агонист рецептора амилина может содержать полипептид, предусматривающий 1 цистеиновый остаток и 1 модификацию относительно SEQ ID NO: 79.

Агонист рецептора амилина может не содержать пролин в положении 12 относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

Агонист рецептора амилина может содержать лизиновый (Lys, K) остаток в любом из положений 1, 2, 3, 7, 14, 18, 20, 23 или 29 относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может содержать агонист рецептора амилина формулы III (SEQ ID NO: 240),

Хаа1-Хаа2-Хаа3-Leu-Ser-Thr-Хаа7-Ala-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Хаа14-Glu-Leu-His-Хаа18-Leu-Хаа20-Thr-Leu-Хаа23-Arg-Thr-Glu-Thr-Gly-Хаа29-Gly-Ser-Хаа32,

где

Хаа1 представляет собой Ala (A), Cys (C), Lys (K) или отсутствует,

Хаа2 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Ser (S),

Хаа3 представляет собой Cys (C), Glu (E), Lys (K) или Arg (R),

Хаа7 представляет собой Ala (A), Cys (C), Glu (E) или Lys (K),

Хаа14 представляет собой Ala (A), Cys (C) или Lys (K),

Хаа18 представляет собой Cys (C), Glu (E), Lys (K) или Gln (Q),

Хаа20 представляет собой Ala (A), Cys (C) или Lys (K),

Хаа23 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Pro (P),

Хаа29 представляет собой Cys (C), Ser (S) или Lys (K), и

Хаа32 представляет собой Pro (P) или Tyr (Y).

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может содержать агонист рецептора амилина формулы III,

Хаа1-Хаа2-Хаа3-Leu-Ser Thr-Хаа7-Ala-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Хаа14-Glu-Leu-His-Хаа18-Leu-Хаа20-Thr-Leu-Хаа23-Arg-Thr-Glu-Thr-Gly-Хаа29-Gly-Ser-Хаа32,

где

Хаа1 представляет собой Ala (A), Lys (K) или отсутствует,

Хаа2 представляет собой Lys (K) или Ser (S),

Хаа3 представляет собой Glu (E), Lys (K) или Arg (R),

Хаа7 представляет собой Ala (A), Glu (E) или Lys (K),

Хаа14 представляет собой Ala (A) или Lys (K),  
Хаа18 представляет собой Glu (E), Lys (K) или Gln (Q),  
Хаа20 представляет собой Ala (A) или Lys (K),  
Хаа23 представляет собой Lys (K) или Pro (P),  
5 Хаа29 представляет собой Ser (S) или Lys (K), и  
Хаа32 представляет собой Pro (P) или Tyr (Y).

Агонист рецептора амилина может содержать полипептид (Z3),  
представленный под любым из SEQ ID NO: 79-88. Следовательно,  
полипептидный остов агониста рецептора амилина, описываемого в данном  
10 документе (Z3), может быть описан со ссылкой на последовательности в перечне  
последовательностей.

Агонисты рецептора амилина, раскрываемые в данном документе,  
агонизируют, или активируют, рецептор амилина. Агонисты амилина,  
раскрываемые в данном документе, могут быть протестированы в отношении  
15 активности амилина, как описано в примерах 2 (*in vitro*), 4 и 5 (*in vivo*).

Чем эффективнее соединение, тем ниже его значение  $EC_{50}$ . Соединение  
считается высокоэффективным агонистом рецептора амилина, если его значение  
 $EC_{50}$  ниже 50 пМ. Считается, что соединение обладает средней эффективностью,  
если его значение  $EC_{50}$  составляет 50-250 пМ. Считается, что соединение  
20 обладает слабой эффективностью, если его значение  $EC_{50}$  составляет 250-1000  
пМ. Соединение считается слабым, если его значение  $EC_{50}$  составляет выше  
1000 пМ.

Агонист рецептора амилина может иметь  $EC_{50}$  в функциональном анализе  
(см. анализ 2) рецептора амилина человека, составляющую приблизительно 300  
25 пМ или меньше. Агонист рецептора амилина может иметь  $EC_{50}$  в функциональном  
анализе рецептора амилина человека, составляющую приблизительно 250 пМ  
или меньше. Агонист рецептора амилина может иметь  $EC_{50}$  в функциональном  
анализе рецептора амилина человека, составляющую приблизительно 200 пМ  
или меньше. Агонист рецептора амилина может иметь  $EC_{50}$  в функциональном  
30 анализе рецептора амилина человека, составляющую приблизительно 150 пМ  
или меньше. Агонист рецептора амилина может иметь  $EC_{50}$  в функциональном  
анализе рецептора амилина человека, составляющую приблизительно 100 пМ  
или меньше. Агонист рецептора амилина может иметь  $EC_{50}$  в функциональном  
анализе рецептора амилина человека, составляющую приблизительно 90 пМ или  
35 меньше. Агонист рецептора амилина может иметь  $EC_{50}$  в функциональном  
анализе рецептора амилина человека, составляющую приблизительно 80 пМ или  
меньше. Агонист рецептора амилина может иметь  $EC_{50}$  в функциональном



Агонист рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может обладать эффективностью, подобной таковой кагрилинтида, прамлинтида или агониста 1806 рецептора амилина.

Пептидные линкеры

5 Полипептидный остов R1 коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может содержать необязательный пептидный линкер Z2, который может быть представлен формулой IV (SEQ ID NO: 239),

10 Хаа1-Хаа2-Хаа3-Хаа4-Хаа5-Хаа6-Хаа7-Хаа8-Хаа9-Хаа10-Хаа11-Хаа12-  
Хаа13-Хаа14-Хаа15-Хаа16-Хаа17-Хаа18-Хаа19-Хаа20-Хаа21-Хаа22-Хаа23-Хаа24-  
Хаа25-Хаа26-Хаа27-Хаа28-Хаа29-Хаа30

где Хаа1-30 отсутствует или независимо выбраны из любых 7 встречающихся в природе или канонических аминокислотных остатков.

15 Следовательно, необязательный пептидный линкер может содержать 1-30 канонических аминокислотных остатков. Необязательный пептидный линкер может содержать 1-25 канонических аминокислотных остатков. Необязательный пептидный линкер может содержать 1-20 канонических аминокислотных остатков, например 1-15, 1-10 или 1-5 канонических аминокислотных остатков.

20 В контексте необязательного пептидного линкера Хаа может быть выбран из любого неароматического аминокислотного остатка. Хаа может представлять собой заряженную аминокислоту. Хаа может представлять собой полярную аминокислоту. Хаа может представлять собой гидрофобную аминокислоту.

25 Хаа может быть выбран из группы, состоящей из аланина (Ala, A), цистеина (Cys, C), глутаминовой кислоты (E), глицина (G), изолейцина (Ile, I), лизина (Lys, K), глутамин (Q), серина (S) и/или пролина (Pro, P).

Хаа может быть выбран из группы, состоящей из аланина (A), глутаминовой кислоты (E), глицина (G), изолейцина (I), лизина (K), глутамин (Q), серина (S) и/или пролина (P).

30 Необязательный пептидный линкер (Z2) может быть любым из пептидных линкеров, представленных под SEQ ID NO 89-116. Необязательный пептидный линкер (Z2) может быть любым из пептидных линкеров, перечисленных в таблице 1. Необязательный пептидный линкер может представлять собой GGGGE.

Таблица 1. Необязательные пептидные линкеры (Z2)

SEQ ID	Пептидный линкер	SEQ ID	Пептидный линкер
-	E	100	EGQEPGG

-	GE	101	QEPGQAPE
-	GG	102	QAPGQEPE
-	EA	103	QEPKGQAP
-	EGE	104	GGGGGGGK
-	GGE	105	GGGSGGGE
-	GKE	106	GQEPGQEPE
89	EGGE	107	KQEPGQEPE
90	GGGE	108	GQEKGQEPE
91	GGGG	109	QEPGQAPKE
92	KGGG	110	QEPKGQAPE
93	EAEAE	111	GGGGGGGGE
94	GGGGE	112	GQEPGQEPKE
95	EGEGEE	113	KGQEPGQAPE
96	EGGGGG	114	EGGGGGGGGGE
97	KGGGGE	115	GGGGGGGGGGGGE
98	EGEGEKE	116	GGGGGGGGGGGGGGGGE
99	EGGGGGE		

### Полипептид

Используемый в данном документе термин «полипептид» или «пептид» относится к соединению, состоящему из ряда аминокислотных остатков, соединенных между собой амидными (или пептидными) связями.

Полипептидный остов коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина (R1), раскрываемого в данном документе, как правило, содержит 60-85 аминокислотных остатков, связанных вместе пептидными связями. R1 содержит пептид Z1-Z2-Z3, который представляет собой агонист рецептора GLP-1 (Z1), необязательный пептидный линкер (Z2) и пептид, представляющий собой агонист рецептора амилина (Z3).

### Аминокислоты

Аминокислоты представляют собой молекулы, содержащие аминогруппу и группу карбоновой кислоты и необязательно одну или более дополнительных групп, часто называемых боковой цепью.

Термин «аминокислота» включает канонические аминокислоты (которые кодируются генетически) и неприродные аминокислоты.

Неограничивающими примерами неприродных аминокислот являются Aib ( $\alpha$ -аминоизомасляная кислота), дезаминогистидин (альтернативное название 3-

(имидазол-4-ил)пропионовая кислота, сокращенный Imp (имидазопропионил) и D-изомеры канонических аминокислот.

5 Все аминокислотные остатки в полипептиде, для которых в данном документе не указан оптический изомер, следует понимать как означающие L-изомер, если не указано иное.

10 Пептид, представляющий собой агонист рецептора GLP-1 (Z1), раскрываемый в данном документе, может иметь не более 9 аминокислотных модификаций относительно GLP-1 человека (SEQ ID NO: 1). Пептид, представляющий собой агонист рецептора амилина (Z3), раскрываемый в данном документе, может иметь не более 7 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79. В данном документе «аминокислотная модификация» относится к замене, добавлению или делеции аминокислоты в данном положении в эталонной последовательности.

Пролонгирующий фрагмент

15 Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может дополнительно содержать один, два или три «пролонгирующих фрагмента». Пролонгирующий фрагмент может быть представлен общей формулой «R2-R3», в которой R2 представляет собой необязательный линкер, и R3 представляет собой пролонгатор. Каждый пролонгирующий фрагмент  
20 присоединен к лизиновому или цистеиновому остатку в полипептидном остове (R1) соединения.

Пролонгирующий фрагмент может состоять из одного пролонгатора.

Пролонгирующий фрагмент может содержать один линкер и один пролонгатор.

25 Пролонгирующий фрагмент может содержать один линкер и два пролонгатора.

Если линкер (R2) присутствует, то пролонгирующий фрагмент присоединен к полипептидному остову (R1) посредством R2. Если линкер (R2) отсутствует, то R3 присоединен к полипептидному остову.

30 Пролонгирующий фрагмент (R2-R3) может присоединяться к лизиновому остатку в части, представляющей собой агонист рецептора GLP-1, полипептидного остова («Z1» в Z1-Z2-Z3). Пролонгирующий фрагмент может присоединяться к лизиновому остатку в необязательной части, представляющей собой пептидный линкер, полипептидного остова («Z2» в Z1-Z2-Z3).

35 Пролонгирующий фрагмент может присоединяться к лизиновому остатку в части, представляющей собой агонист рецептора амилина, полипептидного остова («Z3» в Z1-Z2-Z3). Если пролонгирующий фрагмент присоединяется к лизиновому

остатку посредством амидной связи, то коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина считается «ацилированным».

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может содержать один лизиновый остаток, к которому присоединен  
5 один пролонгирующий фрагмент.

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может содержать два лизиновых остатка и два пролонгирующих фрагмента. Соединение, раскрываемое в данном документе, может содержать два лизиновых остатка и два идентичных пролонгирующих фрагмента.

10 Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может содержать три лизиновых остатка и три пролонгирующих фрагмента. Соединение, раскрываемое в данном документе, может содержать три лизиновых остатка и три идентичных пролонгирующих фрагмента.

Пролонгирующий фрагмент может присоединяться к цистеиновому остатку  
15 в части, представляющей собой агонист рецептора GLP-1, полипептидного остова («Z1» в Z1-Z2-Z3). Пролонгирующий фрагмент может присоединяться к цистеиновому остатку в необязательной части, представляющей собой пептидный линкер, полипептидного остова («Z2» в Z1-Z2-Z3). Пролонгирующий фрагмент может присоединяться к цистеиновому остатку в части,  
20 представляющей собой агонист рецептора амилина, полипептидного остова («Z3» в Z1-Z2-Z3). Если пролонгирующий фрагмент присоединяется к цистеиновому остатку посредством тиоэфирной связи, то коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина считается «алкилированным».

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном  
25 документе, может содержать один цистеиновый остаток, к которому присоединен один пролонгирующий фрагмент.

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может содержать два цистеиновых остатка и два пролонгирующих фрагмента. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в  
30 данном документе, может содержать два цистеиновых остатка и два идентичных пролонгирующих фрагмента.

Соединение, раскрываемое в данном документе, может содержать три цистеиновых остатка и три пролонгирующих фрагмента. Соединение, раскрываемое в данном документе, может содержать три цистеиновых остатка и  
35 три идентичных пролонгирующих фрагмента.

Если коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина содержит два или три пролонгирующих фрагмента, то пролонгирующие фрагменты являются сходными,

предпочтительно практически идентичными или наиболее предпочтительно идентичными.

В контексте химических фрагментов, таких как пролонгирующие фрагменты, раскрываемые в данном документе, сходство и/или идентичность  
5 могут быть определены с помощью любой подходящей компьютерной программы и/или алгоритма, известных из уровня техники.

Специалист может называть соединения, содержащие пролонгирующий фрагмент, «производными». Например, «производное амилина» следует  
10 понимать как агонист рецептора амилина, содержащий пролонгирующий фрагмент.

В данном документе термин «пролонгирующий фрагмент» относится к увеличивающему период полужизни синтетическому фрагменту, содержащему «пролонгатор» (R3) и необязательный «линкер боковой цепи» или «линкер» (R2). R2 может обеспечивать присоединение R3 к боковой цепи лизинового или  
15 цистеинового остатка в R1, полипептидному остову коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина.

Пролонгирующий фрагмент может быть способен нековалентно связываться с альбумином, тем самым способствуя циркуляции коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина в кровотоке и продлевая его период  
20 полужизни. Таким образом, специалист может называть пролонгирующий фрагмент «связывающим альбумин фрагментом».

Пролонгатор (R3) может содержать ацильную группу. Ацильная группа может быть разветвленной или неразветвленной. Ацильная группа может быть насыщенной или ненасыщенной. Пролонгатор (R3) может содержать жирную  
25 ацильную группу. Ацильная группа может быть разветвленной или неразветвленной. Ацильная группа может быть насыщенной или ненасыщенной.

Пролонгатор (R3) может содержать дистальную группу карбоновой кислоты.

Пролонгатор (R3) может содержать группу жирной кислоты.

30 Пролонгатор («R3») может содержать группу жирной кислоты и амидную группу.

Пролонгатор (R3) может содержать дистальную группу карбоновой кислоты и амидную группу.

Пролонгатор (R3) может содержать алкильную группу.

35 Пролонгатор (R3) может содержать арильную группу.

Пролонгатор (R3) может содержать тетразольную группу.

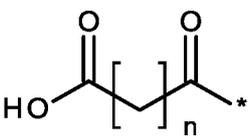
Пролонгатор (R3) может содержать группу сульфоновой кислоты.

Пролонгатор (R3) может содержать феноксигруппу.

Пролонгатор (R3) может содержать группу бензойной кислоты.

Пролонгатор (R3) может содержать группу определяемую как:

Chem. 3:  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-^*$ , где  $n$  представляет собой целое число в диапазоне 8—30, которое также может обозначать двухосновную  $\text{C}(n+2)$ -кислоту, или как

Chem. 3b:  , где  $n$  представляет собой целое число в диапазоне 8—30.

Пролонгатор (R3) может содержать 8-30 атомов углерода. Пролонгатор может содержать 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 атомов углерода.

Пролонгатор (R3) может содержать 6—30 последовательных групп  $-\text{CH}_2-$ . Пролонгатор (R3) может содержать углеродную цепь, содержащую по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 последовательных групп  $-\text{CH}_2-$ .

Пролонгатор (R3) может содержать 12—26 атомов углерода. «Пролонгатор» или «боковая цепь» может содержать 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 атомов углерода.

Пролонгатор (R3) может содержать 10—26 последовательных групп  $-\text{CH}_2-$ . Пролонгатор (R3) может содержать углеродную цепь, содержащую 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 последовательных групп  $-\text{CH}_2-$ .

Пролонгатор (R3) может содержать 16—22 атома углерода. Соединение может содержать один пролонгирующий фрагмент, который содержит боковую цепь, содержащую 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 атома углерода.

Пролонгатор (R3) может содержать 14—20 последовательных групп  $-\text{CH}_2-$ . Пролонгатор (R3) может содержать углеродную цепь, содержащую 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 последовательных групп  $-\text{CH}_2-$ .

Пролонгатор (R3) может содержать 16—22 последовательных атома углерода и 14—20 последовательных групп  $-\text{CH}_2-$ .

Пролонгатор (R3) может содержать 16 последовательных атомов углерода и 14 последовательных групп  $-\text{CH}_2-$ .

Пролонгатор (R3) может содержать 18 последовательных атомов углерода и 16 последовательных групп  $-\text{CH}_2-$ .

Пролонгатор (R3) может содержать 20 последовательных атомов углерода

и 18 последовательных групп  $-\text{CH}_2-$ .

Пролонгатор (R3) может содержать 22 последовательных атома углерода и 20 последовательных групп  $-\text{CH}_2-$ .

5 Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина может содержать два пролонгирующих фрагмента, каждый из которых содержит 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина может содержать два пролонгирующих фрагмента, где каждый пролонгатор (R3) содержит 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 последовательных групп  $-\text{CH}_2-$ .

10 Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина может содержать две двухосновные C14кислоты, две двухосновные C16кислоты или две двухосновные C18кислоты.

15 Коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина может содержать три пролонгирующих фрагмента, каждый из которых содержит пролонгатор, содержащий 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина может содержать три пролонгирующих фрагмента, где пролонгатор (R3) содержит 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 последовательных группы  $-\text{CH}_2-$ .

20 Пролонгирующий фрагмент (R2-R3) может быть ковалентно присоединен к лизиновому остатку в полипептидном остове (R1). Пролонгирующий фрагмент может быть присоединен посредством амидной связи, образованной между группой карбоновой кислоты в пролонгирующем фрагменте и эpsilon-аминогруппой лизинового остатка.

25 Пролонгирующий фрагмент (R2-R3) может быть ковалентно присоединен к цистеиновому остатку в полипептидном остове (R1). Пролонгирующий фрагмент может быть присоединен посредством тиоэфирной связи, образованной между пролонгирующим фрагментом и атомом серы цистеинового остатка в полипептиде.

30 Как упомянуто выше, соединение, раскрываемое в данном документе может содержать один, два или три лизиновых или цистеиновых остатка и, следовательно, один, два или три пролонгирующих фрагмента (R2-R3), где каждый пролонгирующий фрагмент присоединен к боковой цепи одного лизинового или цистеинового остатка.

35 Пролонгирующий фрагмент может быть присоединен к полипептидному остову, описываемому в данном документе (R1), с помощью лизинового (K) остатка в любом из положений 9, 10, 12, 16, 17, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30 или 31 части, представляющей собой агонист рецептора GLP-1, полипептидного остова (Z1) относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

Пролонгирующий фрагмент может быть присоединен к полипептидному остову (R1) с помощью лизинового (K) остатка в необязательном линкере (Z2).

Пролонгирующий фрагмент может быть присоединен к полипептидному остову (R1) с помощью лизинового (K) остатка в любом из положений 1, 2, 3, 7, 10, 14, 18, 20, 23 или 29 части, представляющей собой агонист рецептора амилина, полипептидного остова (Z3) относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

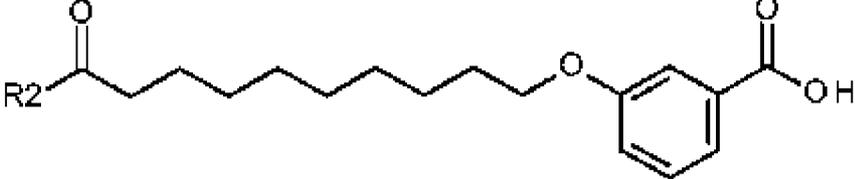
Пролонгирующий фрагмент может быть присоединен к полипептидному остову (R1) с помощью цистеинового (C) остатка в любом из положений 9, 10, 12, 16, 17, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30 или 31 части, представляющей собой агонист рецептора GLP-1, полипептидного остова (Z1) относительно SEQ ID NO: 238.

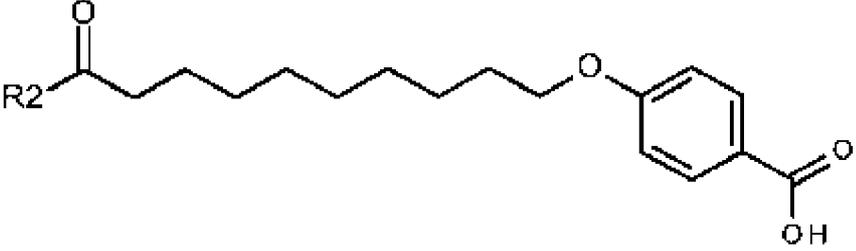
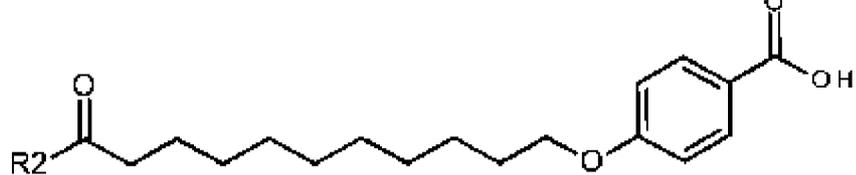
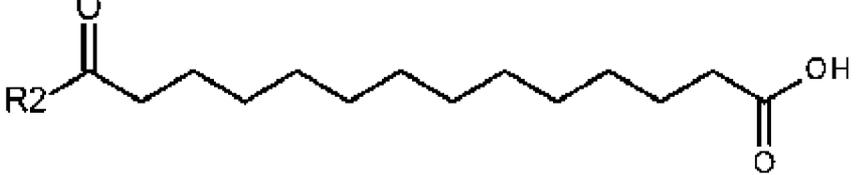
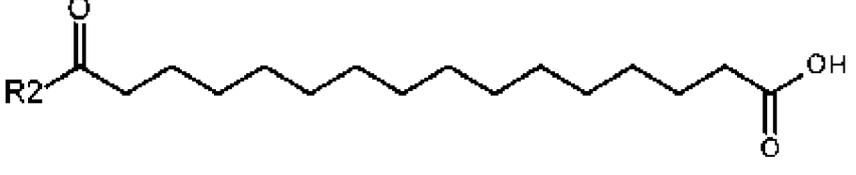
Пролонгирующий фрагмент может быть присоединен к полипептидному остову (R1) с помощью цистеинового (C) остатка в части, представляющей собой необязательный линкер, полипептидного остова (Z2).

Пролонгирующий фрагмент может быть присоединен к полипептиду, описываемому в данном документе, с помощью цистеинового (C) остатка в части, представляющей собой агонист рецептора амилина, полипептидного остова (Z3). Цистеиновый остаток может находиться в любом из положений 1, 2, 3, 7, 10, 14, 18, 20, 23 или 29 относительно SEQ ID NO: 240.

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может содержать пролонгатор (R3), который выбран из любого из показанных в таблице 2. В таблице 2 R2 представляет необязательный линкер, который обеспечивает присоединение показанного пролонгатора (R3) к полипептидному остову (R1). R1 не показан в таблице.

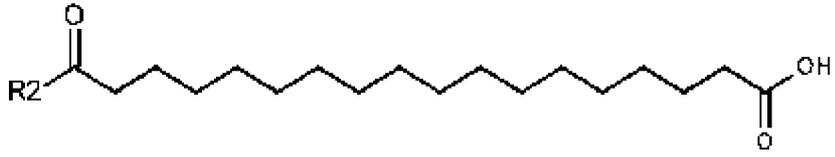
Таблица 2. Пролонгаторы (R3)

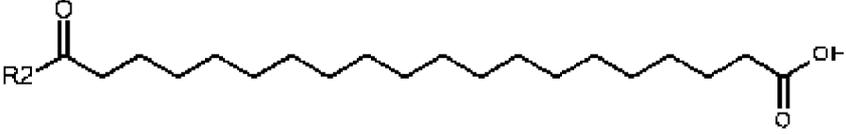
Количество пролонгаторов	Структура	В соединениях
1	 <p>3-(9-карбоксононилокси)бензойная кислота</p>	0235 (2x)

2	 <p>4-(9-карбоксононилокси)бензойная кислота</p>	0096 (2x), 0097 (2x), 0098 (2x), 0099 (2x), 0100 (2x), 0101 (2x), 0231 (2x), 0232 (2x), 0233 (2x), 0234 (2x),
3	 <p>4-(10-карбокситецилокси)бензойная кислота</p>	0255 (2x)
4	 <p>двухосновная C14-кислота</p>	0039 (2x), 0484 (2x), 0635 (3x)
5		0560, 0564 (2x), 0630 (2x),

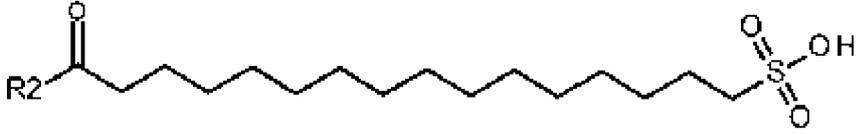
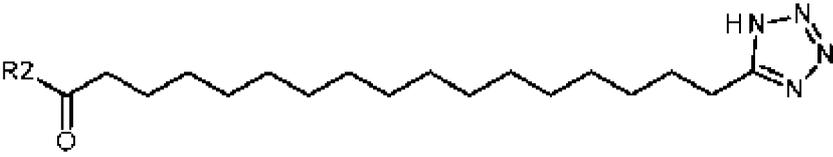
	двухосновная C16-кислота	0631 (2x), 0634 (2x), 0072 (2x), 0073 (2x), 0074 (2x), 0075 (2x), 0076 (2x), 0077 (2x), 0086 (2x), 0087 (2x), 0105 (2x), 0259 (2x), 0260 (2x), 0261 (2x), 0280 (2x), 0281 (2x), 0284 (2x), 0285 (2x),
--	--------------------------	--

		0292 (2x), 0294 (2x), 0295 (2x), 0296 (2x), 0297 (2x), 0299 (2x), 0396 (2x), 0397 (2x), 0411 (2x), 0475 (2x), 0482 (2x), 0483 (2x), 0509 (2x), 0516 (2x), 0528 (2x), 0575 (2x), 0576 (2x), 0577 (2x),
--	--	--

		0578 (2x), 0629 (2x)
6	 <p>двухосновная C18-кислота</p>	0658, 0656, 0007, 0009, 0010, 0019, 0026, 0040, 0042, 0051, 0052, 0083, 0084, 0085, 0092, 0093, 0111, 0114, 0115, 0132, 0144, 0151, 0156, 0191, 0271, 0273, 0472, 0637, 0639, 0640, 0648, 0044,

		0045, 0159, 0661, 0662, 0660, 0131 (2x), 0160 (2x), 0056 (2x), 0057 (2x), 0071 (2x), 0089 (2x), 0090 (2x), 0106 (2x), 0109 (2x), 0116 (2x), 0127 (2x), 0128 (2x), 0129 (2x), 0110 (2x)
7		0636, 0632, 0633,

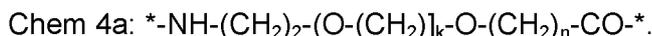
	двухосновная C20-кислота	0141, 0142, 0659, 0657, 0094, 0157, 0202, 0473, 0474, 0502, 0529, 0562, 0565, 0580, 0581, 0638, 0552, 0663, 0035, 0095, 0120, 0254, 0263, 0264, 0265, 0266, 0267, 0268, 0269, 0270, 0272, 0414, 0415, 0416, 0417, 0431,
--	--------------------------	--

		0440, 0503, 0504, 0511, 0512, 0518, 0539, 0561, 0433, 0434, 0435, 0436, 0437, 0438, 0439, 0506, 0179, 0180
8	 <p>C16-сульфоновая кислота</p>	0654
9	 <p>C17-тетразол</p>	0102, 0103, 0124, 0125, 0145, 0146, 0147, 0655

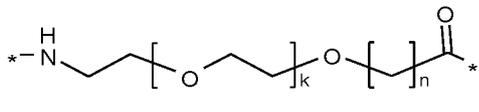
Как упомянуто выше, пролонгирующий фрагмент («R2-R3») может содержать необязательный линкер боковой цепи «R2».

5 Необязательный линкер боковой цепи (R2) может содержать Ado, Aeer или Aeeer, сульфонамид, Trx, ε-Lys, Ahx, Glu, γGlu, Gly, Ser, Ala, Thr и/или связь.

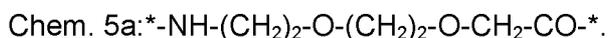
Необязательный линкер боковой цепи может содержать по меньшей мере фрагмент, который может быть представлен следующей химической формулой:



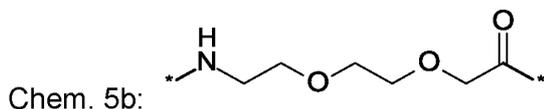
Chem. 4b:



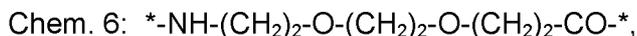
где k представляет собой целое число в диапазоне 1—5, и n представляет собой целое число в диапазоне 1—5. Если k=1 и n=1, то элемент, представляющий собой линкер, может быть обозначен Ado или 8-амино-3,6-диоксаоктаноил, который может быть представлен следующей химической формулой:



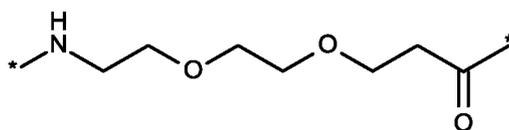
или



Если k=1 и n=2, то элемент, представляющий собой линкер, может быть обозначен Aeер, который может быть представлен следующей химической формулой:



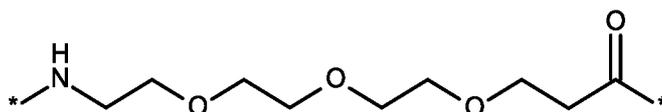
или



Если k=2 и n=2, то элемент, представляющий собой линкер, может быть обозначен Aeеер, который может быть представлен следующей химической формулой:

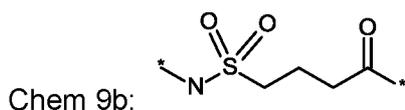


или



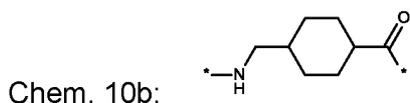
Необязательный линкер боковой цепи может содержать фрагмент сульфонамид-С4. Группа сульфонамид-С4 представляет собой сульфонамидную группу, присоединенную к 4-бутаноильной группе и имеющую следующую химическую формулу:

Chem 9a:  $^*\text{NH-S(O)}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}^*$



Необязательный линкер боковой цепи может содержать Trx. Trx также называется транексаминовой кислотой, транс-4-(аминометил)циклогексанкарбоновой кислотой, и имеет следующую химическую формулу:

Chem. 10a:  $^*\text{-NH-CH}_2\text{-(C}_6\text{H}_{10}\text{)-CO-}^*$  или

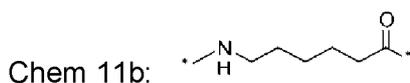


10 Необязательный линкер боковой цепи может содержать включать эпсилон-лизин ( $\epsilon$ -Lys).

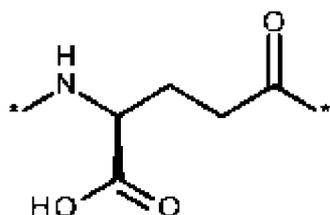
Необязательный линкер боковой цепи может содержать лизин (Lys).

Необязательный линкер боковой цепи может содержать Ahx. Ahx также называется аминапроновой кислотой, 6-аминогексановой кислотой, и определяется

15 Chem 11a:  $^*\text{-NH-(CH}_2\text{)}_5\text{-CO-}^*$  или



Необязательный линкер боковой цепи может содержать дирадикал Glu, такой как Chem. 12:



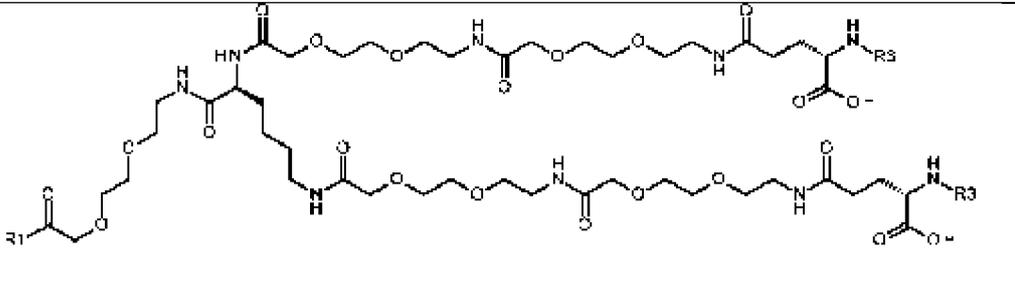
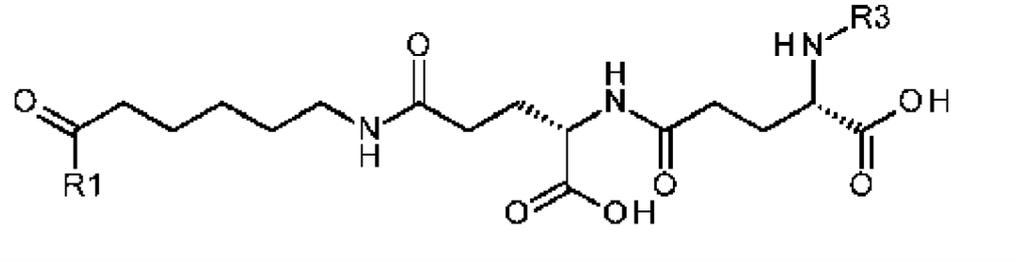
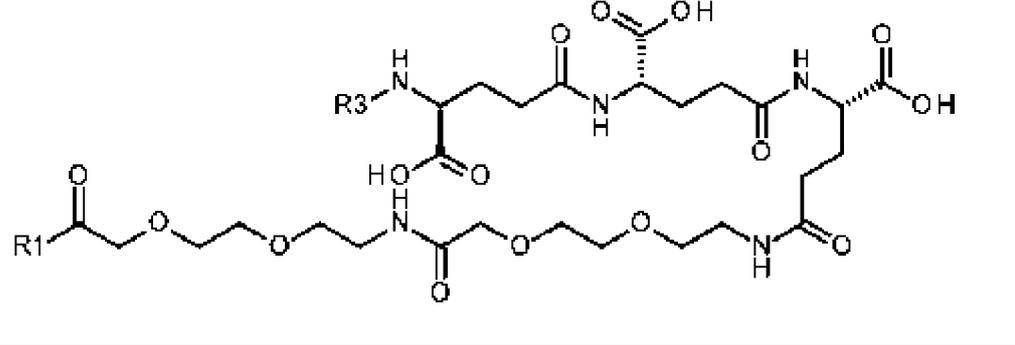
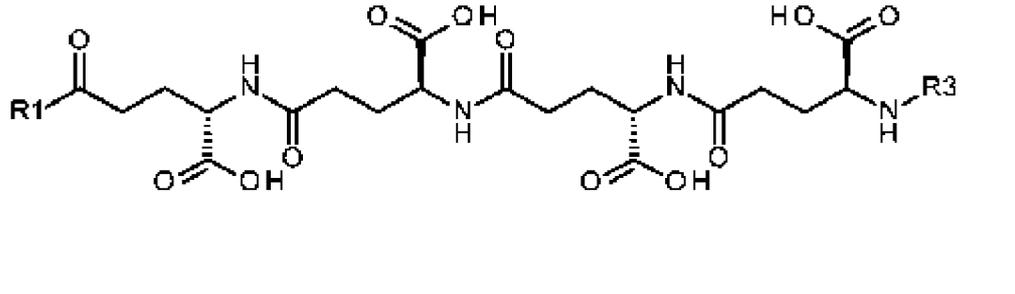
20 где бирадикал Glu может быть включен  $p$  раз, где  $p$  представляет собой целое число в диапазоне 1—3.

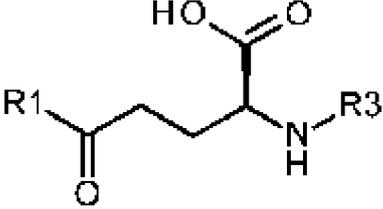
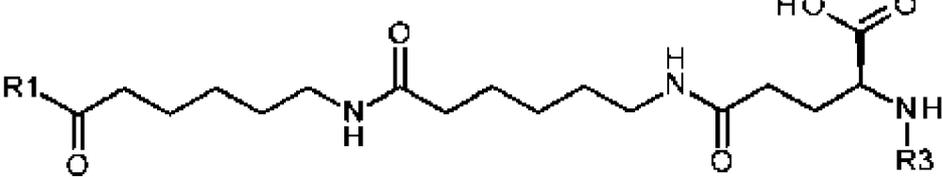
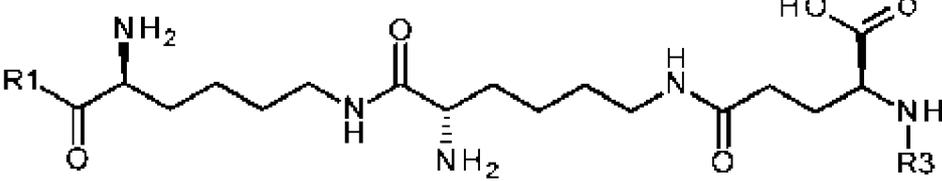
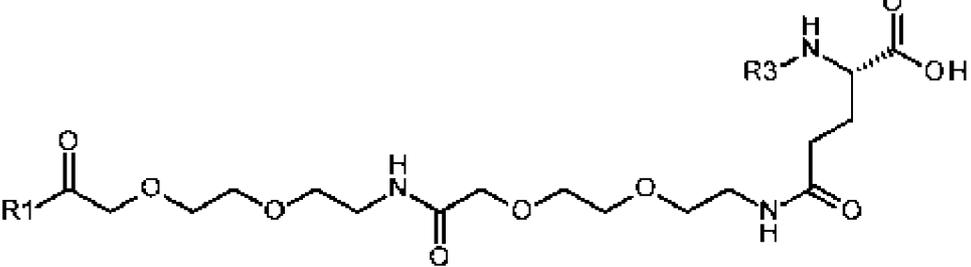
Chem. 12 также может называться гамма-Glu или кратко  $\gamma$ Glu ввиду того, что именно гамма-карбоксигруппа аминокислоты глутаминовая кислота используется в данном случае для соединения с другим элементом, представляющим собой линкер, или с эпсилон-аминогруппой лизина. Как 25 поясняется выше, другим элементом, представляющим обй линкер, может быть, например, другой остаток Glu или молекула Ado. Аминогруппа Glu, в свою очередь, образует амидную связь с карбоксигруппой пролонгирующего

фрагмента, или с карбоксигруппой, например, молекулы Ado, если она присутствует, или с гамма-карбоксигруппой, например, другого Glu, если он присутствует.

- 5 Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может содержать линкер боковой цепи (R2), который выбран из любого из показанных в таблице 3. В таблице 3 «R1» представляет полипептидный остов (Z1-Z2-Z3), R2 (показанный) представляет линкер боковой цепи, и «R3» представляет пролонгатор.)

Таблица 3. Необязательные линкеры («R2»)

Количество линкеров	Структура	В соединениях
1		0564
2		0630 (2x)
3		0636
4		0621 (2x), 0632, 0633, 0634 (2x)

5		0141, 0142, 0131 (2x), 0160 (2x)
6		658, 659
7		656, 657
8		0560, 0007, 0009, 0010, 0019, 0026, 0040, 0042, 0051, 0052, 0083, 0084, 0085, 0092, 0093, 0111, 0114, 0115, 0132, 0144, 0151,

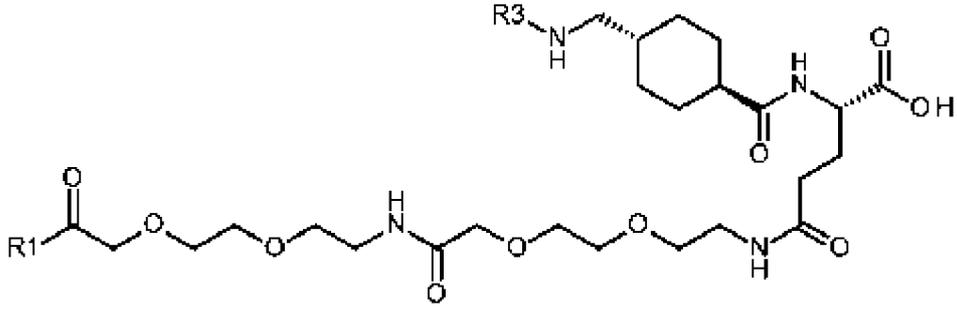
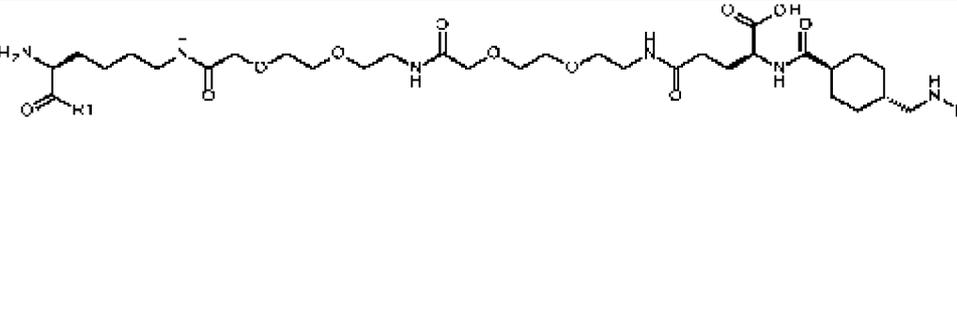
		0156, 0191, 0271, 0273, 0472, 0637, 0639, 0640, 0648, 0094, 0457, 0202, 0473, 0474, 0502, 0529, 0562, 0565, 0580, 0581, 0638, 0654, 0655, 0635 (3x), 0235 (2x), 0096 (2x), 0097 (2x), 0098 (2x), 0099 (2x), 0100
--	--	---

	(2x), 0101 (2x), 0231 (2x), 0232 (2x), 0233 (2x), 0234 (2x), 0255 (2x), 0039 (2x), 0484 (2x), 0072 (2x), 0073 (2x), 0074 (2x), 0075 (2x), 0076 (2x), 0077 (2x), 0086 (2x), 0087 (2x), 0105 (2x), 0259
--	--

	(2x), 0260 (2x), 0261 (2x), 0280 (2x), 0281 (2x), 0284 (2x), 0285 (2x), 0292 (2x), 0294 (2x), 0295 (2x), 0296 (2x), 0297 (2x), 0299 (2x), 0396 (2x), 0397 (2x), 0411 (2x), 0475 (2x), 0482 (2x), 0483
--	--

	(2x), 0509 (2x), 0516 (2x), 0528 (2x), 0575 (2x), 0576 (2x), 0577 (2x), 0578 (2x), 0629 (2x), 0056 (2x), 0057 (2x), 0071 (2x), 0089 (2x), 0090 (2x), 0106 (2x), 0109 (2x), 0116 (2x), 0127 (2x), 0128
--	--

		(2x), 0129 (2x)
9		0044, 0045, 0159, 0552, 0110 (2x)
10		0661
11		0662, 0663
12		0660
13		0102, 0103, 0124, 0125, 0145, 0146, 0147

14		0035, 0095, 0120, 0254, 0263, 0264, 0265, 0266, 0267, 0268, 0269, 0270, 0272, 0414, 0415, 0416, 0417, 0431, 0440, 0503, 0504, 0511, 0512, 0518, 0539, 0561, 0179
15		0433, 0434, 0435, 0436, 0437, 0438, 0439, 0506, 0180

Коагонысты могут существовать в разных стереоизомерных формах, имеющих одинаковую молекулярную формулу и последовательность связанных атомов, но отличающихся только трехмерной ориентацией их атомов в пространстве. Стереоизомерия приведенных в качестве примера коагоныстов  
5 указана в экспериментальном разделе в названиях, а также в структурах с использованием стандартной номенклатуры. Если не указано иное, то настоящее изобретение относится ко всем стереоизомерным формам изложенного производного.

Способы получения

10 Соединения, раскрываемые в данном документе, можно получать, например, путем классического синтеза пептидов, например твердофазного синтеза пептидов с использованием защитных групп t-Вос или Fmoc, или других хорошо известных методик, см., например, Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999; Florencio Zaragoza Dörwald, "Organic  
15 Synthesis on Solid Phase", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000; и "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis", Edited by W.C. Chan and P.D. White, Oxford University Press, 2000.

В качестве альтернативы соединения можно получать посредством рекомбинантных способов, например, путем культивирования клетки-хозяина,  
20 содержащей последовательность ДНК, кодирующую последовательность пептида, и способной экспрессировать пептид в подходящей питательной среде в условиях, обеспечивающих экспрессию пептида. Неограничивающими примерами клеток-хозяев, подходящих для экспрессии этих пептидов, являются *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* и линии клеток ВНК или СНО млекопитающих.

25 Коагонысты, которые предусматривают неприродные аминокислоты и/или ковалентно присоединенные заместители, можно получать так, как это описано в экспериментальной части.

Конкретные примеры способов получения ряда раскрываемых соединений включены в примеры.

30 Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к способу получения пептидов, описанных в данном документе.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к способу получения коагоныстов рецепторов, описываемых в данном документе.

В одном варианте осуществления способ получения соединения,  
35 описанный в данном документе, включает стадию твердофазного синтеза пептидов. Заместитель может быть встроен последовательно в ходе

твердофазного синтеза пептидов или получен отдельно и присоединен с помощью лизинового остатка после синтеза пептида.

В одном варианте осуществления соединения получают посредством двухстадийного способа, в котором два пептидных фрагмента лигируют после присоединения заместителя к одному из пептидных фрагментов.

#### Фармацевтические композиции

Также в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе. Фармацевтические композиции, содержащие коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, могут быть получены с помощью способов, известных специалисту в данной области.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к любому ингредиенту в фармацевтической композиции, который не является активным фармацевтическим ингредиентом. Вспомогательное вещество может быть функциональным или инертным и может служить одной или более целям. Например, вспомогательное вещество может усиливать абсорбцию активного вещества. Вспомогательное вещество может быть, в частности, буфером, противомикробным консервантом, изотонизирующим средством, носителем, средой-носителем, наполнителем, связующим веществом, смазкой, веществом, способствующим скольжению, разрыхлителем, средством для контроля текучести, ингибитором кристаллизации, солюбилизатором, стабилизатором, красителем, ароматизатором, поверхностно-активным веществом, эмульгатором. Количество каждого используемого вспомогательного вещества может варьироваться в диапазонах, типичных для уровня техники.

Фармацевтическая композиция может быть подходящей для перорального введения. Методики и вспомогательные вещества, которые можно применять для составления перорально вводимых фармацевтических композиций, описаны в *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (например, 8<sup>е</sup> издание, Sheskey et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2017) и более поздние издания); и *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (например, 22-е издание, Remington and Allen, Eds., Pharmaceutical Press (2013), и более поздние издания).

Фармацевтический состав может представлять собой твердый фармацевтический состав (например, прессованную таблетку или капсулу),

содержащий активный фармацевтический ингредиент, например в виде сублимированной или высушенной распылением композиции, и его можно применять как есть, растворять перед применением или комбинировать со вспомогательными веществами в составе.

5 Фармацевтическая композиция может представлять собой твердый состав, содержащий соединение, раскрываемое в данном документе, соль N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата и одно или более дополнительных вспомогательных веществ, которые описаны в уровне техники. Например, твердый состав может быть описан в WO 2012/080471, WO 2013/139694,  
10 WO 2013/189988, WO 2019/149880, WO 2019/215063 или WO 2021/219710.

В качестве альтернативы, фармацевтическая композиция может представлять собой жидкий состав, как, например, водный состав. Такая жидкая композиция может быть пригодна для перорального введения или для парентерального введения. Жидкие композиции, которые подходят для инъекции,  
15 можно получать с применением методик, общепринятых для фармацевтической промышленности, которые предусматривают растворение и смешивание подходящих ингредиентов с получением требуемого конечного продукта. Таким образом, в соответствии с одной процедурой соединение, описанное в данном документе, растворяют в подходящем буфере при подходящем значении pH.  
20 Композицию можно стерилизовать, например, посредством стерилизующей фильтрации. Методики и вспомогательные вещества, которые можно применять для получения жидких составов, описаны в *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (например, 8<sup>е</sup> издание, Sheskey et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2017) и более поздние издания); и *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (например, 22-е издание, Remington and Allen, Eds., Pharmaceutical Press (2013), и более поздние издания).

#### Фармацевтические показания для применения

30 Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе может быть применен в качестве лекарственного препарата.

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может быть применен для следующих видов медицинского лечения:

(i) предупреждение и/или лечение всех форм диабета, таких как гипергликемия, диабет 2 типа, нарушение переносимости глюкозы, диабет 1 типа,  
35 инсулинонезависимый диабет, MODY (диабет взрослого типа у молодых), гестационный диабет и/или для снижения уровня HbA1c;

(ii) задержка или предупреждение прогрессирования диабетического заболевания, как, например, прогрессирования диабета 2 типа, задержка прогрессирования нарушения переносимости глюкозы (IGT) до инсулинозависимого диабета 2 типа и/или задержка прогрессирования 5 инсулинонезависимого диабета 2 типа до инсулинозависимого диабета 2 типа;

(iii) предупреждение и/или лечение расстройств приема пищи, таких как ожирение, например, путем уменьшения потребления пищи, снижения веса тела, подавления аппетита, вызывания чувства сытости; лечения или предупреждения 10 компульсивного переедания, тяги к определенному виду пищи, нервной булимии и/или ожирения, вызванного введением антипсихотического средства или стероида; снижения перистальтики желудка и/или задержки опорожнения желудка;

(iv) поддержание веса после успешной потери веса (вызванной лекарственными средствами или диетой и упражнениями), т. е. предупреждение 15 увеличения веса после успешной потери веса;

(v) предупреждение и/или лечение сердечно-сосудистых заболеваний, например, задержки или уменьшения тяжести значительного нежелательного сердечно-сосудистого явления (MACE), выбранного из группы, состоящей из 20 летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, реваскуляризации, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и госпитализации по поводу сердечной недостаточности;

(vi) предупреждение и/или лечение неалкогольного стеатогепатита (NASH);

(vii) предупреждение и/или лечение когнитивного нарушения, такого как 25 вызванное болезнью Альцгеймера.

В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой (i). В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой (ii). В еще одном дополнительном конкретном аспекте показание представляет собой (iii). В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой (iv). В 30 некоторых вариантах осуществления показание представляет собой (v). В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой (vi). В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой (vii). В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой диабет 2 типа и/или ожирение.

35 Используемый в данном документе термин «лечение» относится к медикаментозной терапии любого человека или другого субъекта-позвоночного животного, нуждающегося в этом. Предполагается, что указанный субъект

подвергся физикальному осмотру практикующим врачом или практикующим врачом-ветеринаром, который поставил предварительный или окончательный диагноз, который указывал бы на то, что применение указанного конкретного лечения является благоприятным для здоровья указанного человека или другого позвоночного животного. Время и цель указанного лечения могут варьироваться от одного индивидуума к другому в зависимости от состояния здоровья субъекта. Таким образом, указанное лечение может являться профилактическим (превентивным), паллиативным, симптоматическим и/или радикальным.

В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой (i) и (iii). В некоторых вариантах осуществления показание представляет собой (ii) и (iii).

В некоторых вариантах осуществления субъект, страдающий ожирением, представляет собой человека, такого как взрослый человек или человек детского возраста (в том числе младенцы, дети и подростки).

Индекс массы тела (BMI) представляет собой показатель жировой массы тела с учетом роста и веса. Формула для расчета представляет собой  $BMI = \text{вес в килограммах} / \text{рост в метрах}^2$ . Субъект, представляющий собой человека, страдающий ожирением, может иметь  $BMI \geq 30$ ; при этом данный субъект может также обозначаться как имеющий ожирение. В некоторых вариантах осуществления субъект, представляющий собой человека, страдающий ожирением, может иметь  $BMI \geq 35$  или  $BMI$  в диапазоне от  $\geq 30$  до  $< 40$ . В некоторых вариантах осуществления ожирение представляет собой тяжелую форму ожирения или морбидное ожирение, при этом субъект, представляющий собой человека, может иметь  $BMI \geq 40$ .

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения возникновения избыточного веса, необязательно в присутствии по меньшей мере одной сопутствующей патологии, связанной с весом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению состава для лечения или предупреждения возникновения избыточного веса, необязательно в присутствии по меньшей мере одной сопутствующей патологии, связанной с весом. В некоторых вариантах осуществления субъект, страдающий избыточным весом, представляет собой человека, такого как взрослый человек или человек детского возраста (в том числе младенцы, дети и подростки). В некоторых вариантах осуществления субъект, представляющий собой человека, страдающий избыточным весом, может иметь  $BMI \geq 25$ , как, например,  $BMI \geq 27$ , как, например,  $BMI \geq 30$ , как, например,  $BMI \geq 35$  или  $BMI \geq 40$ . В некоторых вариантах осуществления субъект,

представляющий собой человека, страдающий избыточным весом, имеет BMI в диапазоне от 25 до <30 или в диапазоне от 27 до <30. В некоторых вариантах осуществления сопутствующая патология, связанная с весом, выбрана из группы, состоящей из гипертензии, диабета (такого как диабет 2 типа), дислипидемии, высокого уровня холестерина и обструктивного апноэ во сне.

Термин «снижение веса тела» может включать лечение или предотвращение ожирения и/или появления избыточного веса.

Введение соединения, раскрываемого в данном документе, можно применять в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышенной физической активности для длительного контроля веса у взрослых или педиатрических пациентов с начальным индексом массы тела (BMI) 30 кг/м<sup>2</sup> или больше (ожирение) или 27 кг/м<sup>2</sup> или больше (избыточный вес) в присутствии по меньшей мере одной сопутствующей патологии, связанной с весом (например, гипертензии, сахарного диабета 2 типа или дислипидемии).

#### Частота введения дозы

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может быть введен примерно один раз в день, как, например, один раз каждые 12-36 часов, как, например, один раз каждые 18-30 часов, как, например, примерно один раз каждые 24 часа.

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может быть введен примерно один раз в два дня, как, например, один раз каждые 36-60 часов, как, например, один раз каждые 42-54 часа, как, например, примерно один раз каждые 48 часов.

Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, раскрываемый в данном документе, может быть введен примерно два раза в день, как, например, один раз каждые 6-18 часов, как, например, один раз каждые 9-15 часов, как, например, примерно один раз каждые 12 часов.

Далее представлен неограничивающий перечень вариантов осуществления настоящего изобретения.

### **ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

1. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, содержащий полипептид (R1) формулы I,

Z1-Z2-Z3,

содержащий 1-3 лизиновых (Lys, K) остатка и необязательно не содержащий дисульфидный мостик; где

- Z1 представляет собой пептид агониста рецептора GLP-1, предусматривающий не более 9 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 1 (GLP-1(7-37) человека);

- Z2 представляет собой необязательный пептидный линкер;

5       • Z3 представляет собой пептид агониста рецептора амилина, предусматривающий C-концевой амид,

и не более 7 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79.

2. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, содержащий полипептид (R1) формулы I,

10       Z1-Z2-Z3,

содержащий 1-3 лизиновых (Lys, K) и/или цистеиновых (Cys, C) остатка и не содержащий дисульфидный мостик; где

- Z1 представляет собой пептид агониста рецептора GLP-1, предусматривающий не более 9 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 1 (GLP-1(7-37) человека);

15

- Z2 представляет собой необязательный пептидный линкер;

- Z3 представляет собой пептид агониста рецептора амилина, предусматривающий C-концевой амид,

и не более 7 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79.

20

3. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий 1-3 пролонгирующих фрагмента (R2-R3), присоединенных к полипептиду (R1) с помощью указанных 1-3 лизиновых остатков.

4. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно предыдущему варианту осуществления, содержащий 1-3 лизиновых остатка.

25

5. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий 1-2 лизиновых остатка.

6. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий 1 лизиновый остаток.

30

7. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий 1-3 цистеиновых остатка.

8. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий 1-2 цистеиновых остатка.

35

9. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий 1 цистеиновый остаток.

10. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит 0-3 лизиновых (Lys, K) остатка в любом положении или комбинации положений из 9, 10, 12, 16, 17, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30 и/или 31 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

11. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит 2 лизиновых (Lys, K) остатка в положениях:

- 12 и либо 21, 30 либо 31 или
- 21 и либо 30, либо 31,

относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

12. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит 2 лизиновых (Lys, K) остатка в положениях:

- 12 и либо 21, либо 31 или
- 21 и 31,

относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

13. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит 1 лизиновый остаток (Lys, K) в любом из положений 12, 17, 20, 21, 28, 30 или 31.

14. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит 1 лизиновый остаток (Lys, K) в положении 31.

15. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептидный линкер (Z2) содержит 0-3 лизиновых (K) остатка.

16. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептидный линкер (Z2) содержит 1-2 лизиновых (K) остатка.

17. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептидный линкер (Z2) содержит 1 лизиновый (K) остаток.

18. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептидный линкер (Z2) содержит 0-3 цистеиновых (Cys, C) остатка.

19. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептидный линкер (Z2) содержит 1-2 цистеиновых (Cys, C) остатка.

20. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептидный линкер (Z2) содержит 1 цистеиновый (Cys, C) остаток.

21. Агонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит 0-3 лизиновых (Lys, K) остатка.

22. Агонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит 0-3 цистеиновых (Cys, C) остатка.

23. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит 1-3 лизиновых (Lys, K) остатка в любом из положений 1, 2, 3, 7, 14, 18, 20, 23 и/или 29 относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

24. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит 1 лизиновый (Lys, K) остаток в любом из положений 14, 18, 20, 23, 29 относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

25. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит 1 лизиновый (Lys, K) остаток в положении 18 относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

26. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий агонист рецептора GLP-1 (Z1) формулы II (SEQ ID NO 238),

Xaa1-Xaa2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Xaa9-Xaa10-Ser-Xaa12-Tyr-Leu-Glu-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa25-Leu-Val-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31,

и при этом

Xaa1 представляет собой His (H) или Imp,

Xaa2 представляет собой Aib, Ala (A), Gly (G) или Trp (W),

Xaa9 представляет собой Cys (C), Asp (D) или Lys (K),

Xaa10 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Val (V),

Xaa12 представляет собой Cys (C), Lys (K), Arg (R) или Ser (S),

Xaa16 представляет собой Cys (C), Glu (E), Gly (G) или Lys (K),

- Хаа17 представляет собой Cys (C), Gln (Q) или Lys (K),  
 Хаа19 представляет собой Ala (A) или Val (V),  
 Хаа20 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Arg (R),  
 Хаа21 представляет собой Cys (C), Glu (E) или Lys (K),  
 5 Хаа22 представляет собой Phe (F), Trp (W) или Tyr (Y),  
 Хаа23 представляет собой Ile (I), Leu (L) или Val (V),  
 Хаа24 представляет собой Ala (A), Cys (C), Glu (E) или Lys (K),  
 Хаа25 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Trp (W),  
 Хаа28 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Arg (R),  
 10 Хаа29 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Gly (G),  
 Хаа30 представляет собой Ala (A), Cys (C), Gly (G), Lys (K), Arg (R) или  
 отсутствует,  
 Хаа31 представляет собой Ala (A), Cys (C), Lys (K), Gly (G), Gln (Q) или  
 отсутствует.
- 15 27. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому  
 из предыдущих вариантов осуществления, содержащий агонист рецептора GLP-1  
 (Z1) формулы II (SEQ ID NO: 255),  
 Хаа1-Хаа2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Хаа9-Хаа10-Ser-Хаа12-Tyr-Leu-Glu-  
 Хаа16-Хаа17-Ala-Хаа19-Хаа20-Хаа21-Хаа22-Хаа23-Хаа24-Хаа25-Leu-Val-Хаа28-  
 20 Хаа29-Хаа30-Хаа31,  
 и при этом  
 Хаа1 представляет собой His (H) или Imp,  
 Хаа2 представляет собой Aib, Ala (A), Gly (G) или Trp (W),  
 Хаа9 представляет собой Asp (D) или Lys (K),  
 25 Хаа10 представляет собой Lys (K) или Val (V),  
 Хаа12 представляет собой Lys (K), Arg (R) или Ser (S),  
 Хаа16 представляет собой Glu (E), Gly (G) или Lys (K),  
 Хаа17 представляет собой Gln (Q) или Lys (K),  
 Хаа19 представляет собой Ala (A) или Val (V),  
 30 Хаа20 представляет собой Lys (K) или Arg (R),  
 Хаа21 представляет собой Glu (E) или Lys (K),  
 Хаа22 представляет собой Phe (F), Trp (W) или Tyr (Y),  
 Хаа23 представляет собой Ile (I), Leu (L) или Val (V),  
 Хаа24 представляет собой Ala (A), Glu (E) или Lys (K),  
 35 Хаа25 представляет собой Lys (K) или Trp (W),  
 Хаа28 представляет собой Lys (K) или Arg (R),  
 Хаа29 представляет собой Lys (K) или Gly (G),

Хаа30 представляет собой Ala (A), Gly (G), Lys (K), Arg (R) или отсутствует,

Хаа31 представляет собой Ala (A), Lys (K), Gly (G), Gln (Q) или отсутствует.

28. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) не содержит изолейцин (Ile, I) в положении 22 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

29. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит фенилаланин (Phe, F), триптофан (W) или тирозин (Tyr, Y) в положении 22 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

30. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит фенилаланин (Phe, F) в положении 22 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

31. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит изолейцин (Ile, I), лейцин (Leu, L) или валин (Val, V) в положении 23 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

32. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит изолейцин (Ile, I) в положении 23 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

33. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий агонист рецептора GLP-1 (Z1) формулы II (SEQ ID NO: 255),

Хаа1-Хаа2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Хаа9-Хаа10-Ser-Хаа12-Tyr-Leu-Glu-Хаа16-Хаа17-Ala-Хаа19-Хаа20-Хаа21-Phe-Ile-Хаа24-Хаа25-Leu-Val-Хаа28-Хаа29-Хаа30-Хаа31,

где

Хаа1 представляет собой His (H) или Imp,

Хаа2 представляет собой Aib, Ala (A), Gly (G) или Trp (W),

Хаа9 представляет собой Asp (D) или Lys (K),

Хаа10 представляет собой Lys (K) или Val (V),

Хаа12 представляет собой Lys (K), Arg (R) или Ser (S),

Хаа16 представляет собой Glu (E), Gly (G) или Lys (K),

Хаа17 представляет собой Gln (Q) или Lys (K)

Хаа19 представляет собой Ala (A) или Val (V),

Хаа20 представляет собой Lys (K) или Arg (R),

Хаа21 представляет собой Glu (E) или Lys (K),

Хаа24 представляет собой Ala (A), Glu (E) или Lys (K),

Хаа25 представляет собой Lys (K) или Trp (W),

5 Хаа28 представляет собой Lys (K) или Arg (R)

Хаа29 представляет собой Lys (K) или Gly (G),

Хаа30 представляет собой Ala (A), Gly (G), Lys (K), Arg (R) или отсутствует,

Хаа31 представляет собой Ala (A), Lys (K), Gly (G), Gln (Q) или отсутствует.

34. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому

10 из предыдущих вариантов осуществления,

где Z1 представляет собой

Хаа1-Хаа2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Хаа9-Хаа10-S-Хаа12-Tyr-Leu-Glu-

Хаа16-Хаа17-Ala-Хаа19-Хаа20-Хаа21-Phe-Ile-Хаа24-Хаа25-Leu-Val-Хаа28-Хаа29-  
Хаа30-Хаа31,

15 и при этом

Хаа1 представляет собой His (H) или Imp,

Хаа2 представляет собой Aib, Ala (A), Gly (G) или Trp (W),

Хаа9 представляет собой Cys (C) или Asp (D),

Хаа10 представляет собой Cys (C) или Val (V),

20 Хаа12 представляет собой Cys (C), Arg (R) или Ser (S),

Хаа16 представляет собой Cys (C), Glu (E) или Gly (G)

Хаа17 представляет собой Cys (C) или Gln (Q),

Хаа19 представляет собой Ala (A) или Val (V),

Хаа20 представляет собой Cys (C) или Arg (R),

25 Хаа21 представляет собой Cys (C) или Glu (E),

Хаа24 представляет собой Ala (A), Cys (C) или Glu (E)

Хаа25 представляет собой Cys (C) или Trp (W),

Хаа28 представляет собой Cys (C) или Arg (R),

Хаа29 представляет собой Cys (C) или Gly (G),

30 Хаа30 представляет собой Cys (C), Ala (A), Gly (G), Arg (R) или отсутствует,

Хаа31 представляет собой Ala (A), Cys (C), Gly (G), Gln (Q) или отсутствует.

35 35. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому

из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) не содержит пролин (Pro, P) в положении 12 относительно SEQ ID

35 NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

36. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому

из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора

амилина (Z3) содержит лейцин (Leu, L) в положении 12 относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

37. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит лейцин в положении 12 (Leu12) относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

38. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где необязательный линкер Z2 отсутствует или содержит 1-30, 1-25 или 1-20 встречающихся в природе аминокислотных остатков (SEQ ID NO 239).

39. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где необязательный линкер Z2 содержит 0-20 аминокислотных остатков, выбранных из группы, состоящей из Ala (A), Glu (E), Gly (G), Lys (K), Pro (P) и Gln (Q).

40. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где необязательный линкер Z2 представляет собой любой из перечисленных в таблице 1.

41. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий пептид агониста рецептора амилина (Z3) формулы III (SEQ ID NO 240),

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Leu-Ser Thr-Xaa7-Ala-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Xaa14-Glu-Leu-His-Xaa18-Leu-Xaa20-Thr-Leu-Xaa23-Arg-Thr-Glu-Thr-Gly-Xaa29-Gly-Ser-Xaa32,

где

Xaa1 представляет собой Ala (A), Cys (C), Lys (K) или отсутствует,

Xaa2 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Ser (S),

Xaa3 представляет собой Cys (C), Glu (E), Lys (K) или Arg (R),

Xaa7 представляет собой Ala (A), Cys (C), Glu (E) или Lys (K),

Xaa14 представляет собой Ala (A), Cys (C) или Lys (K),

Xaa18 представляет собой Cys (C), Glu (E), Lys (K) или Gln (Q),

Xaa20 представляет собой Ala (A), Cys (C) или Lys (K),

Xaa23 представляет собой Cys (C), Lys (K) или Pro (P),

Xaa29 представляет собой Cys (C), Ser (S) или Lys (K), и

Xaa32 представляет собой Pro (P) или Tyr (Y).

42. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий агонист рецептора амилина (Z3) формулы III (SEQ ID NO 256),

Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Leu-Ser-Thr-Xaa<sub>7</sub>-Ala-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Xaa<sub>14</sub>-Glu-Leu-His-Xaa<sub>18</sub>-Leu-Xaa<sub>20</sub>-Thr-Leu-Xaa<sub>23</sub>-Arg-Thr-Glu-Thr-Gly-Xaa<sub>29</sub>-Gly-Ser-Xaa<sub>32</sub>,

где

- 5 Xaa<sub>1</sub> представляет собой Ala (A) или Lys (K) или отсутствует,  
 Xaa<sub>2</sub> представляет собой Lys (K) или Ser (S),  
 Xaa<sub>3</sub> представляет собой Glu (E), Lys (K) или Arg (R),  
 Xaa<sub>7</sub> представляет собой Ala (A), Glu (E) или Lys (K),  
 Xaa<sub>14</sub> представляет собой Ala (A) или Lys (K),  
 Xaa<sub>18</sub> представляет собой Glu (E), Lys (K) или Gln (Q),  
 10 Xaa<sub>20</sub> представляет собой Ala (A) или Lys (K),  
 Xaa<sub>23</sub> представляет собой Lys (K) или Pro (P),  
 Xaa<sub>29</sub> представляет собой Ser (S) или Lys (K), и  
 Xaa<sub>32</sub> представляет собой Pro (P) или Tyr (Y).

15 43. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 аминокислотных модификаций относительно GLP-1(7-37) человека.

20 44. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит 1 или 2 замены встречающегося в природе аминокислотного остатка 1 или 2 неприродными аминокислотами.

25 45. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит имидазолпропионил (Imp) в положении 7 относительно GLP-1(7-37) человека или в положении 1 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

30 46. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где агонист рецептора GLP-1 (Z1) содержит альфа-аминоизобутирил (Aib) в положении 8 относительно GLP-1(7-37) человека или в положении 2 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

35 47. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит аланин (Ala, A) в любом из положений 8, 25, 30 или 37 относительно GLP-1(7-37) человека или в любом из положений 2, 19, 24 или 31 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

48. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где агонист рецептора GLP-1 (Z1) содержит аргининовый остаток (Arg, R) в любом из положений 26 или 34

относительно GLP-1(7-37) человека или в любом из положений 18 или 26 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

49. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где агонист рецептора GLP-1 (Z1) 5 содержит остаток аспарагиновой кислоты (Asp, D) в положении 15 относительно GLP-1(7-37) человека или в положении 9 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

50. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где агонист рецептора GLP-1 (Z1) 10 содержит остаток глутаминовой кислоты (Glu, E) в любом из положений 22, 27 или 30 относительно GLP-1(7-37) человека или в любом из положений 16, 21 или 24 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

51. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где агонист рецептора GLP-1 (Z1) 15 содержит глициновый остаток (Gly, G) в любом из положений 8 или 36 относительно GLP-1(7-37) человека или в любом из положений 2 или 30 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

52. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где агонист рецептора GLP-1 (Z1) 20 содержит гистидиновый остаток (His, H) в положении 7 относительно GLP-1(7-37) человека или в положении 1 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

53. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где агонист рецептора GLP-1 (Z1) 25 содержит сериновый остаток (Ser, S) в положении 18 относительно GLP-1(7-37) человека или в положениях 12 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

54. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где агонист рецептора GLP-1 (Z1) 30 содержит триптофановый остаток (Trp, W) в любом из положений 8 или 31 относительно GLP-1(7-37) человека или в любом из положений 2 или 25 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

55. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где агонист рецептора GLP-1 (Z1) 35 содержит валиновый остаток (Val, V) в любом из положений 16 или 25 относительно GLP-1(7-37) человека или в любом из положений 10 или 19 относительно SEQ ID NO: 238 или SEQ ID NO: 255.

56. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора

амилина (Z3) содержит 0, 1, 2, 3 или 4 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79.

57. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит 0, 1, 2 или 3 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79.

58. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит 0, 1 или 2 аминокислотных модификации относительно SEQ ID NO: 79.

59. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит 0 или 1 аминокислотную модификацию относительно SEQ ID NO: 79.

60. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит лизиновый (Lys, K) остаток в любом из положений 1, 2, 3, 7, 10, 14, 18, 20, 23 или 29 относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

61. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит лизиновый (Lys, K) остаток в любом из положений 2, 14, 18, 20, 23 или 29 относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

62. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит аргининовый (Arg, R) остаток в положении 3 относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

63. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит остаток Glu (E) в положении 7 относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

64. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит Leu (L) в положении 12 относительно SEQ ID NO 79.

65. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где Z1 представляет собой агонист рецептора GLP-1, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO 2-78.

66. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где Z2 представляет собой любой аминокислотный остаток или пептид, представленный в таблице 1.

5 67. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где Z3 представляет собой пептид агониста рецептора амилина (Z3), выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO 79-88.

10 68. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий пролонгирующий фрагмент, присоединенный к каждому лизиновому остатку.

69. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый лизиновый остаток ацилирован.

15 70. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный пролонгирующий фрагмент содержит двухосновную C14-C20кислоту.

20 71. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пролонгирующий фрагмент содержит двухосновную C14кислоту, двухосновную C16кислоту, двухосновную C18кислоту, двухосновную C20кислоту, C18-тетразол, C14-сульфоновую кислоту, 4-(9-карбоксинилокси)бензойную кислоту, 4-(10-карбокситецилокси)бензойную кислоту или 3-(9-карбоксинилокси)бензойную кислоту.

25 72. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий две двухосновные C14кислоты, двухосновные C16кислоты или двухосновные C18кислоты.

73. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий три двухосновные C14кислоты.

30 74. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где лизин присоединен к любому из необязательных линкеров («R2»), представленных в таблице 3.

75. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, содержащий полипептид, выбранный из любого из SEQ ID NO 117-236.

35 76. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, выбранный из любого из идентифицированных в примере 1а.

77. Фармацевтически приемлемая соль коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

78. Фармацевтический состав, содержащий коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

5 79. Фармацевтический состав согласно предыдущему варианту осуществления, который предназначен для перорального введения.

80. Фармацевтический состав согласно предыдущему варианту осуществления, который представляет собой твердый фармацевтический состав.

81. Твердый фармацевтический состав согласно предыдущему варианту осуществления, который представляет собой таблетку.

10 82. Таблетка согласно предыдущему варианту осуществления, содержащая N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат натрия и стеарат магния.

83. Таблетка согласно предыдущему варианту осуществления, содержащая 75-600 мг N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата натрия и 7-8,5 мг стеарата магния.

15 84. Фармацевтический состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 78-83, который предназначен для введение дозы примерно один раз в день, как, например, один раз каждые 12-36 часов, как, например, один раз каждые 18-30 часов, как, например, примерно один раз каждые 24 часа.

20 85. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 1-77 или состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 78-84 для применения в качестве лекарственного препарата.

25 86. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 1-77 или состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 78-84 для применения в лечении субъектов с начальным индексом массы тела (BMI) 27 или больше, как, например, 30 или больше.

30 87. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 1-77 или состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 78-84 для применения в лечении субъектов с начальным индексом массы тела (BMI) 27 или больше и по меньшей мере одной сопутствующей патологией, связанной с весом.

35 88. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 1-77 или состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 78-84 для применения в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышенной физической активности для

длительного контроля веса у взрослых субъектов с начальным индексом массы тела (BMI) 30 кг/м<sup>2</sup> или больше (ожирение) или 27 кг/м<sup>2</sup> или больше (избыточный вес) в присутствии по меньшей мере одной сопутствующей патологии, связанной с весом.

5            89.            Применение согласно предыдущим вариантам осуществления, где указанная сопутствующая патология представляет собой диабет и/или сердечно-сосудистое заболевание.

10           90.            Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 1-77 или состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 78-84 для применения в лечении субъектов с диабетом, как, например, диабетом II типа.

15           91.            Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 1-77 или состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 78-84 для применения в лечении и/или предупреждении сердечно-сосудистого заболевания.

              92.            Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 1-77 или состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 78-84 для применения в лечении NASH.

20           93.            Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 1-77 или состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 78-84 для применения в лечении и/или предупреждении когнитивного нарушения, как, например, вызванного болезнью Альцгеймера.

## 25            **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1. Синтез коагонистов рецептора GLP-1-рецептора амилина и соединения-препараты сравнения**

30            В данном примере представлены идентификационные данные, материалы для получения и способы синтеза многих соединений по настоящему изобретению.

              Также представлены идентификационные данные, материалы для получения и способы синтеза соединений-препаратов сравнения, описываемых в данном документе.

#### ***Материалы и способы***

#### 35            Перечень сокращений

              Следующие сокращения в дальнейшем используются в алфавитном порядке.

	Ac:	ацетил
	Aib:	альфа-аминоизомасляная кислота
	AUC:	площадь под кривой
	Boc:	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил
5	DCM:	дихлорметан
	DIC:	диизопропилкарбодиимид
	DIPEA:	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин или основание Хунига
	DMF:	диметилформаид
	DODT:	3,6-диокса-1,8-октандитиол
10	DTT:	дитиотреитол
	EDTA:	этилендиаминтетрауксусная кислота
	ELISA:	твёрдофазный иммуноферментный анализ
	Fmoc:	9-флуоренилметилоксикарбонил
	HFIP:	1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол или гексафторизопропанол
15	HOBT:	1-гидроксibenзотриазол
	HPLC:	высокоэффективная жидкостная хроматография
	HSA:	человеческий сывороточный альбумин
	Imp:	имидазолпропионил
	i. v.:	внутривенно
20	LCMS или LC-MS:	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
	MeCN:	ацетонитрил
	Mtt:	4-метилтретил
	NHS:	<i>N</i> -гидроксисукцинимид
	NMP:	<i>N</i> -метилпирролидон
25	Охума Pure®:	сложный этиловый эфир цианогидроксииминоуксусной кислоты
	PK:	фармакокинетика
	QToF:	количественное значение времени пролета
	s. c.:	подкожно
30	SD:	стандартное отклонение
	SEC-HPLC:	эксклюзионная высокоэффективная жидкостная хроматография
	SEM:	стандартная ошибка среднего
	tBu:	<i>tert</i> -бутил
35	TFA:	трифторуксусная кислота
	TIS:	триизопропилсилан
	Trt:	трифенилметил или третил

Trx: транексаминовая кислота

UPLC: сверхэффективная жидкостная хроматография

### **Общие способы получения**

5 Данный раздел касается общих способов твердофазного синтеза пептидов(способы SPPS, в том числе способы отщепления пептида от смолы и удаления защитных групп и его очистки), а также способов LCMS для выявления и определения характеристик полученного пептида.

10 Смолами, применяемыми для получения амидов с С-концевыми пептидами, были смола PAL Amide AM (загрузка, например, 0,6 ммоль/г), или смола H-Rink Amide-ChemMatrix (загрузка, например, 0,5 ммоль/г), или полистирольная смола Rink Amide AM (загрузка, например, 0,3-0,7 ммоль/г), или смола Tentagel® Rink Amide (загрузка, например, 0,2-0,3 ммоль/г) или подобные смолы, подходящие для SPPS.

15 Применяемые защищенные Fmoc-группой аминокислотные производные включали, среди прочих, стандартные рекомендованные Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH или Fmoc-Trp-OH, Fmoc-  
20 Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-Aib-OH и др. поставляемые, например, компаниями AAPTEC, Anaspec, Bachem, ChemImpex, Iris Biotech, Midwest Biotech, Gyros Protein Technologies или Novabiochem. В некоторых сложных последовательностях применяли другие структурные блоки, такие как Fmoc-псевдопролины и подобные производные. Если не указано иное, то  
25 применяют природные L-формы аминокислот. N-концевую аминокислоту защищали посредством Boc-группы по альфа-аминогруппе, либо с помощью реагента с предварительно встроенной Boc-группой (например, Boc-His(Trt)-OH для пептидов с His на N-конце) или путем замены N-концевой защитной Fmoc-группы на защитную Boc-группу после встраивания аминокислоты на N-конце  
30 пептида. Fmoc-Lys(Mtt)-OH и подобные производные, такие как без ограничения Fmoc-Lys(ivDDE) и т. п., несущие ортогональную защитную группу в положении эpsilon-амино, применяли в тех случаях, когда было целесообразным присоединение боковой цепи. Эpsilon-аминопроизводное освобождали с использованием подходящего ортогонального средства удаления защитной  
35 группы, например HFIP в DCM, а боковую цепь присоединяли либо ступенчато с помощью SPPS, либо путем присоединения функциональности эpsilon-амино непосредственно к активированному сложному эфиру (например, NHS-эфиру).

В случае ступенчатого присоединения боковой цепи с использованием SPPS, применяли следующие подходящие защищенные структурные блоки, такие как без ограничения Fmoc-8-амино-3,6-диоксооктановая кислота (Fmoc-OEG-OH), Fmoc-транексамовая кислота (Fmoc-Trx-OH), Fmoc-Glu-OtBu, сложный моно-*трет*-бутиловый эфир октадекандионовой кислоты, сложный моно-*трет*-бутиловый эфир нонандекандионовой кислоты, сложный моно-*трет*-бутиловый эфир эйкозандионовой кислоты, сложный моно-*трет*-бутиловый эфир гексадекандионовой кислоты, сложный моно-*трет*-бутиловый эфир тетрадекандионовой кислоты или сложный *трет*-бутиловый эфир 4-(9-карбоксинилокси)бензойной кислоты. Все указанные ниже операции выполняли в диапазоне масштаба синтеза 50-450 мкмоль.

#### *SPPS пептидильного остова*

SPPS выполняли с использованием химических реакций на основе Fmoc на SymphonyX Solid Phase Peptide Synthesizer от Protein Technologies (Тусон, AZ 85714, США). Удаление защитной группы Fmoc достигали с помощью 20% пиперидина в DMF, содержащем от 0 до 0,2 М Охута. Реакции сочетания пептидов проводили с использованием DIC/Охута Pure®. К смоле добавляли растворы аминокислоты/Охута Pure® (0,3 М/0,3 М в DMF при молярном избытке в 3-12 раз), а затем такой же молярный эквивалент DIC (как 0,6-1,5 М раствор в DMF) и коллидина (1,5 М в DMF). Ступенчатую сборку выполняли с использованием следующих стадий: 1) предварительное набухание смолы с DMF; 2) удаление защитной группы Fmoc с применением 20% пиперидина в DMF, содержащем от 0 до 0,2 М Охута Pure®, в течение 1-5 обработок по 5-30 минут каждая; 3) промывание с помощью DMF для удаления следов пиперидина; 4) осуществление сочетания Fmoc-аминокислоты с применением 3-12 экв. Fmoc-аминокислоты в виде 0,3 М раствора в 0,3 М Охута Pure® в DMF, смешанном с эквимольным объемом DIC и коллидина, в течение 1-12 часов; в случае стерически затрудненных аминокислот эту стадию сочетания повторяли один или два раза; 5) промывание с помощью DMF для удаления избытка реагентов; 6) конечное промывание с помощью DCM по окончании сборки, что делает смолу готовой для присоединения модифицирующей группы на боковую цепь лизина.

В качестве альтернативы, SPPS выполняли с использованием химических реакций на основе Fmoc на SymphonyX Solid Phase Peptide Synthesizer от Protein Technologies (Тусон, AZ 85714, США). Удаление защитной группы Fmoc достигали с помощью 20% пиперидина в DMF, содержащем от 0 до 0,2 М Охута. Реакции сочетания пептидов проводили с использованием DIC/Охута Pure®. К смоле добавляли растворы аминокислоты/Охута Pure® (0,3 М/0,3 М в DMF при

молярном избытке в 3-12 раз), а затем такой же молярный эквивалент DIC (в виде 0,6 М раствора в DMF). Ступенчатую сборку выполняли с использованием следующих стадий: 1) предварительное набухание смолы с DMF; 2) удаление защитной группы Fmoc с применением 20% пиперидина в DMF, содержащем от 0 до 0,2 М Охута Pure®, в течение 1-5 обработок по 5-30 минут каждая; 3) промывание с помощью DMF для удаления следов пиперидина; 4) осуществление сочетания Fmoc-аминокислоты с 3-12 экв. Fmoc-аминокислоты в виде 0,3 М раствора в 0,3 М Охута Pure® в DMF, смешанном с эквимольным объемом DIC, в течение 1-12 часов; в случае стерически затрудненных аминокислот эту стадию сочетания повторяли один или два раза; 5) промывание с помощью DMF для удаления избытка реагентов; 6) конечное промывание с помощью DCM по окончании сборки, что делает смолу готовой для присоединения модифицирующей группы на боковую цепь лизина.

В качестве альтернативы, защищенную пептидильную смолу синтезировали в соответствии со стратегией Fmoc на твердофазном синтезаторе пептидов Prelude (Protein Technologies, Тусон, США) с использованием автоматизированных протоколов, предоставленных производителем. Сочетание проводили с применением сочетаний, опосредованных DIC (дициклогексилкарбодиимид) и Охута Pure (этил-2-циано-2-(гидроксиимино)-ацетат, Merck, Novabiochem, Швейцария), в DMF. Реакцию сочетания Fmoc-аминокислоты проводили, как описано выше, с использованием 4-8-кратного избытка аминокислоты по сравнению с реакцией замещения для смолы (4-8 экв.). Время сочетания варьировало от 1 часа до 6 часов. Сочетания Fmoc-Arg(pbf)-OH проводили с использованием процедуры двойного сочетания (1 час + 1 час). Ступенчатую твердофазную сборку на Prelude выполняли с использованием следующих стадий: 1) удаление защитной группы (удаление Fmoc) с применением 20-25% пиперидина в DMF в течение 2 x 4-10 минут, стадия 2) промывание (удаление пиперидина) с помощью DMF и DCM, стадия 3) осуществление сочетания Fmoc-аминокислоты (0,3 М Fmoc-аминокислота в 0,3 М Охута Pure® в DMF) при 3-10 экв. избытке в течение 1-4 часов сочетания, инициированного путем добавления 1/10 объема 3 М DIC в DMF и 1/10 объема коллидина в DMF; перемешивание осуществляли периодическим барботированием азотом, стадия 4) промывание (удаление избытка аминокислот и реагентов с применением NMP и DCM). Последняя стадия включала промывку с помощью DCM, что делало смолу готовой для присоединения модифицирующей группы к боковой цепи лизина.

*Присоединение боковых цепей к связанному со смолой защищенному пептидному остову*

Защитную группу N-эпсилон-лизина Mtt удаляли путем промывания смолы подходящей ортогональной смесью удаления защитной группы, как, например, без ограничения 20-30% HFIP в DCM, содержащей 0-5% TIS в нескольких циклах (например, 1 x 5 минут и 2 x 20 мин) перед промыванием пиперидином, DMF и DCM.

Ацилирование проводили либо вручную, либо на твердофазном пептидном синтезаторе, таком как без ограничения SymphonyX Solid Phase Peptide Synthesizer от Protein Technologies (Tucson, AZ 85714, США), как описано в разделе данного способа «SPPS пептидильного остова» с использованием ступенчатого добавления структурных блоков, таких как без ограничения Fmoc-8-амино-3,6-диоксаоктановая кислота (Fmoc-OEG-OH), Fmoc-Glu-OtBu, Fmoc-транексамовая кислота (Fmoc-Trx-OH). Введение фрагмента жирной кислоты было достигнуто с использованием подходящего структурного блока, такого как без ограничения сложный моно-*трет*-бутиловый эфир октадекандионовой кислоты, сложный моно-*трет*-бутиловый эфир эйкозандионовой кислоты, сложный моно-*трет*-бутиловый эфир гексадекандионовой кислоты, сложный моно-*трет*-бутиловый эфир тетрадекандионовой кислоты, сложный *трет*-бутиловый эфир 4-(9-карбоксихилокси)бензойной кислоты.

В качестве альтернативы, фрагмент боковой цепи может быть установлен за 1 стадию, непосредственно после удаления группы Mtt, как описано в первой части данного раздела, с использованием подходящего структурного блока боковой цепи, снабженного активированным сложным эфиром, например NHS.

*Отщепление связанного со смолой пептида и очистка*

После синтеза смолу промывали DCM, а пептидильную смолу подвергали обработке смесями TFA в присутствии 1-20 объемных % поглотителей радикалов, таких как без ограничения вода, TIS, DTT и DODT. Реакции расщепления обычно проводят при комнатной температуре и продолжительности 1-3 часа. В качестве альтернативы, расщепление можно проводить при повышенных температурах (например, 50 градусов Цельсия), в течение более короткого времени (15-60 минут). За реакцией расщепления следовало осаждение неочищенного пептида с использованием холодного (например, 5 градусов Цельсия) диэтилового эфира. Осадок промывали диэтиловым эфиром и растворяли в подходящей смеси воды и MeCN. Необязательно применяли подходящие смешивающиеся с водой соразтворители, такие как уксусная кислота.

Раствор неочищенного пептида очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной HPLC (Waters Deltaprep 4000) на колонке, содержащей C18-силикагель. Элюирование проводили с возрастающим градиентом MeCN в воде, содержащей 0,1% TFA. Соответствующие фракции анализировали с помощью аналитической UPLC. Фракции, содержащие чистый целевой пептид, объединяли и лиофилизировали.

В качестве альтернативы или при необходимости дальнейшей очистки, неочищенный пептид или лиофилизированную соль TFA пептида, выделенную, как описано выше, растворяли в нейтральном (например, pH 7-8) водном буфере на основе обычных буферных солей, таких как без ограничения гидрофосфат натрия или бикарбонат аммония, и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной HPLC (Waters Deltaprep 4000) на колонке, содержащей C18-силикагель. Элюирование проводили с возрастающим градиентом MeCN в водном буфере (например, без ограничения фосфат натрия (5-100 мМ, pH 7-8, или 2-40 г/л бикарбоната аммония). Соответствующие фракции анализировали с помощью аналитической UPLC. Фракции, содержащие чистый целевой пептид, объединяли, подкисляли TFA до pH 2 и разбавляли водой до достижения общей концентрации MeCN < 20%. Необязательно полученную смесь дегазировали путем фильтрации с использованием вакуума. Затем раствор очищали обращенно-фазовой препаративной HPLC (Waters Deltaprep 4000) на колонке, содержащей C18-силикагель. Элюирование проводили с возрастающим градиентом MeCN в воде, содержащей 0,1% TFA. Соответствующие фракции анализировали с помощью аналитической UPLC. Фракции, содержащие чистый целевой пептид, объединяли и лиофилизировали.

*Способы определения характеристик LCMS*

#### LCMS34

LCMS34 выполняли на установке, состоящей из системы Waters Acquity UPLC H Class и Waters Xevo G2-XS QToF. Элюенты: A: 0,1% муравьиной кислоты в воде MQ; B: 0,1% муравьиной кислоты в MeCN.

Анализ выполняли при к. т. (температура колонки 40°C) путем введения соответствующего объема образца в колонку, которую элюировали с помощью градиента A и B. Условия UPLC, настройки детектора и настройки масс-спектрометра были такими, как приведены далее. Колонка: Waters Acquity BEH, C-18, 1,7 мкм, 2,1 мм x 50 мм. Градиент: линейный 5% - 95% B в течение 4,0 мин при 0,4 мл/мин. Выявление: режим разрешения для MS, способ ионизации: ES. Сканирование: 50-4000 а. е. м.

#### LCMS36

LCMS36 выполняли на установке, состоящей из системы Waters Acquity UPLC H Class и Waters Xevo G2-XS QToF. Элюенты: А: 0,1% муравьиной кислоты в воде MQ; В: 0,1% муравьиной кислоты в MeCN.

Анализ выполняли при к. т. (температура колонки 60°C) путем введения соответствующего объема образца в колонку, которую элюировали с помощью градиента А и В. Условия UPLC, настройки детектора и настройки масс-спектрометра были такими, как приведены далее. Колонка: Phenomenex Aeris, C-4, 3,6 мкм Widerpore, 2,1 мм x 50 мм. Градиент: ступенчатый в течение 8 минут; 5% - 25% В в течение 1,0 минуты, 25% - 65% В в течение 6 минут, 65-95% В в течение 0,5 минуты, 95% В изократически в течение 0,5 минуты, при 0,4 мл/минута. Выявление: режим разрешения для MS, способ ионизации: ES. Сканирование: 50-4000 а. е. м.

#### LCMS\_ZQ

LCMS\_ZQ проводили на приборе LCMS, состоящем из системы Waters Acquity UPLC, соединенной с детектором Waters Acquity TUV и детектором Waters Micromass ZQ 2000. Элюенты: А: 0,05% TFA в MQ-воде; В: 0,05% TFA в ацетонитриле.

Анализ проводили при комнатной температуре (температура колонки 40°C) путем впрыскивания соответствующего объема (0,2-10 мкл) образца на колонку, которую элюировали градиентом А и В. Колонка: Waters Acquity UPLC BEH, C-18, 1,7 мкм, 2,1 мм x 50 мм. Время прохождения градиента: линейный 5-95% В в течение 4,5 минуты, затем 95% В в течение 0,5 минуты., 95-5% В в течение 0,5 минуты, 5% В в течение 0,5 минуты при скорости потока 0,45 мл/минута. Способ ионизации: распыление электронов положительное, диапазон сканирования: 200-2048 (масса/заряд), капиллярное напряжение: 3,0 кВ, напряжение на конусе: 20 В, время сканирования: 0,9 с, задержка между сканированиями: 0,1 с, способ выявления: квадрупольный.

#### LCMS01

LCMS\_01 выполняли на установке, состоящей из системы UPLC Waters Acquity и масс-спектрометра LCT Premier XE от Micromass. Элюенты: А: 0,1% муравьиной кислоты в воде MQ; В: 0,1% муравьиной кислоты в MeCN. Анализ выполняли при к. т. (температура колонки 40°C) путем введения соответствующего объема образца в колонку, которую элюировали с помощью градиента А и В. Условия UPLC, настройки детектора и настройки масс-спектрометра были такими, как приведены далее. Колонка: Waters Acquity UPLC BEH, C-18, 1,7 мкм, 2,1 мм x 50 мм. Градиент: линейный 5% - 95% В в течение 4,0 мин при 0,4 мл/мин. Выявление: 214 нм (вывод аналогового сигнала из TUV

(регулируемый УФ-детектор)). Режим ионизации при MS: API-ES. Сканирование: 500-2000 единиц атомной массы (amu).

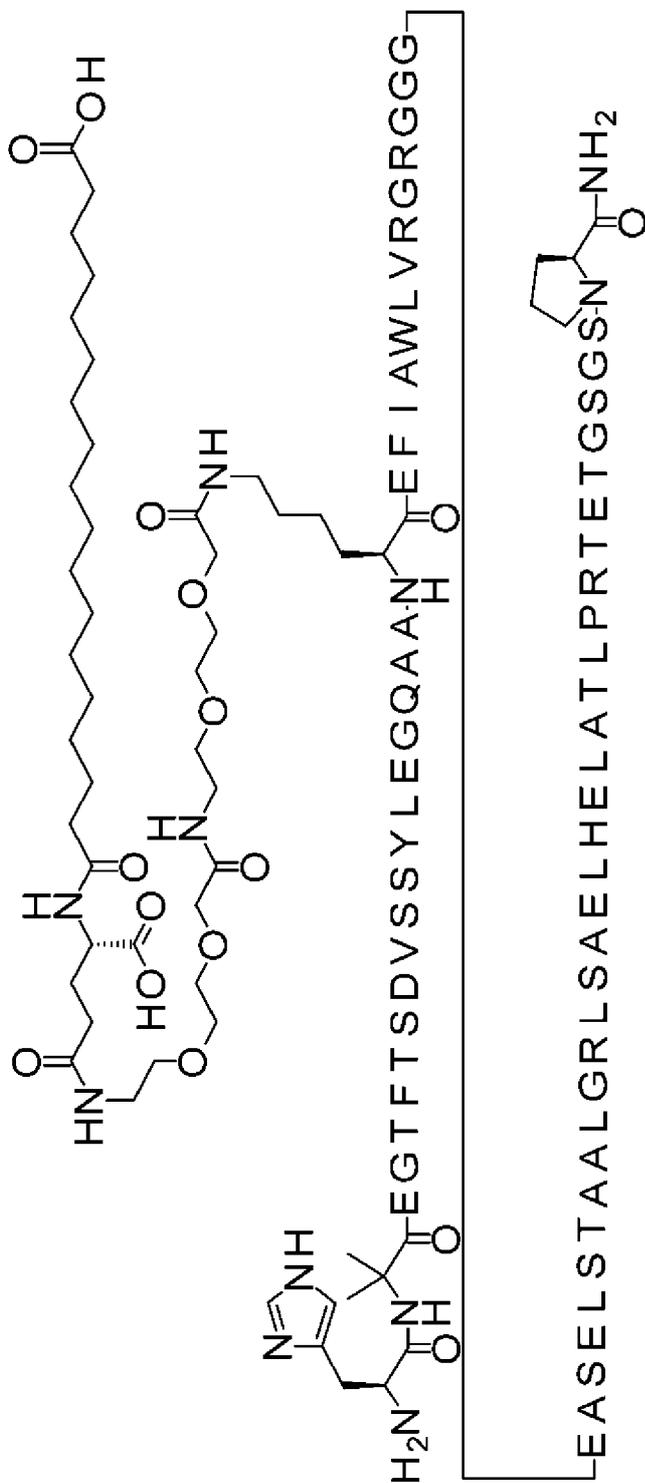
***Полученные соединения***

Пример 1а. Соединения по настоящему изобретению

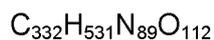
5

Соединение 0007

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил))-EFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 7561,3 г/моль

Моноизотопная масса: 7556,9 г/моль

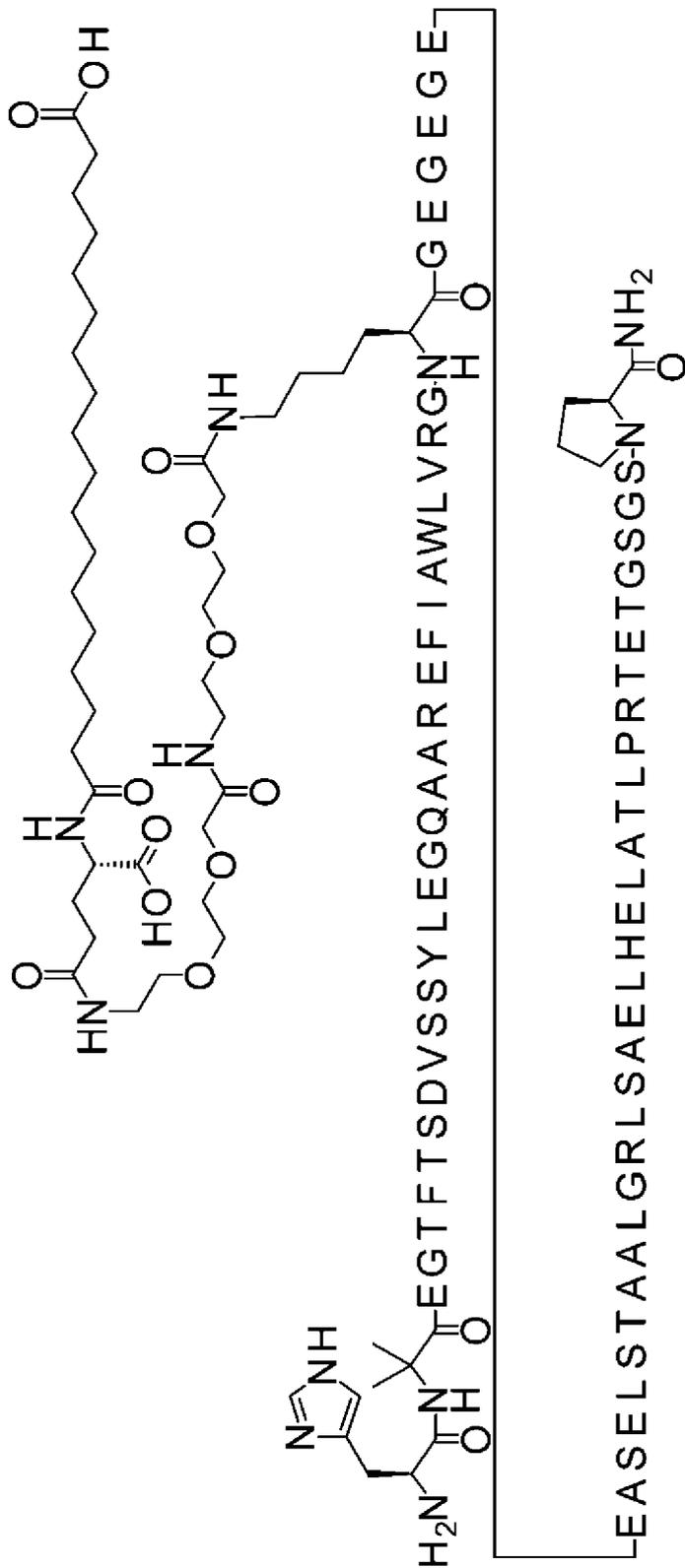
5 LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1513,3 (наиболее избыточный)

Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 117

Соединение 0009

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-  
карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GEGEGEEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 7948,6 г/моль

Моноизотопная масса: 7944,0 г/моль

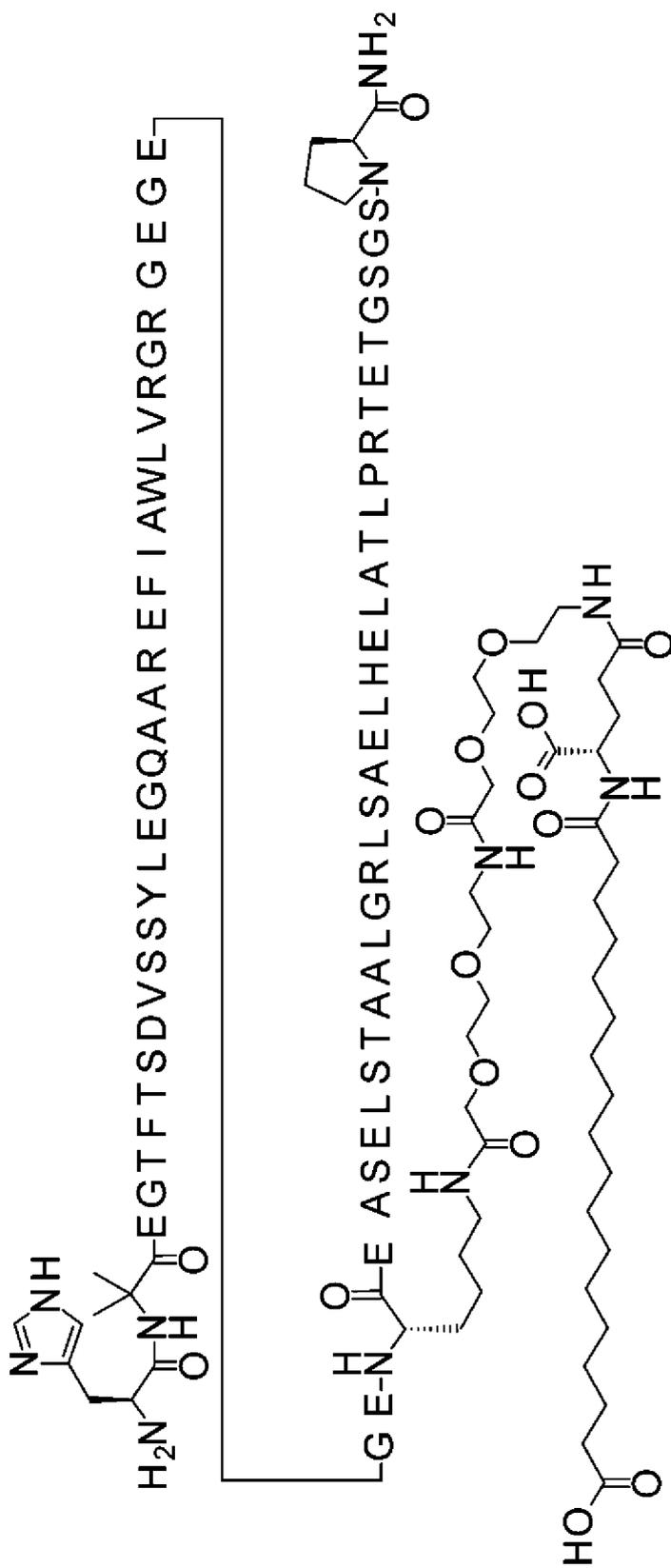
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1591 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGKGE GEGEEASELSTAALGRLSAELHELAT  
LPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 118

Соединение 0010

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGEGEGE-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-  
[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8104,8 г/моль

Моноизотопная масса: 8100,1 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1622 (наиболее избыточный)

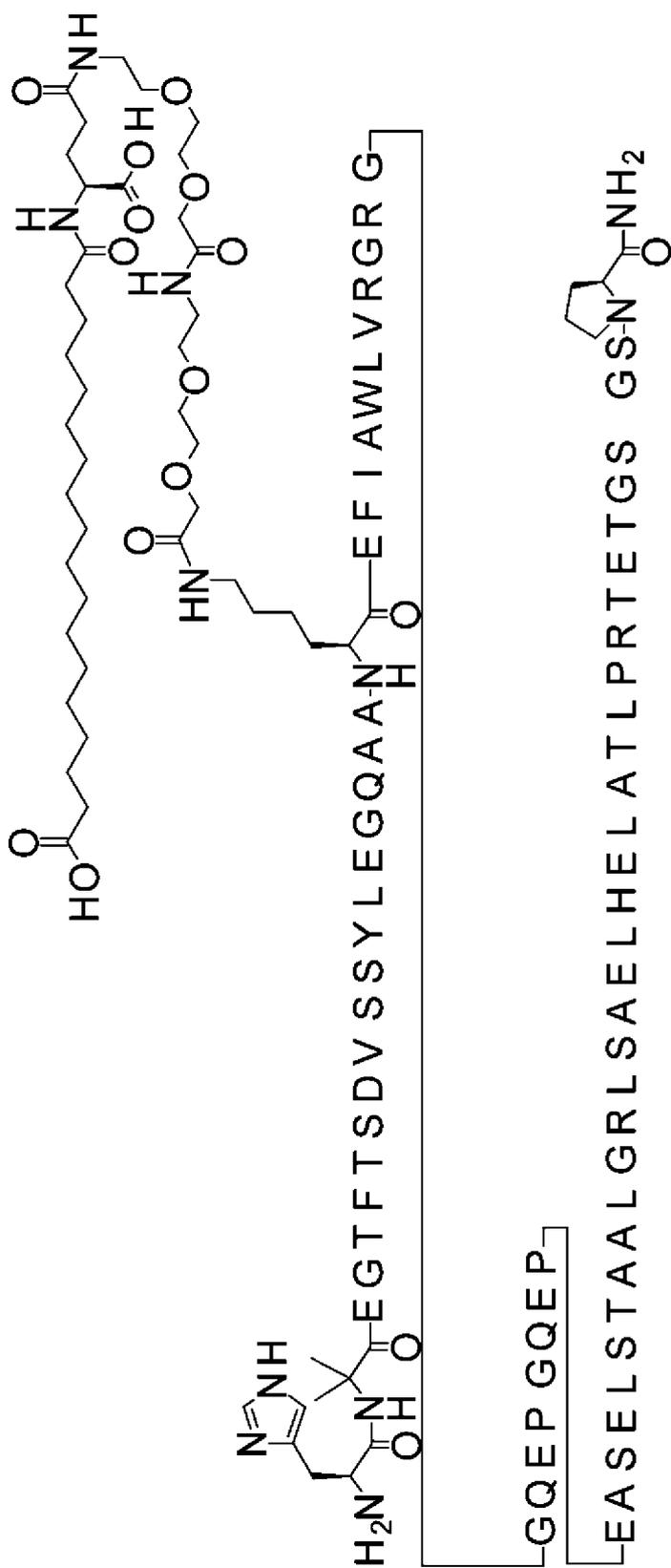
5 Аминокислотная последовательность

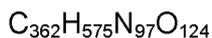
HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGEGEGEKEASELSTAALGRLSAELHELA  
 TLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 119

Соединение 0019

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил))-

EFIAWLVRGRGGQEPGQEPASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8270,0144 г/моль

Моноизотопная масса: 8265,1670 г/моль

LCMS36: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1654,85 (наиболее избыточный)

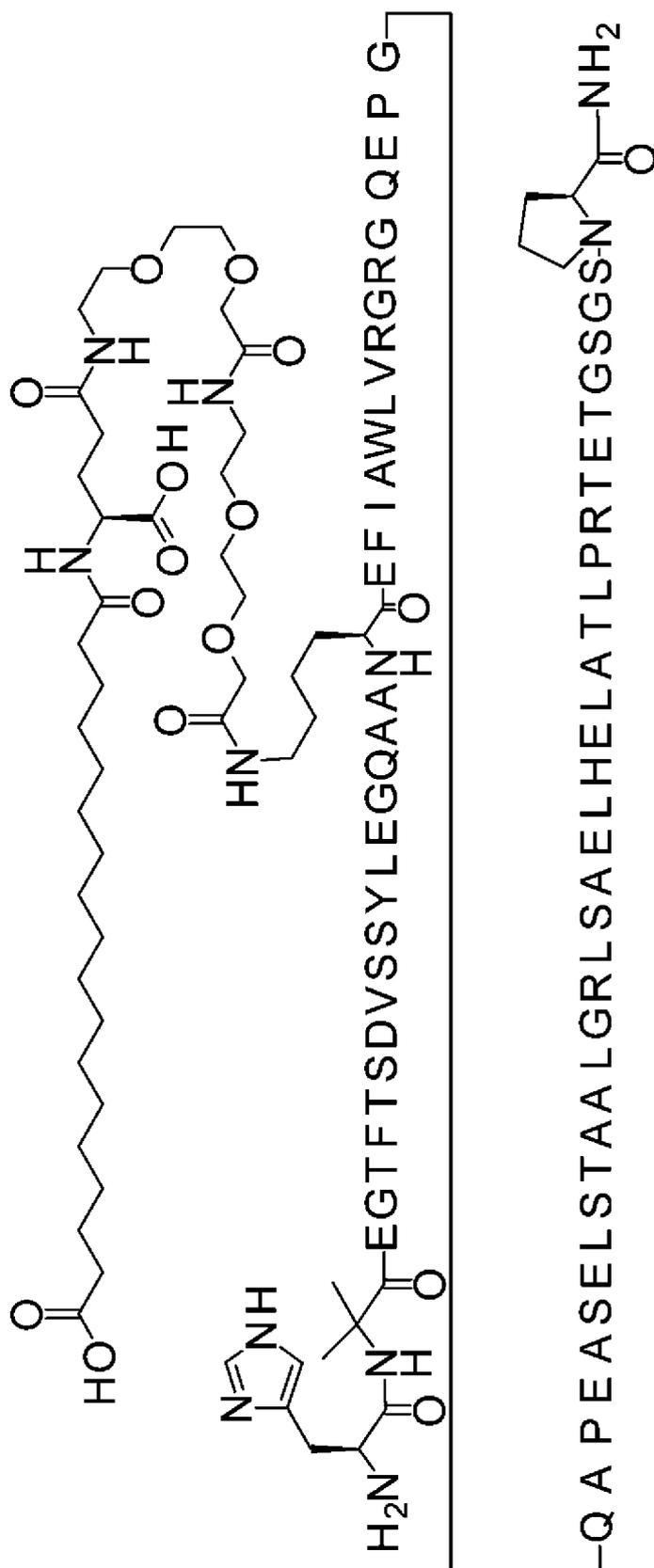
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGQEPGQEPASELSTAALGRLSAELH  
ELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 120

Соединение 0026

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-

EFAWLVRGRGGQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8154,9270 г/моль

Моноизотопная масса: 8150,1400 г/моль

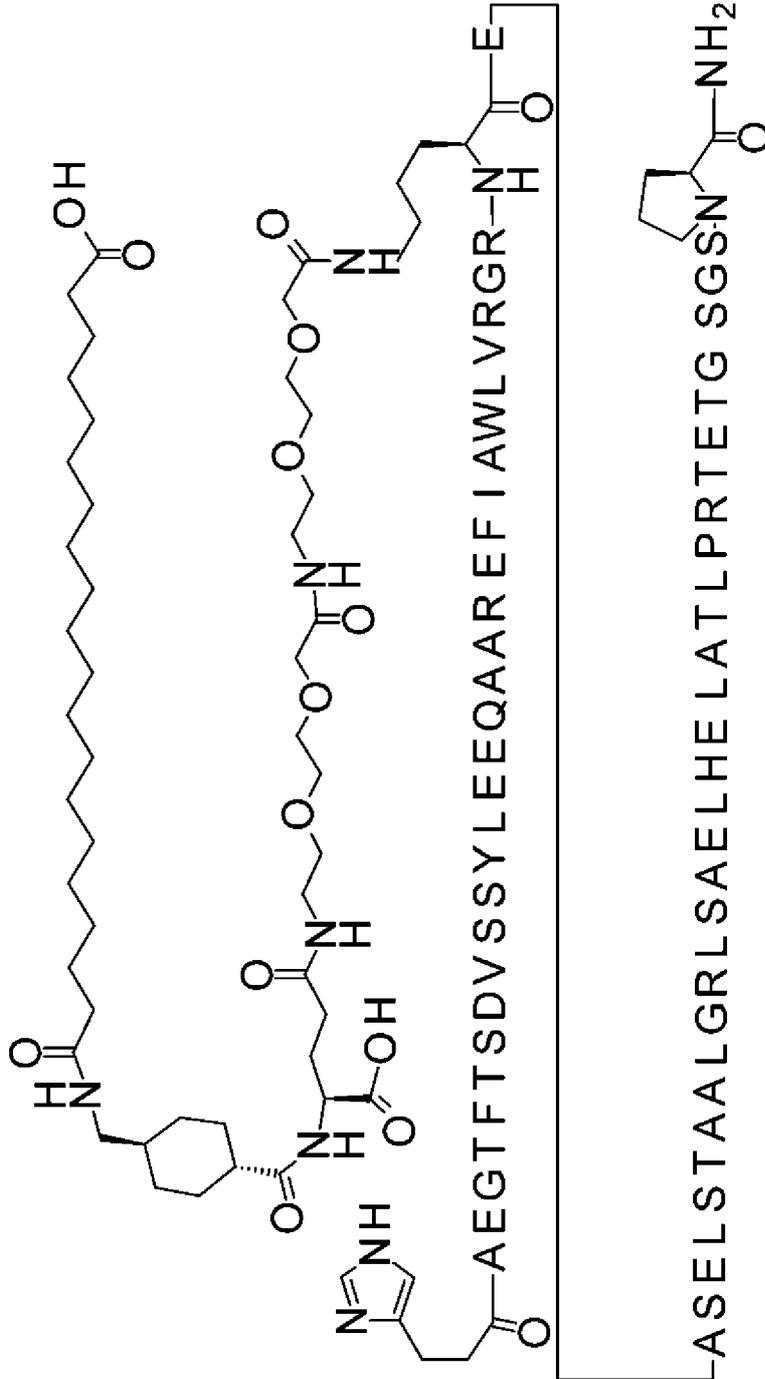
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1631,04 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHE  
LATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 121

Соединение 0035

10 Imp-AEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-  
карбокси-4-[[4-[(19-  
карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{344}H_{552}N_{90}O_{113}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7756,5989 г/моль

Моноизотопная масса: 7752,0214 г/моль

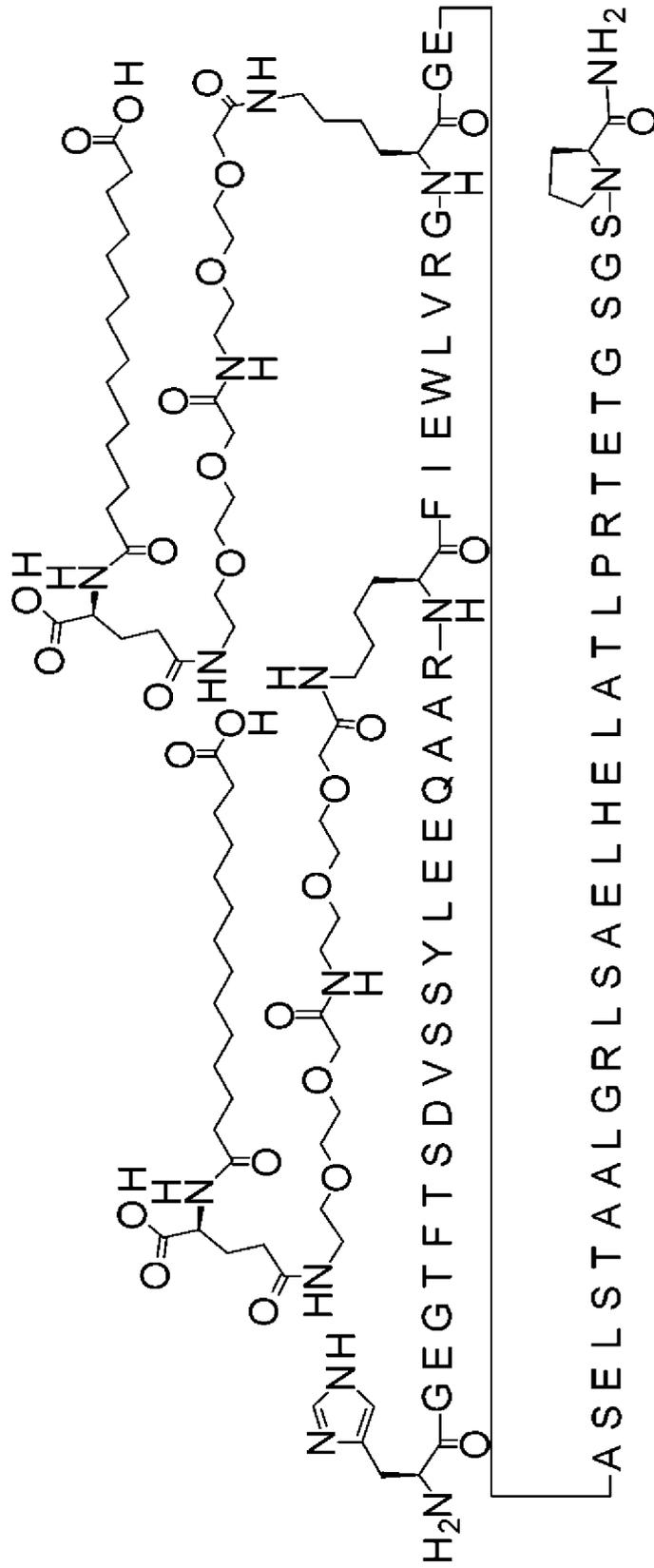
LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1552 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

XAEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 122

Соединение 0039

10 HEGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(13-  
карбокситридеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]э  
токси]ацетил])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(13-  
карбокситридеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]э  
токси]ацетил))-GEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8151,9580 г/моль

Моноизотопная масса: 8147,1642 г/моль

LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1631,6 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

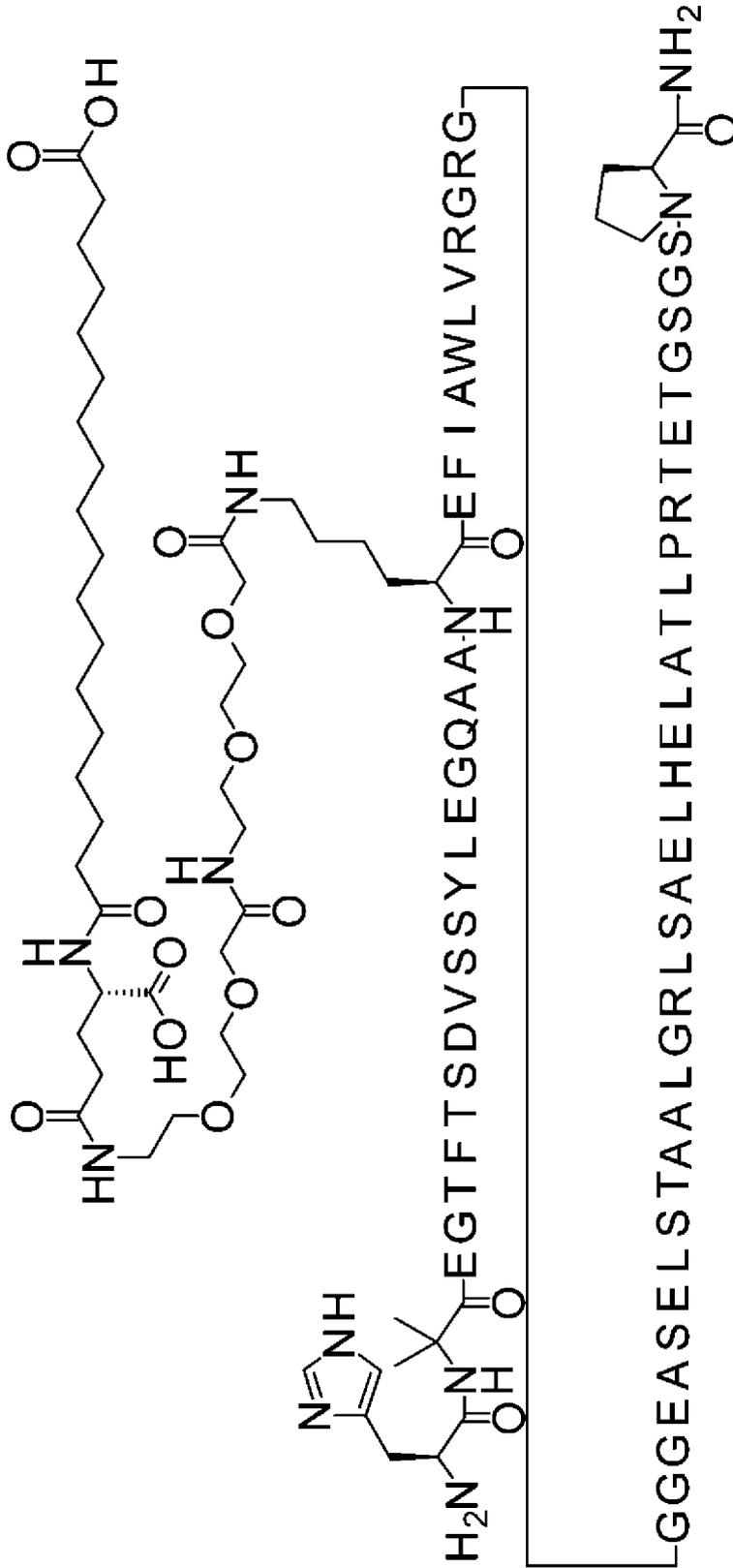
HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRT

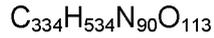
TGSGSP имеет SEQ ID NO: 123

Соединение 0040

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-

EFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7618,3490 г/моль

Моноизотопная масса: 7613,8806 г/моль

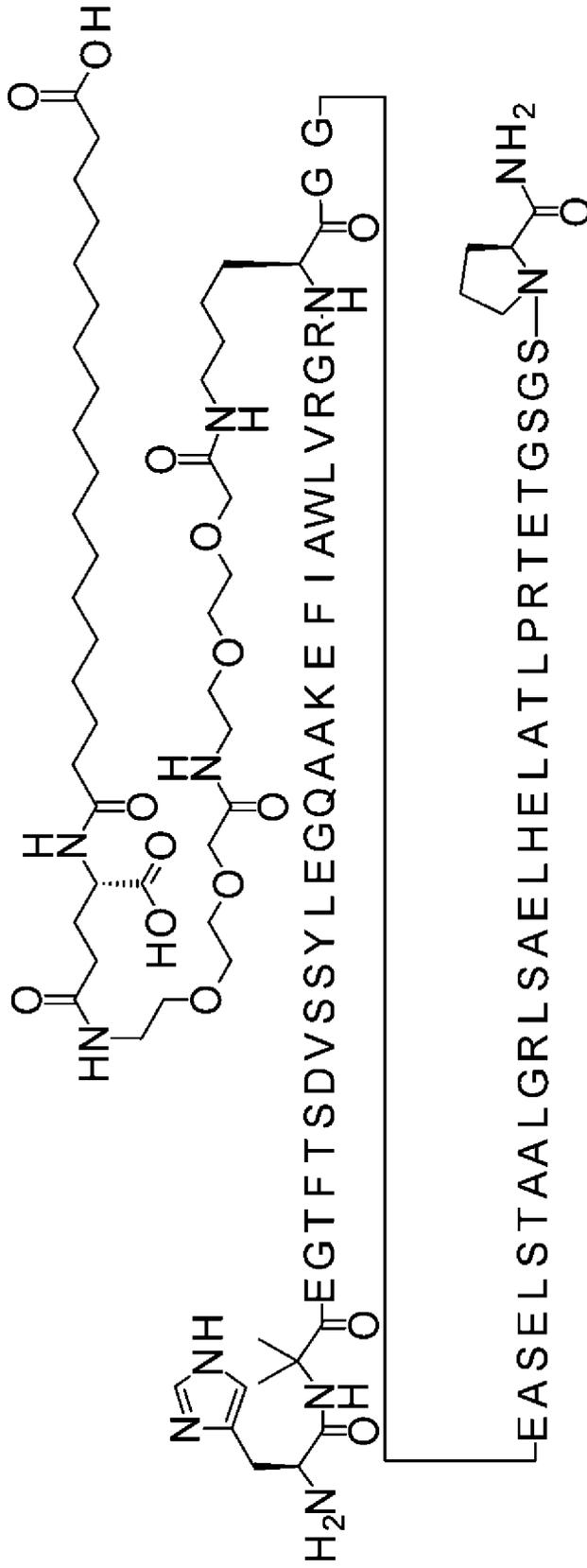
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1524,92 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 124

Соединение 0042

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
карбокси-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7632,4186 г/моль

Моноизотопная масса: 7627,9326 г/моль

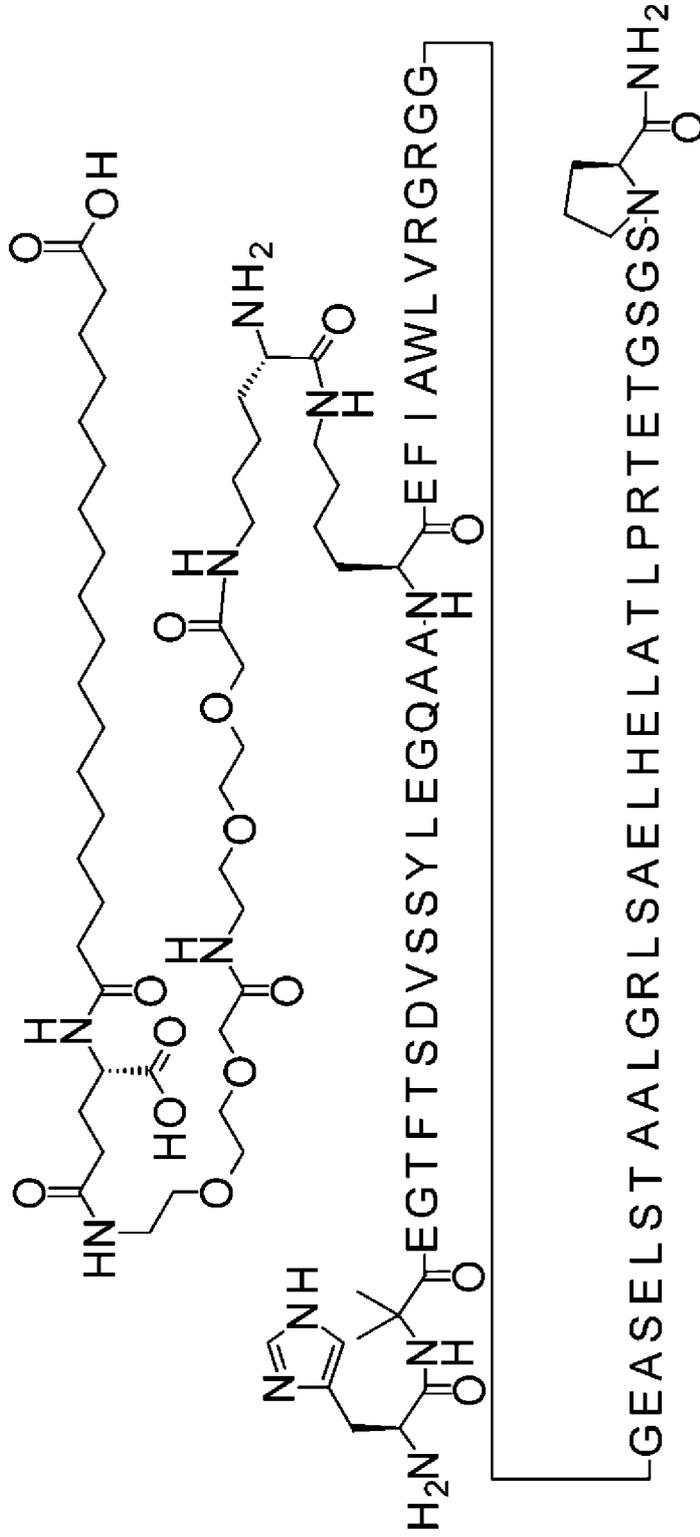
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1527,76 (наиболее избыточный)

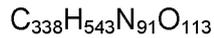
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 125

Соединение 0044

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([(2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-  
карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
этоксид]ацетил]амино]гексаноил])-  
EFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7689,4699 г/моль

Моноизотопная масса: 7684,9541 г/моль

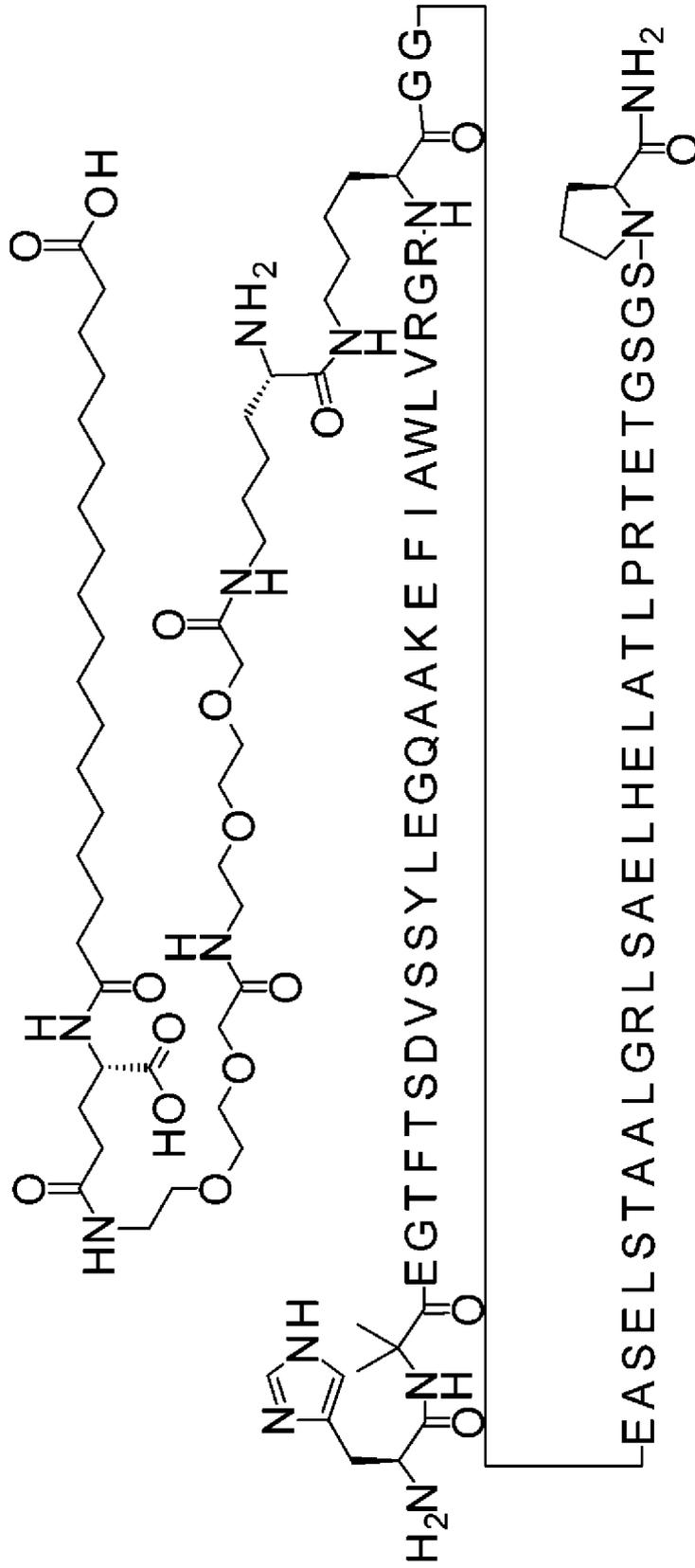
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1538,8 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 117

Соединение 0045

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR-K([(2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-  
[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил]амино]гексаноил])-  
GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 7760,5909 г/моль

Моноизотопная масса: 7756,0276 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1553,22 (наиболее избыточный)

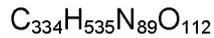
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRKGGAESELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 125

Соединение 0051

10 Imp-AEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-  
карбокси-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-EASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7589,3508 г/моль

Моноизотопная масса: 7584,8904 г/моль

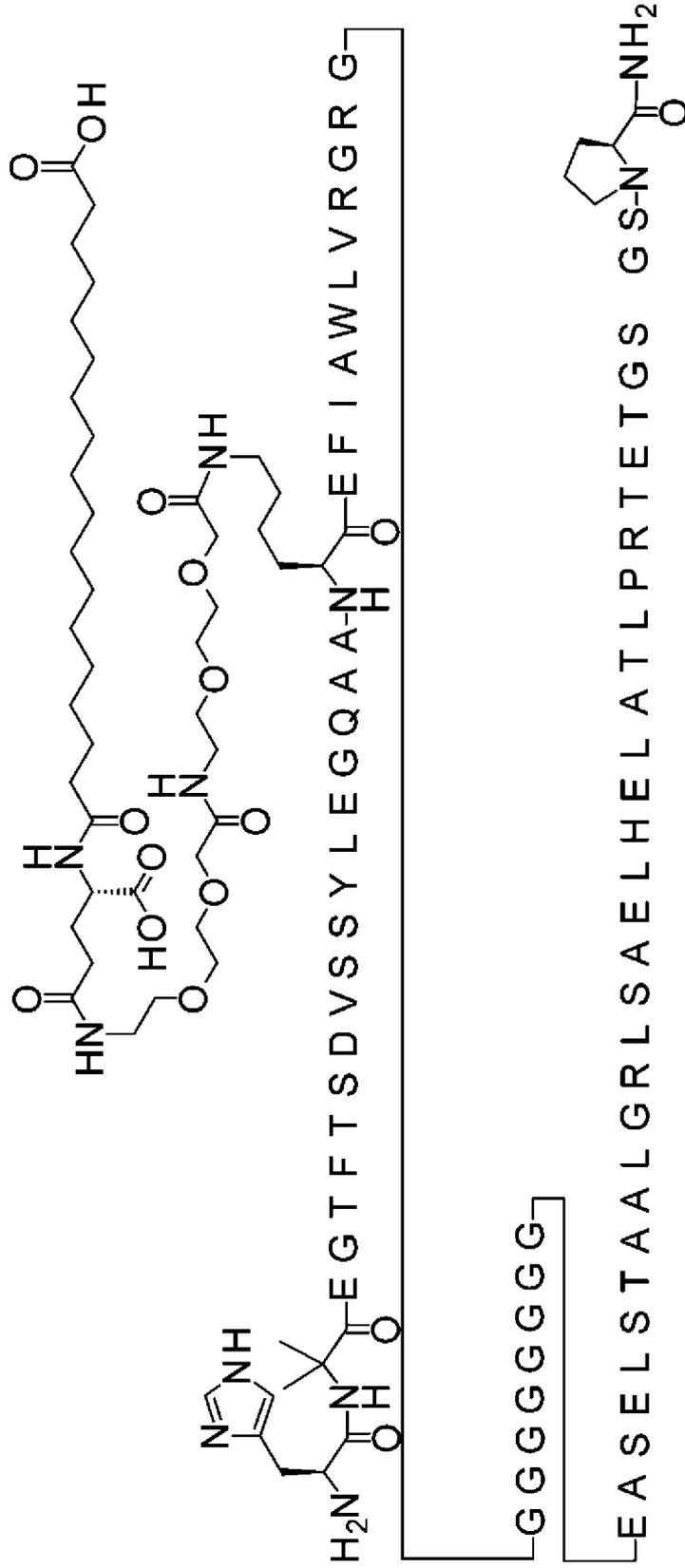
LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1519,1 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

XAEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 122

Соединение 0052

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-  
EFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

$C_{344}H_{549}N_{95}O_{118}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7903,6056 г/моль

Моноизотопная масса: 7898,9879 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1581,7 (наиболее избыточный)

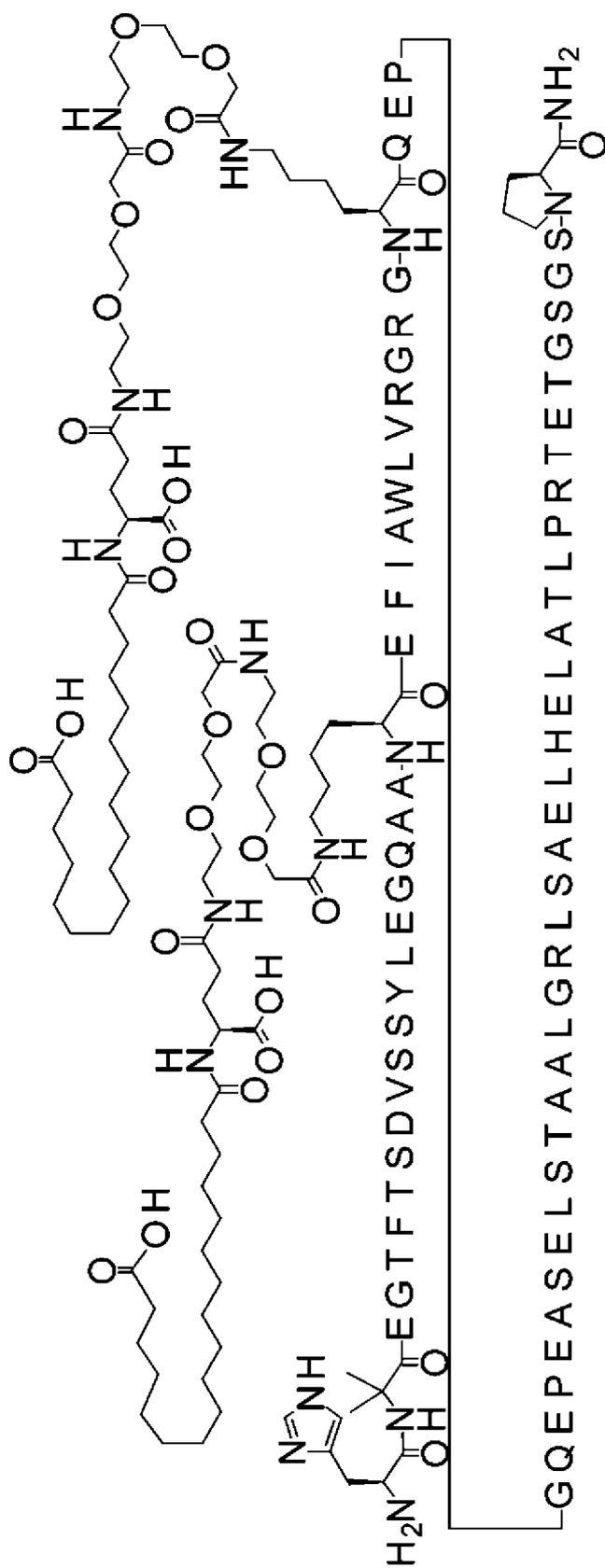
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAEL

HELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 126

Соединение 0056

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
 этокси]ацетил)]-EFIAWLVRGRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
 этокси]ацетил)]-QEPGQEPASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 9057,0071 г/моль

Моноизотопная масса: 9051,6660 г/моль

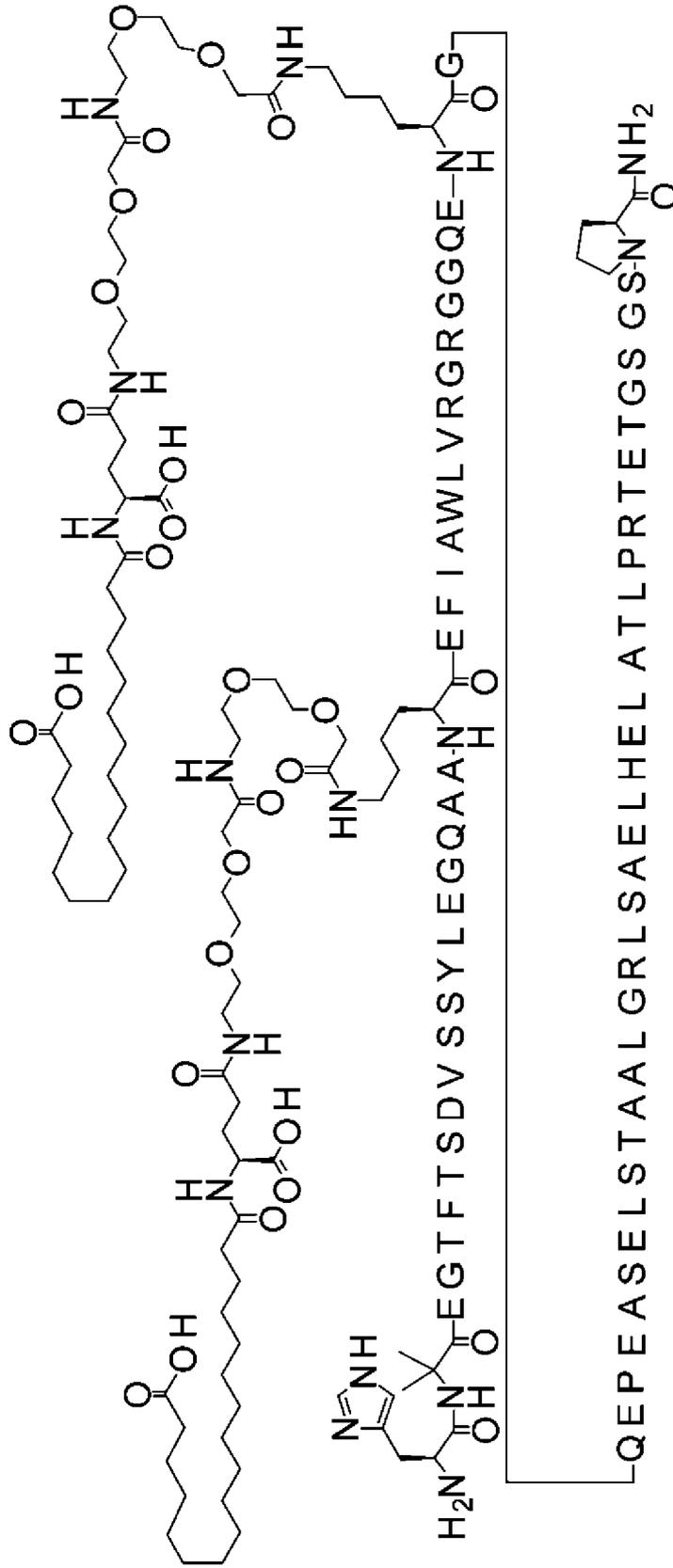
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1812,4 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGKQEPGQEPEASELSTAALGRLSAELH  
ELATLPRRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 127

Соединение 0057

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-EFIAWLVRGRGGQE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

$C_{398}H_{641}N_{101}O_{136}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 9016,9432 г/моль

Моноизотопная масса: 9011,6347 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1804,1 (наиболее избыточный)

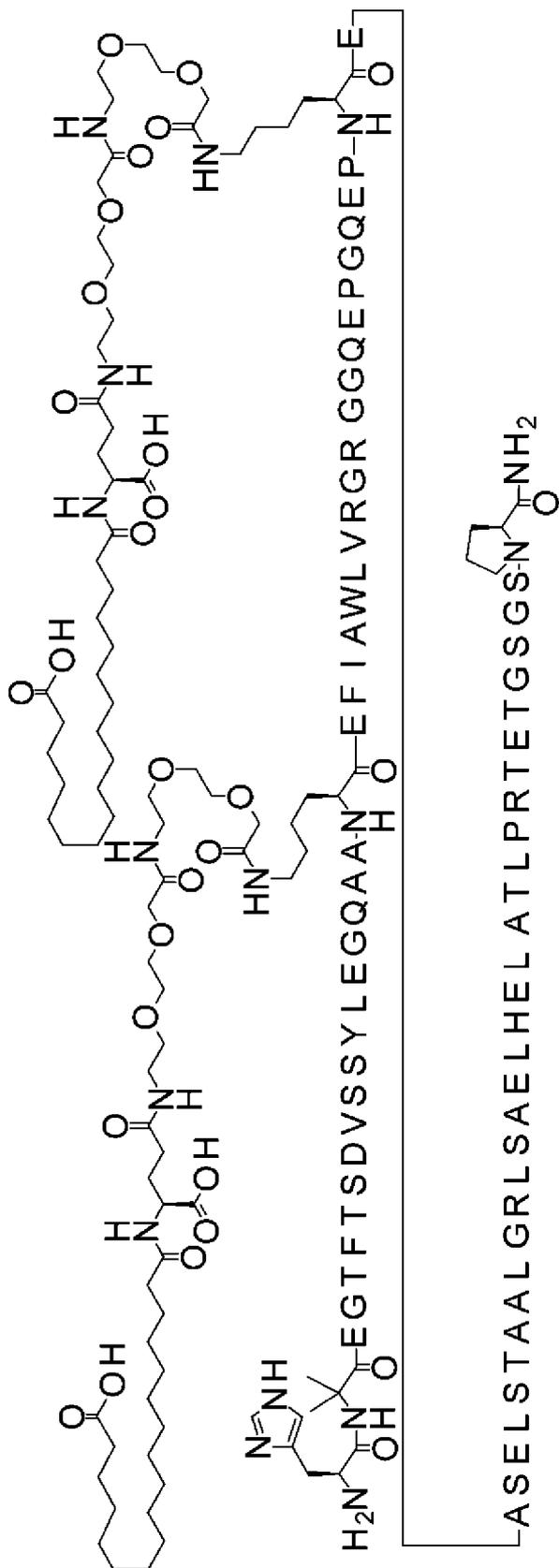
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGQEKGQEP-EASELSTAALGRLSAELH  
ELATLPR-TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 128

Соединение 0071

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-EFIAWLVRGRGGQEPGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-  
(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-EASELSTAALGRLSAELHELATLPR-TETGSGSP-амид

15



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 9114,0584 г/моль

Моноизотопная масса: 9108,6874 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1823,7 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGQEPGQEPKEASELSTAALGRLSAEL  
HELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 129

Соединение 0072

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-EFIAWLVRGRGG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8292,1840 г/моль

Моноизотопная масса: 8287,2955 г/моль

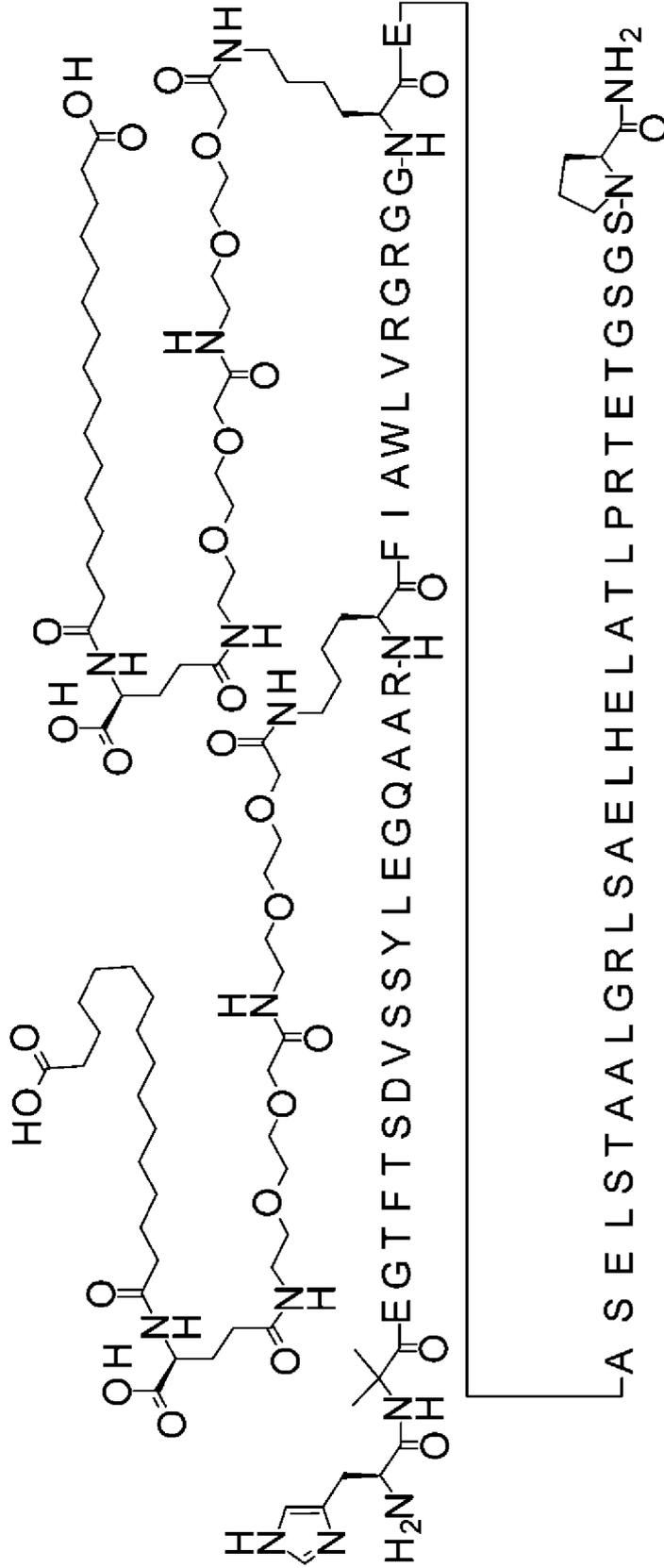
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1659,27 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGKEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 130

Соединение 0073

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-FIAWLVRGRGG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-EASELSTAALGRLSAELHELATLPR)TETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8319,2557 г/моль

Моноизотопная масса: 8314,3540 г/моль

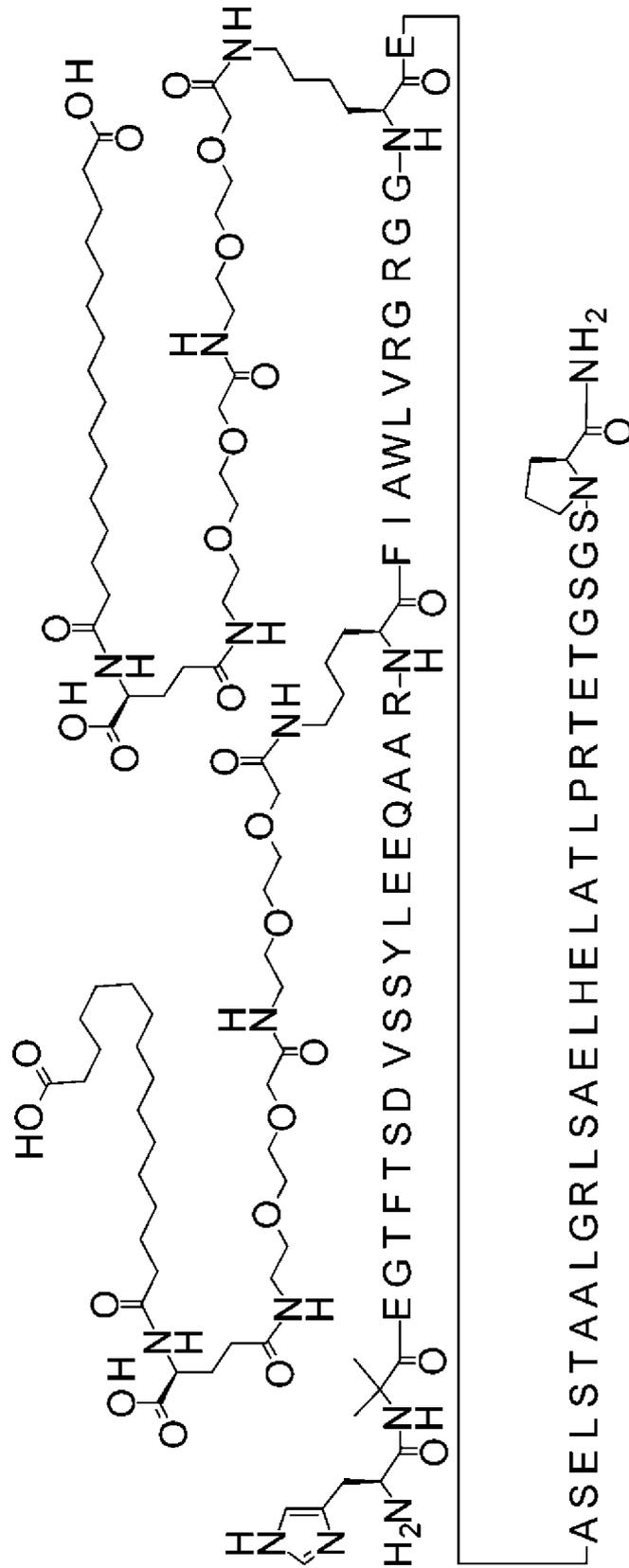
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1664,69 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAARKFIAWLVRGRGGKEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 131

Соединение 0074

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-FIAWLVRGRGG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-EASELSTAALGRLSAELHELATLPR)TETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8391,3184 г/моль

Моноизотопная масса: 8386,3752 г/моль

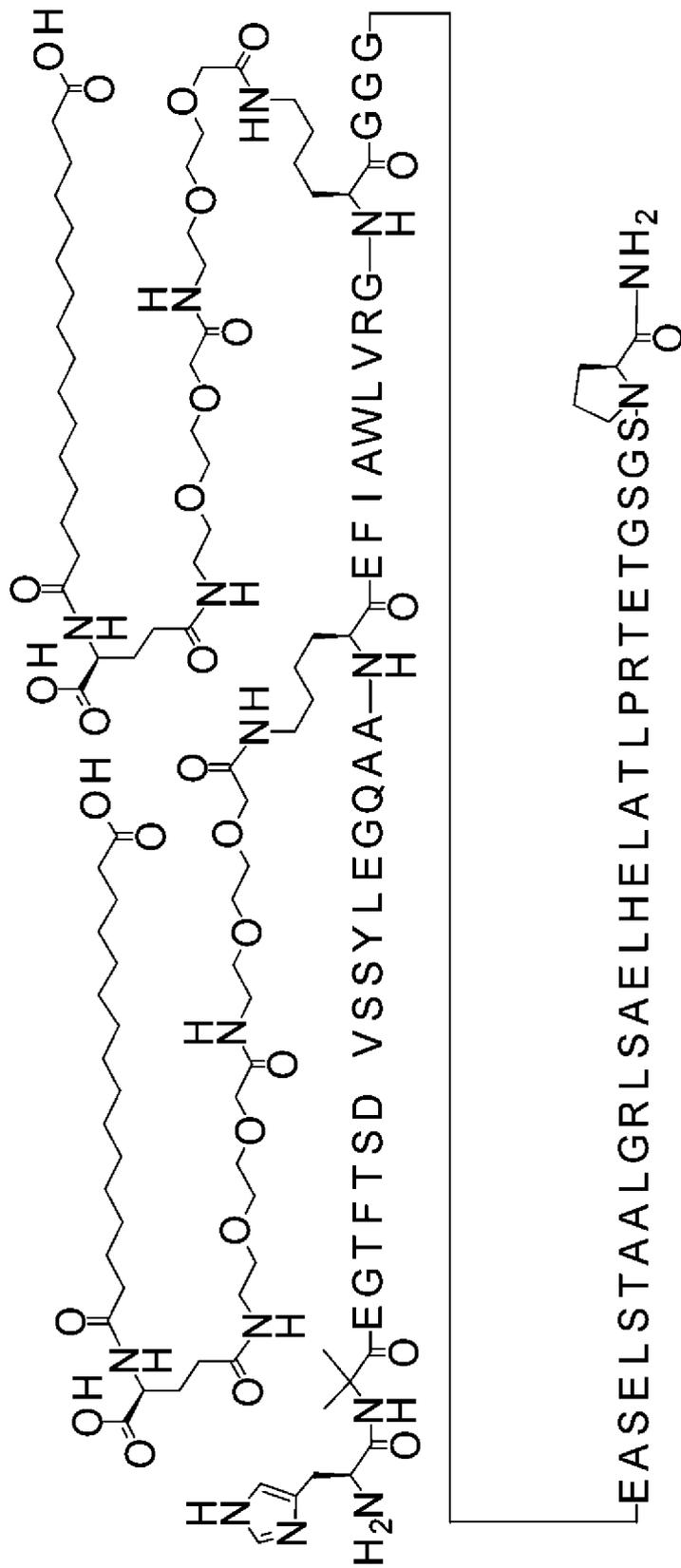
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1679,1 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGKEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 132

Соединение 0075

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-E FIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8193,0497 г/моль

Моноизотопная масса: 8188,2159 г/моль

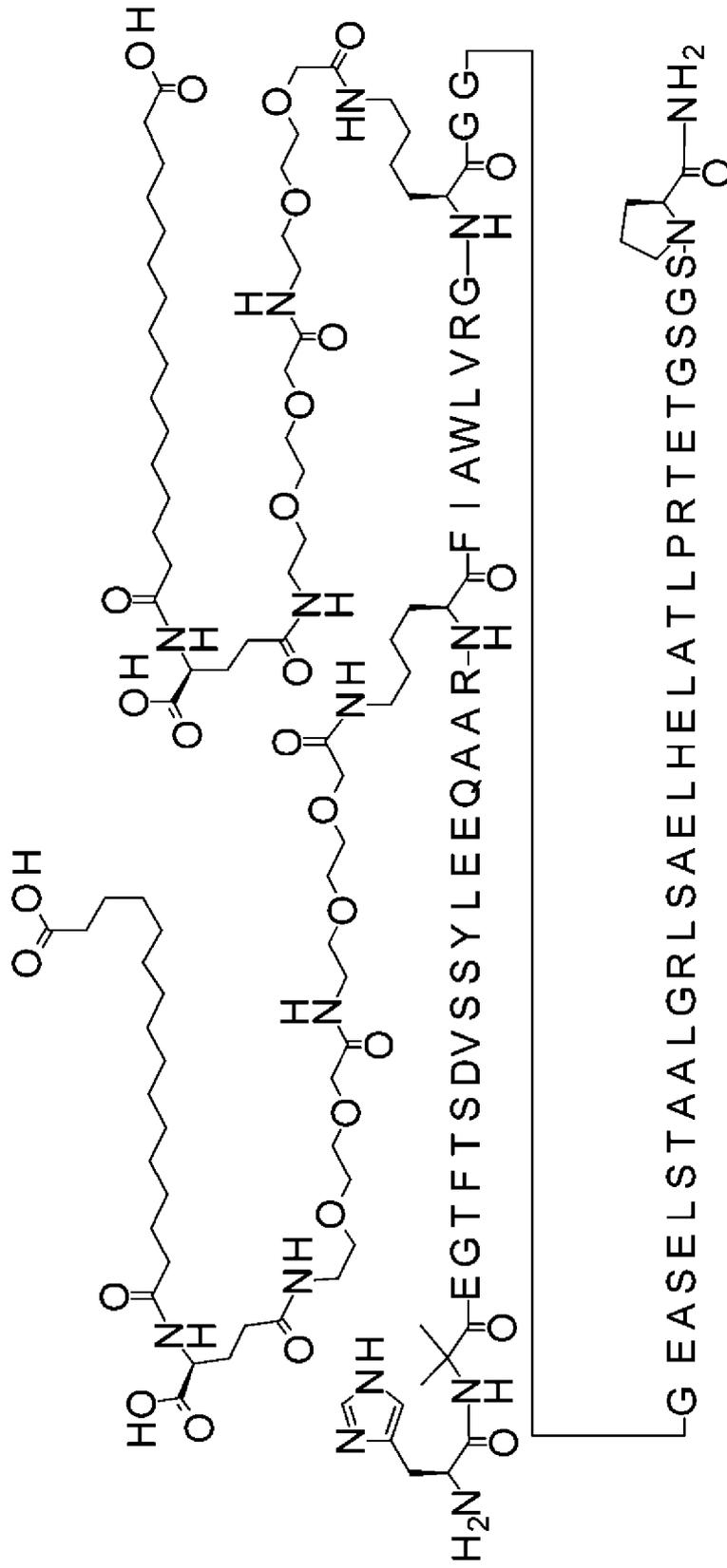
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1639,45 (наиболее избыточный)

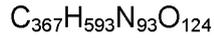
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 133

Соединение 0076

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
этоксид]ацетил)-FIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
этоксид]ацетил)-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR-TETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8292,1840 г/моль

Моноизотопная масса: 8287,2955 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1659,48 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 134

Соединение 0077

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-FIAWLV-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-GRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR)TETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8292,1840 г/моль

Моноизотопная масса: 8287,2955 г/моль

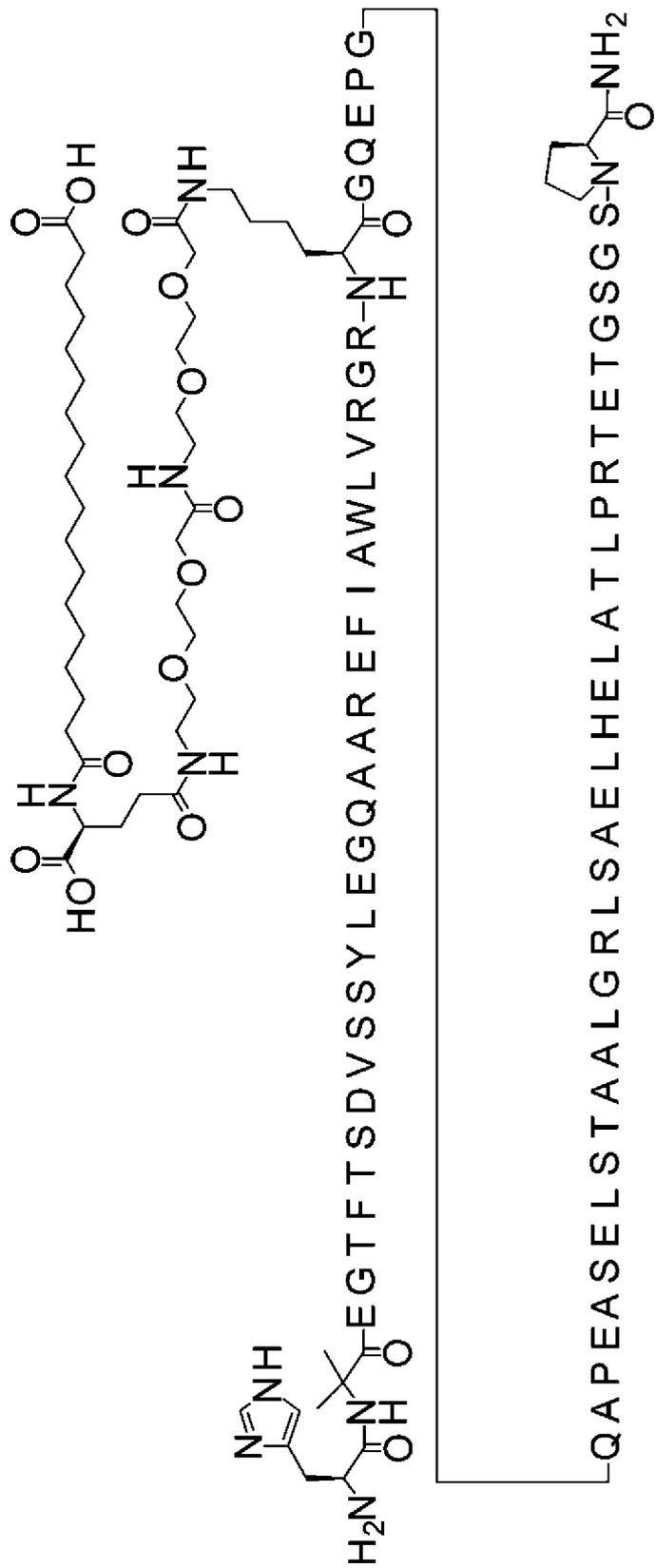
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1659,48 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVKGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 135

Соединение 0083

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-  
карбокси-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-амид



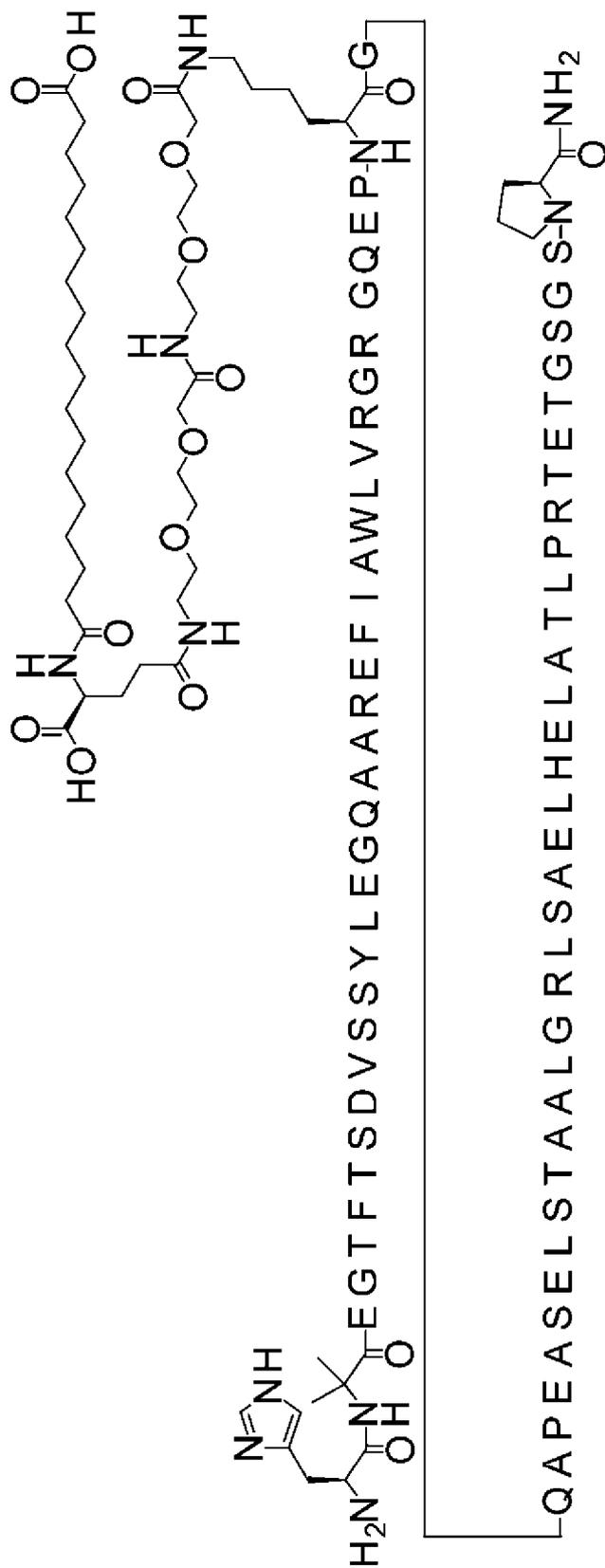


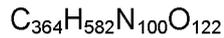
Расчетная молекулярная масса (средняя): 8311,1127 г/моль

Моноизотопная масса: 8306,2411 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1662,34 (моноизотоп)

- 5 Аминокислотная последовательность  
 HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRKGQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELH  
 ELATLPRRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 136  
Соединение 0084  
 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-
- 10 [[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил))-GQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8311,1127 г/моль

Моноизотопная масса: 8306,2411 г/моль

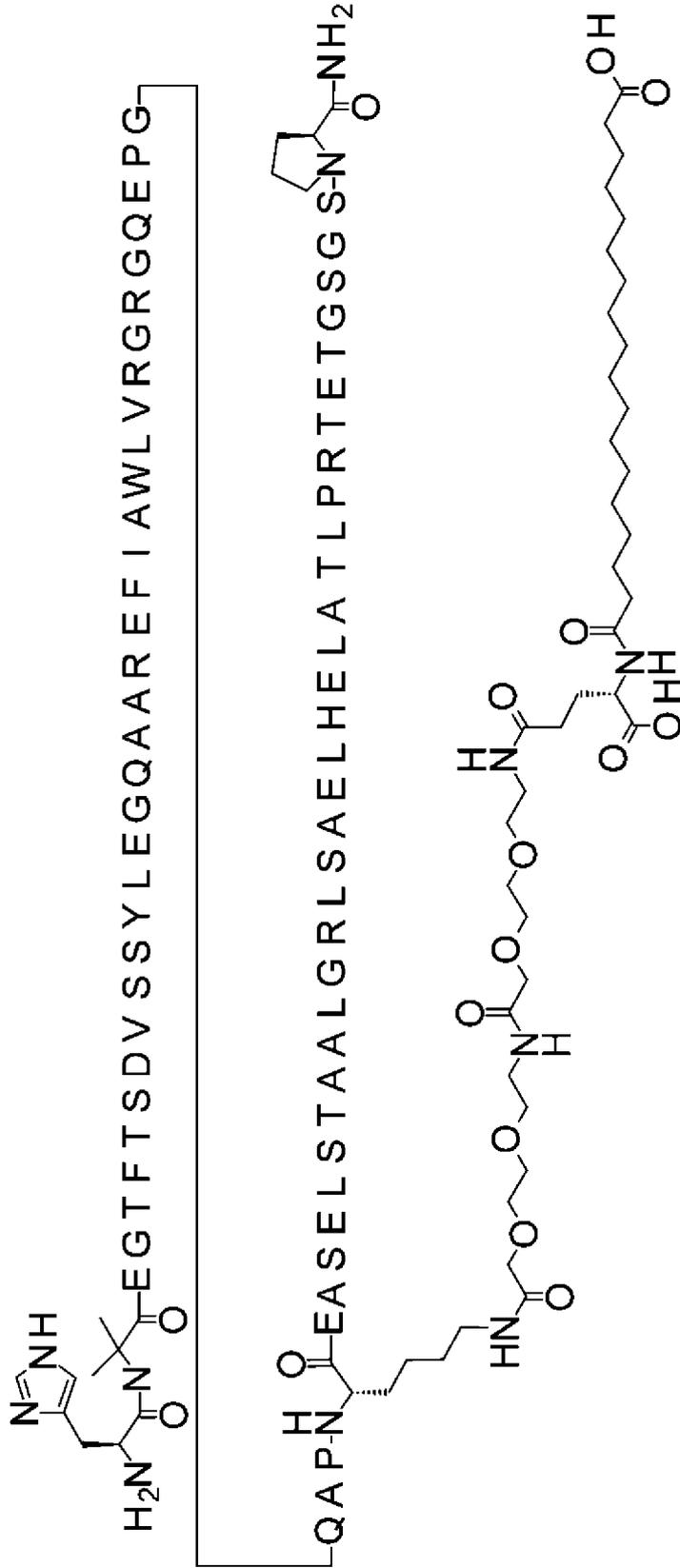
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1663 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPKGGQAPEASELSTAALGRLSAELH  
ELATLPRRETETGSGSP имеет SEQ ID NO: 137

Соединение 0085

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPGQAP-K([2-[2-[2-[[2-[2-  
[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRRETETGSGSP-амид



$C_{364}H_{582}N_{100}O_{122}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8311,1127 г/моль

Моноизотопная масса: 8306,2411 г/моль

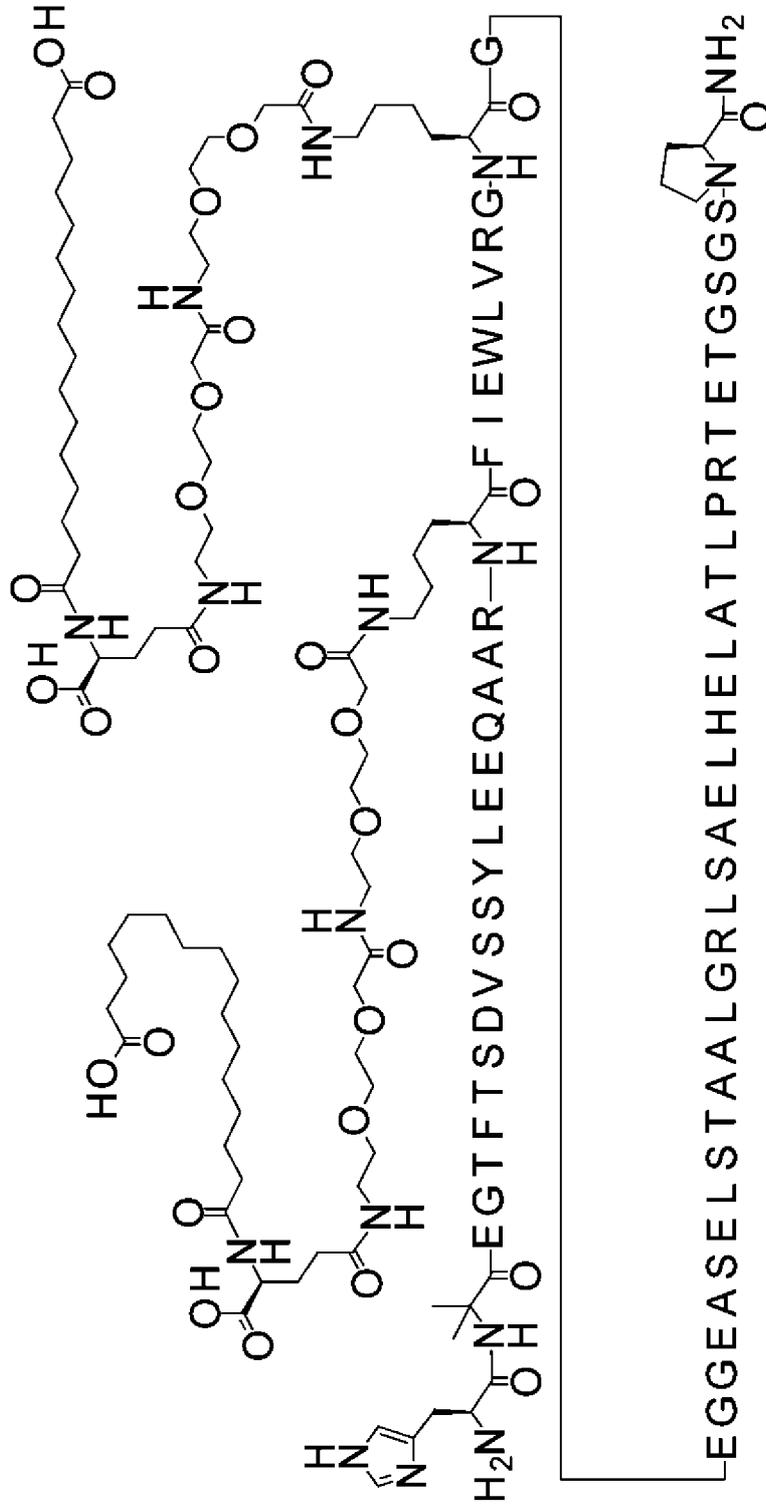
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1662,24 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

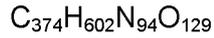
HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPGQAPKEASELSTAALGRLSAELH  
ELATLPRRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 138

Соединение 0086

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8479,3341 г/моль

Моноизотопная масса: 8474,3436 г/моль

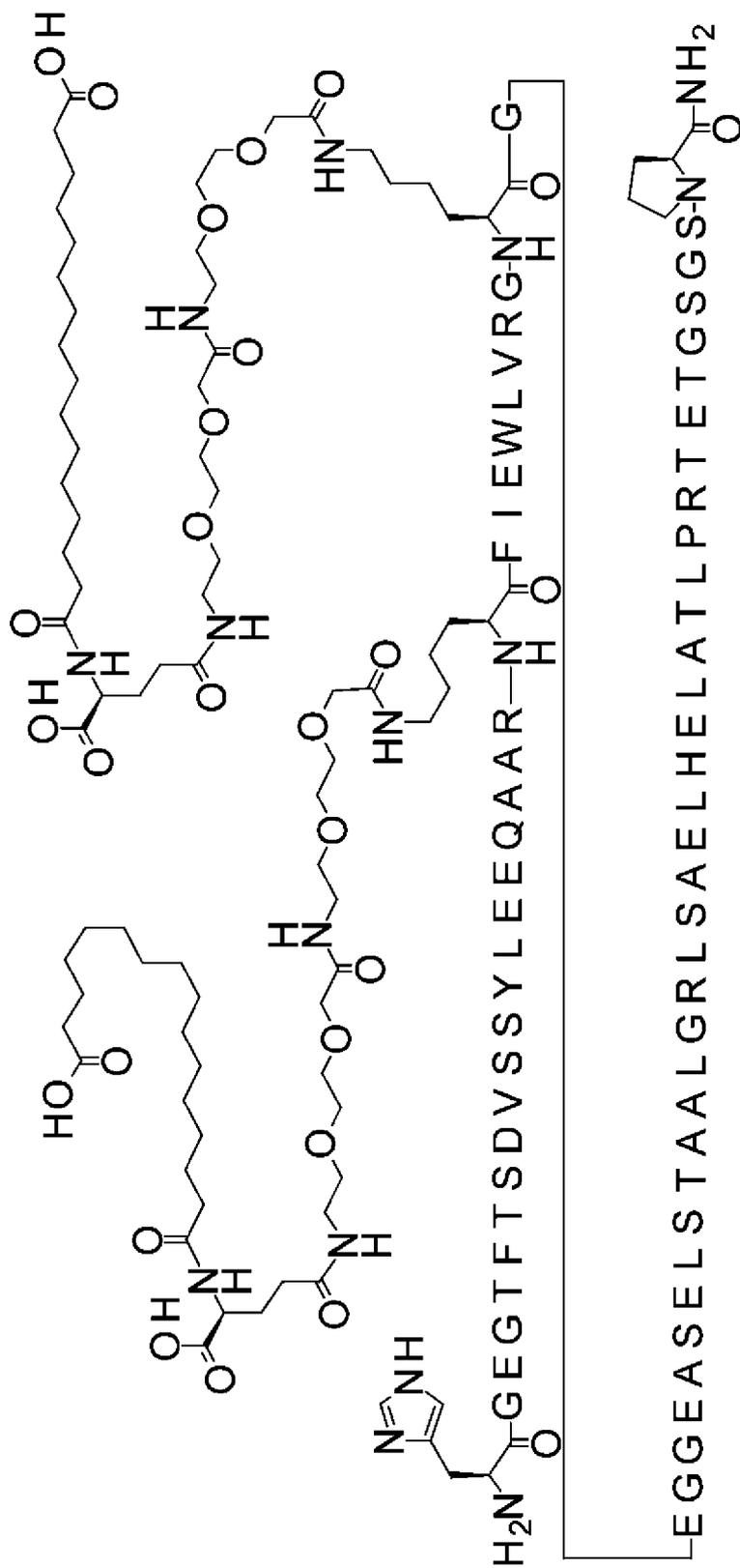
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1696,69 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVIRGKGGEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 139

Соединение 0087

10 HEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-FIEWLVIRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8451,2809 г/моль

Моноизотопная масса: 8446,3123 г/моль

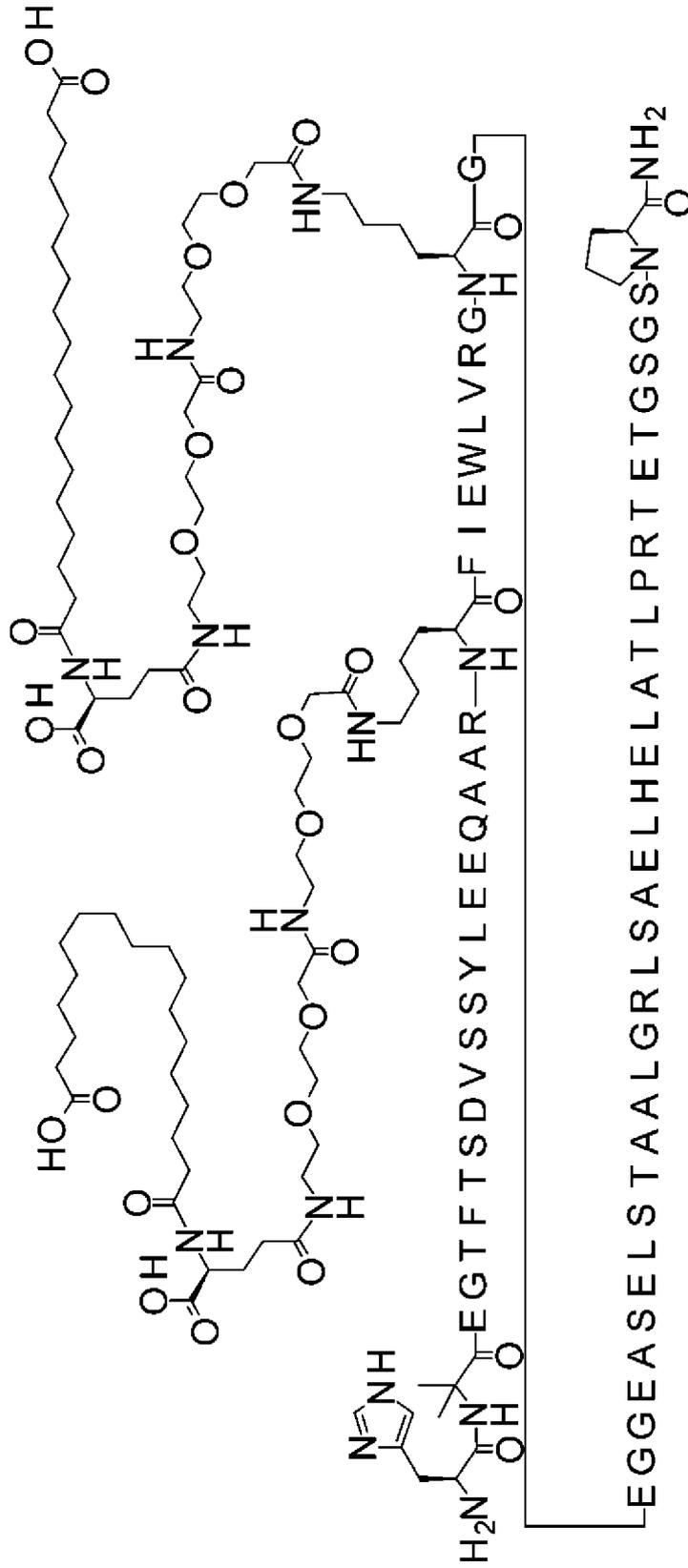
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1691,08 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

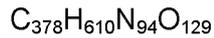
HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGGEGEASELSTAALGRLSAELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 140

Соединение 0089

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8535,4404 г/моль

Моноизотопная масса: 8530,4062 г/моль

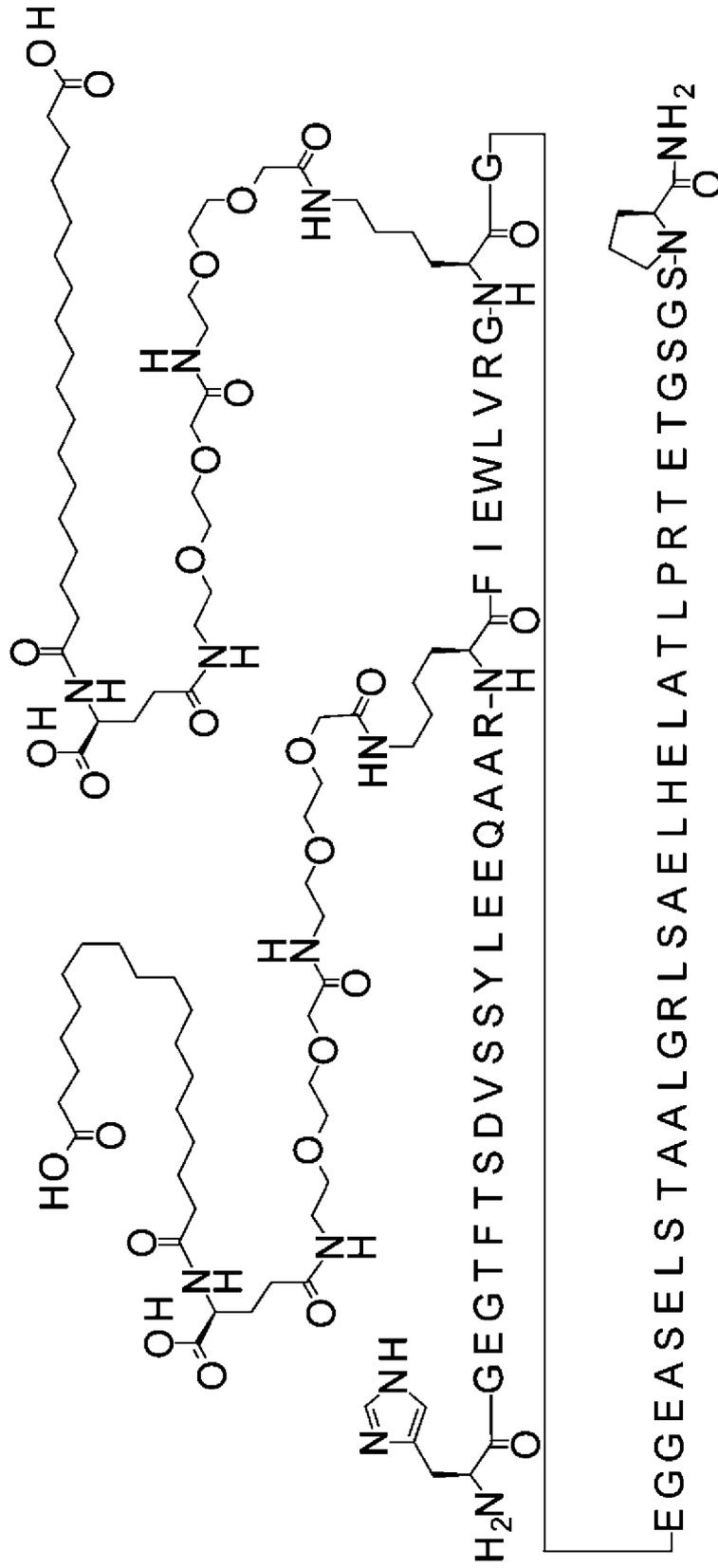
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1707,9 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVIRGKGEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 139

Соединение 0090

10 HEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-FIEWLVIRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8507,3872 г/моль

Моноизотопная масса: 8502,3749 г/моль

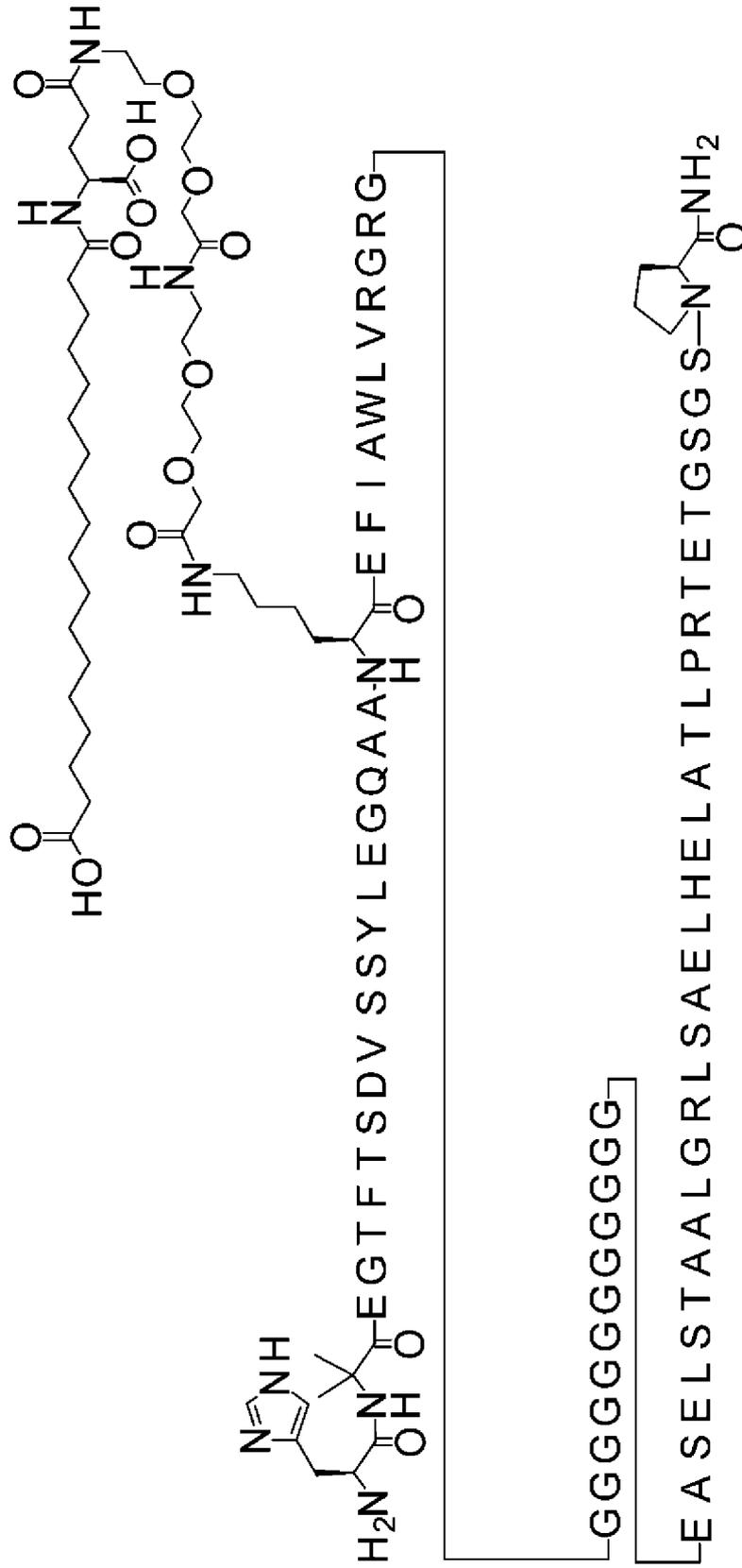
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1702,49 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGGEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 140

Соединение 0092

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-  
EFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGGEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-  
амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8131,8108 г/моль

Моноизотопная масса: 8127,0737 г/моль

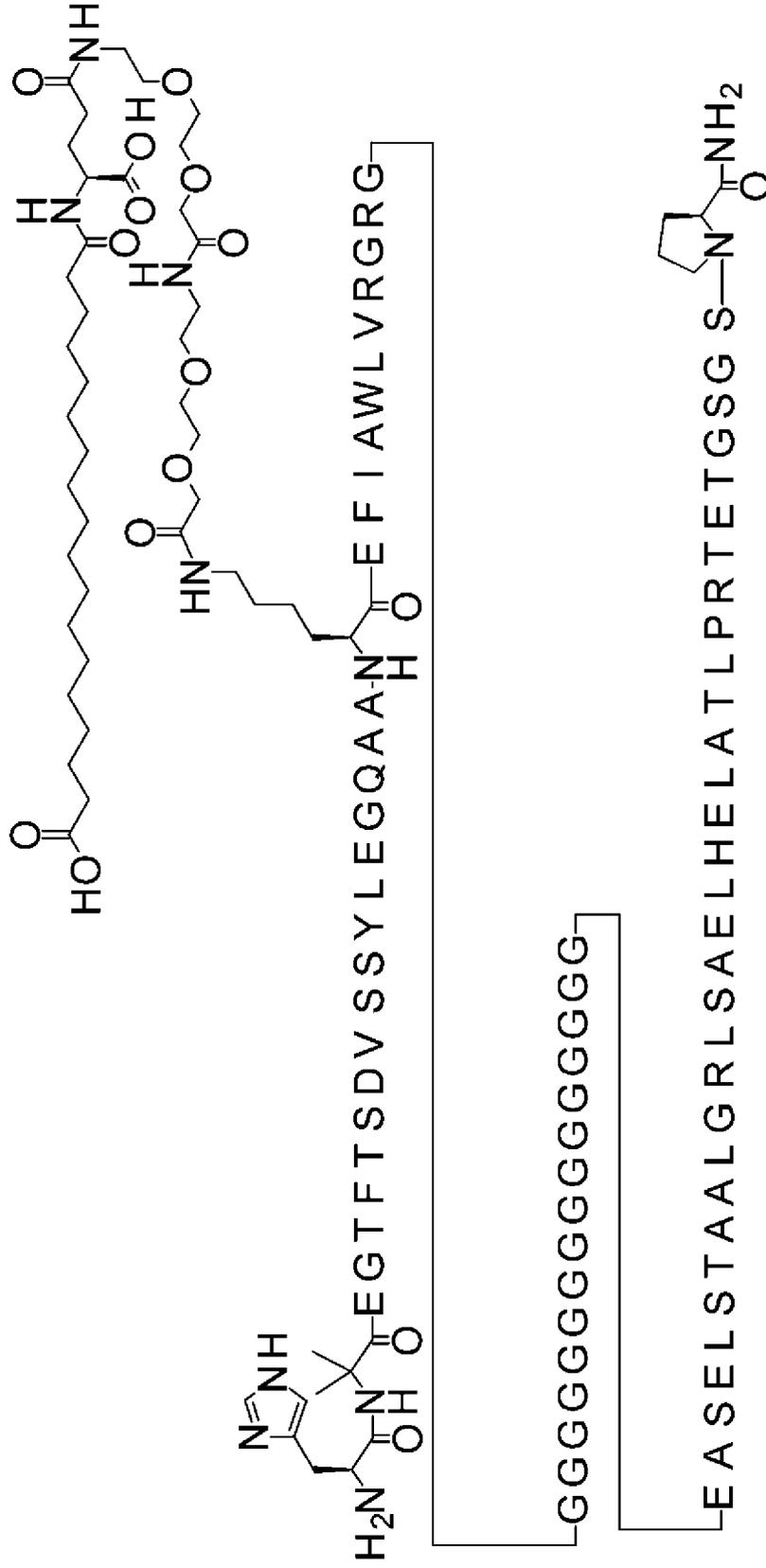
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1627,5 (наиболее избыточный)

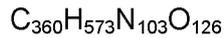
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGGGEASELSTAALGRL  
SAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 141

Соединение 0093

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-  
EFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETG  
SGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8360,0161 г/моль

Моноизотопная масса: 8355,1596 г/моль

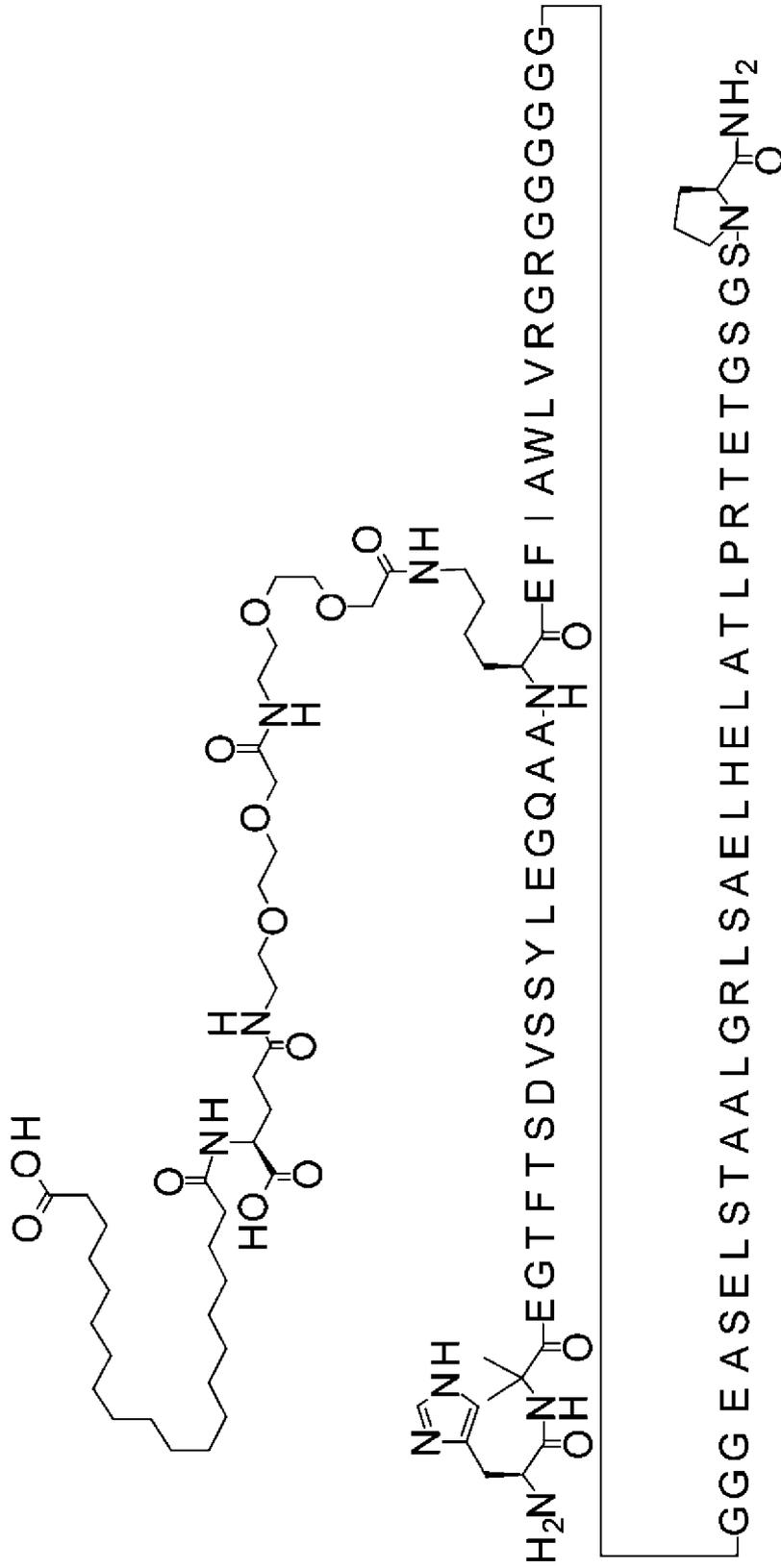
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1672,8 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGGGGGGGGGEASELSTA  
ALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 142

Соединение 0094

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(19-  
карбоксихидроксинонаноиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-  
EFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{346}H_{553}N_{95}O_{118}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7931,6587 г/моль

Моноизотопная масса: 7927,0192 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1587,2 (наиболее избыточный)

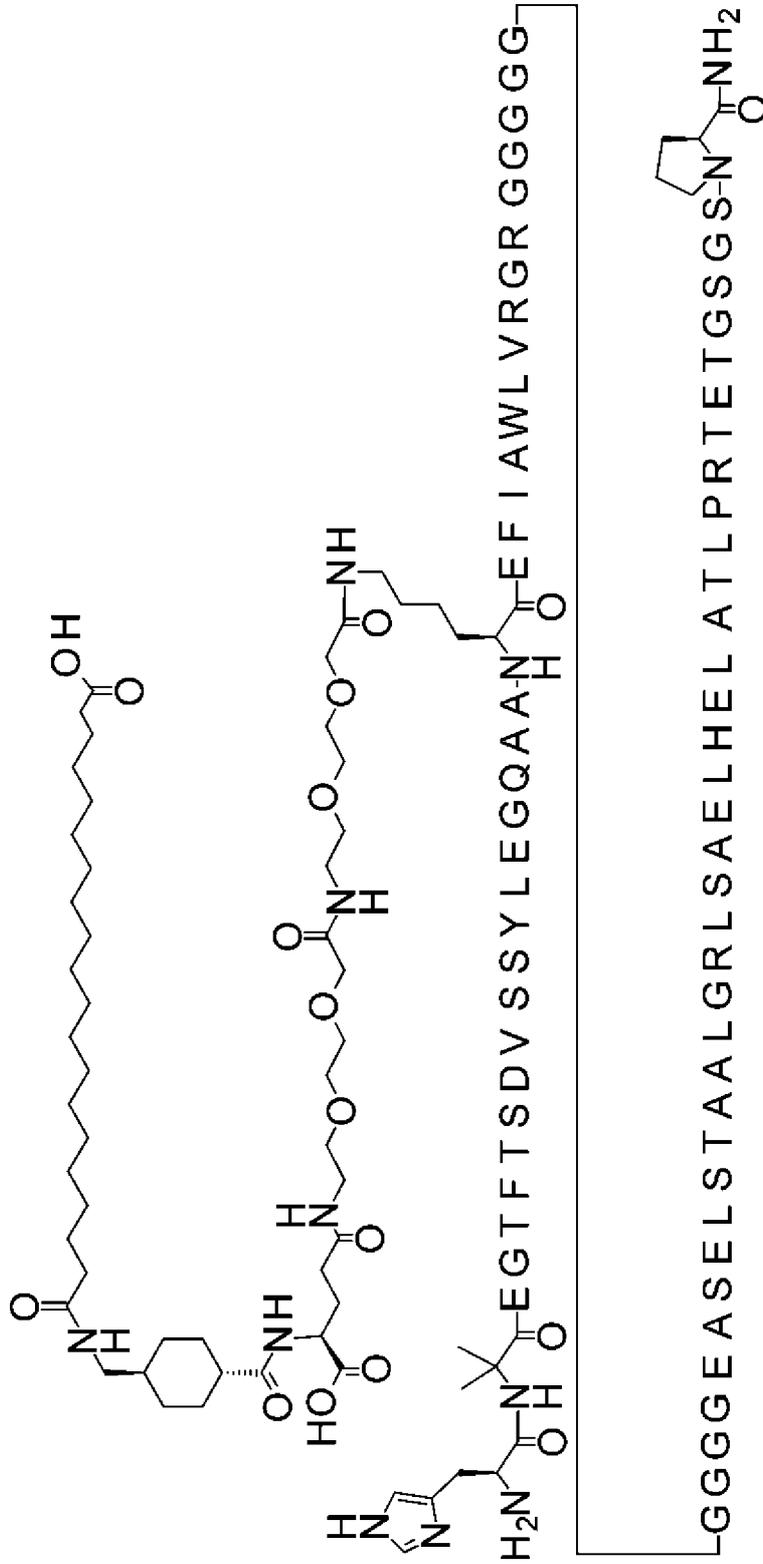
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAEL

HELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 126

Соединение 0095

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксо-4-[[4-[(19-  
карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
EFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

C<sub>354</sub>H<sub>566</sub>N<sub>96</sub>O<sub>119</sub>

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8070,8536 г/моль

Моноизотопная масса: 8066,1189 г/моль

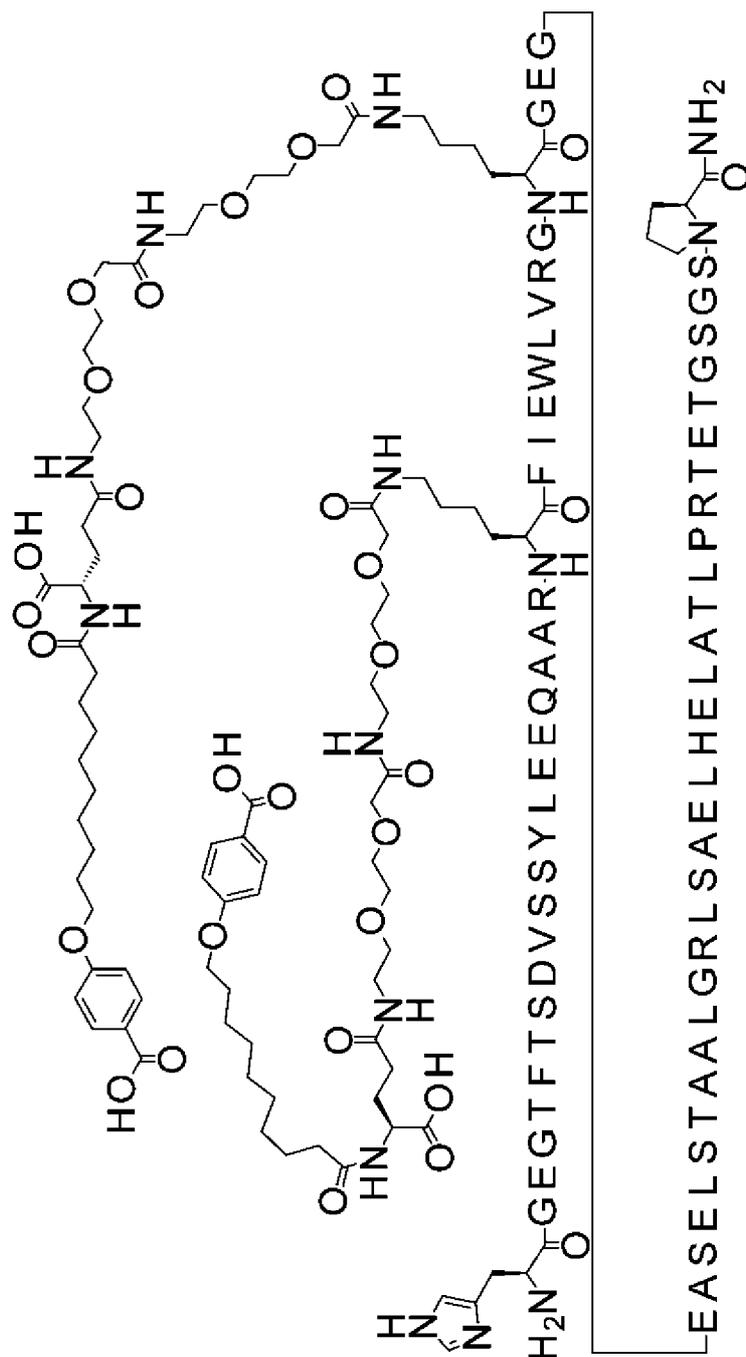
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1615,0 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAEL  
HELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 126

Соединение 0096

10 HEGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксы-4-[10-(4-  
карбоксыфенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксис]этоксис]ацетил]амино]это  
кси]этоксис]ацетил)]-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксы-4-[10-(4-  
карбоксыфенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксис]этоксис]ацетил]амино]это  
кси]этоксис]ацетил)]-GEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8438,1545 г/моль

Моноизотопная масса: 8433,1868 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1688,65 (наиболее избыточный)

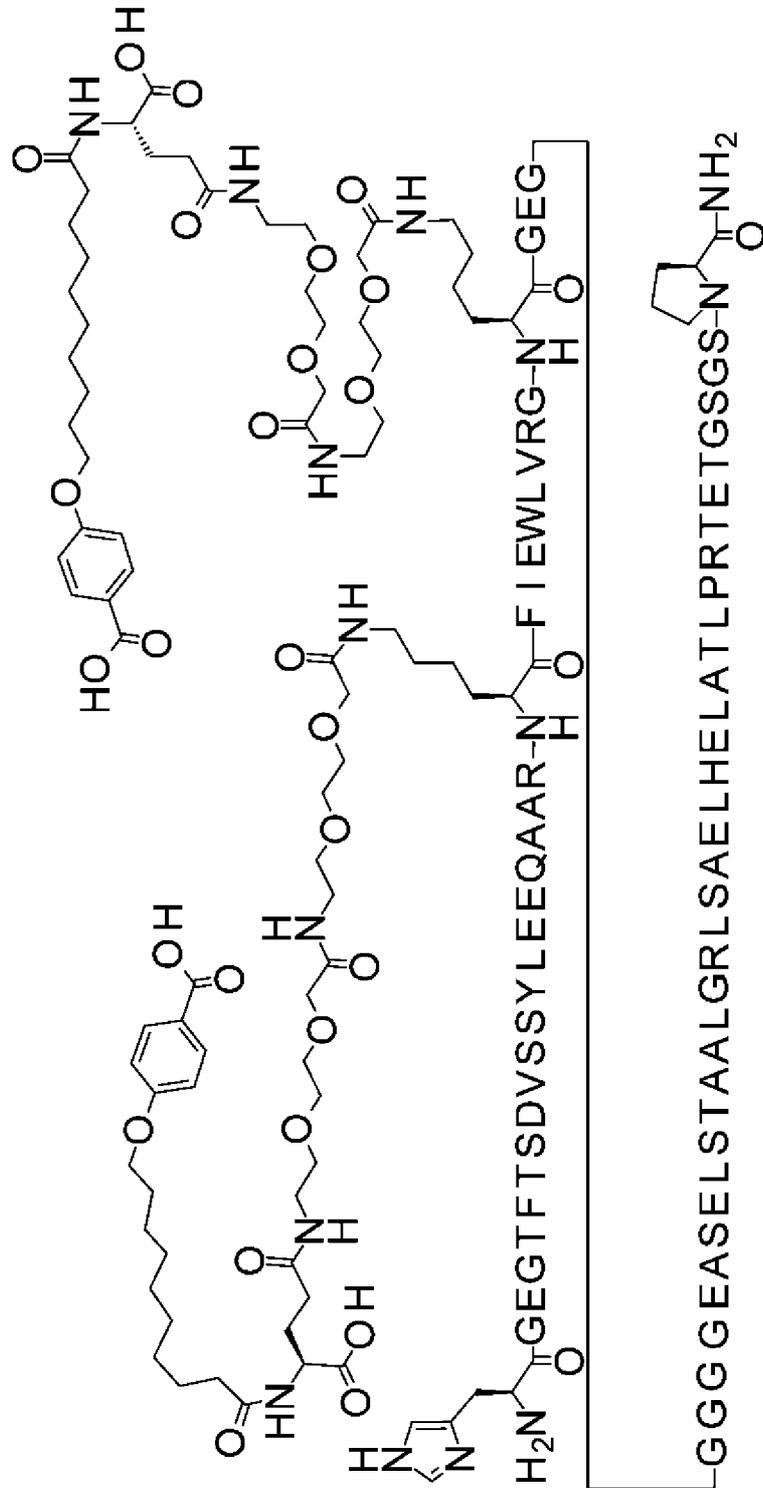
5 Аминокислотная последовательность

HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 143

Соединение 0097

10 HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
кси]этоксид]ацетил]-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
кси]этоксид]ацетил]-GEGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR)TETGSGSP-  
амид

15



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

$C_{380}H_{595}N_{97}O_{134}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8666,3598 г/моль

Моноизотопная масса: 8661,2726 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1734,26 (наиболее избыточный)

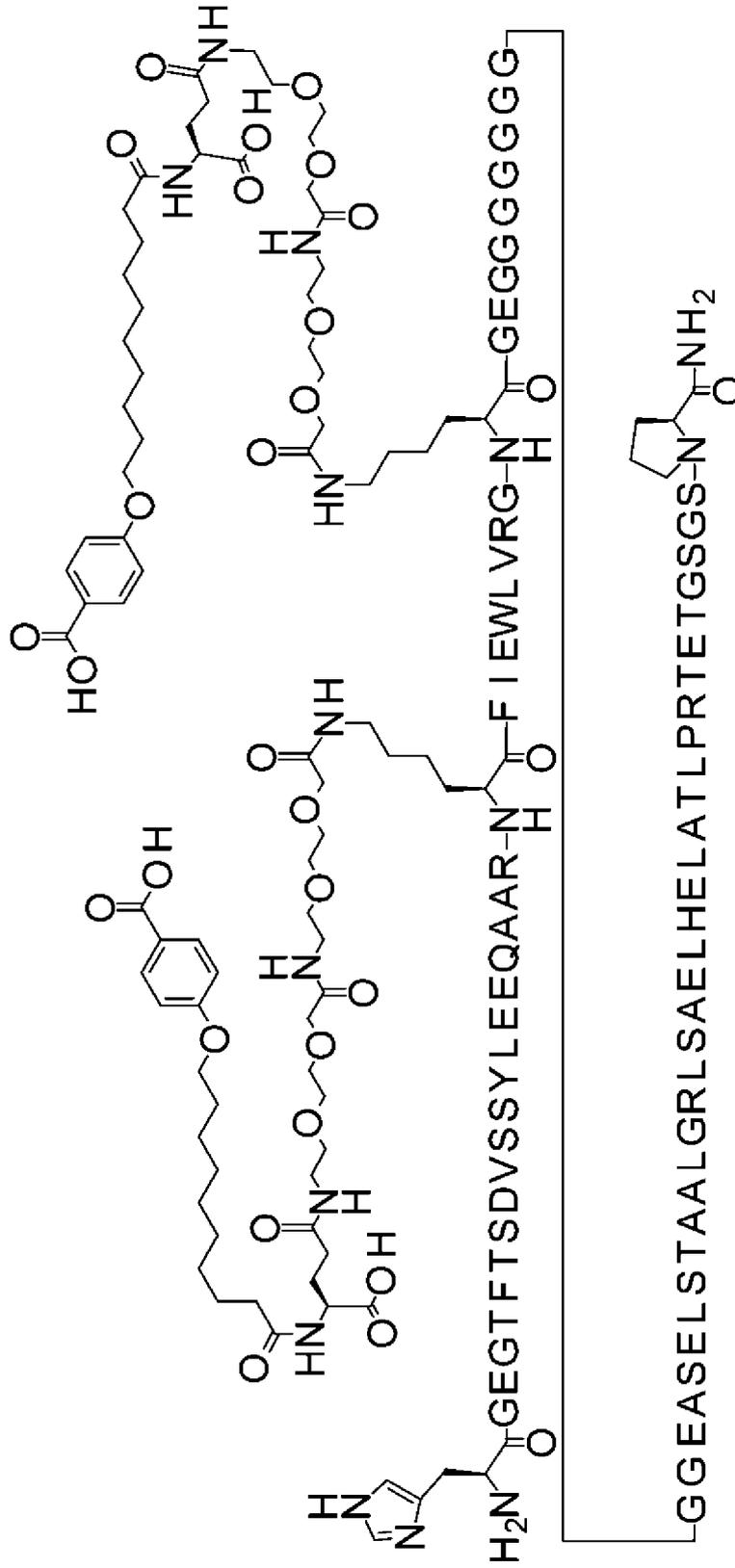
5 Аминокислотная последовательность

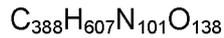
HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGGGGGEASELSTAALGRLSAELHEL  
ATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 144

Соединение 0098

10 HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
кси]этоксид]ацетил)]-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
кси]этоксид]ацетил)]-  
GEGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8894,5651 г/моль

Моноизотопная масса: 8889,3585 г/моль

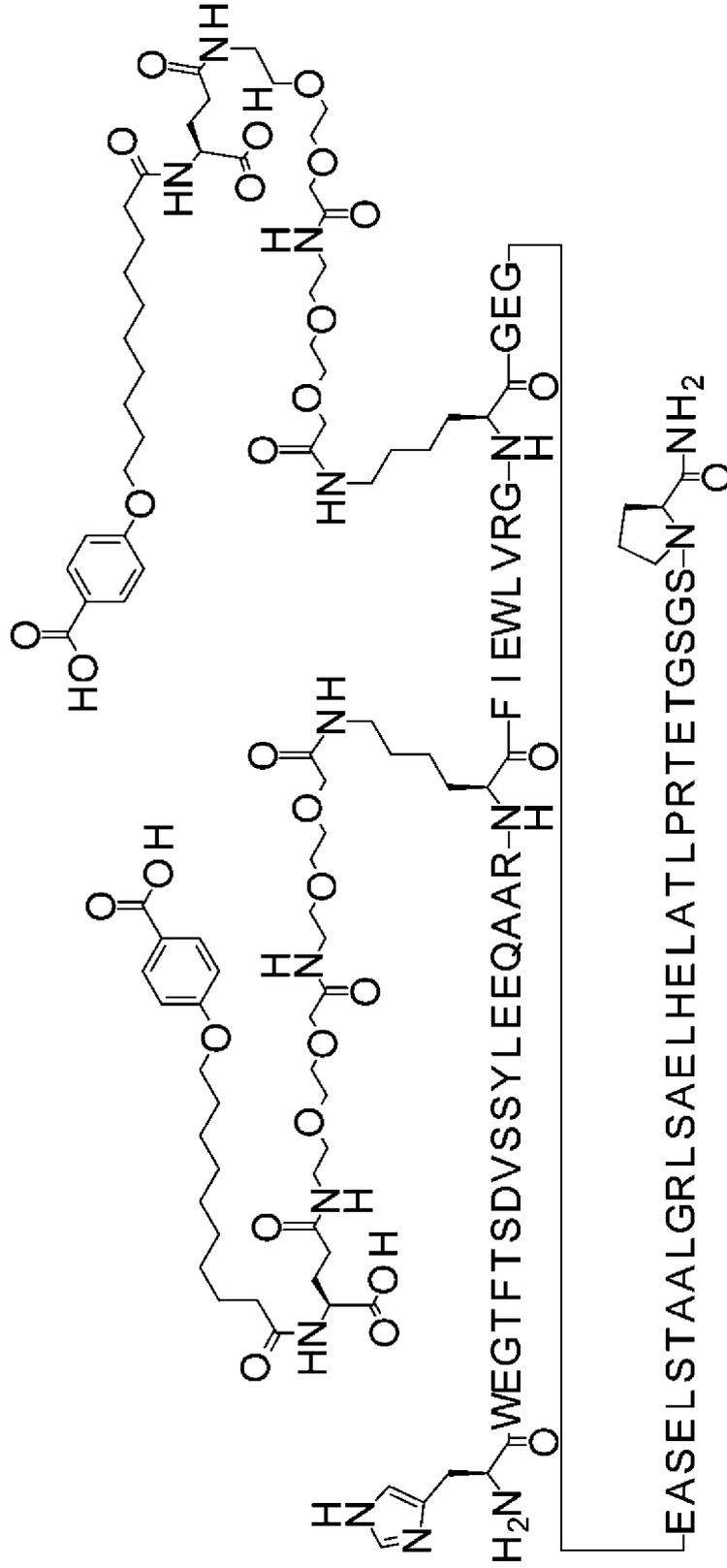
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1779,88 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSA  
ELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 145

Соединение 0099

10 HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
кси]этоксид]ацетил]-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
кси]этоксид]ацетил]-GEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8567,3131 г/моль

Моноизотопная масса: 8562,2446 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1714,46 (наиболее избыточный)

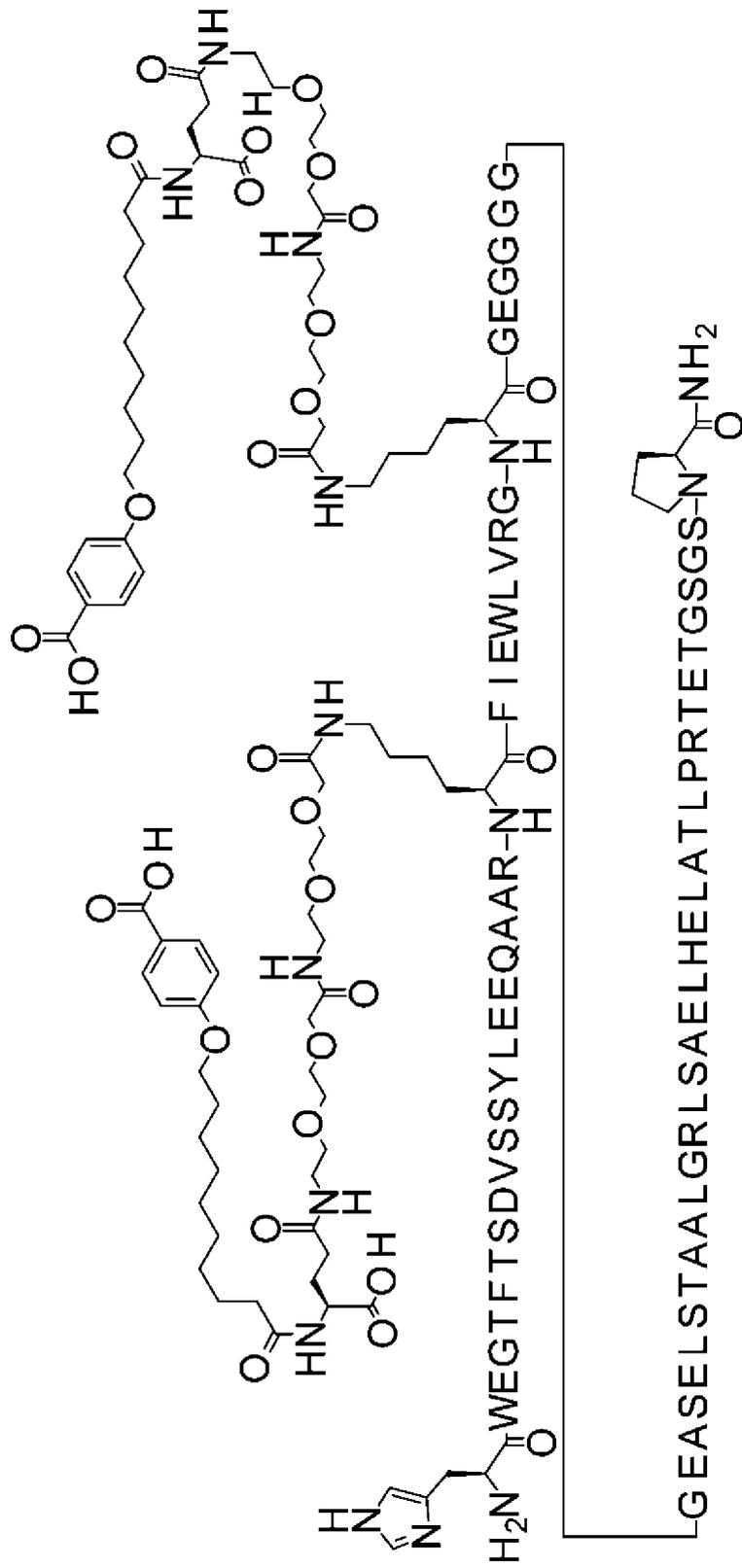
5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVIRGKGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 146

Соединение 0100

10 HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
кси]этоксид]ацетил]-FIEWLVIRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
кси]этоксид]ацетил]-GEGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR)TETGSGSP-  
амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8795,5184 г/моль

Моноизотопная масса: 8790,3305 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1760,08 (наиболее избыточный)

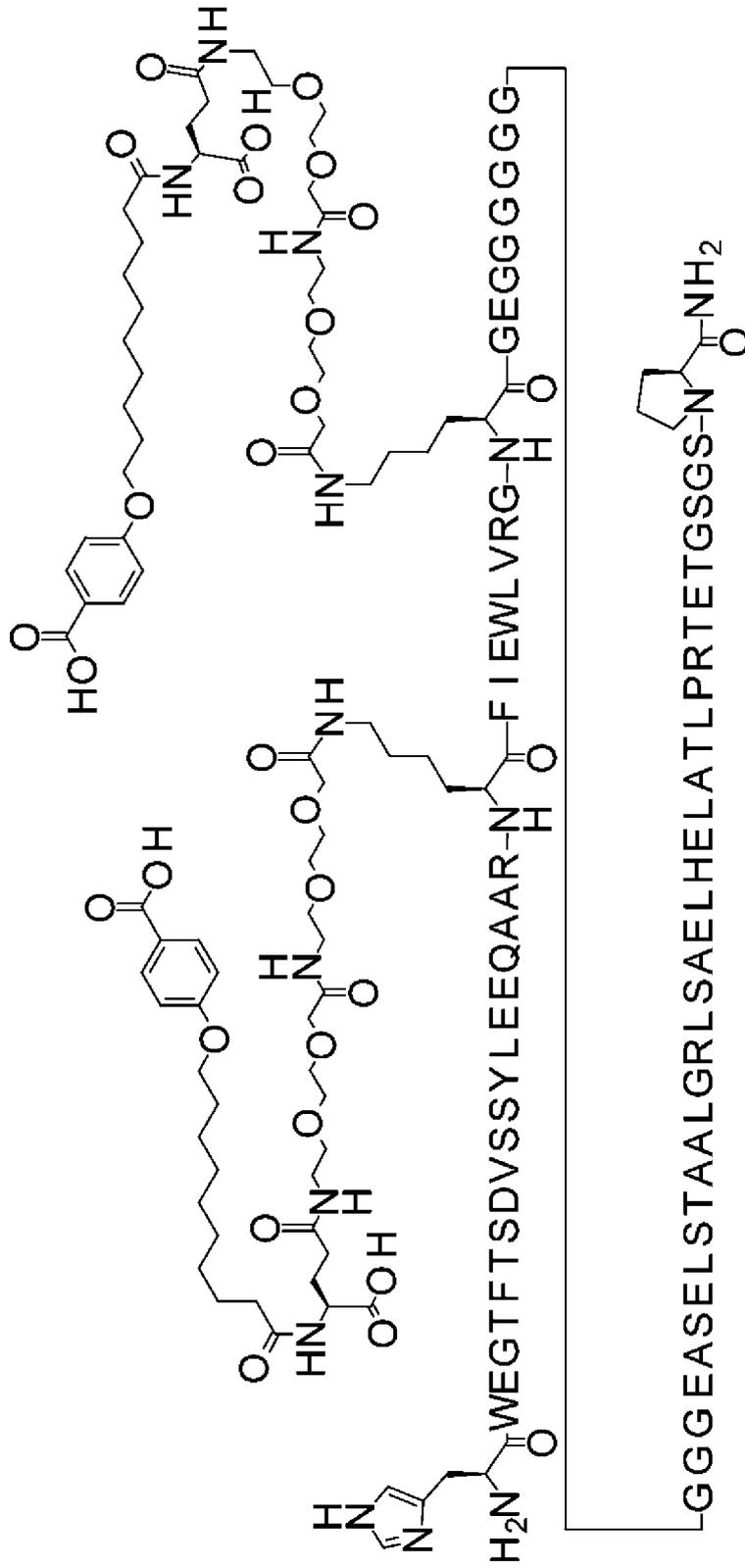
5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHEL  
ATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 147

Соединение 0101

10 HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
кси]этоксид]ацетил]-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
кси]этоксид]ацетил])-  
GEGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 9023,7237 г/моль

Моноизотопная масса: 9018,4163 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1805,49 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGE GGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSA  
ELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 148

Соединение 0102

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-тетразол-5-  
ил)гептадеканоилсульфамоил]бутаноил)-  
ELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7084,8923 г/моль

Моноизотопная масса: 7080,6520 г/моль

LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1418 (наиболее избыточный)

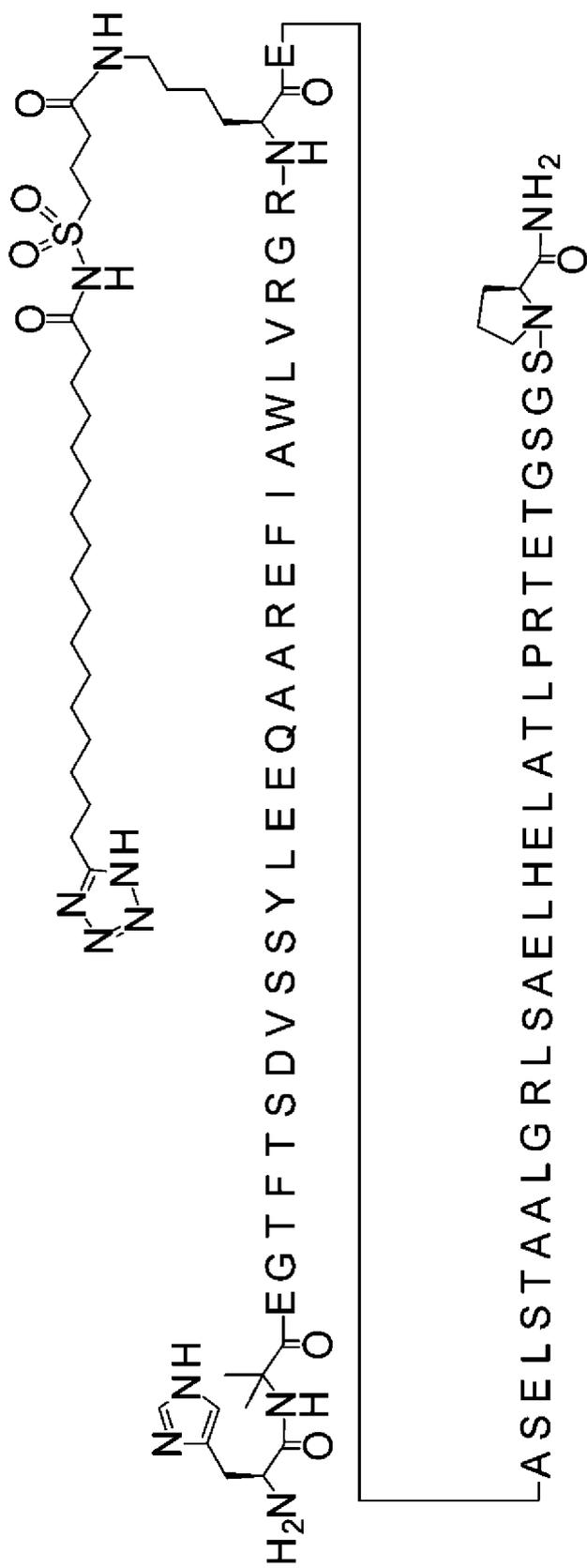
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGS

GSP имеет SEQ ID NO: 149

Соединение 0103

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-тетразол-5-  
ил)гептадеканоилсульфамоил]бутаноил)-  
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7372,1614 г/моль

Моноизотопная масса: 7367,7637 г/моль

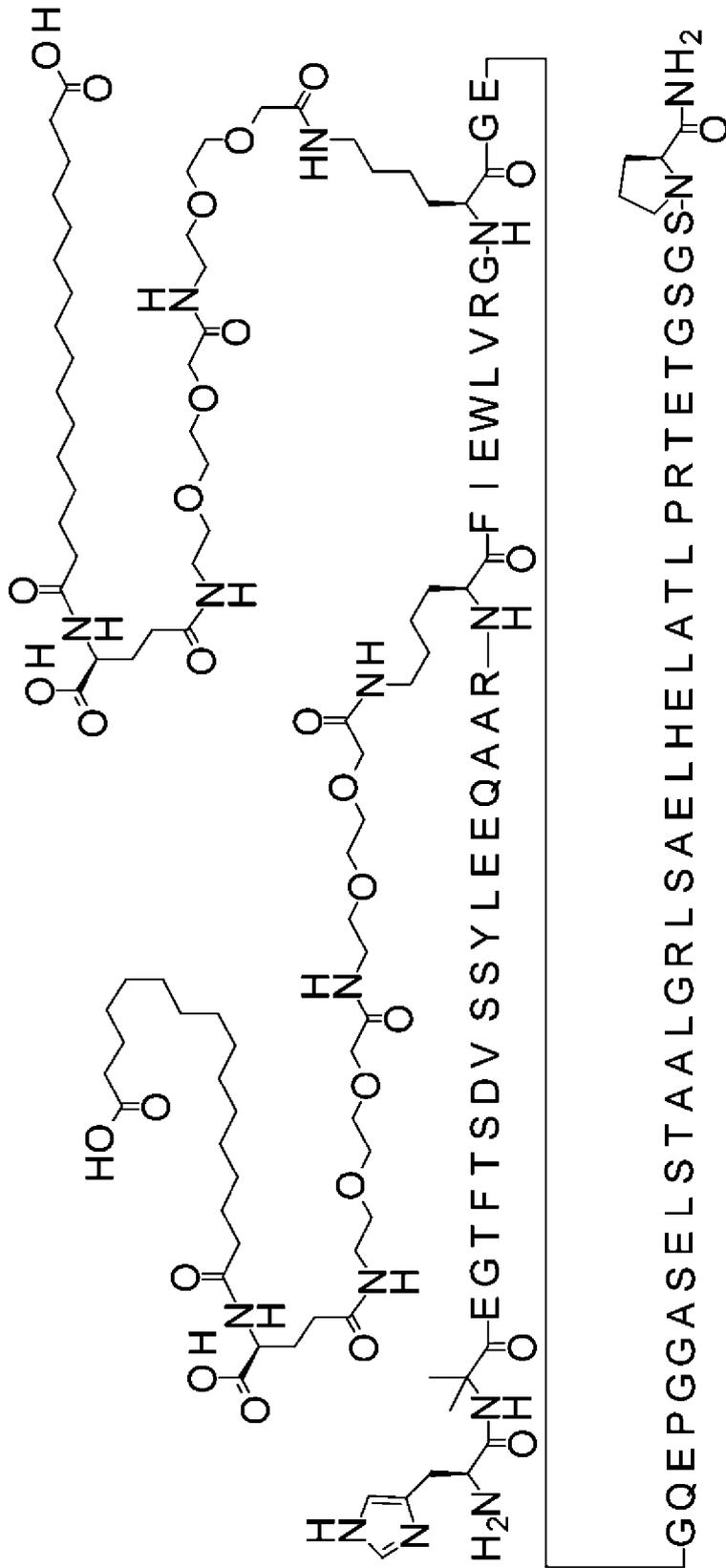
LCMS01: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1475 (наиболее избыточный)

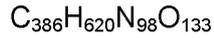
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 150

Соединение 0105

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-GEGQEPGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8761,6298 г/моль

Моноизотопная масса: 8756,4764 г/моль

LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1753,31 (наиболее избыточный)

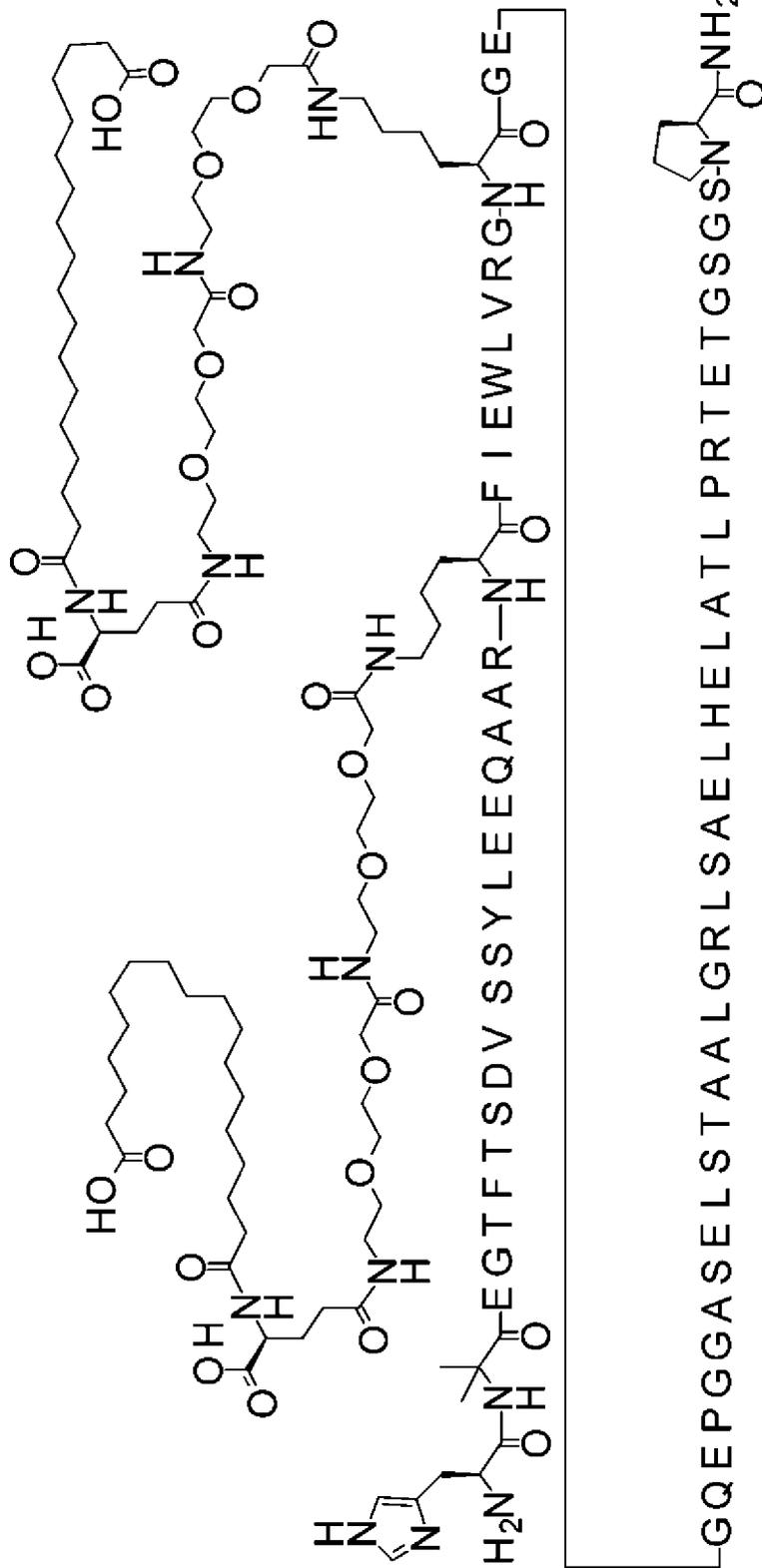
5 Аминокислотная последовательность

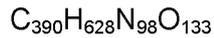
HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEQEPGGASELSTAALGRLSAELHEL  
ATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 151

Соединение 0106

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GEGQEPGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8817,7361 г/моль

Моноизотопная масса: 8812,5390 г/моль

LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1764,33 (наиболее избыточный)

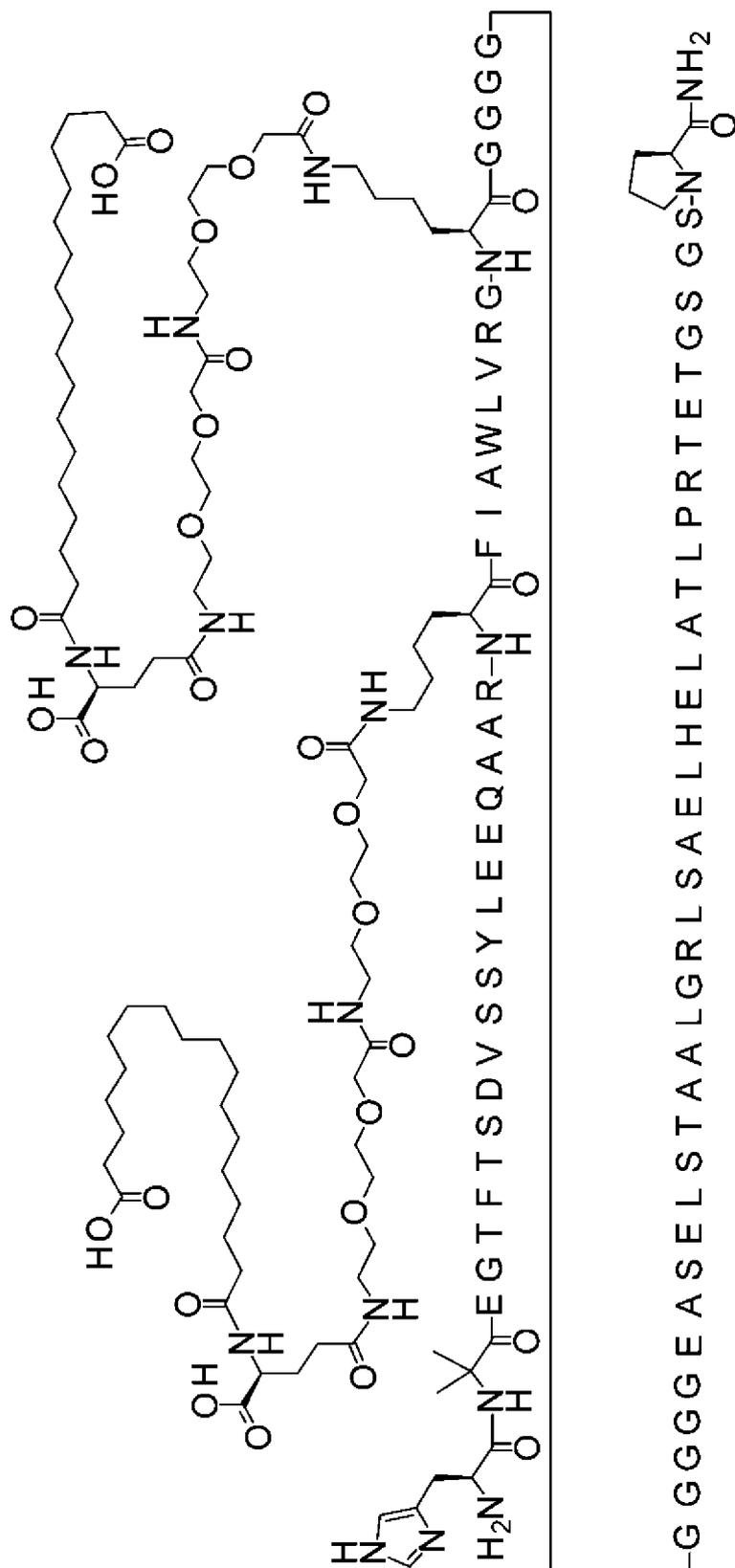
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGQEPGGASELSTAALGRLSAELHEL  
ATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 151

Соединение 0109

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил)]-FIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-  
амид

15



$C_{383}H_{619}N_{99}O_{130}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8690,5983 г/моль

Моноизотопная масса: 8685,4869 г/моль

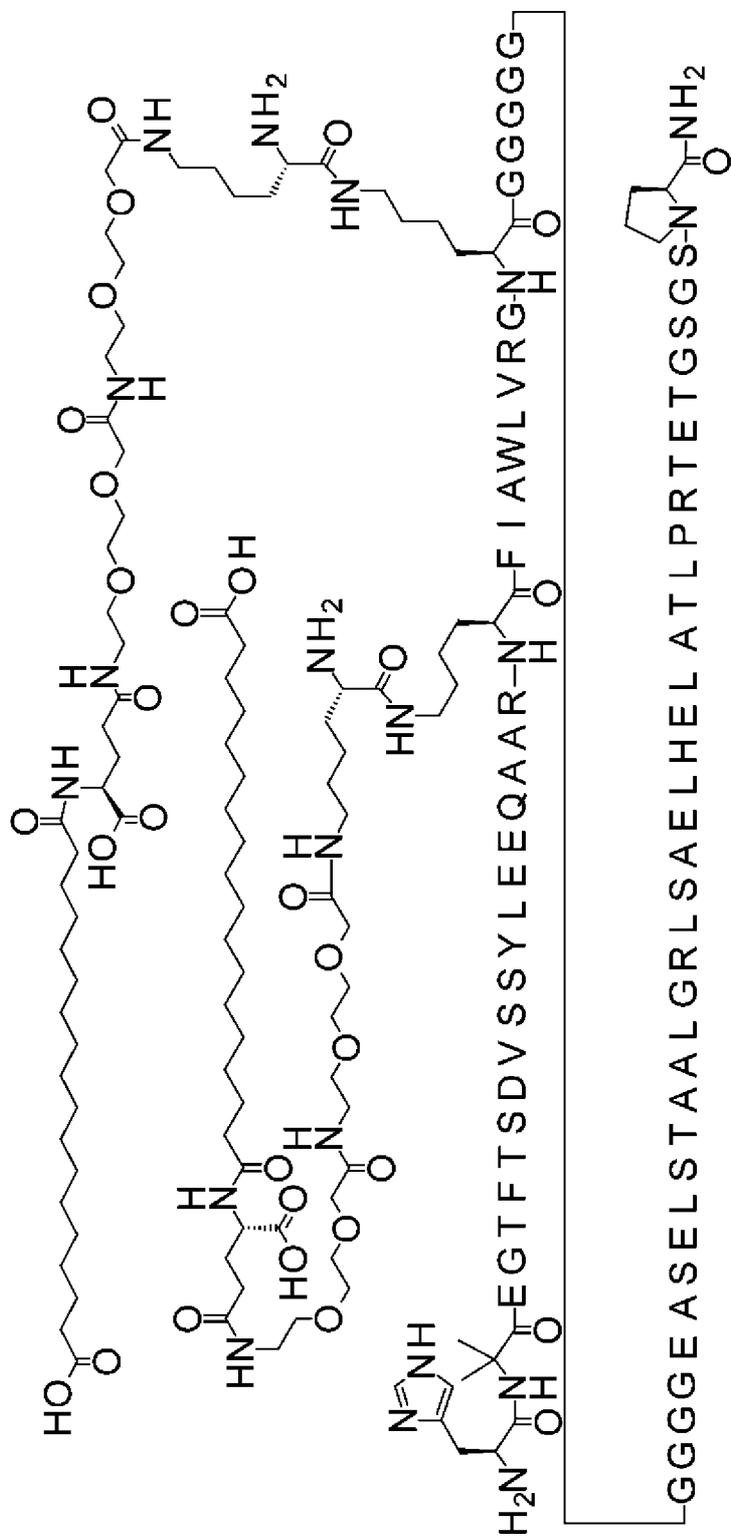
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1738,9 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGKGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELH  
ELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 152

Соединение 0110

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-  
карбокси-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
этоксид]ацетил]амино]гексаноил])-FIAWLVRG-K([(2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-  
[[[4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
15 этоксид]ацетил]амино]гексаноил])-  
GGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8946,9428 г/моль

Моноизотопная масса: 8941,6768 г/моль

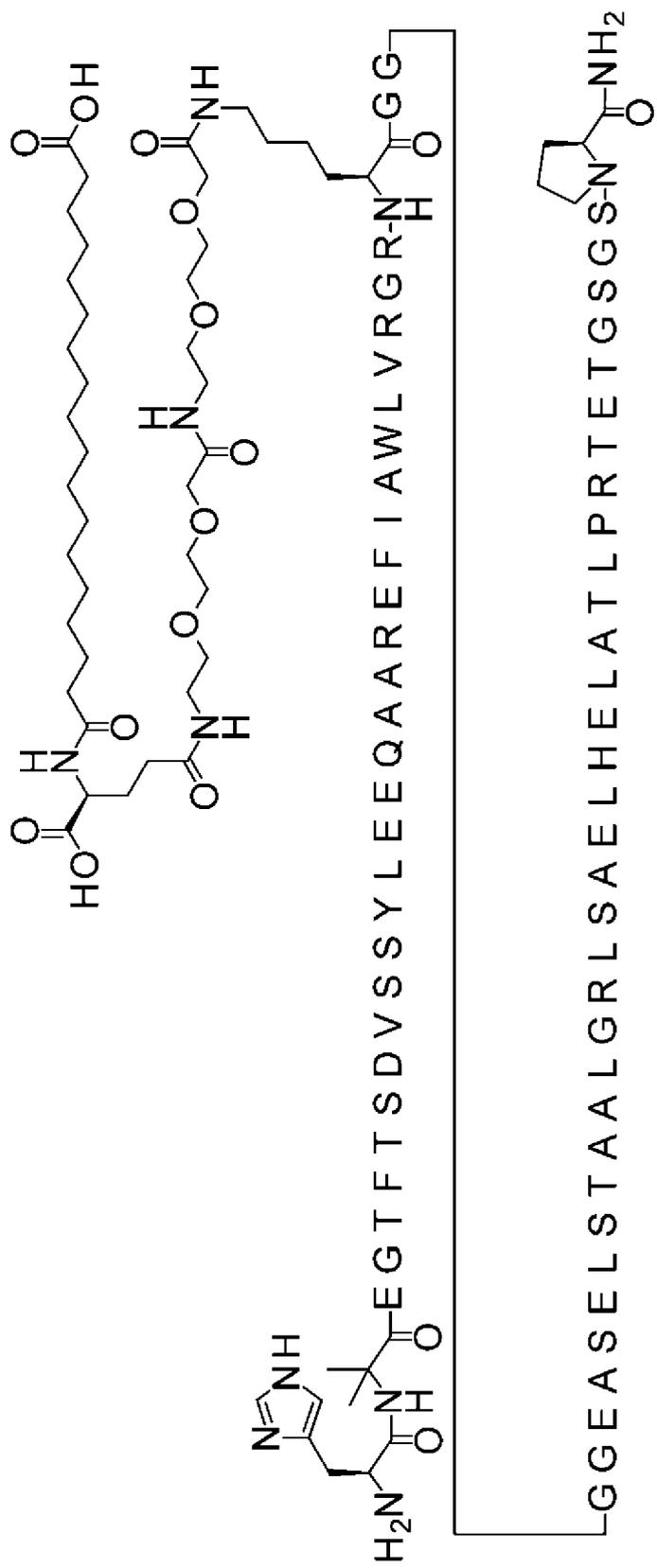
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1790,3 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGKGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELH  
ELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 152

Соединение 0111

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7846,5973 г/моль

Моноизотопная масса: 7842,0028 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1570,22 (наиболее избыточный)

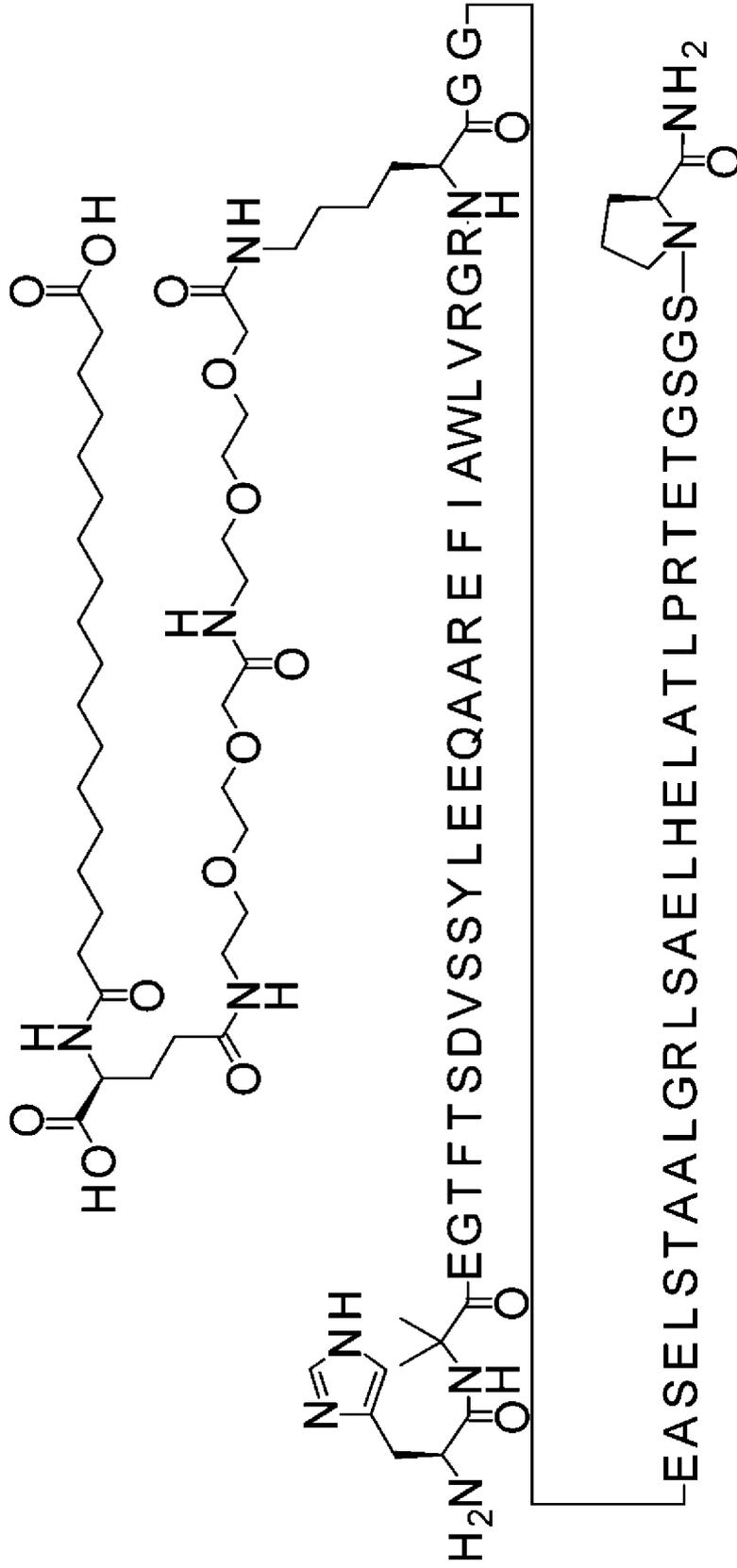
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL

PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153

Соединение 0114

10 Н-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
 карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7732,4947 г/моль

Моноизотопная масса: 7727,9599 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1547,4 (наиболее избыточный)

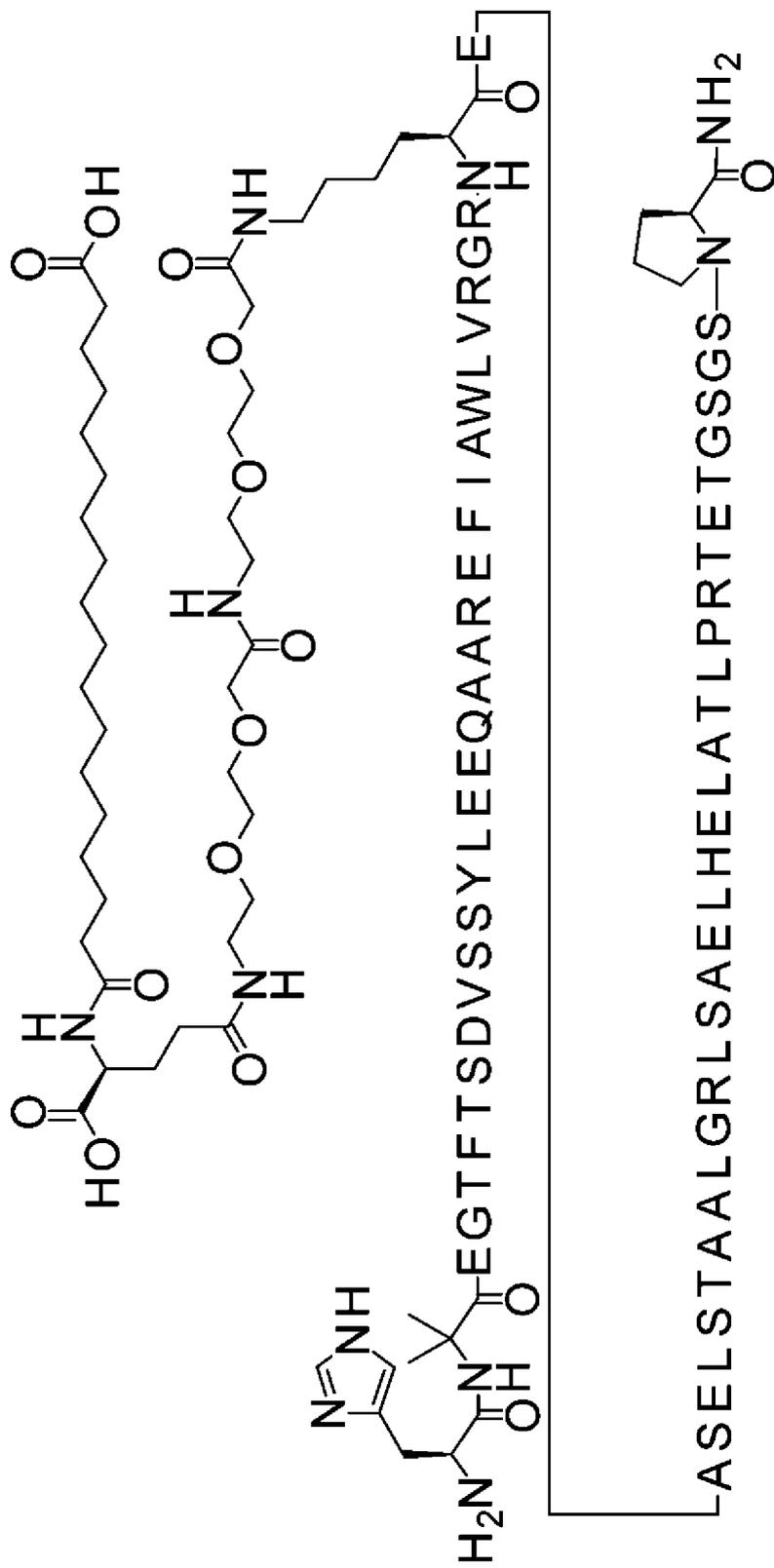
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR

TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 154

Соединение 0115

10 Н-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
 карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7618,3920 г/моль

Моноизотопная масса: 7613,9169 г/моль

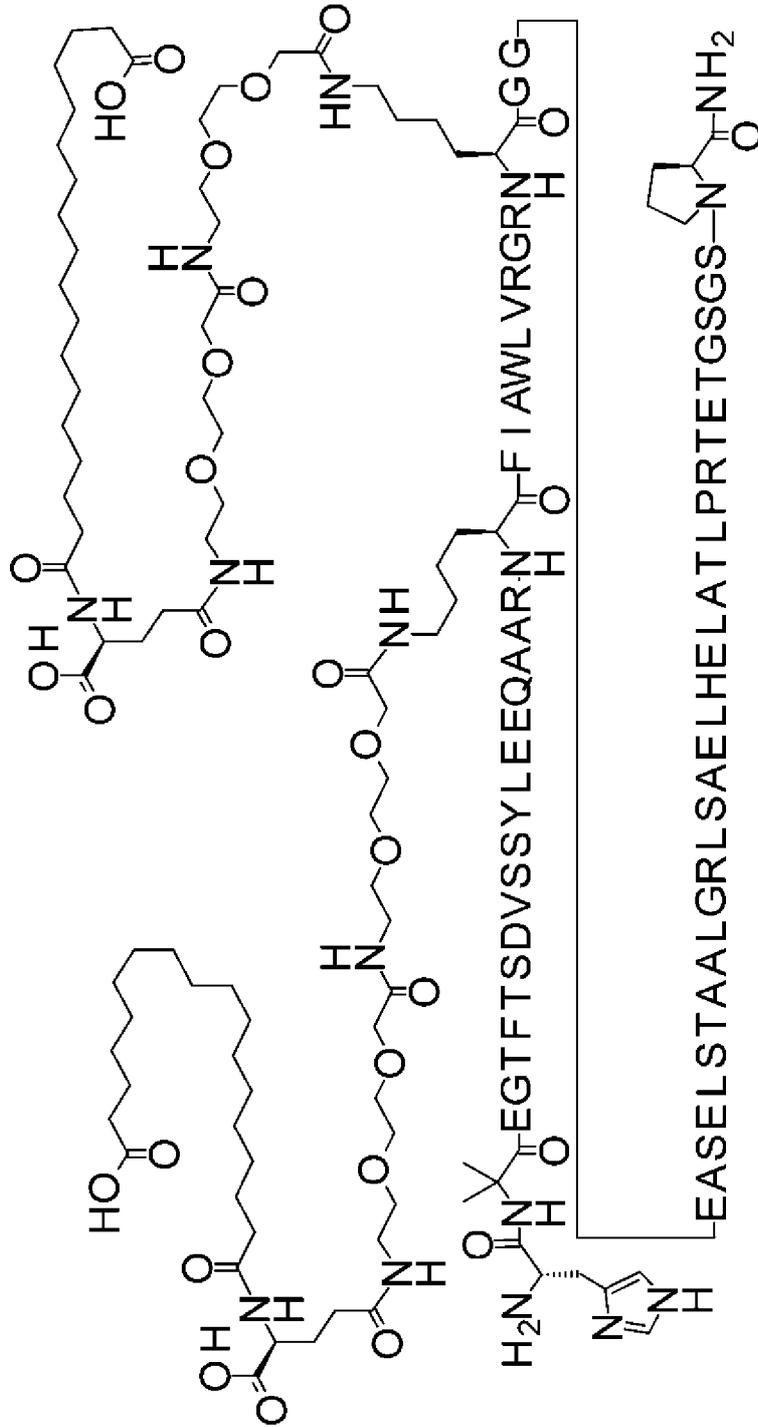
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1524,6 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

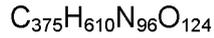
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 150

Соединение 0116

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-FIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8447,4247 г/моль

Моноизотопная масса: 8442,4378 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1690,3 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR

TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 155

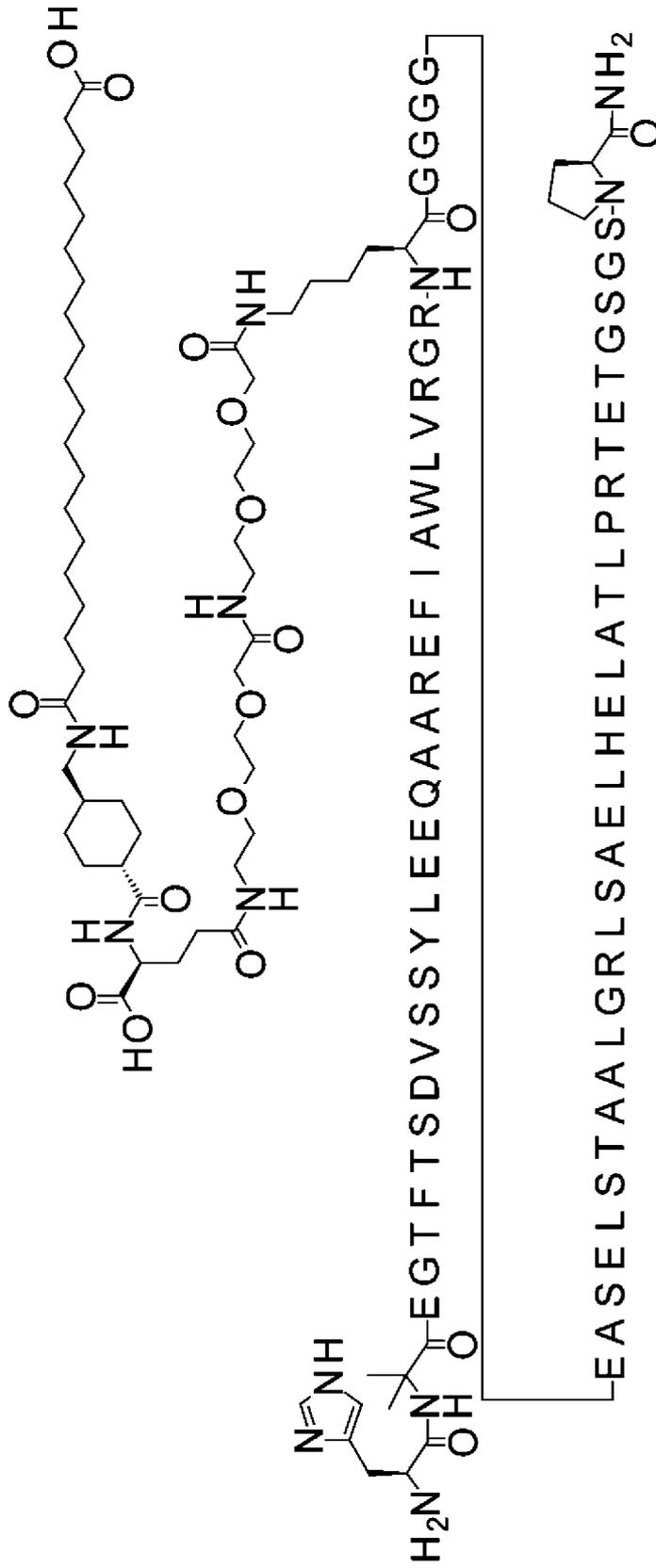
Соединение 0120

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-[[4-[(19-

карбокситридекананоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-

GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8013,8454 г/моль

Моноизотопная масса: 8009,1338 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1603,63 (наиболее избыточный)

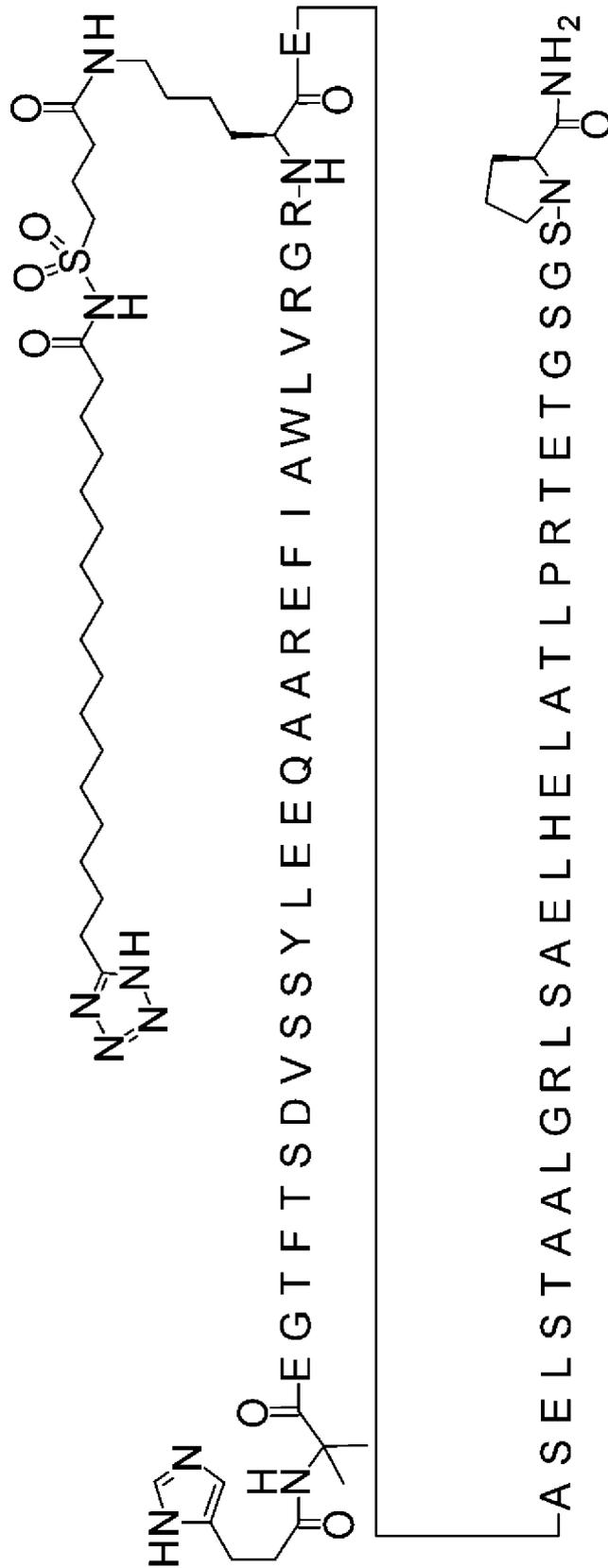
5 Аминокислотная последовательность

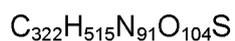
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL

PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153

Соединение 0124

10 Imp-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-тетразол-5-ил)гептадеканоилсульфамоил]бутаноил)-  
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7357,1468 г/моль

Моноизотопная масса: 7352,7528 г/моль

LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1472 (наиболее избыточный)

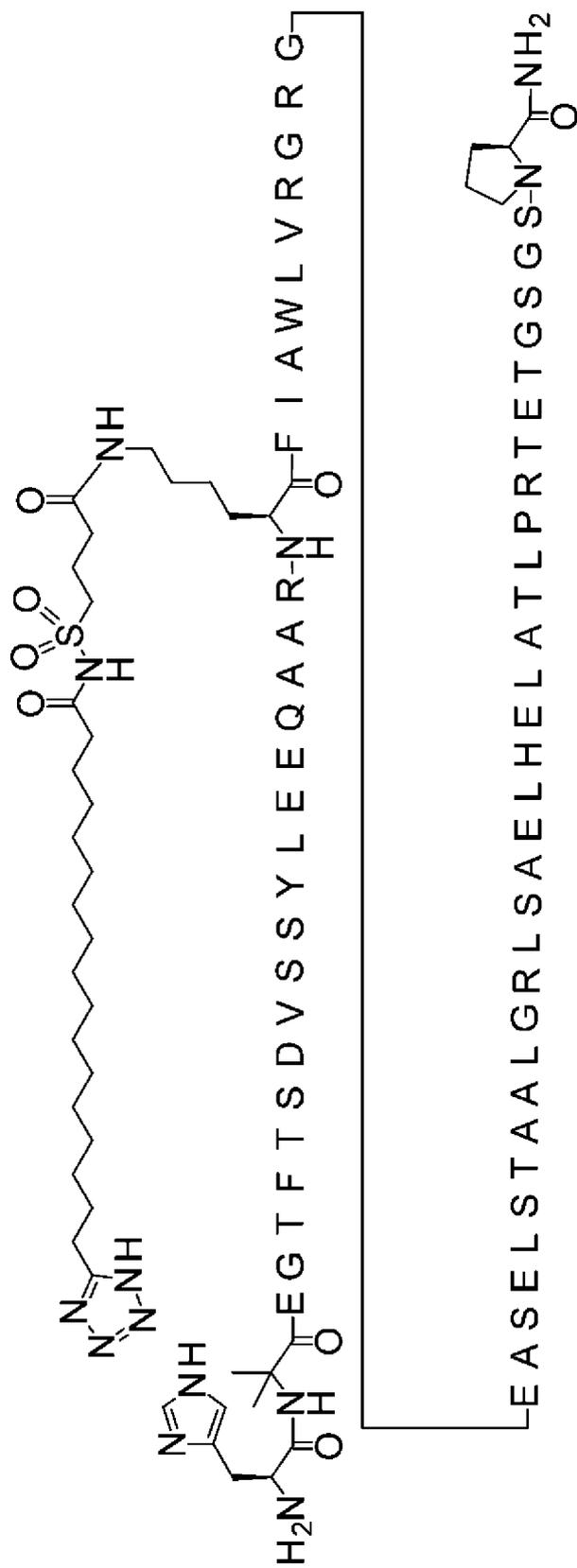
5 Аминокислотная последовательность

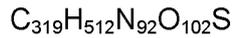
XXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET

GSGSP имеет SEQ ID NO: 156

Соединение 0125

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K(4-[17-(1H-тетразол-5-ил)гептадеканоилсульфамоил]бутаноил)-  
FIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7300,0988 г/моль

Моноизотопная масса: 7295,7426 г/моль

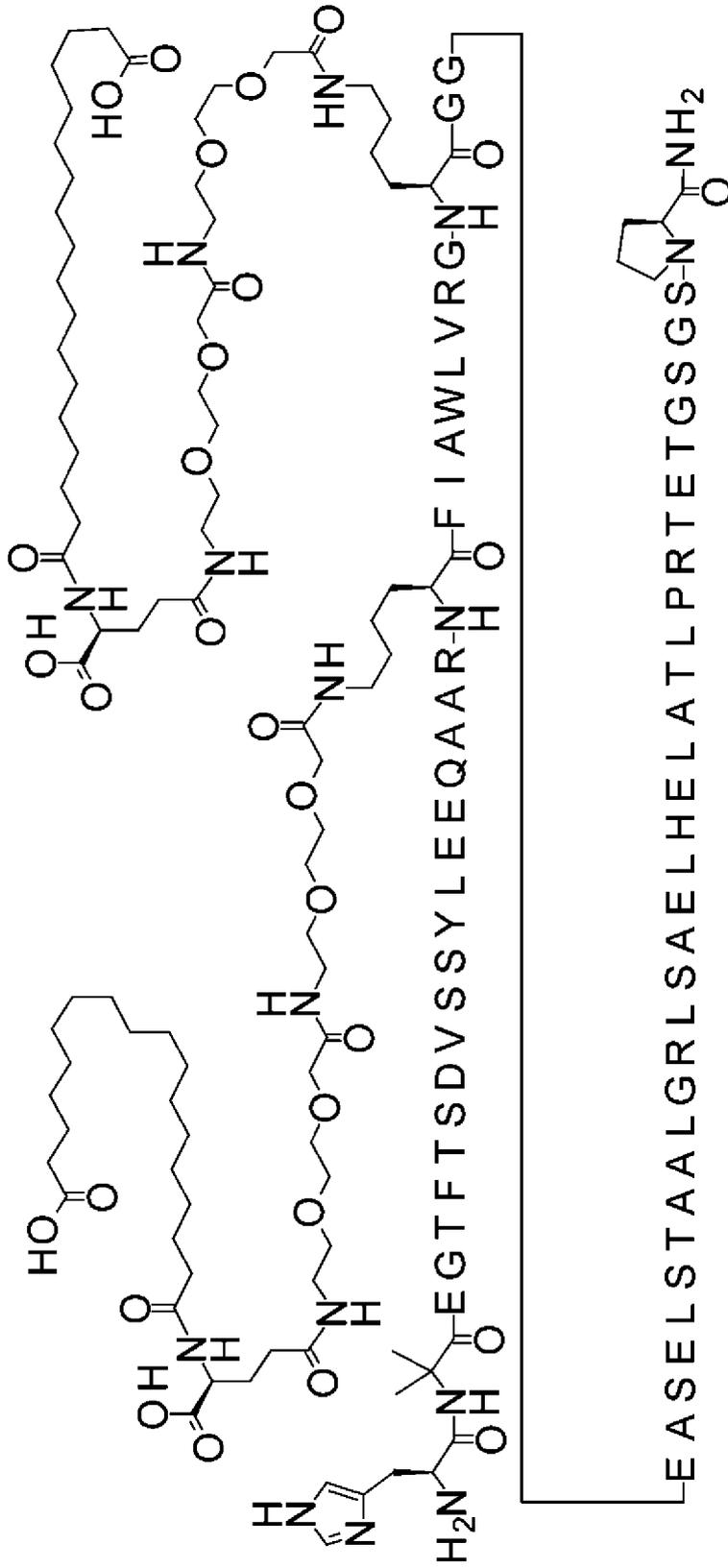
LCMS01: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1461 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 157

Соединение 0127

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксо-4-(17-карбоксогептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил))-FIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксо-4-(17-карбоксогептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил))-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8291,2390 г/моль

Моноизотопная масса: 8286,3367 г/моль

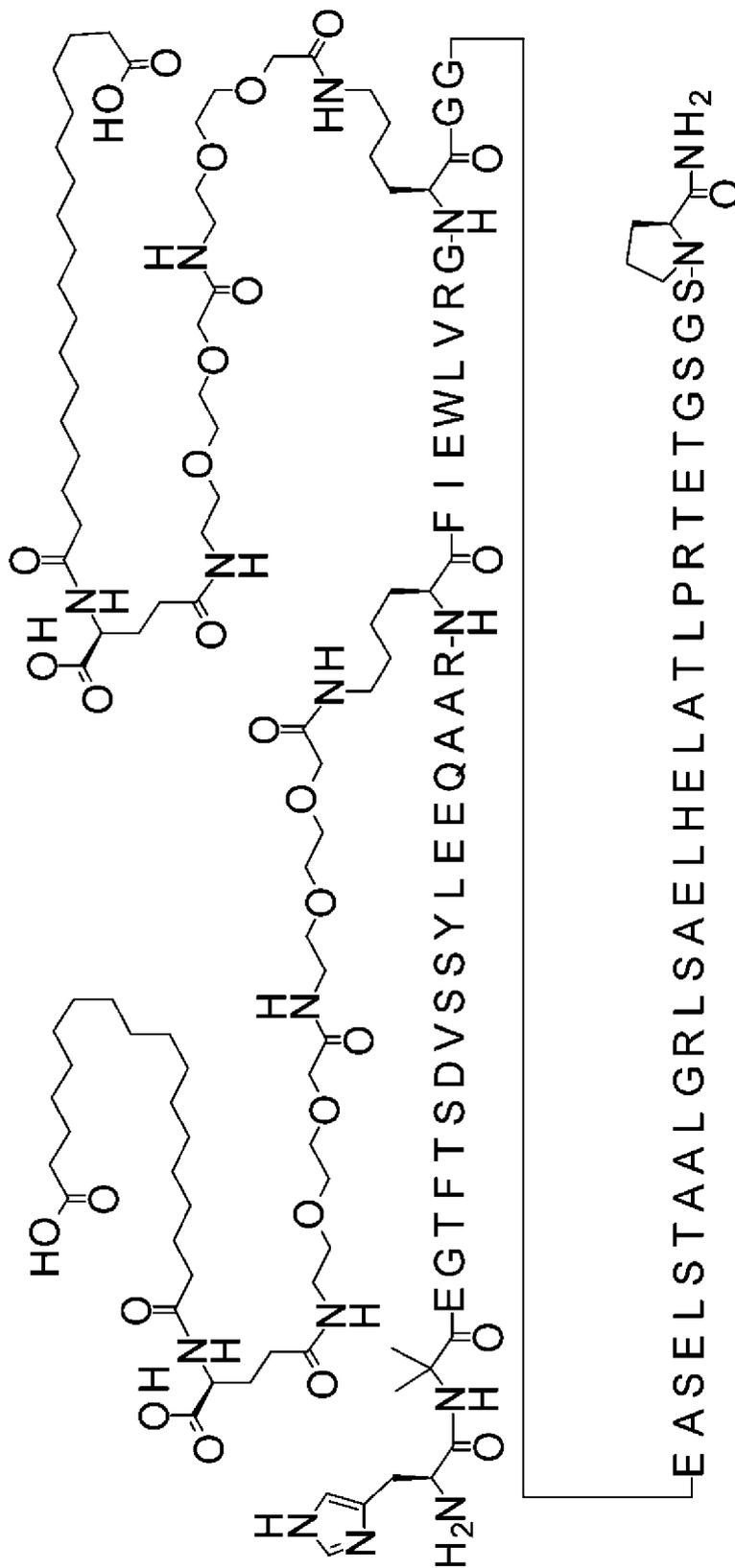
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1659,1 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRT  
ETGSGSP имеет SEQ ID NO: 158

Соединение 0128

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8349,2751 г/моль

Моноизотопная масса: 8344,3421 г/моль

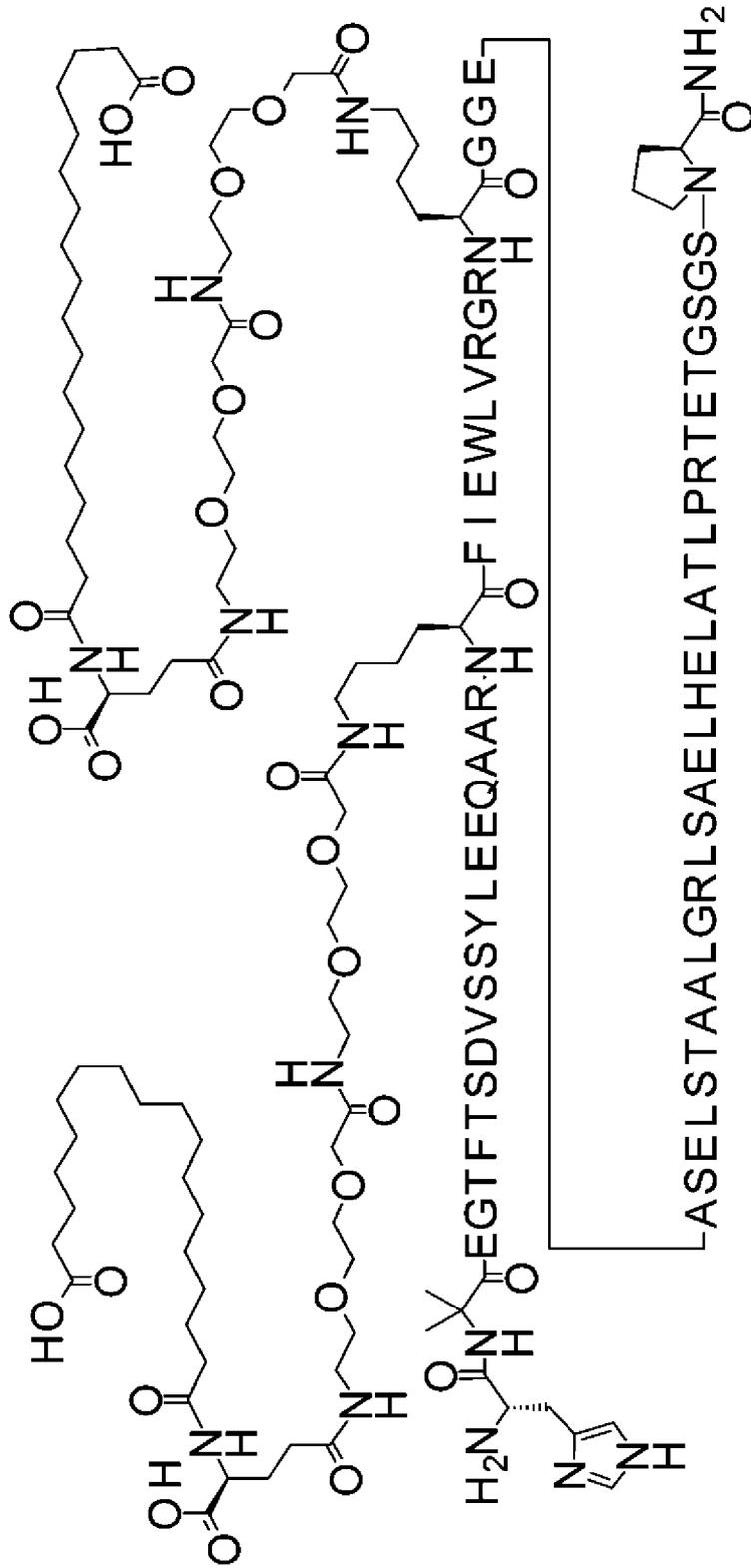
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1670,7 (наиболее избыточный)

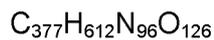
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRT  
ETGSGSP имеет SEQ ID NO: 159

Соединение 0129

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-FIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8505,4608 г/моль

Моноизотопная масса: 8500,4432 г/моль

LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1702,0 (наиболее избыточный)

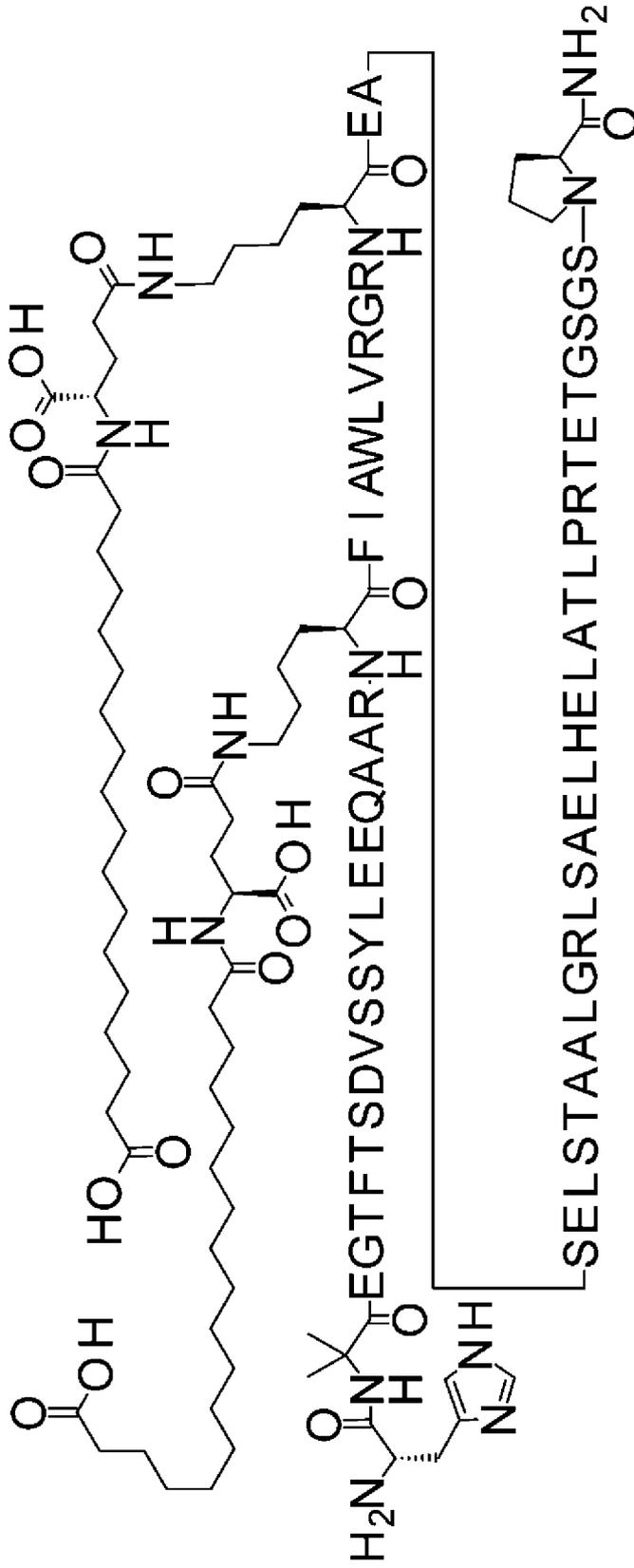
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR

TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 160

Соединение 0131

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил])-FIAWLVRGR-K([(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил])-  
 EASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7752,6963 г/моль

Моноизотопная масса: 7748,0993 г/моль

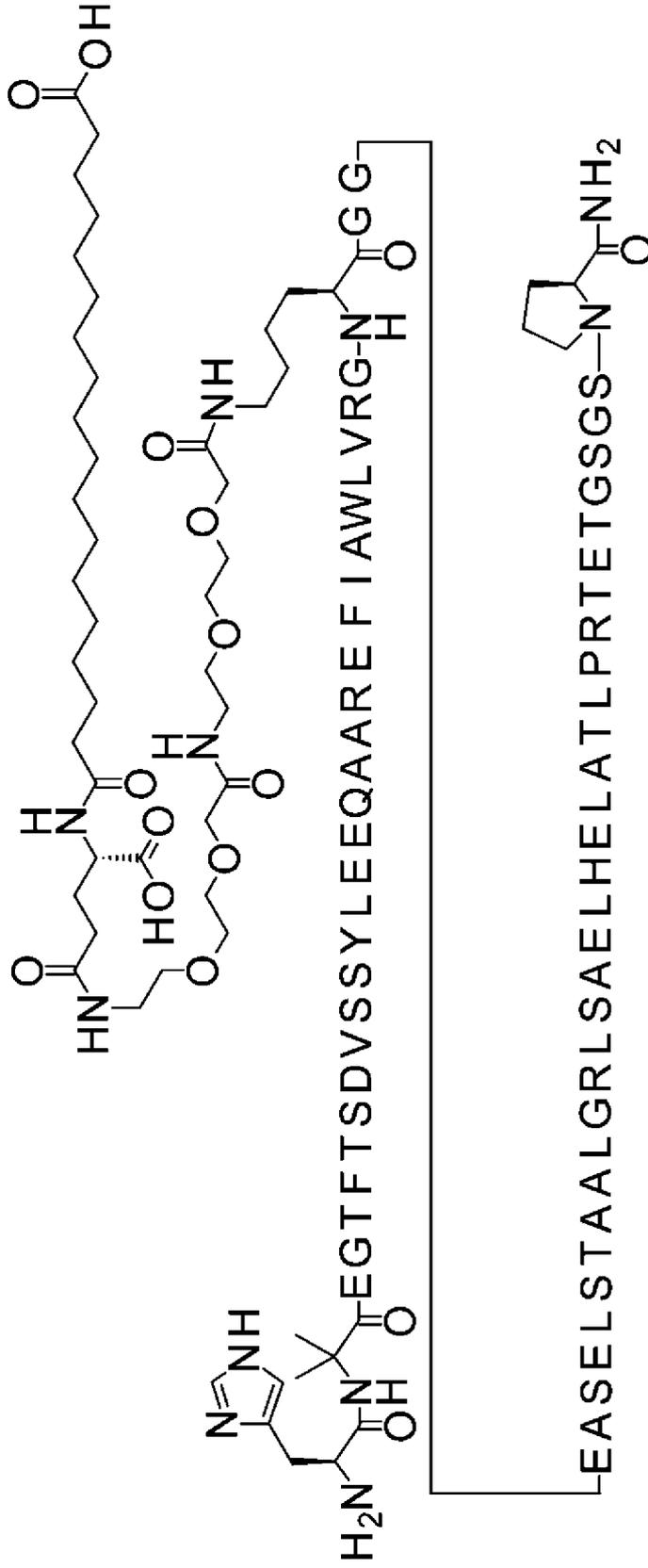
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1551,6 (наиболее избыточный)

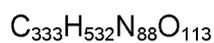
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 161

Соединение 0132

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-  
карбокси-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7576,3090 г/моль

Моноизотопная масса: 7571,8588 г/моль

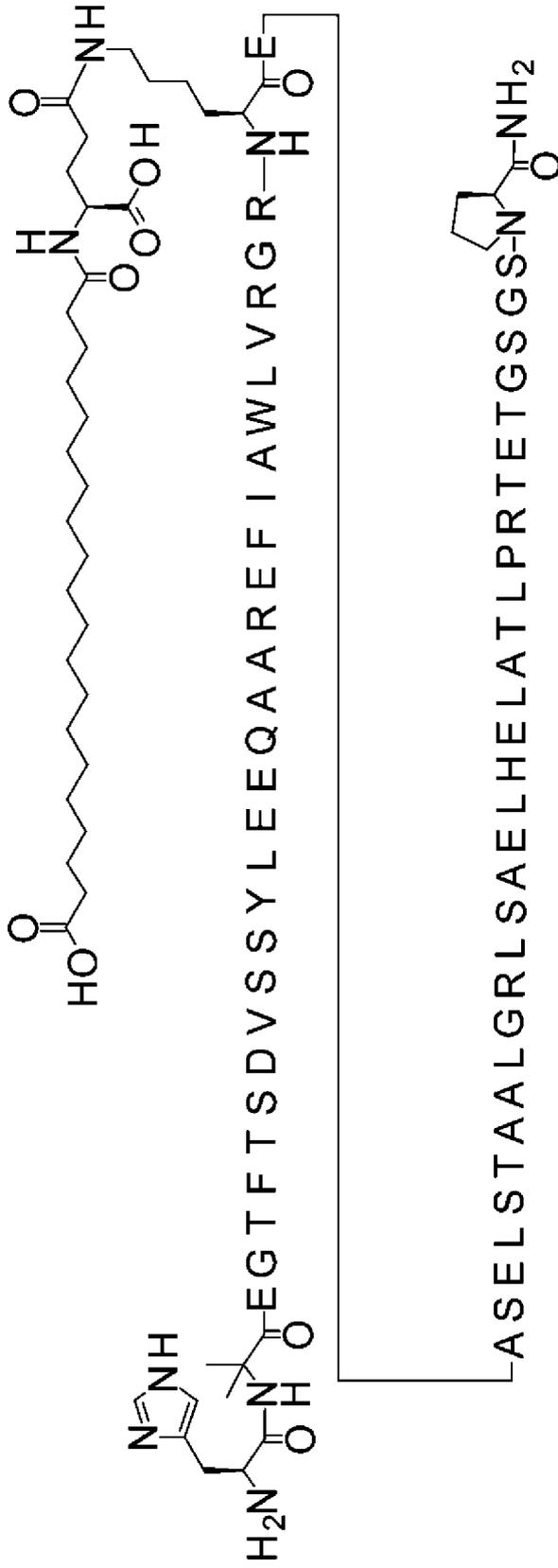
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1516,11 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRT  
ETGSGSP имеет SEQ ID NO: 162

Соединение 0141

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(4S)-4-карбокси-4-(19-  
карбоксинонадеканоиламино)бутаноил])-  
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7356,1323 г/моль

Моноизотопная масса: 7351,8005 г/моль

LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1472 (наиболее избыточный)

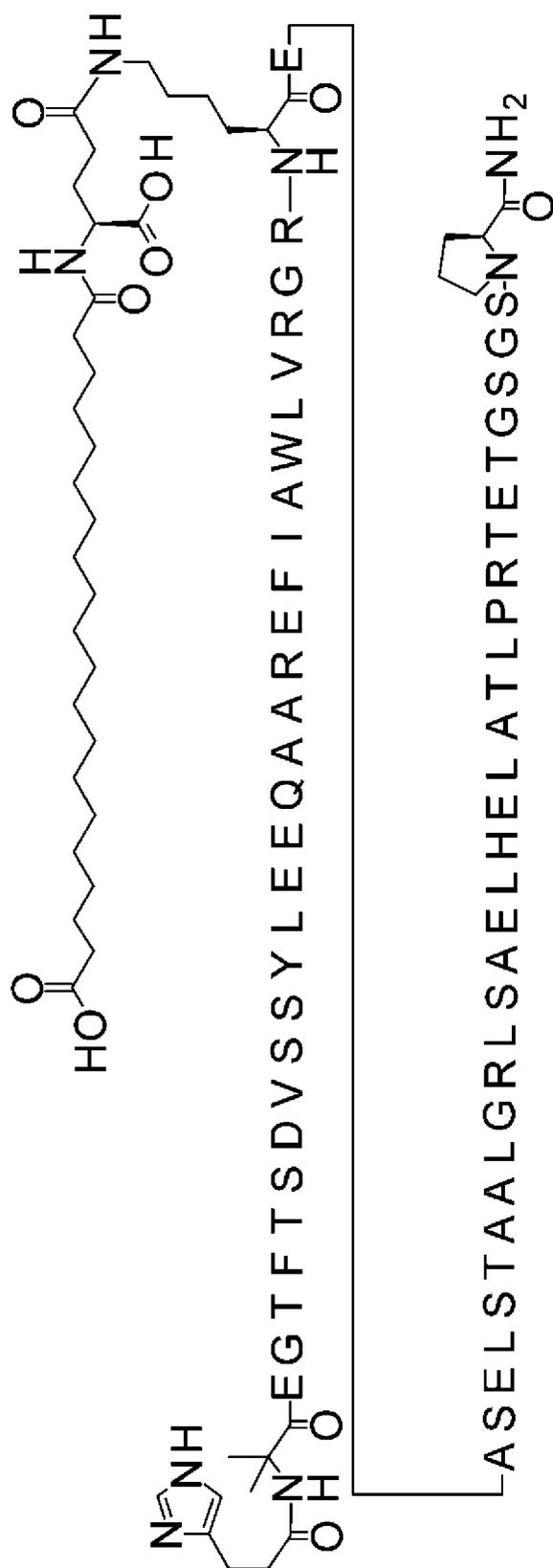
5 Аминокислотная последовательность

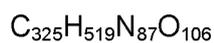
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET

GSGSP имеет SEQ ID NO: 150

Соединение 0142

10 Imp-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(4S)-4-карбокси-4-(19-  
карбоксихидроксинонадеканамино)бутаноил])-  
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7341,1177 г/моль

Моноизотопная масса: 7336,7896 г/моль

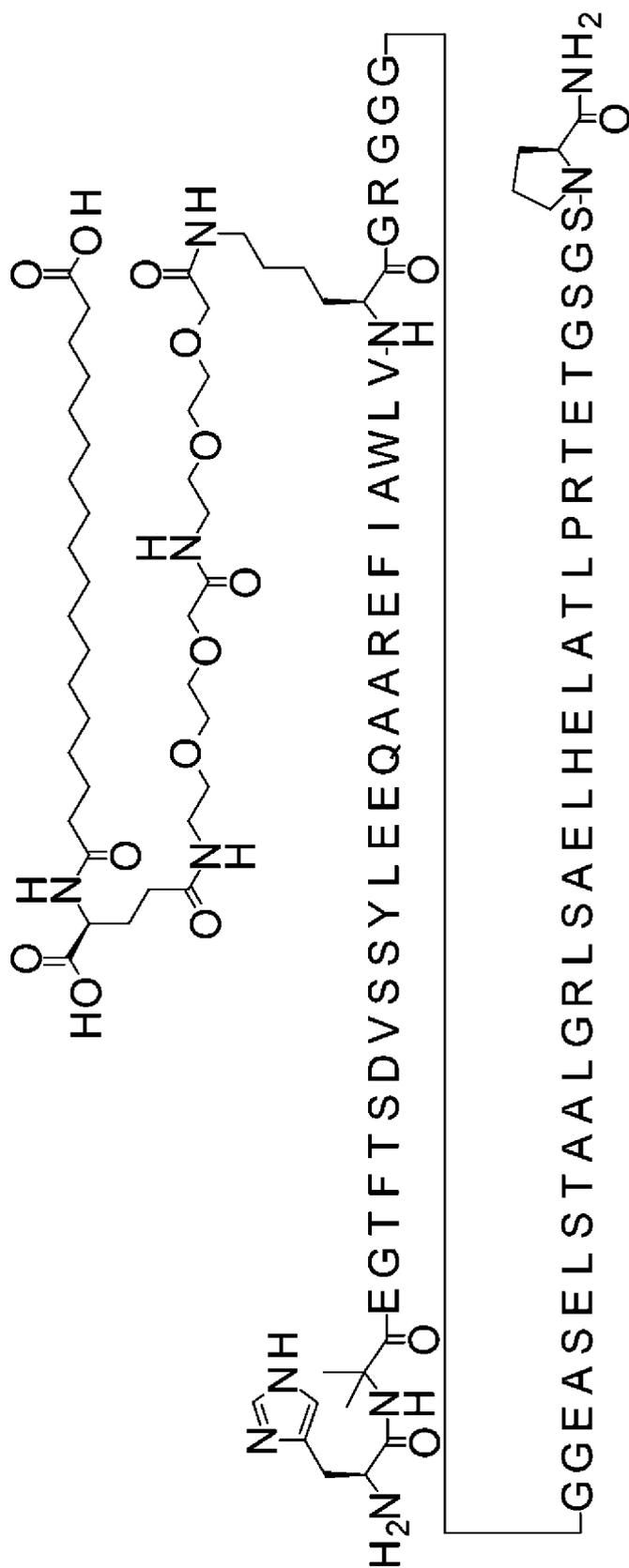
LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1469 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

XXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 156.

Соединение 0144

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLV-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-  
карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7747,4629 г/моль

Моноизотопная масса: 7742,9232 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1550,39 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

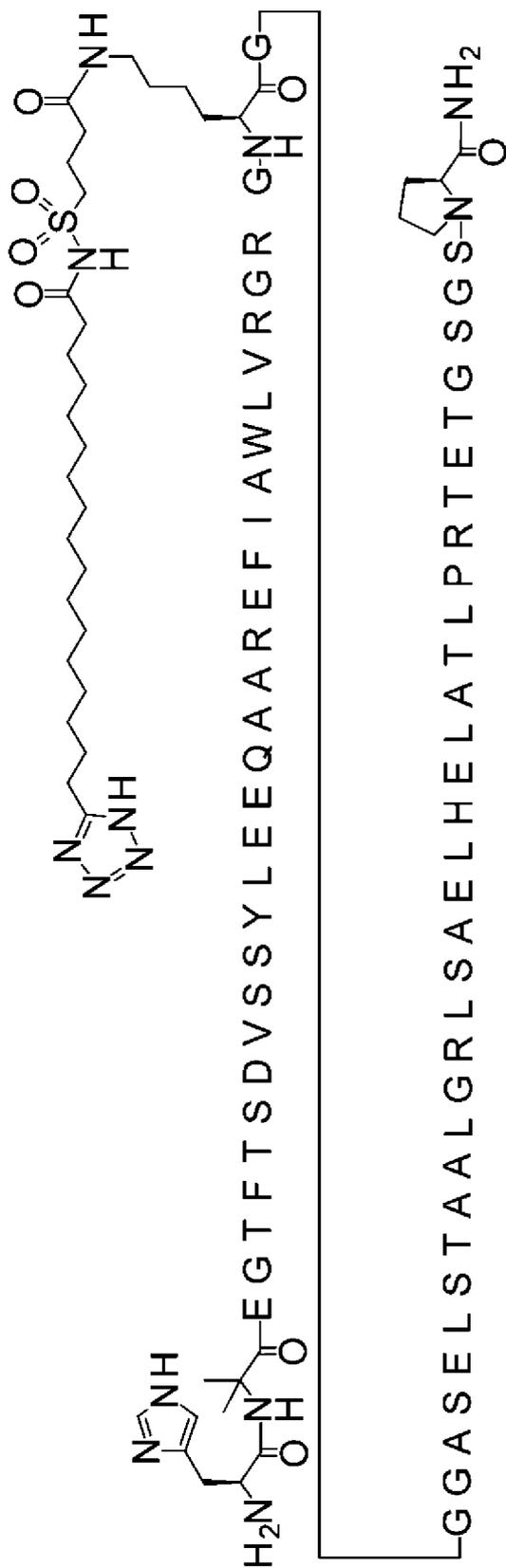
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVKGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL

PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 163

Соединение 0145

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRG-K(4-[17-(1H-тетразол-5-  
ил)гептадеканоилсульфамоил]бутаноил)-

GGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7471,2527 г/моль

Моноизотопная масса: 7466,8070 г/моль

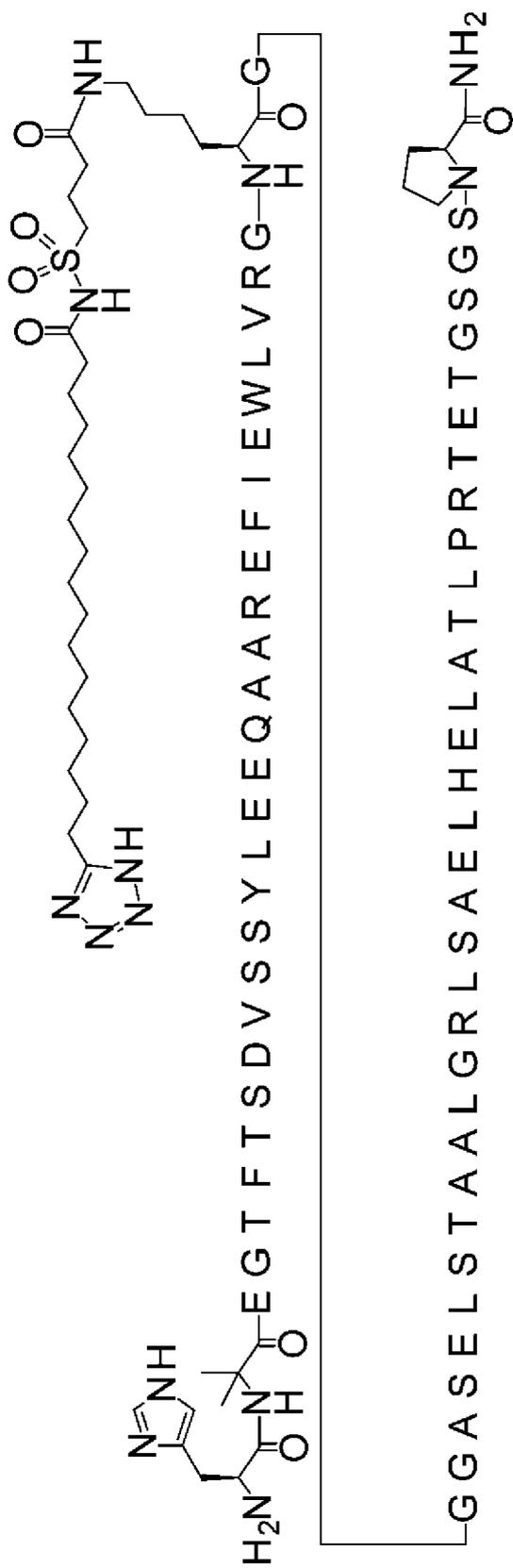
LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1495 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGKGGGASELSTAALGRLSAELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 164

Соединение 0146

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K(4-[17-(1H-тетразол-5-  
ил)гептадеканоилсульфамоил]бутаноил)-  
GGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7316,0518 г/моль

Моноизотопная масса: 7311,6899 г/моль

LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1464 (наиболее избыточный)

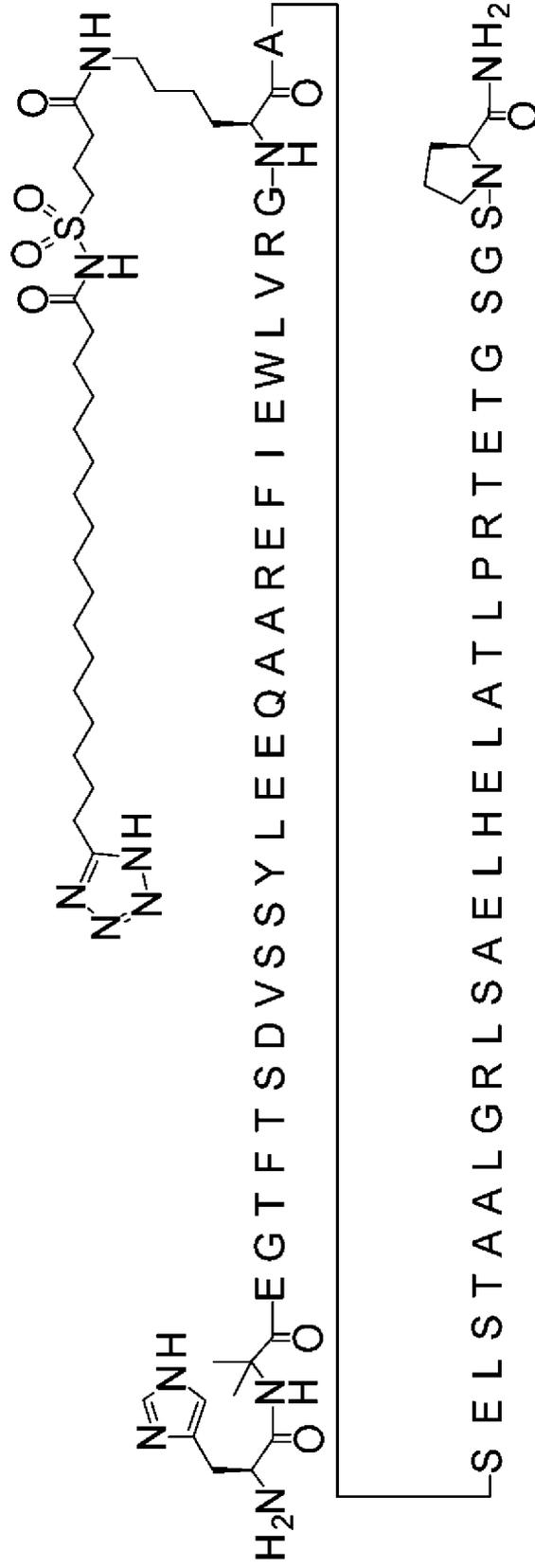
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGKGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRT

ETGSGSP имеет SEQ ID NO: 165

Соединение 0147

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K(4-[17-(1H-тетразол-5-  
ил)гептадеканоилсульфамоил]бутаноил)-  
ASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7144,8979г/моль

Моноизотопная масса: 7140,6255 г/моль

LCMS01: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1430 (наиболее избыточный)

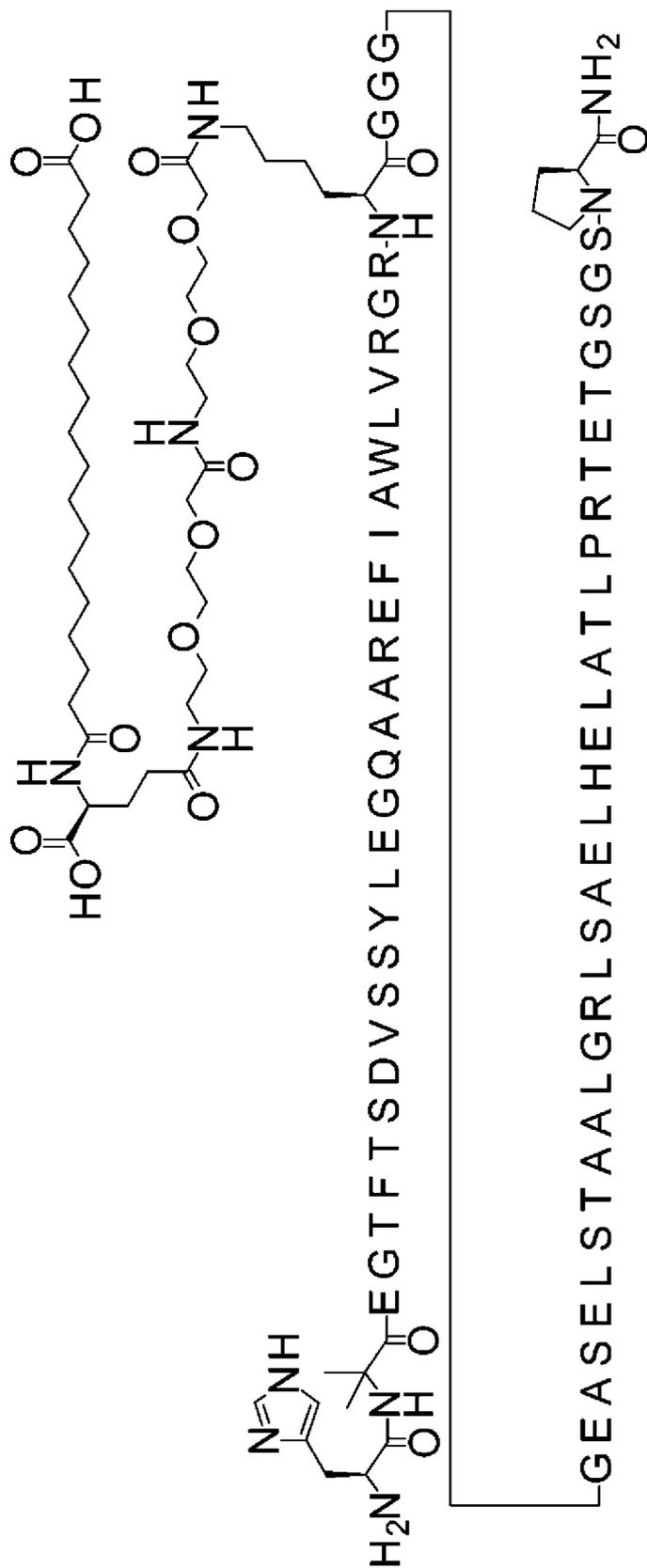
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGKASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETG

SGSP имеет SEQ ID NO: 166.

Соединение 0151

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-  
 карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
 этокси]ацетил))-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7774,5346 г/моль

Моноизотопная масса: 7769,9817 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1555,81 (наиболее избыточный)

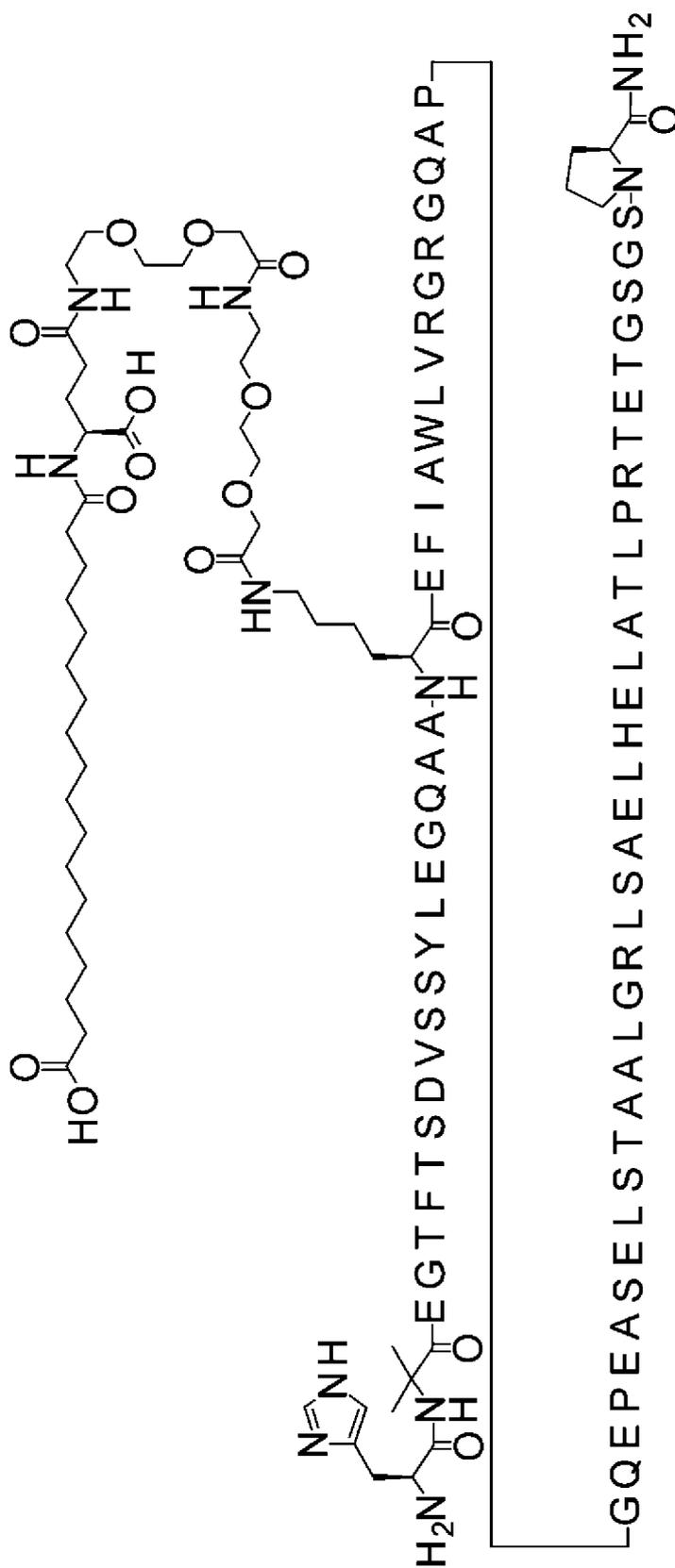
5 Аминокислотная последовательность

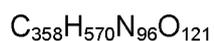
HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 167.

Соединение 0156

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил))-

EFIAWLVRGRGQAPGQPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8154,9270 г/моль

Моноизотопная масса: 8150,1400 г/моль

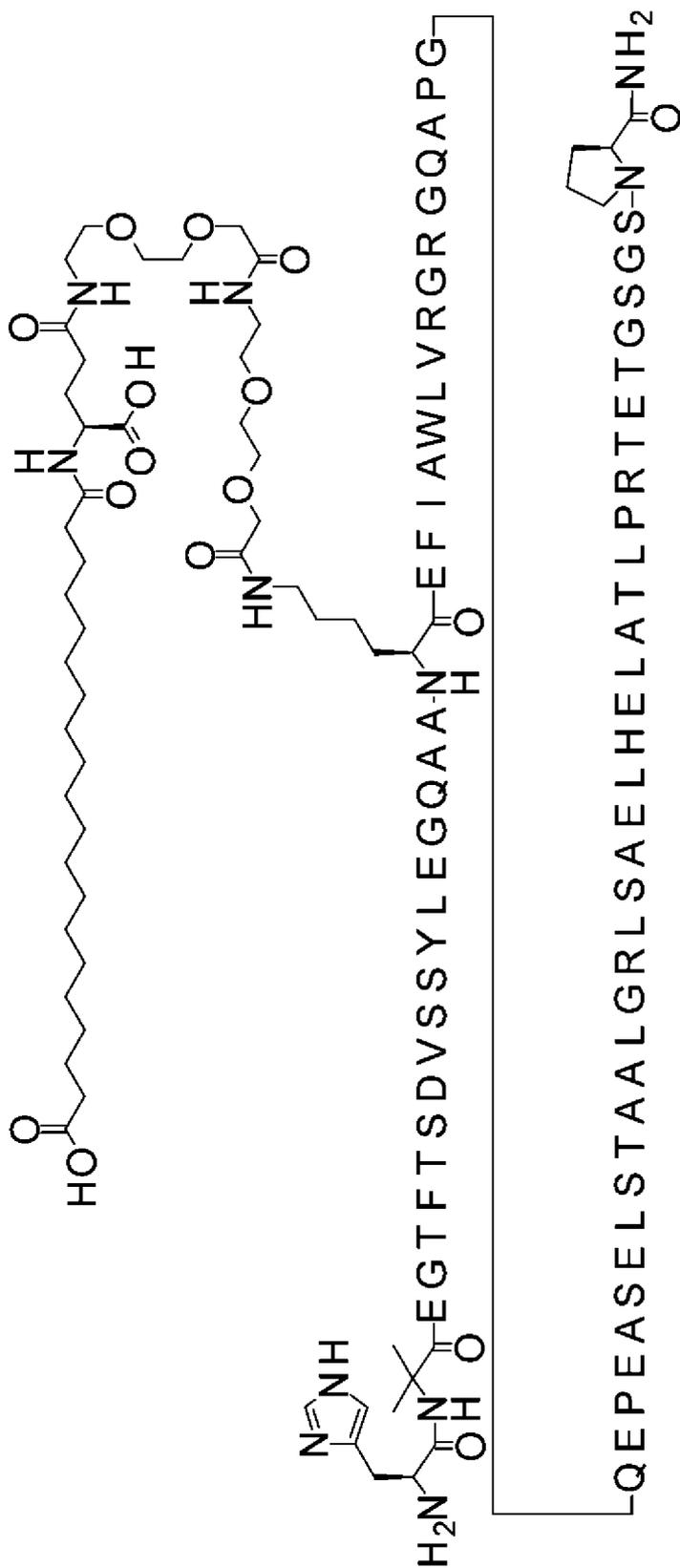
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1631,04 (моноизотоп)

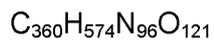
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGQAPGQPEASELSTAALGRLSAELHE  
LATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 168

Соединение 0157

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(19-  
карбоксихидрокси)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-  
EFIAWLVRGRGQAPGQPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8182,9802 г/моль

Моноизотопная масса: 8178,1713 г/моль

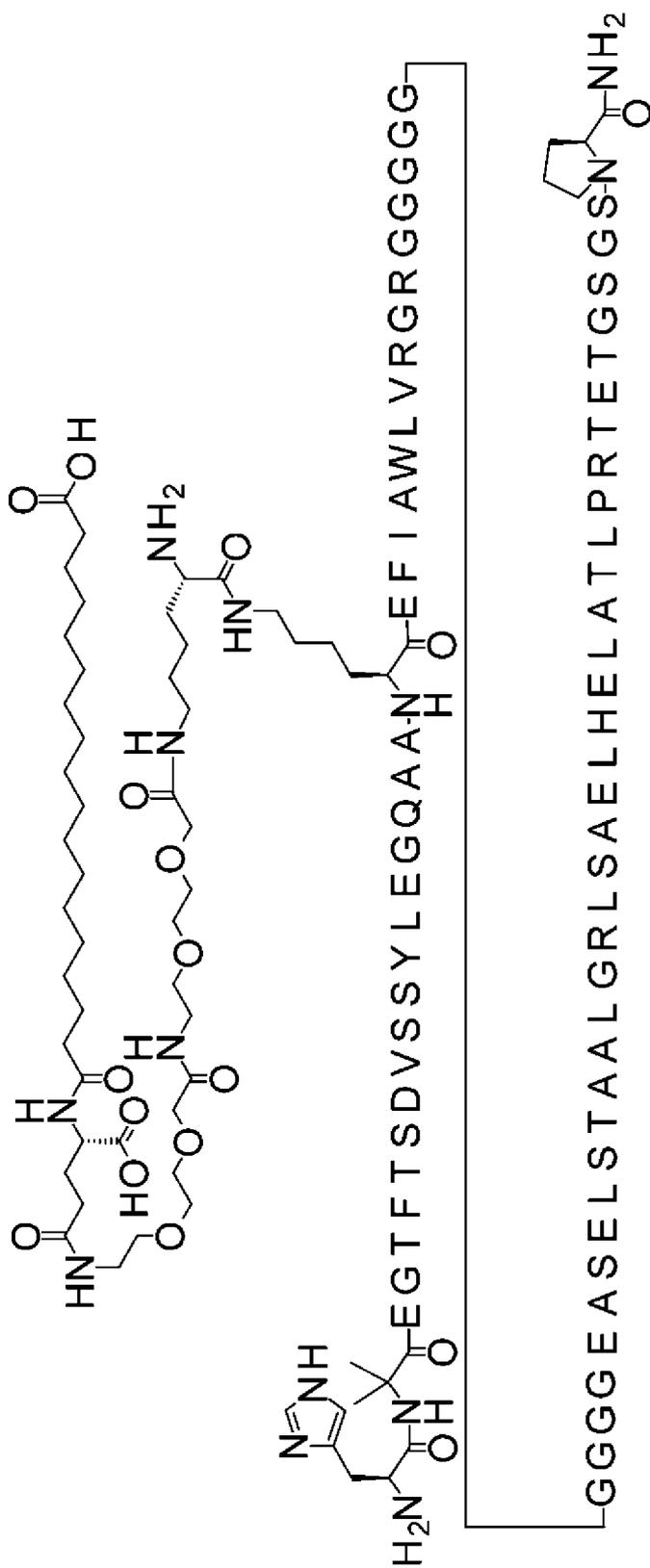
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1636,65 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGQAPGQPEASELSTAALGRLSAELHE  
LATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 168

Соединение 0159

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([(2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-  
карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил]амино]гексаноил])-  
EFIAWLVRGRGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{350}H_{561}N_{97}O_{119}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8031,7778 г/моль

Моноизотопная масса: 8027,0828 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1607,2 (наиболее избыточный)

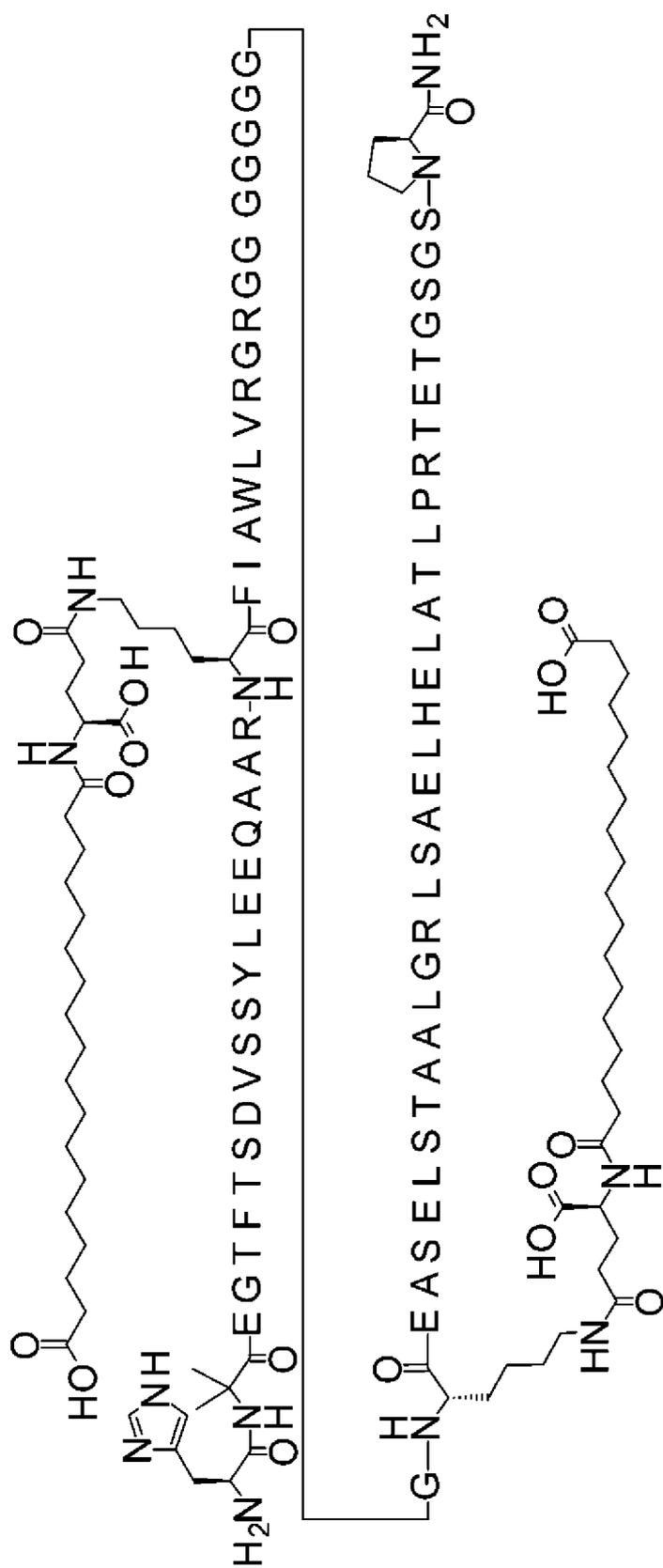
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAEL

HELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 126

Соединение 0160

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил])-FIAWLVRGRGGGGGGGG-K([(4S)-4-  
 карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил])-  
 EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8209,1069 г/моль

Моноизотопная масса: 8204,2710 г/моль

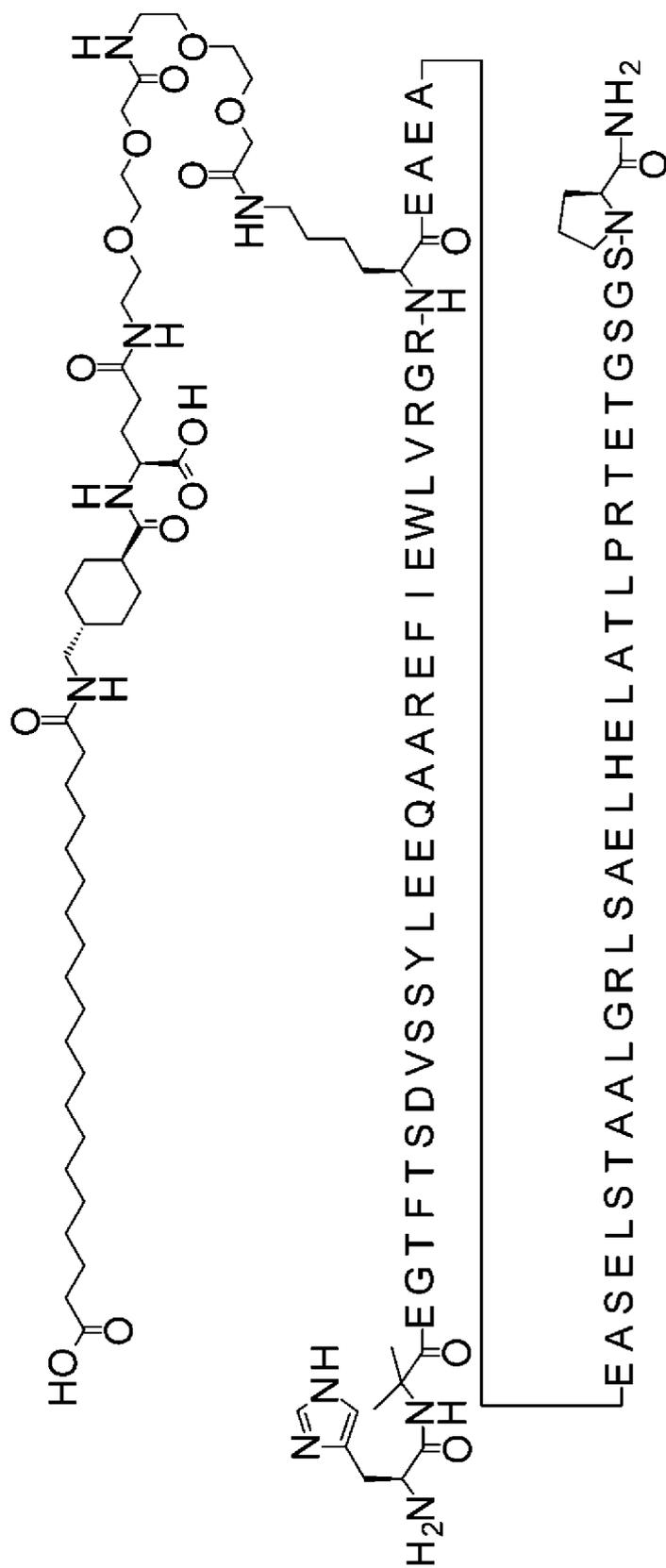
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1642,7 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGGGGGKEASELSTAALGRLSAELH  
ELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 169

Соединение 0179

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
карбокси-4-[[4-[(19-  
карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
EAEAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8244,0599 г/моль

Моноизотопная масса: 8239,2129 г/моль

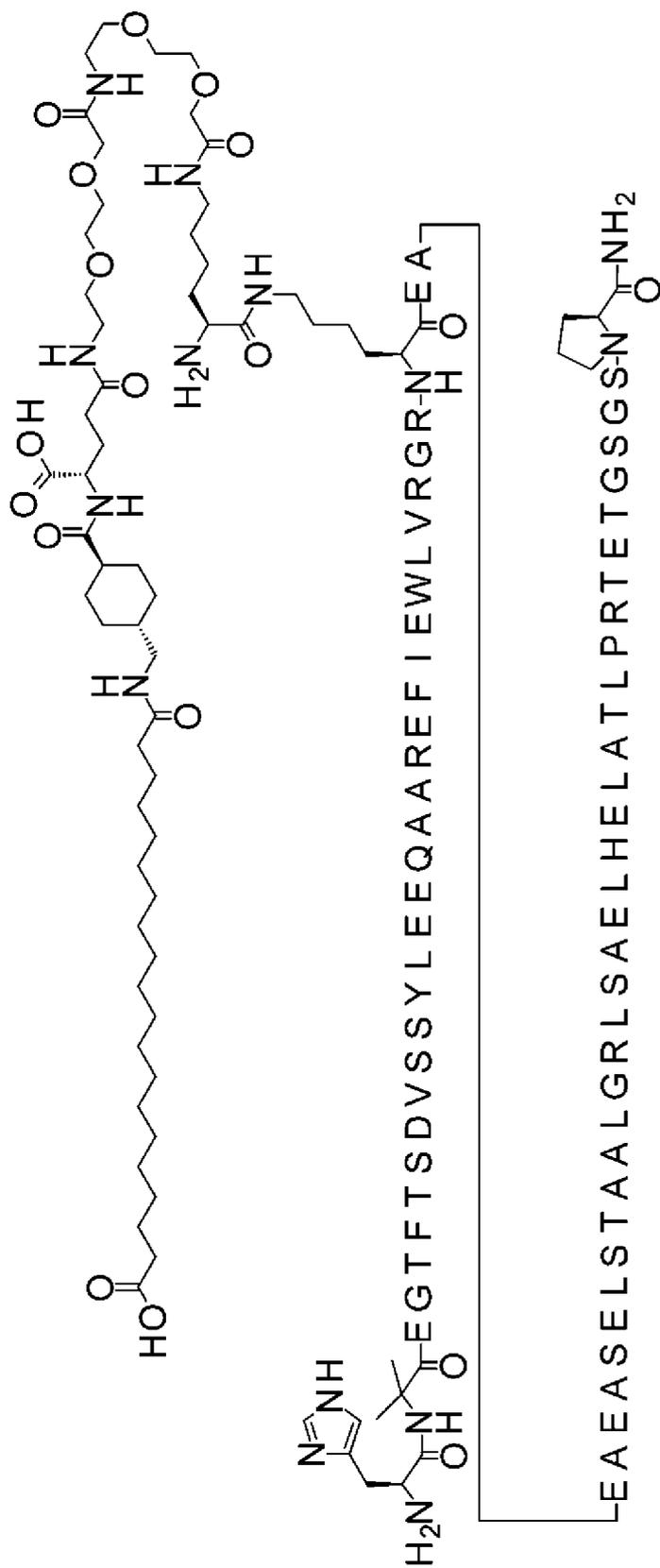
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1648,86 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

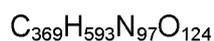
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKEAEAEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 170

Соединение 0180

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K(((2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-  
 [2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[[4-[[19-  
 карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
 этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]гексаноил])-  
 EAEAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8372,2322 г/моль

Моноизотопная масса: 8367,3078 г/моль

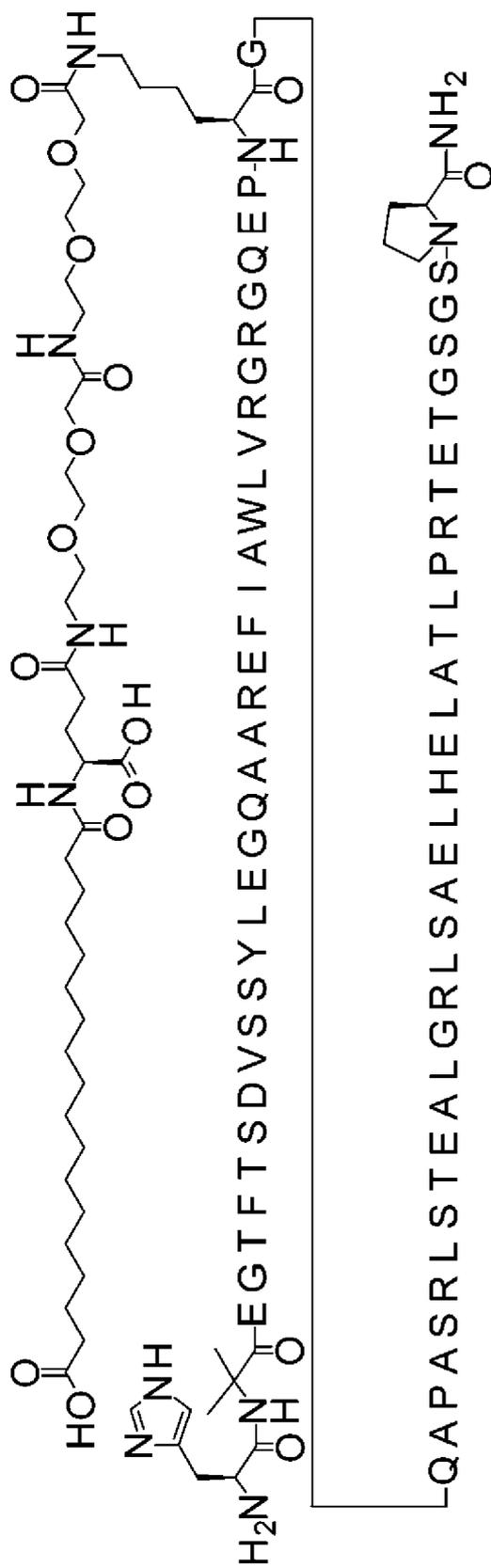
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1674,46 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKEAEAEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 170

Соединение 0191

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-  
 [[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил))-GQAPASRLSTEALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8267,1065 г/моль

Моноизотопная масса: 8262,2625 г/моль

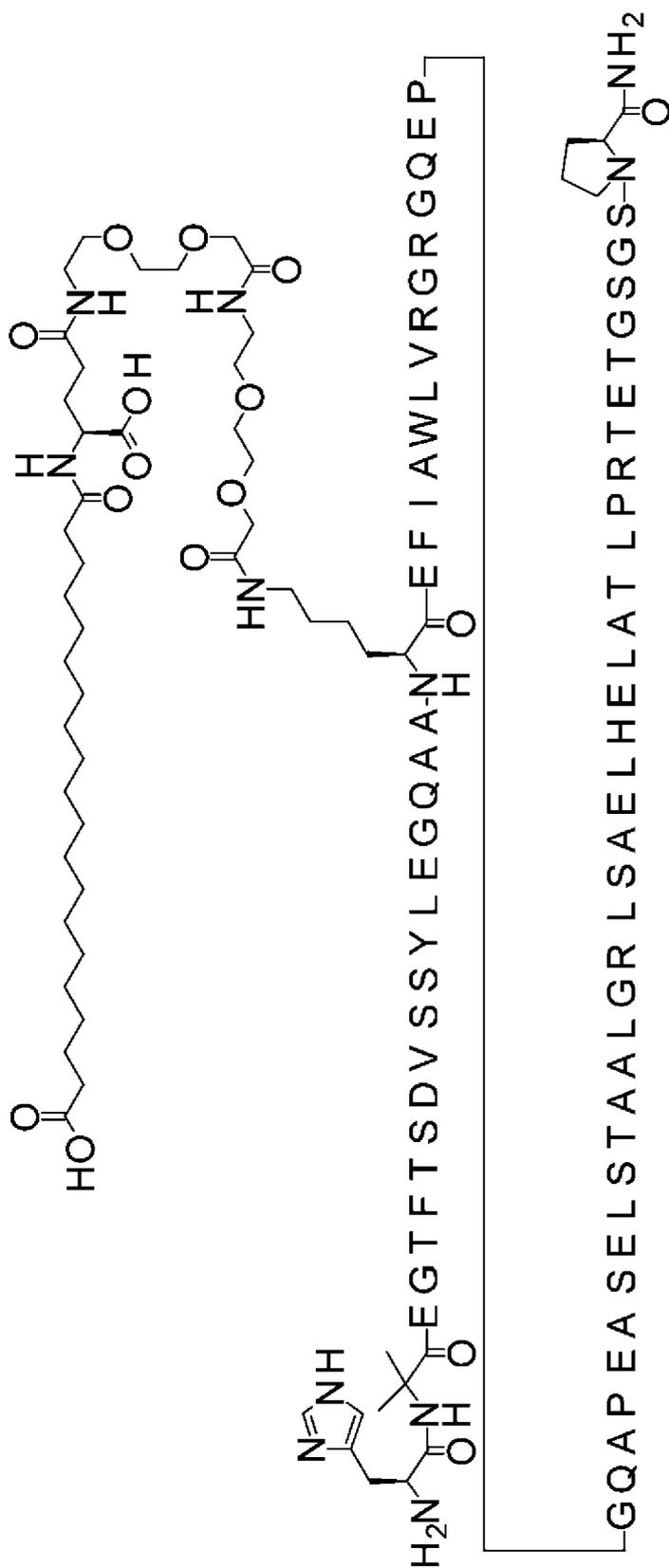
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1653,45 (моноизотоп)

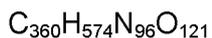
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPKGQAPASRLSTEALGRLSAELHE  
LATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 171

Соединение 0202

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(19-  
карбоксихидроксинонаноиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-  
EFIAWLVRGRGQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8182,9802 г/моль

Моноизотопная масса: 8178,1713 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1636,67 (моноизотоп)

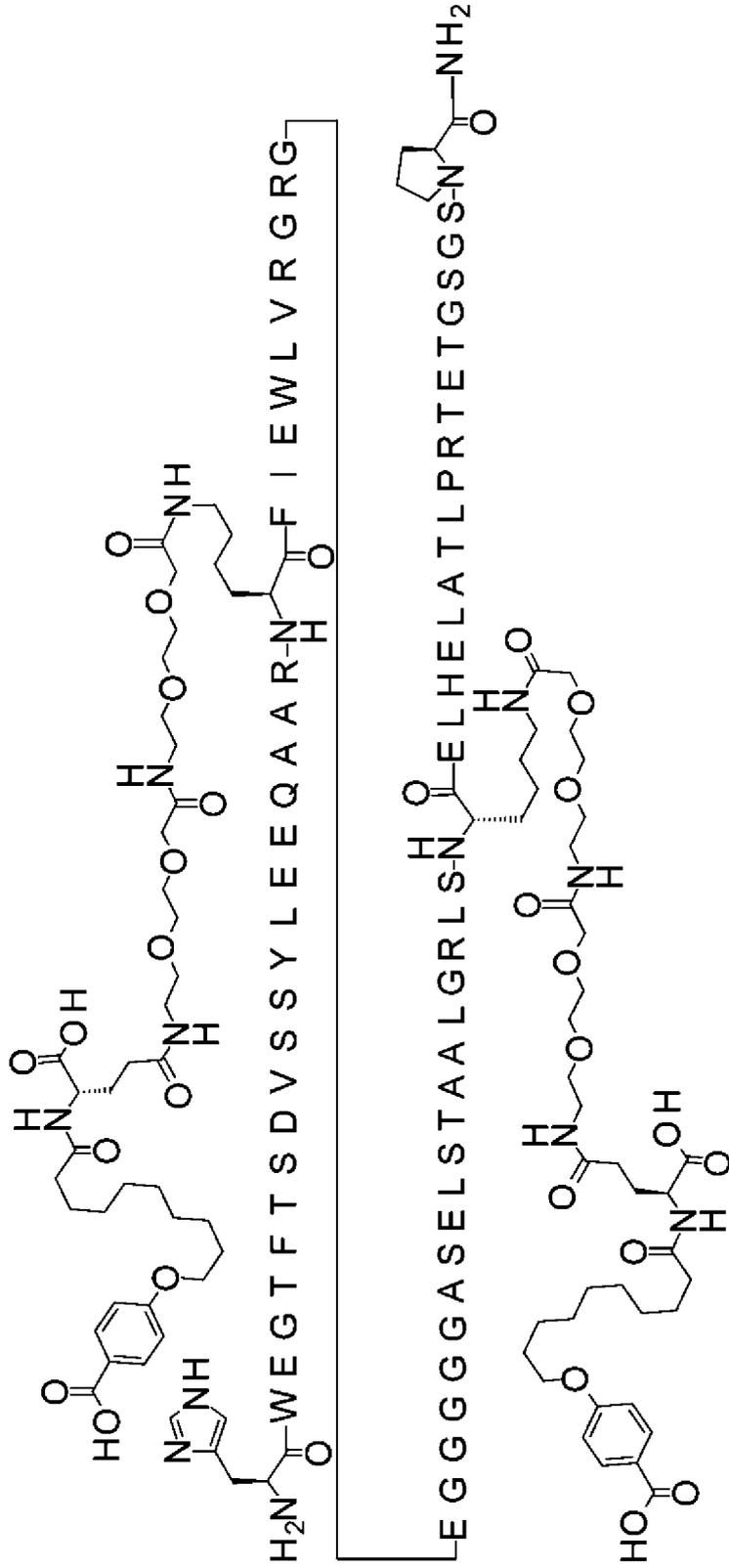
5 Аминокислотная последовательность

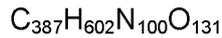
HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHE  
LATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 121.

Соединение 0231

10 HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]это  
кси]этокси]ацетил)]-FIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[2-[2-  
[[[4S)-4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]это  
кси]этокси]ацетил)]-ELHELATLPRTETGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8751,5122 г/моль

Моноизотопная масса: 8746,3519 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1751,09 (наиболее избыточный)

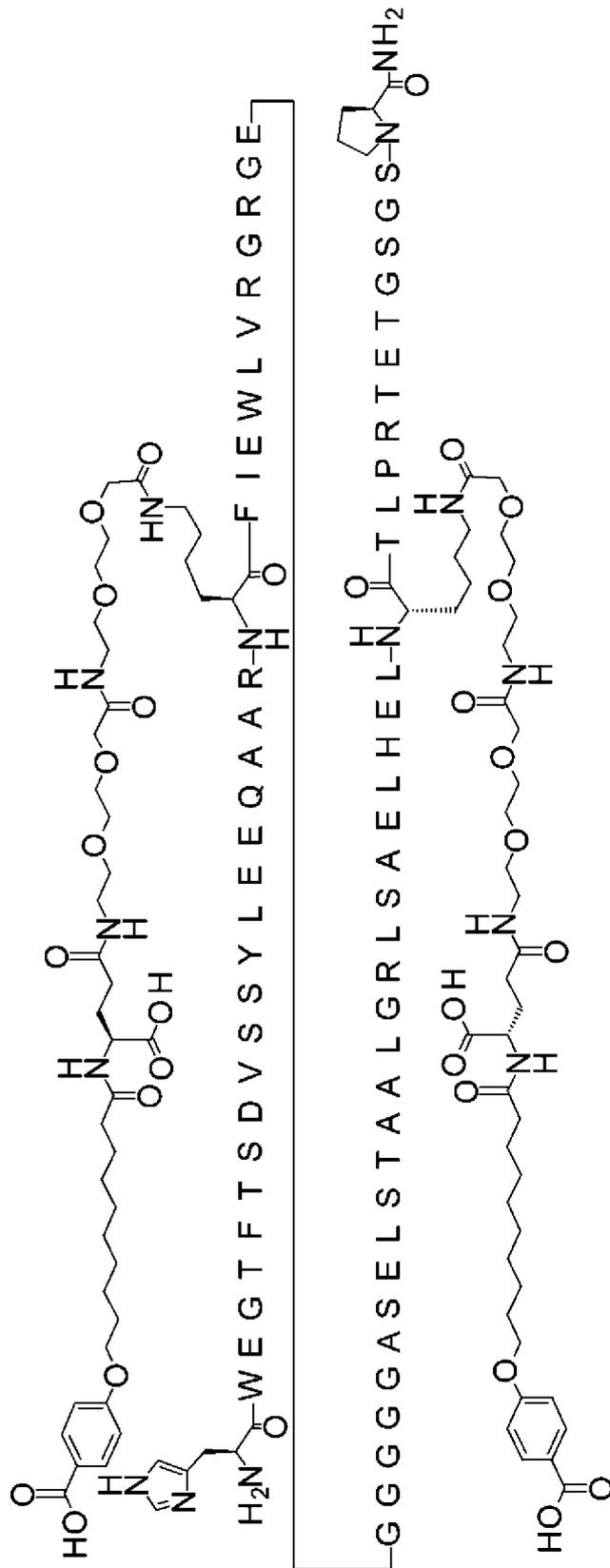
5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSKELHELA  
TLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 172.

Соединение 0232

10 HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксокси-4-[10-(4-карбоксокси)фенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксокси]этоксокси]ацетил]амино]этоксокси]ацетил])-FIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксокси-4-[10-(4-карбоксокси)фенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксокси]этоксокси]ацетил]амино]этоксокси]ацетил])-TLPRTETGSGSP-амид

15



$C_{387}H_{602}N_{100}O_{131}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8751,5122 г/моль

Моноизотопная масса: 8746,3519 г/моль

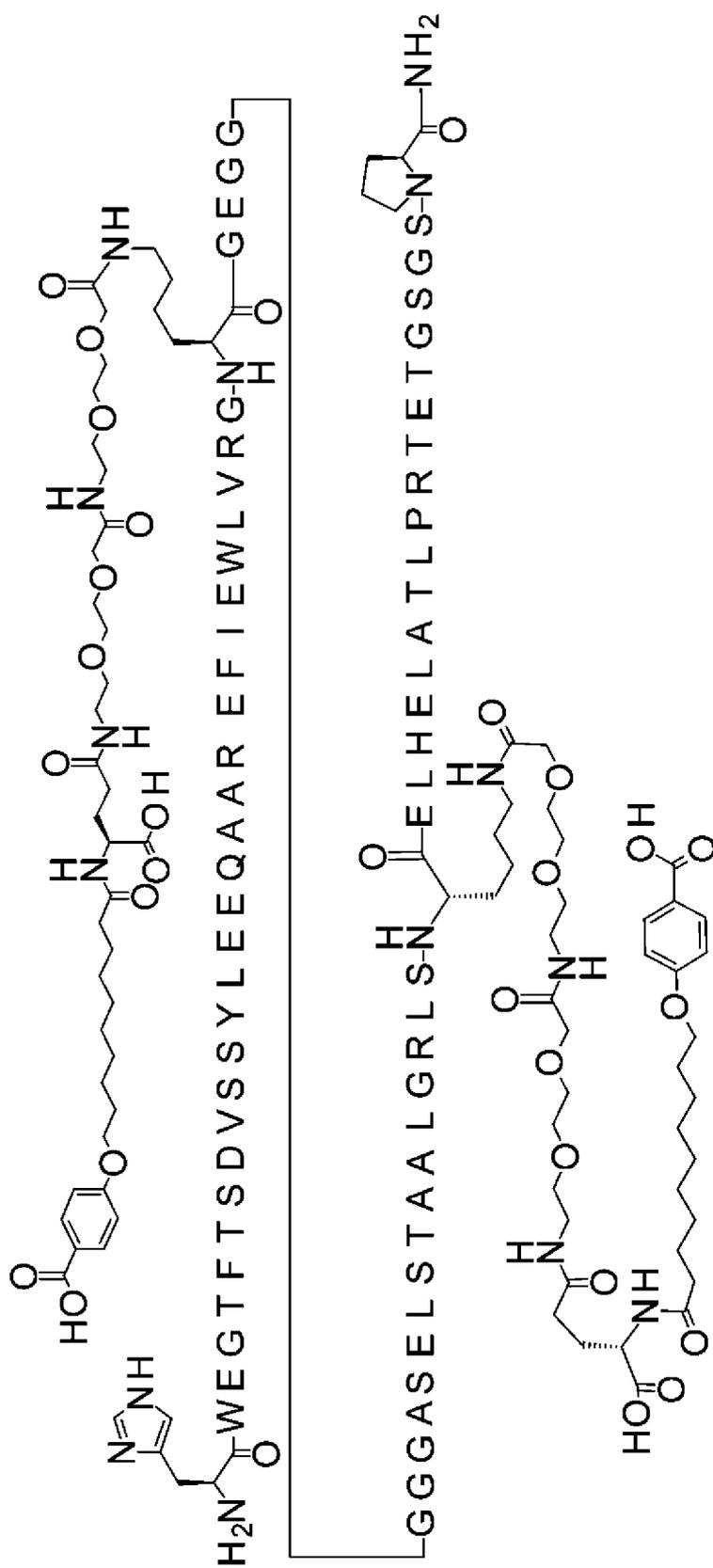
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1751,17 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELK  
 TLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 173.

Соединение 0233

10 карбокси-4-[10-(4-  
 карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
 ксид]этоксид]ацетил)-GEGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-  
 карбокси-4-[10-(4-  
 карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
 15 ксид]этоксид]ацетил)-ELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{386}H_{597}N_{97}O_{133}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8724,4405 г/моль

Моноизотопная масса: 8719,2933 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1745,54 (наиболее избыточный)

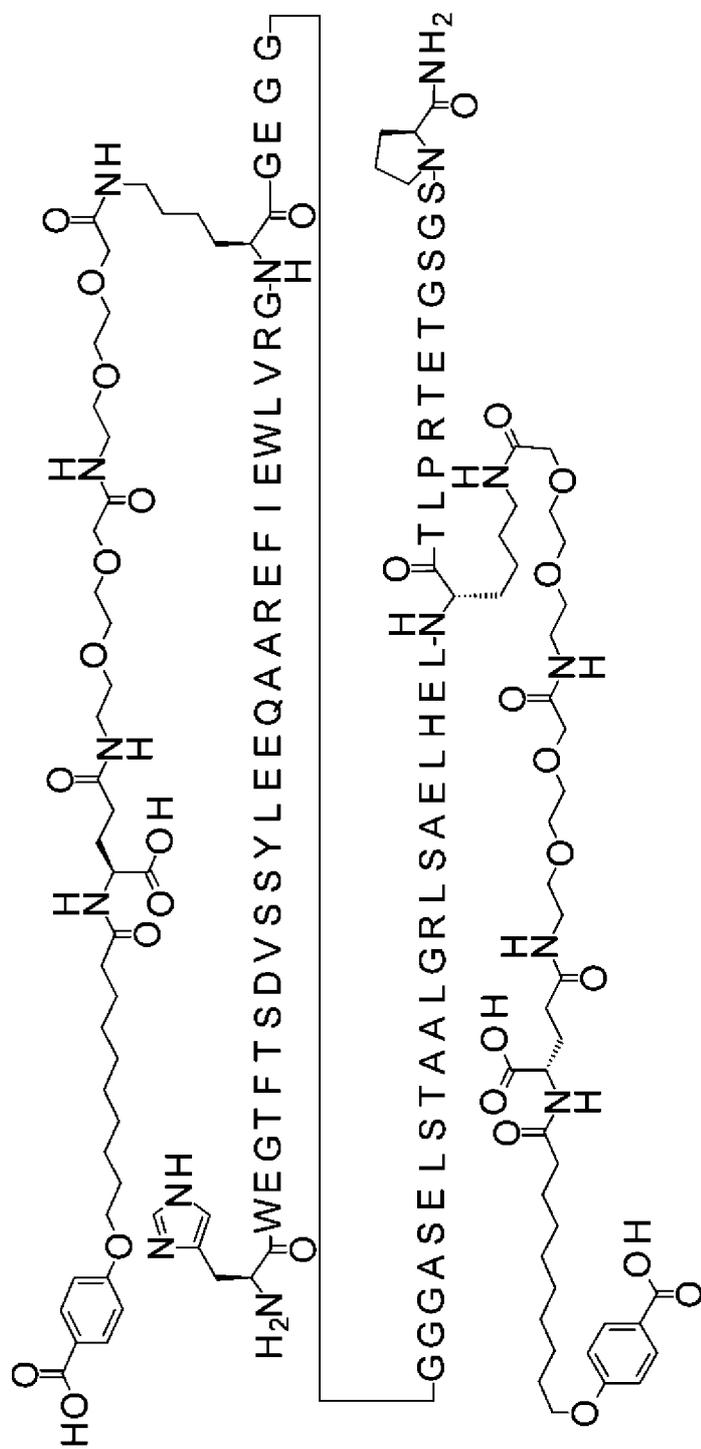
5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGKGGGGGASELSTAALGRLSKELHELA  
TLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 174

Соединение 0234

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-

- 10 карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
кси]этоксид]ацетил)]-GEGGGGGASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-  
4-карбокси-4-[10-(4-  
карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]это  
15 ксид]этоксид]ацетил)]-TLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

$C_{386}H_{597}N_{97}O_{133}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8724,4405 г/моль

Моноизотопная масса: 8719,2933 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1745,73 (наиболее избыточный)

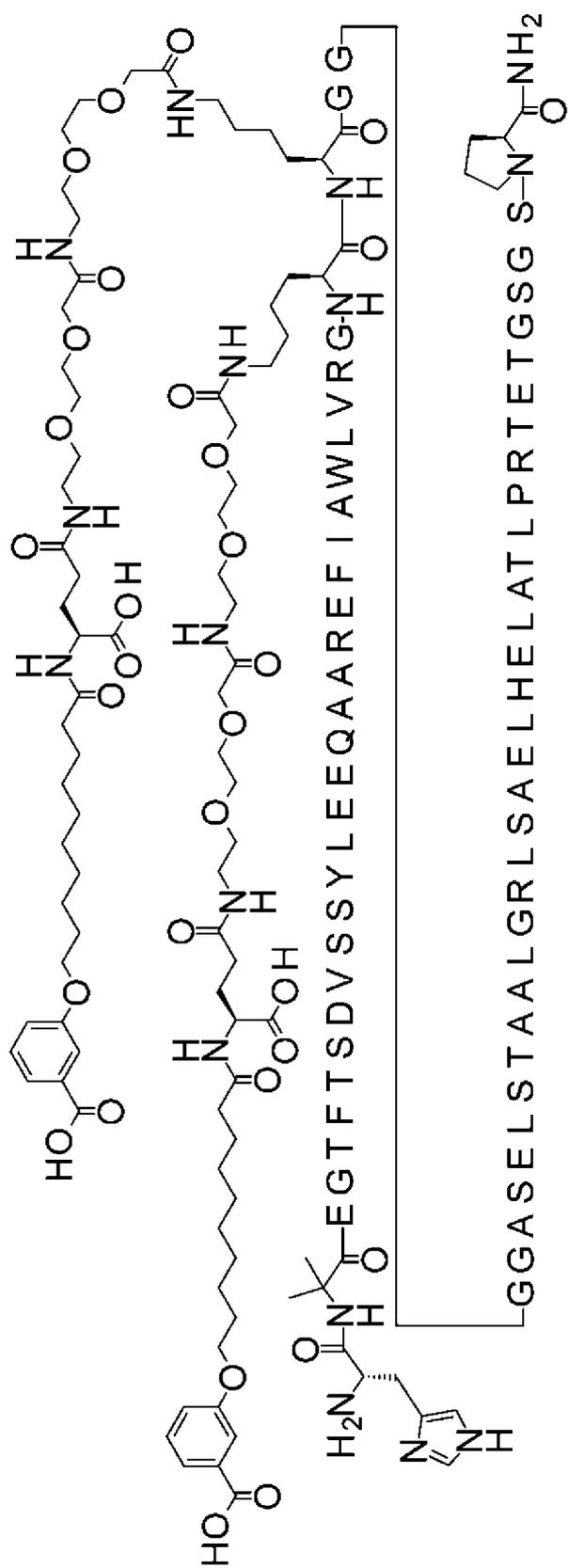
5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGKGGGGGASELSTAALGRLSAELHELK  
 TLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 175.

Соединение 0235

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-  
 карбокси-4-[10-(3-  
 карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]это  
 кси]этокси]ацетил)]-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[10-(3-  
 карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]это  
 кси]этокси]ацетил)]-GGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8393,1603 г/моль

Моноизотопная масса: 8388,2129 г/моль

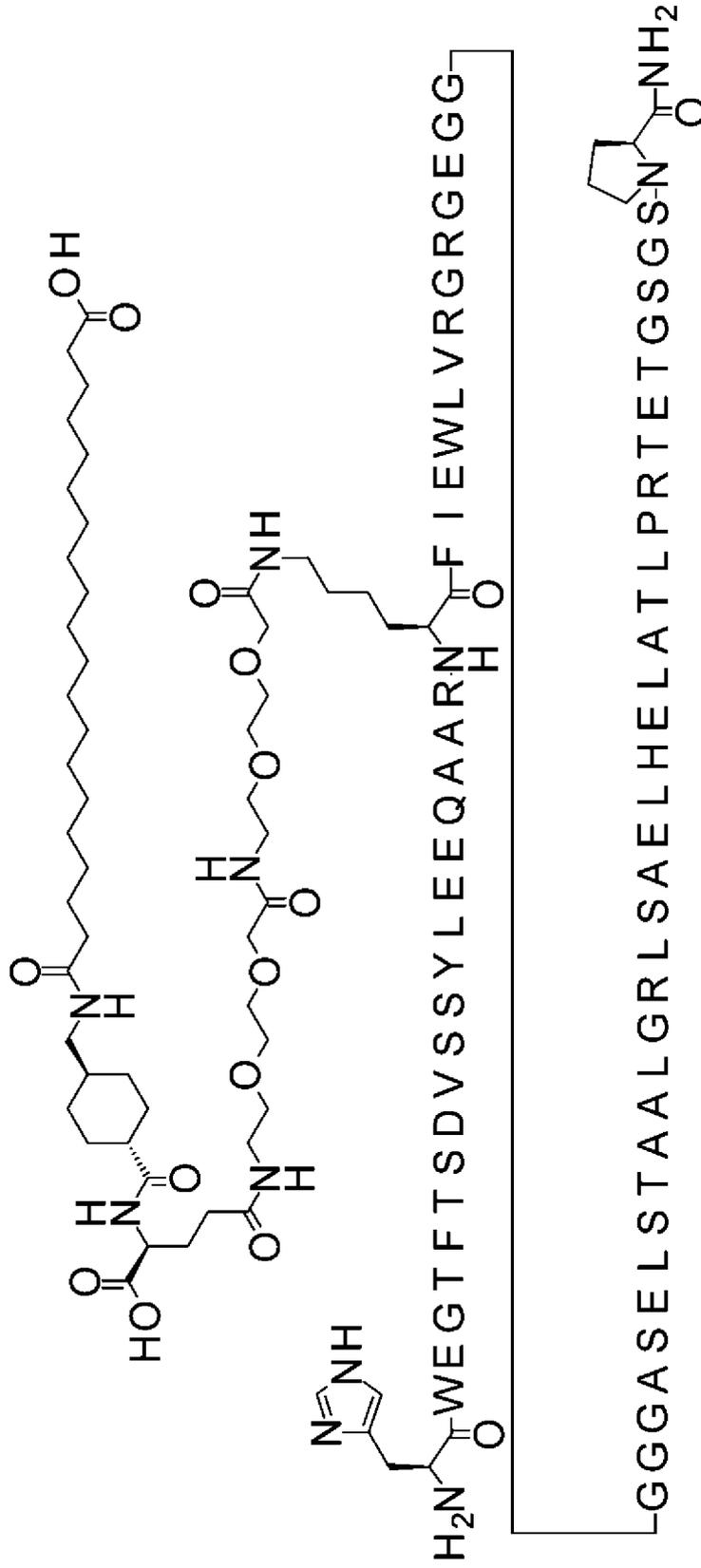
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1678,65 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKKGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 176.

Соединение 0254

10 HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксо-4-[[4-[(19-  
карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-  
FIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{361}H_{571}N_{97}O_{118}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8157,9755 г/моль

Моноизотопная масса: 8153,1662 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1632,55 (наиболее избыточный)

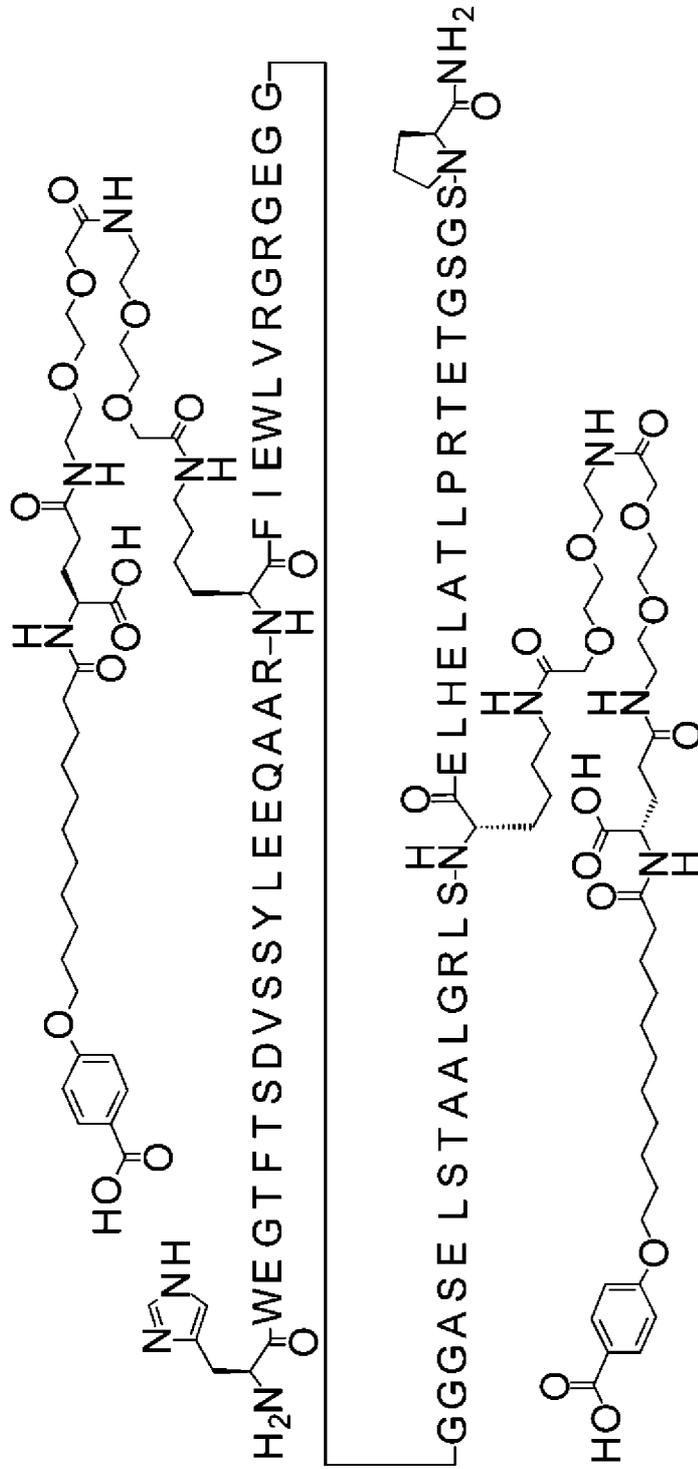
5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELA  
TLPRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 177.

Соединение 0255

10 HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-[11-(4-  
карбоксифенокси)ундеканоиламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]э  
токси]этокси]ацетил])-FIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-  
[[[4S)-4-карбокси-4-[11-(4-  
карбоксифенокси)ундеканоиламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]э  
токси]этокси]ацетил])-ELHELATLPRTEGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8779,5653 г/моль

Моноизотопная масса: 8774,3832 г/моль

LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1756,92 (наиболее избыточный)

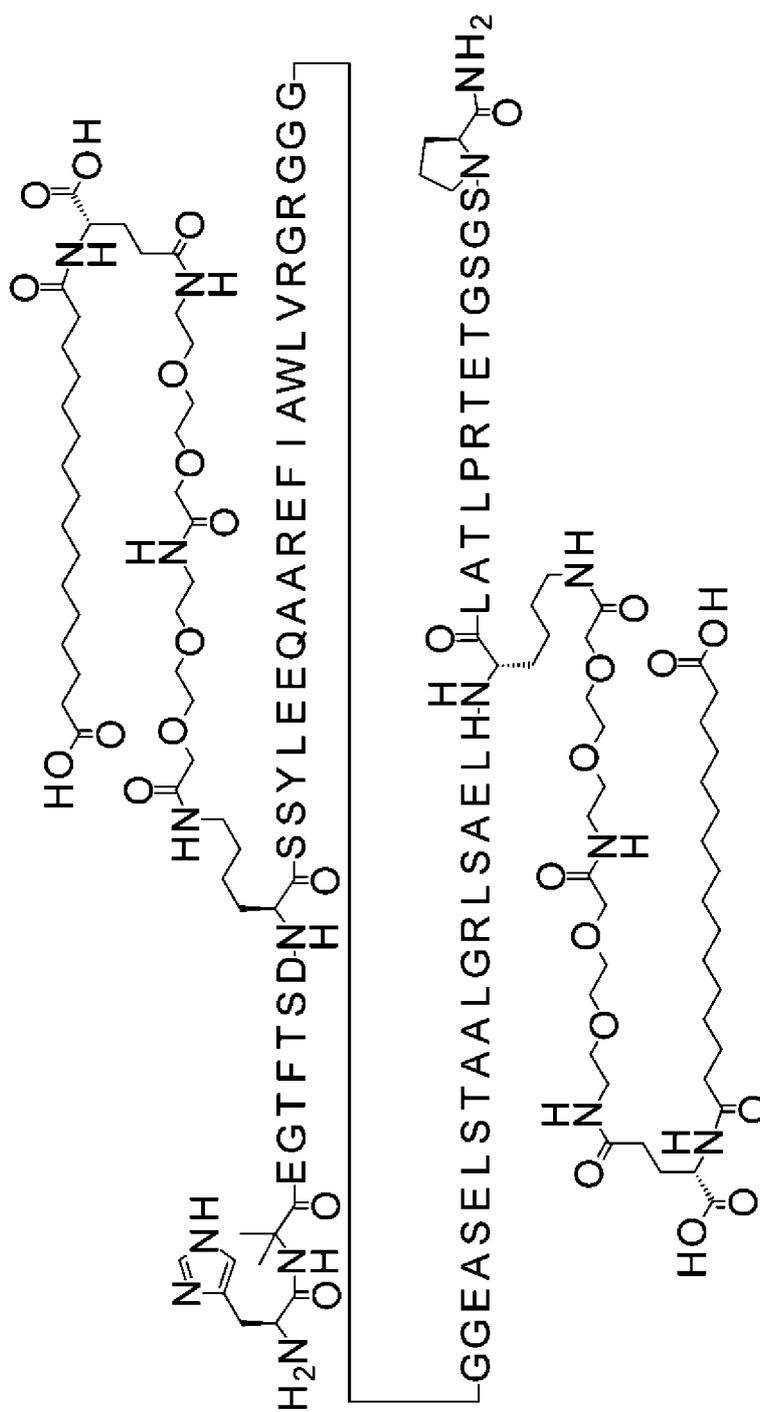
5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSKELHELA  
 TLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 172.

Соединение 0259

10 H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELH-  
 K([2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-LATLPRTETGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8463,3413 г/моль

Моноизотопная масса: 8458,3711 г/моль

LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1693,6 (наиболее избыточный)

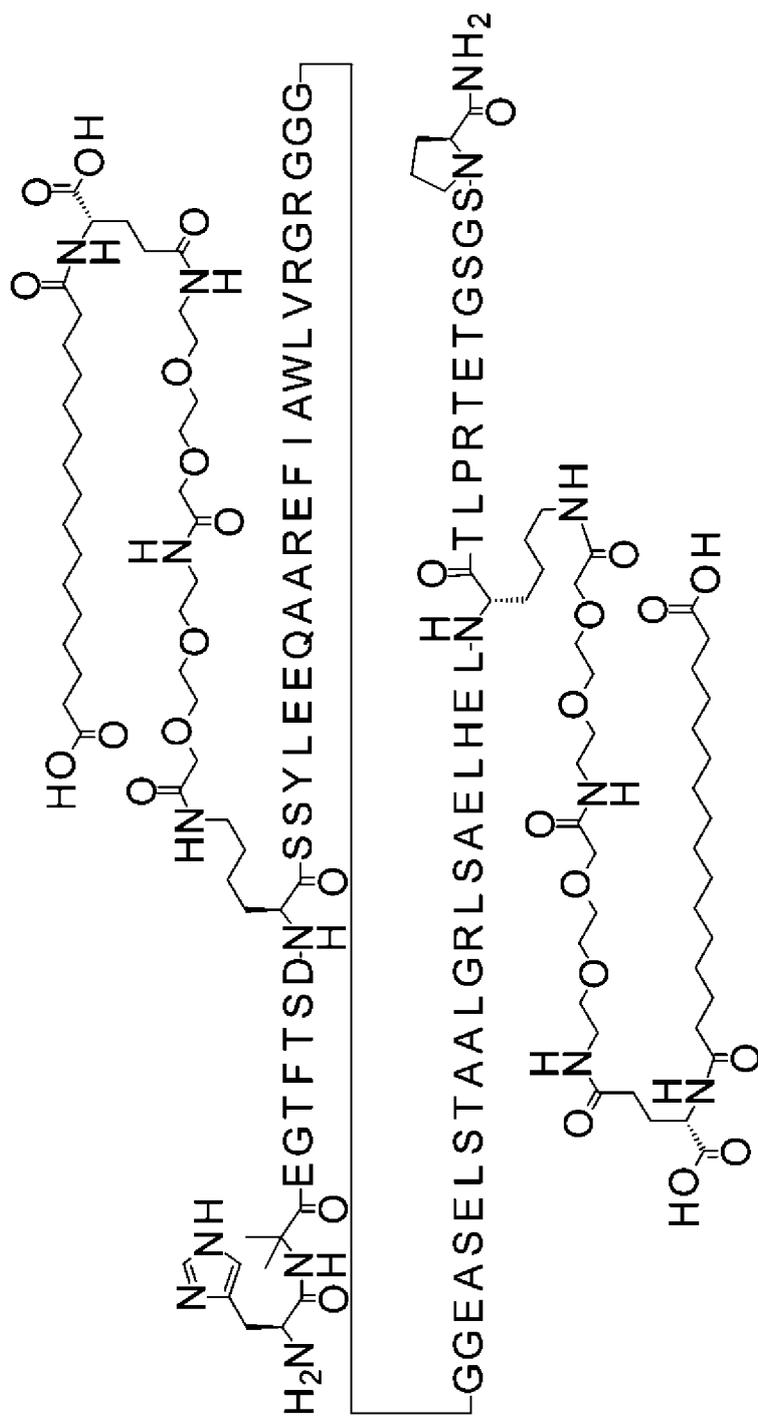
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHKLATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 178.

Соединение 0260

10 H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHEL-  
 K([2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-TLPRTETGSGSP-амид

15



$C_{374}H_{604}N_{98}O_{128}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8521,3774 г/моль

Моноизотопная масса: 8516,3766 г/моль

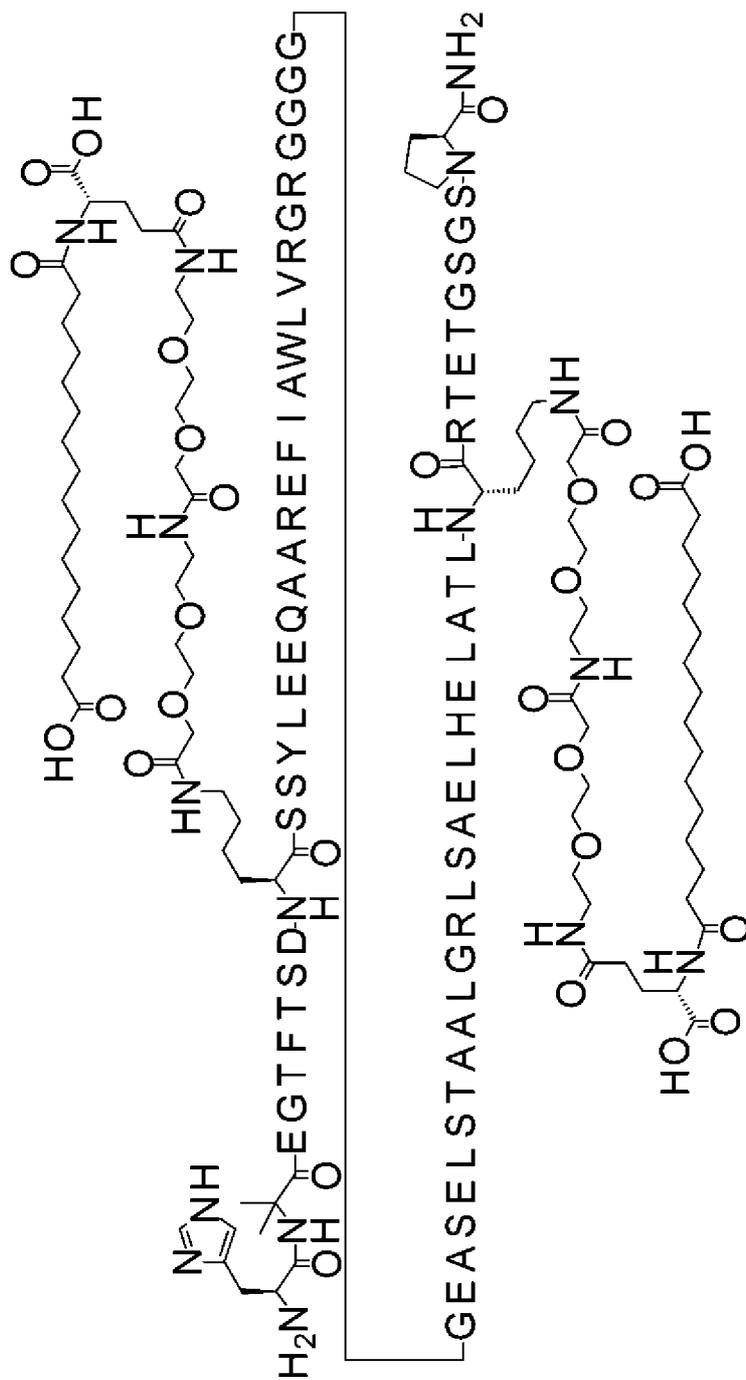
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1705,3 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELKTL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 179.

Соединение 0261

10 H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-  
 SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL-K([2-[2-[2-[[2-  
 [2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 15 ]этокси]ацетил)]-RTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8495,3401 г/моль

Моноизотопная масса: 8490,3610 г/моль

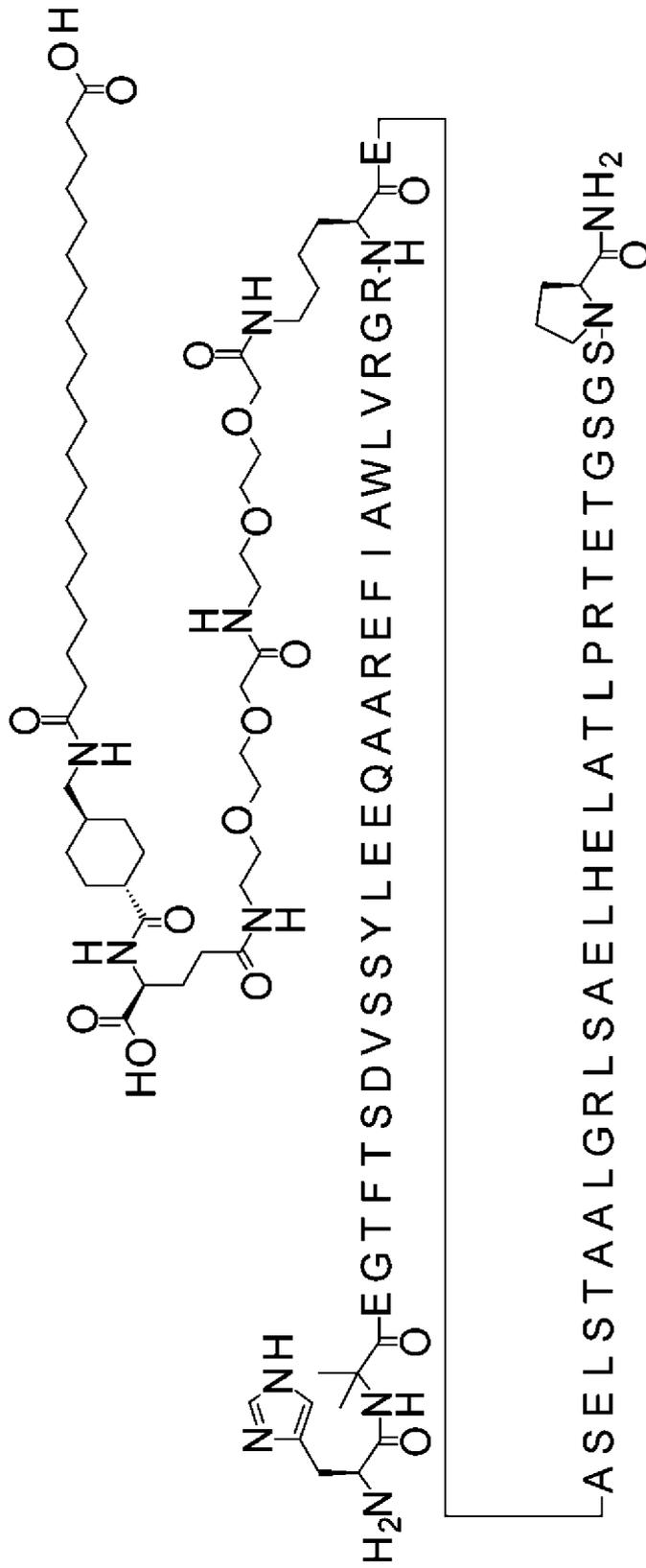
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1699,9 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
KRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 180.

Соединение 0263

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
карбокси-4-[[4-[(19-  
карбоксихидрокси)этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7785,6401 г/моль

Моноизотопная масса: 7781,0480 г/моль

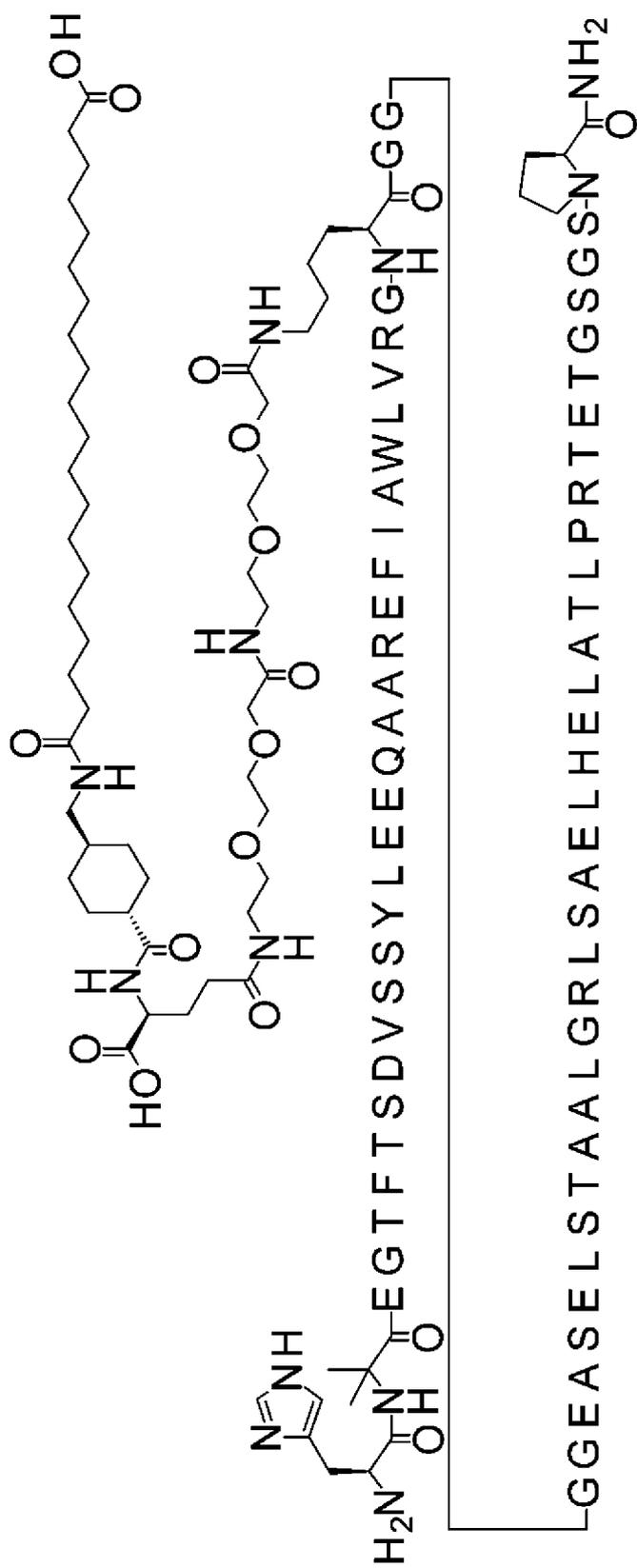
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1558,2 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 150.

Соединение 0264

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-  
карбокси-4-[[4-[(19-  
карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{347}H_{555}N_{91}O_{116}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7857,6597 г/моль

Моноизотопная масса: 7853,0327 г/моль

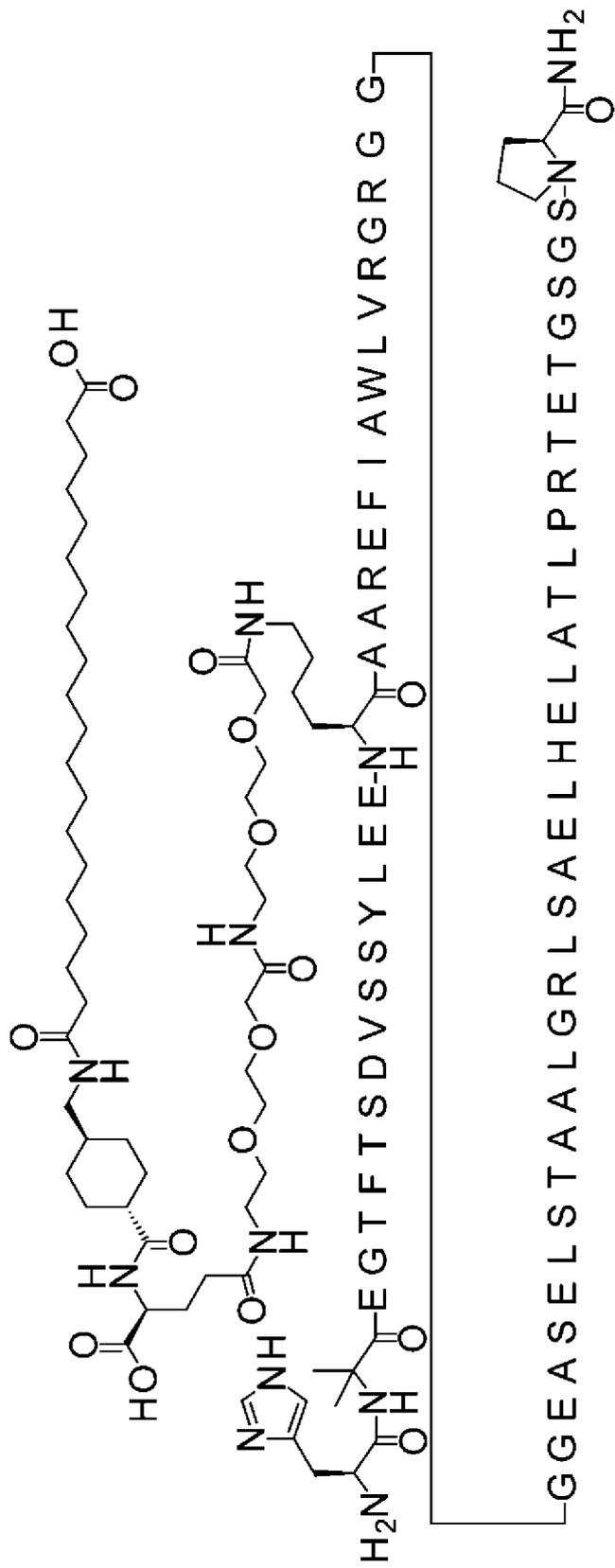
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1572,5 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 181.

Соединение 0265

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-[[4-[(19-  
карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-  
AAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{348}H_{559}N_{93}O_{115}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7885,7162 г/моль

Моноизотопная масса: 7881,0752 г/моль

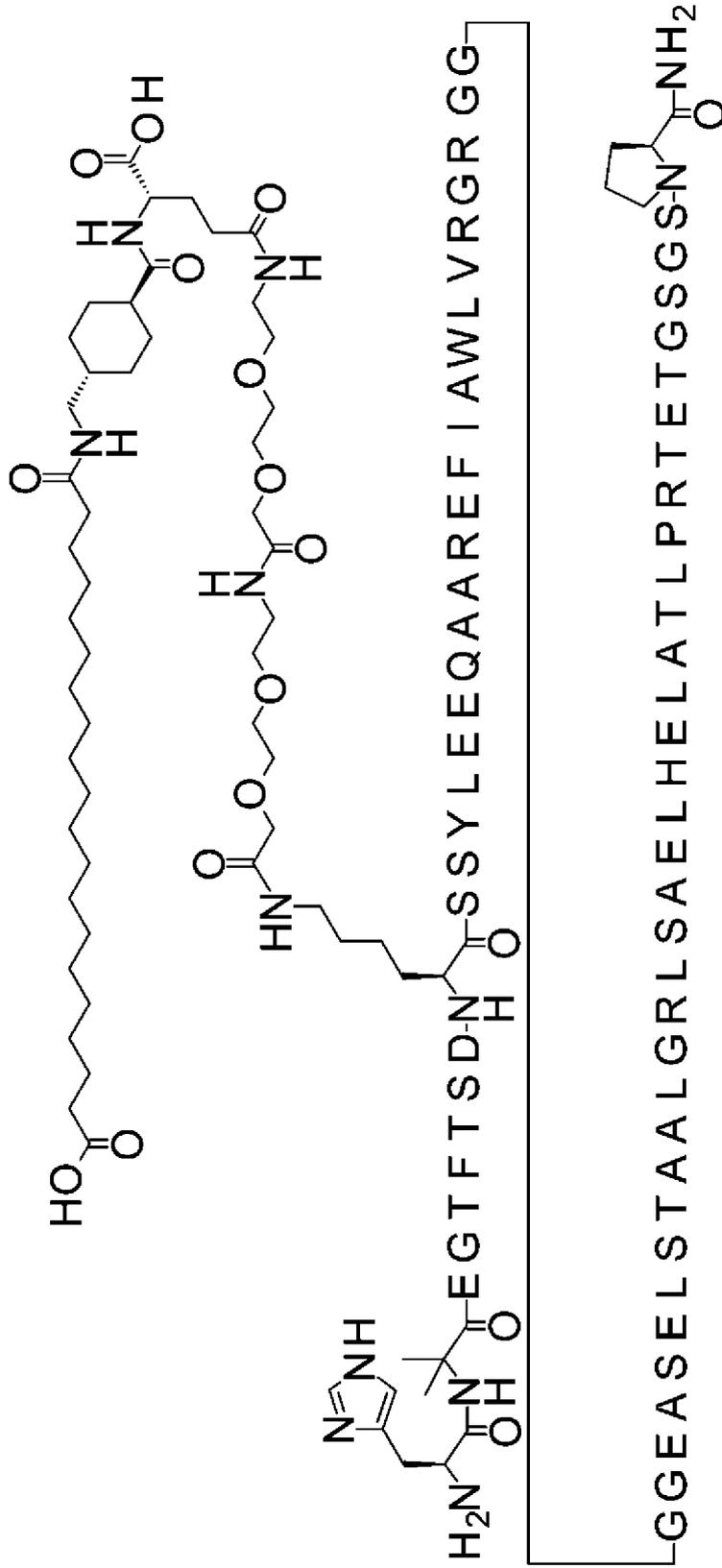
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1577,9 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 182.

Соединение 0266

10 H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-  
карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-  
SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-  
амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7914,7143 г/моль

Моноизотопная масса: 7910,0654 г/моль

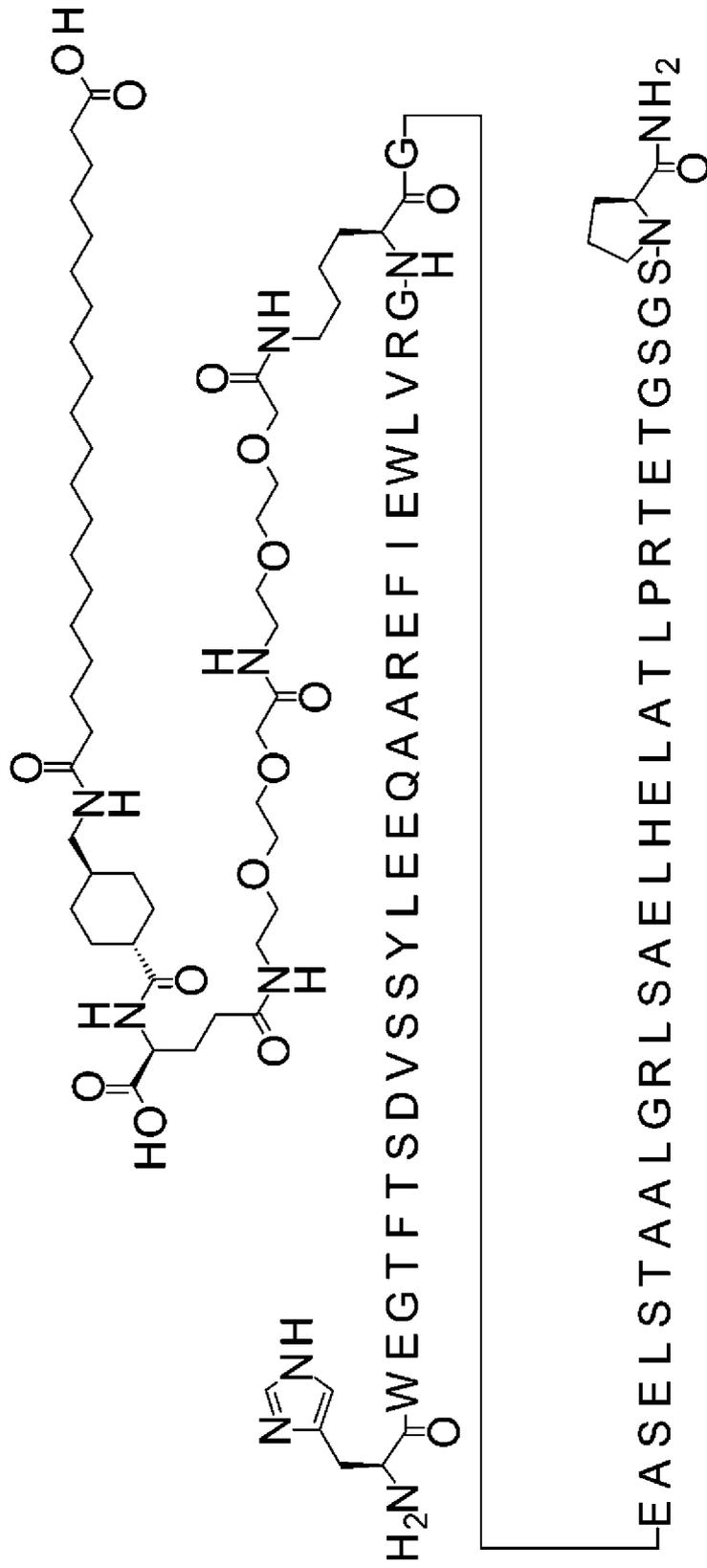
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1583,9 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 183.

Соединение 0267

10 HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
карбокси-4-[[4-[(19-  
карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
GEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 7845,6472 г/моль

Моноизотопная масса: 7841,0003 г/моль

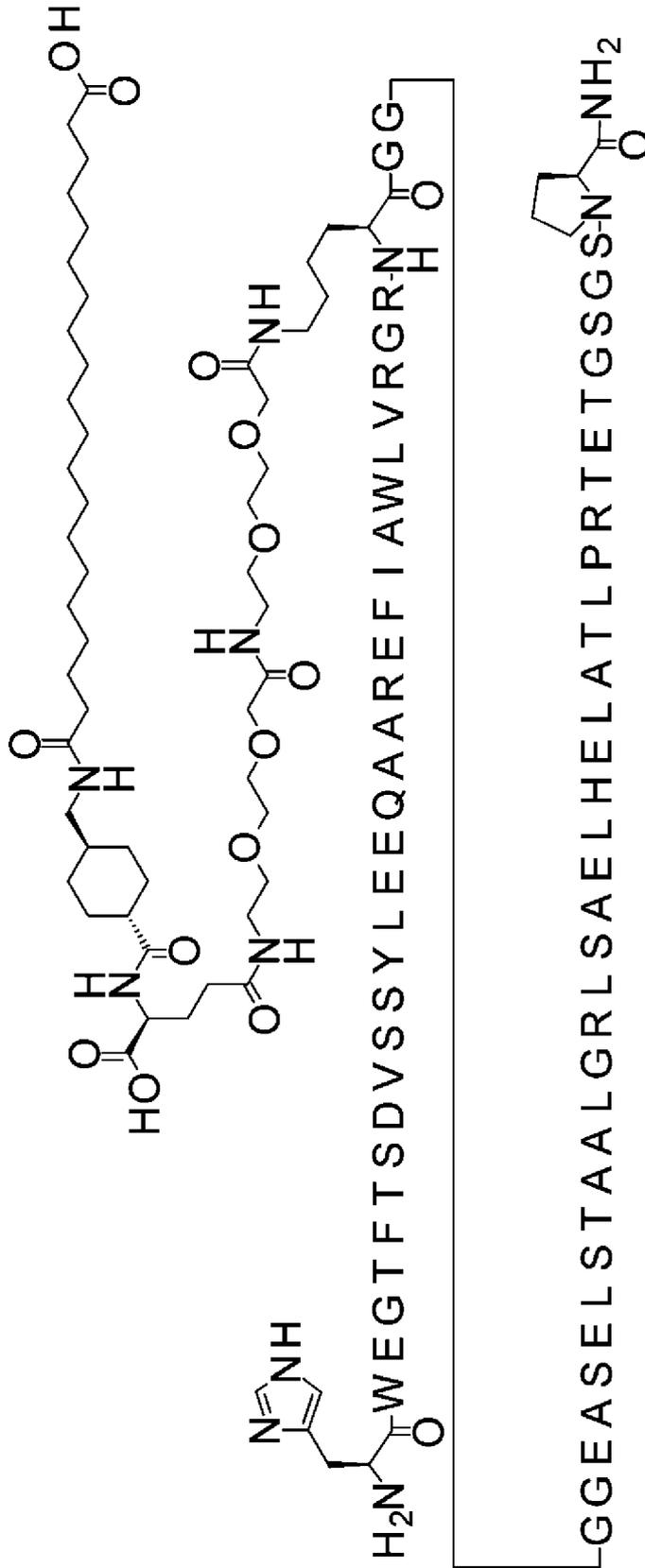
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1570,1 (наиболее избыточный)

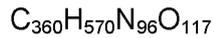
5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGKGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 184.

Соединение 0268

10 карбокси-4-[[4-[(19-карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8114,9508 г/моль

Моноизотопная масса: 8110,1604 г/моль

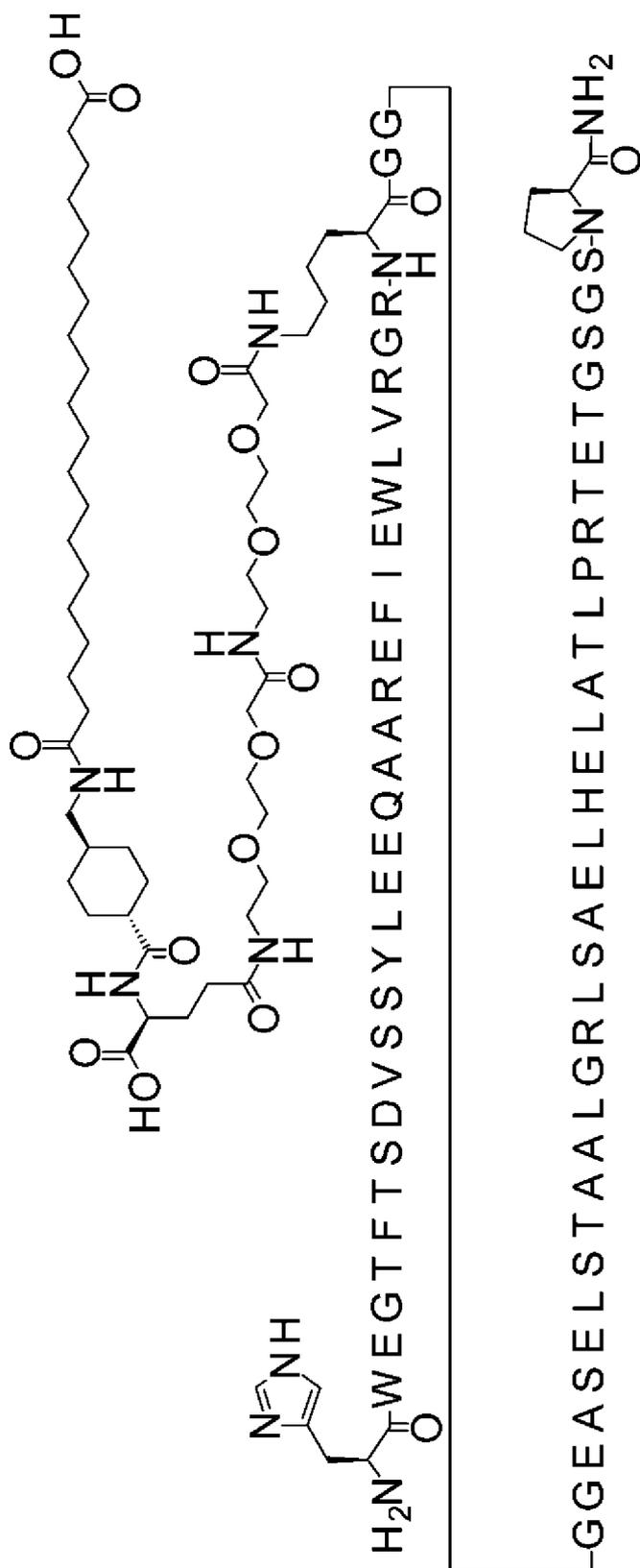
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1624,0 (наиболее избыточный)

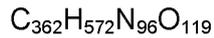
5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELAT  
LPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 185.

Соединение 0269

10 HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-  
карбокси-4-[[4-[(19-  
карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8172,9869 г/моль

Моноизотопная масса: 8168,1658 г/моль

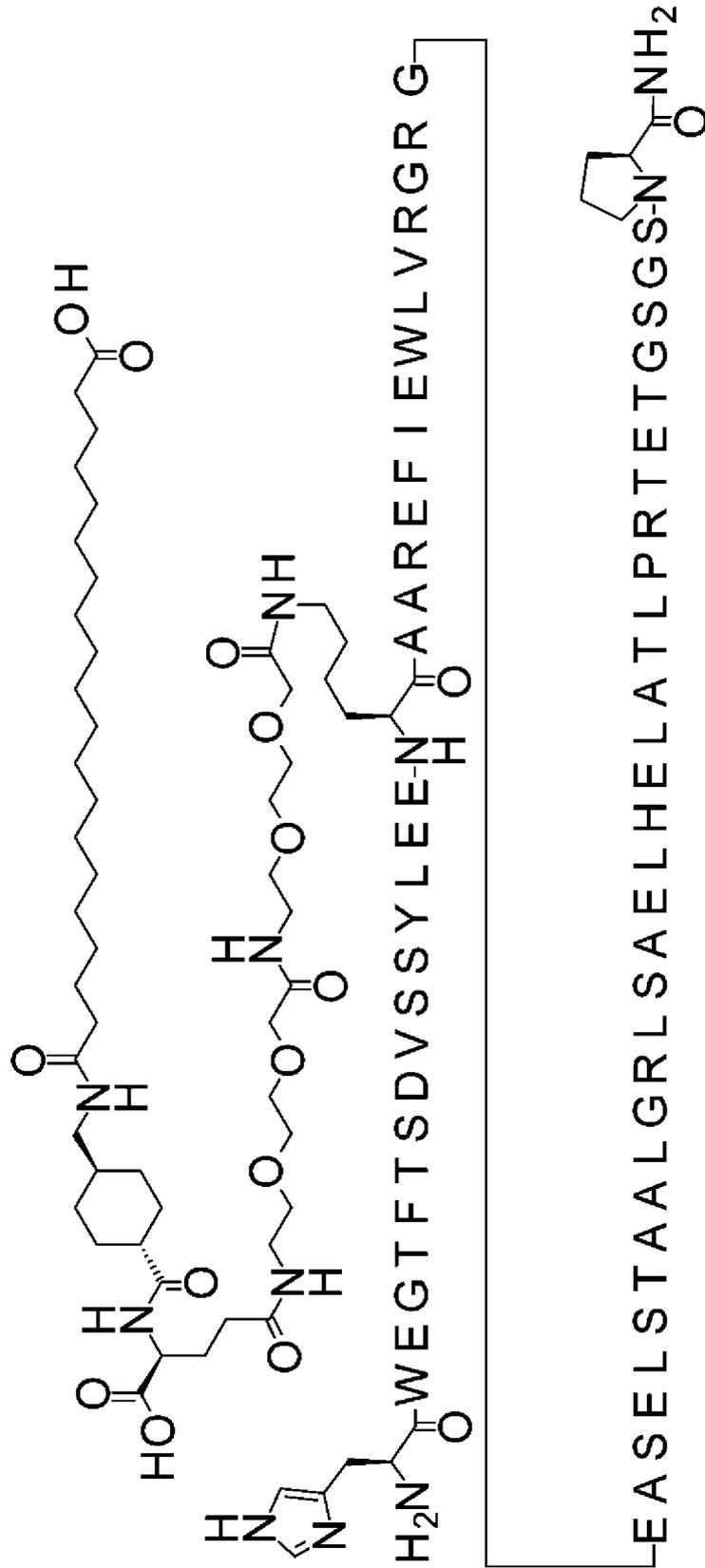
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1634,5 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELAT  
LPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 186.

Соединение 0270

10 HWEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксо-4-[[4-[(19-  
карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-  
AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{351}H_{555}N_{91}O_{114}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7873,7037 г/моль

Моноизотопная масса: 7869,0429 г/моль

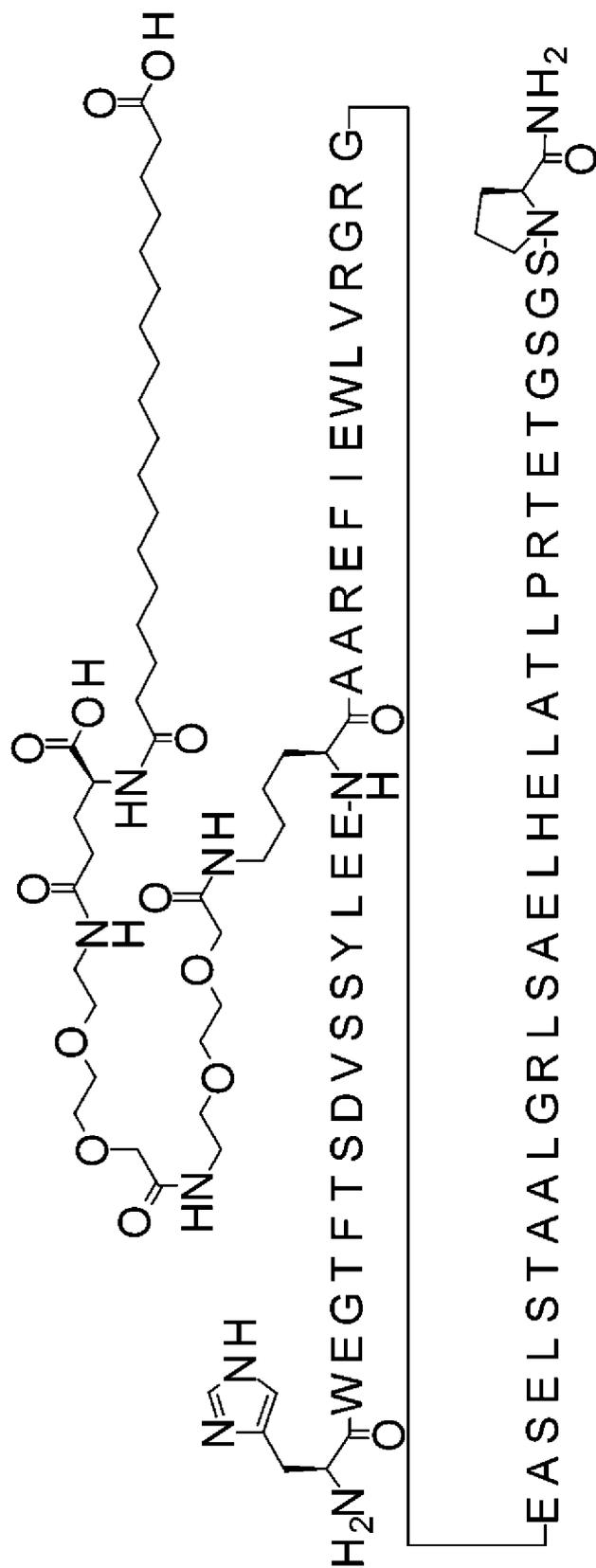
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1575,4 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 187.

Соединение 0271

10 HWEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил))-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{341}H_{538}N_{90}O_{113}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7706,4556 г/моль

Моноизотопная масса: 7701,9119 г/моль

LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1542,27 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 187.

Соединение 0272

10 HWEGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокситетрагидро-2H-1,4-бензодиазепин-2-ил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP)-амид



$C_{351}H_{554}N_{92}O_{115}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7902,7019 г/моль

Моноизотопная масса: 7898,0330 г/моль

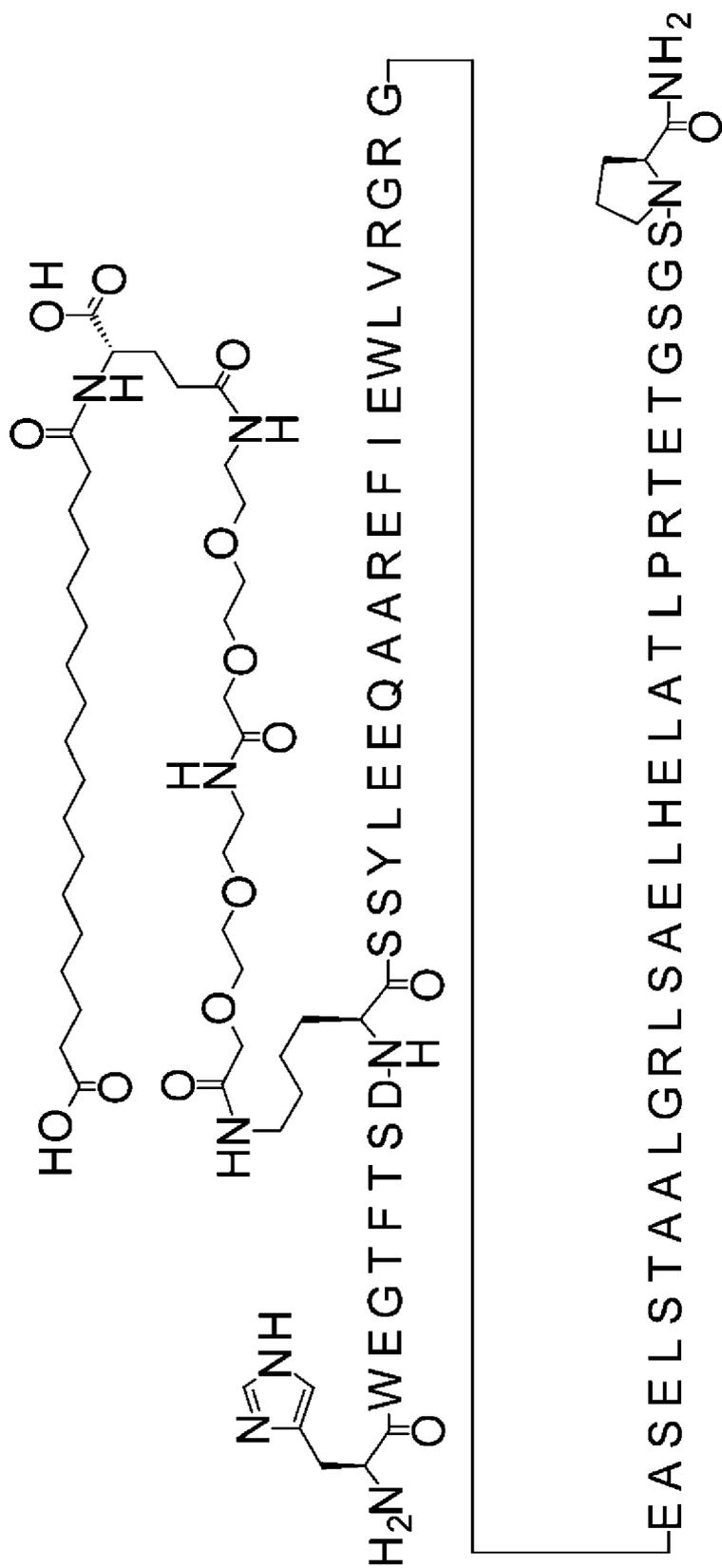
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1581,4 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLP RTE  
TGSGSP имеет SEQ ID NO: 188.

Соединение 0273

10 HWEGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-  
SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{341}H_{537}N_{91}O_{114}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7735,4538 г/моль

Моноизотопная масса: 7730,9020 г/моль

LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1547,9 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 188.

Соединение 0280

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-

10 карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
 ]этоксид]ацетил])-GGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-  
 карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]  
 15 ]этоксид]ацетил])-LATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8406,2867 г/моль

Моноизотопная масса: 8401,3384 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1682,1 (наиболее избыточный)

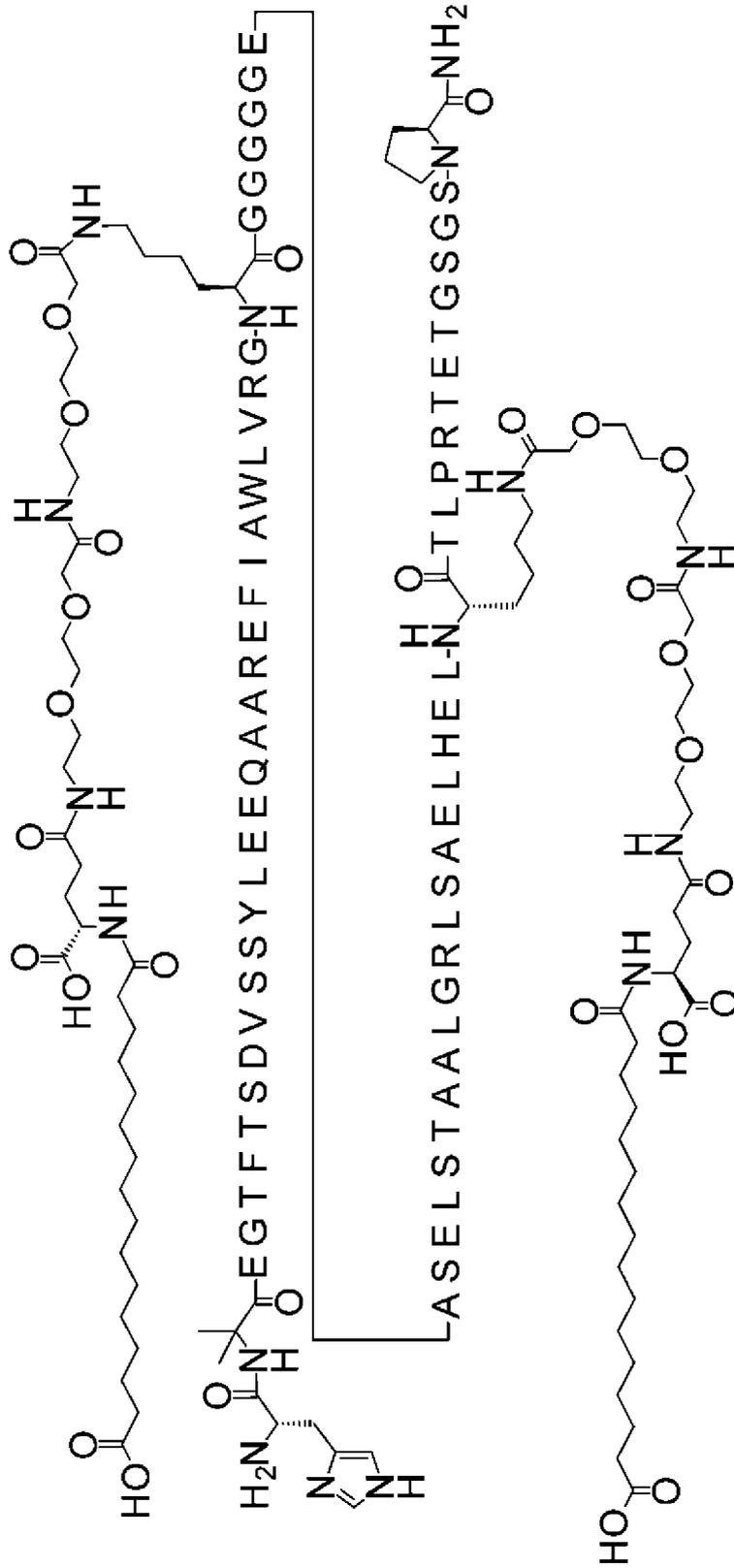
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGGEASELSTAALGRLSAELHKLATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 189.

Соединение 0281

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-

- 10 карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил])-GGGGGEASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-  
 карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 15 ]этокси]ацетил])-TLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8464,3227 г/моль

Моноизотопная масса: 8459,3439 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1693,7 (наиболее избыточный)

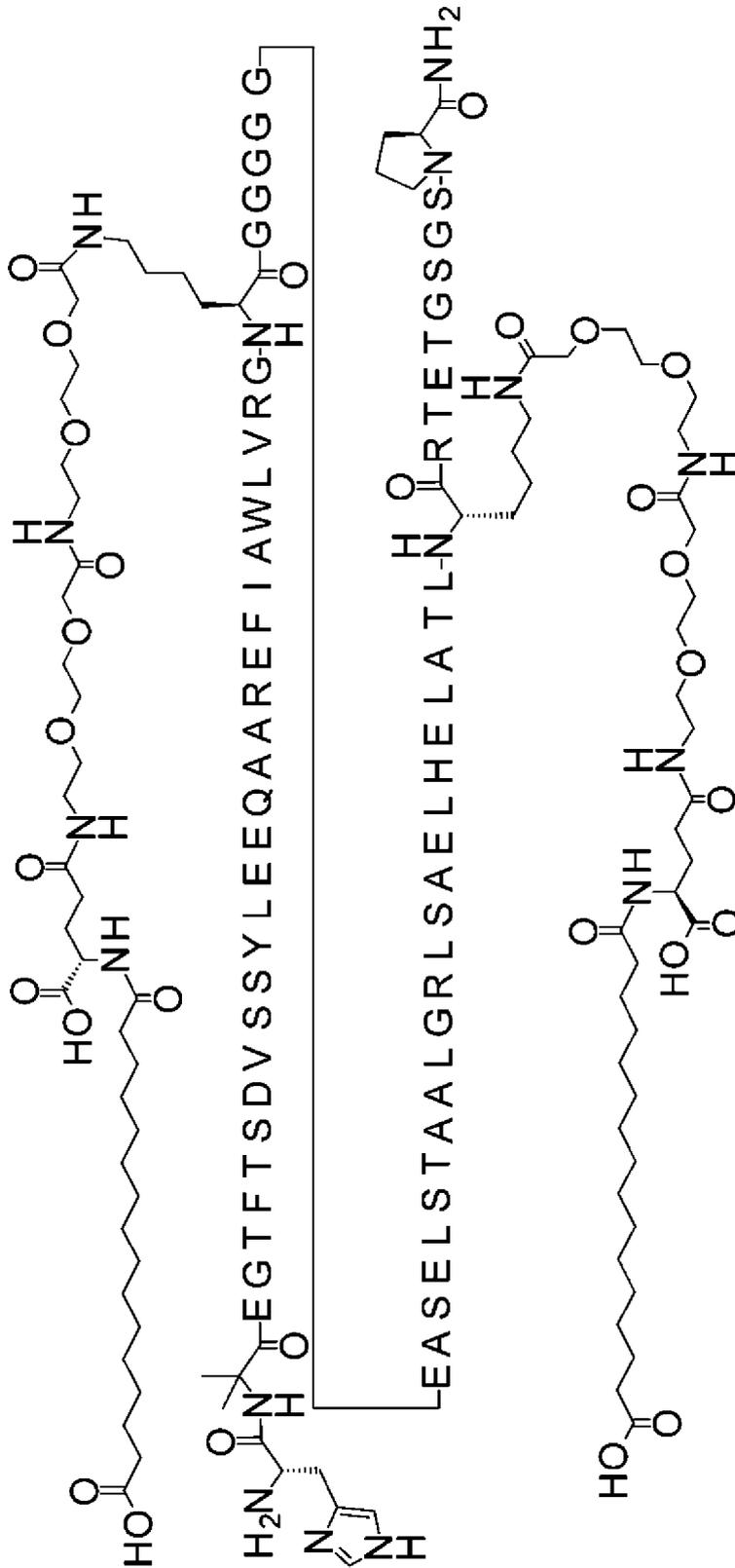
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELKTL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 190.

Соединение 0284

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-

- 10 карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-GGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-  
 карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 15 ]этокси]ацетил)]-RTETGSGSP-амид



$C_{371}H_{599}N_{95}O_{128}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8438,2855 г/моль

Моноизотопная масса: 8433,3283 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1688,7 (наиболее избыточный)

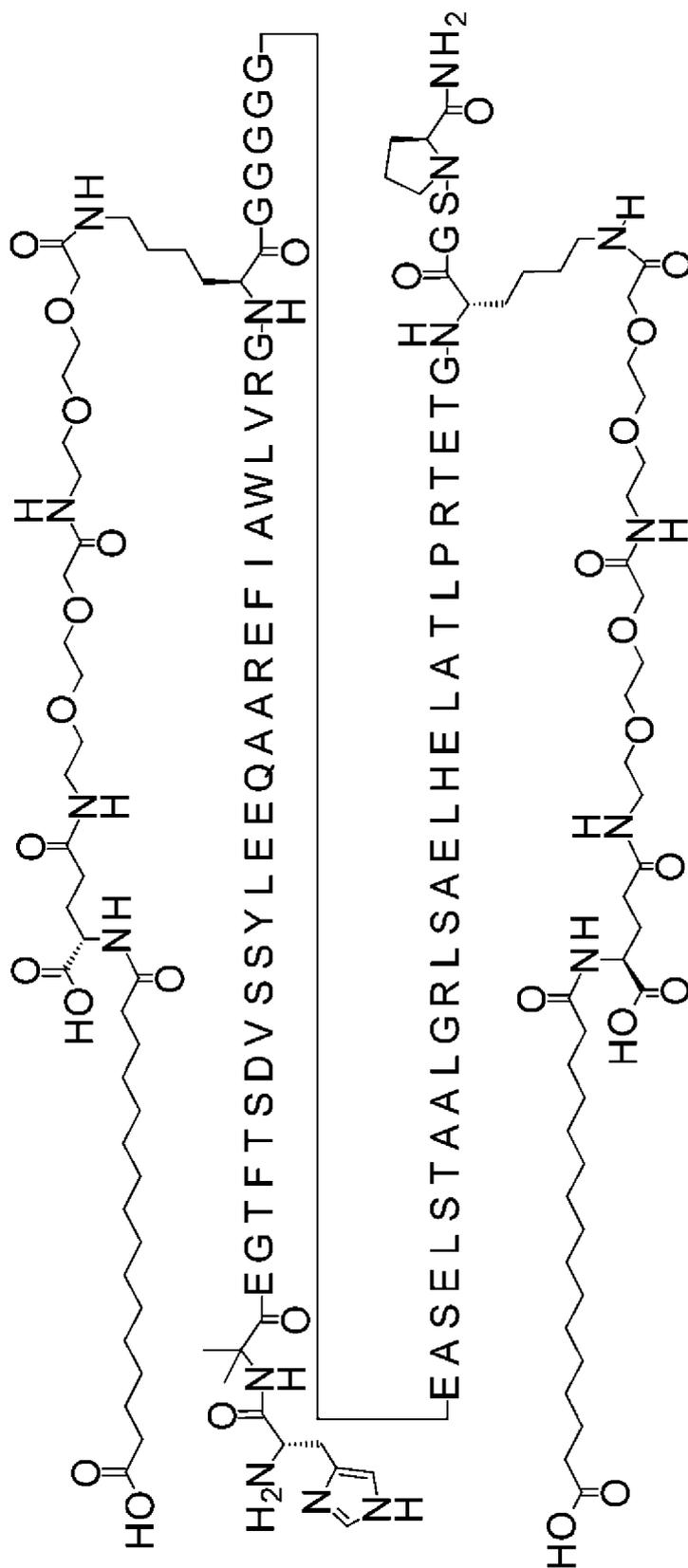
5 Аминокислотная последовательность

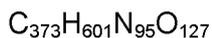
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
KRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 191.

Соединение 0285

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-

10 карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-GGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETG-K([2-[2-[2-[[2-[2-  
[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
15 ]этокси]ацетил)]-GSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8448,3233 г/моль

Моноизотопная масса: 8443,3490 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1690,7 (наиболее избыточный)

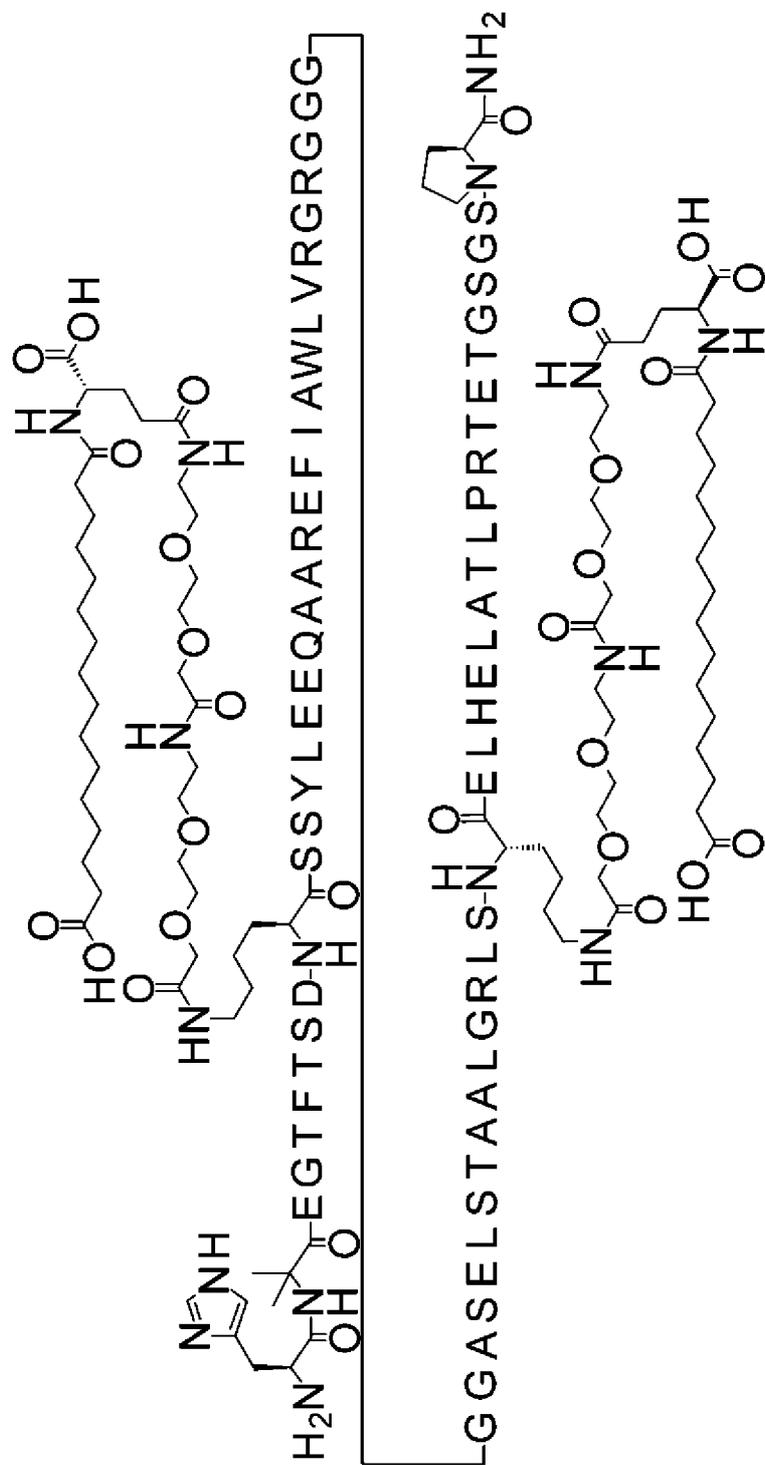
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGGEASELSTAALGRLS AELHELATL  
 PRTEGKGGSP имеет SEQ ID NO: 192.

Соединение 0292

10 H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
 карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-  
 [[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
 карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-ELHELATLPRTEGSGSP-амид

15



$C_{369}H_{597}N_{97}O_{125}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8392,2634 г/моль

Моноизотопная масса: 8387,3340 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1679,24 (наиболее избыточный)

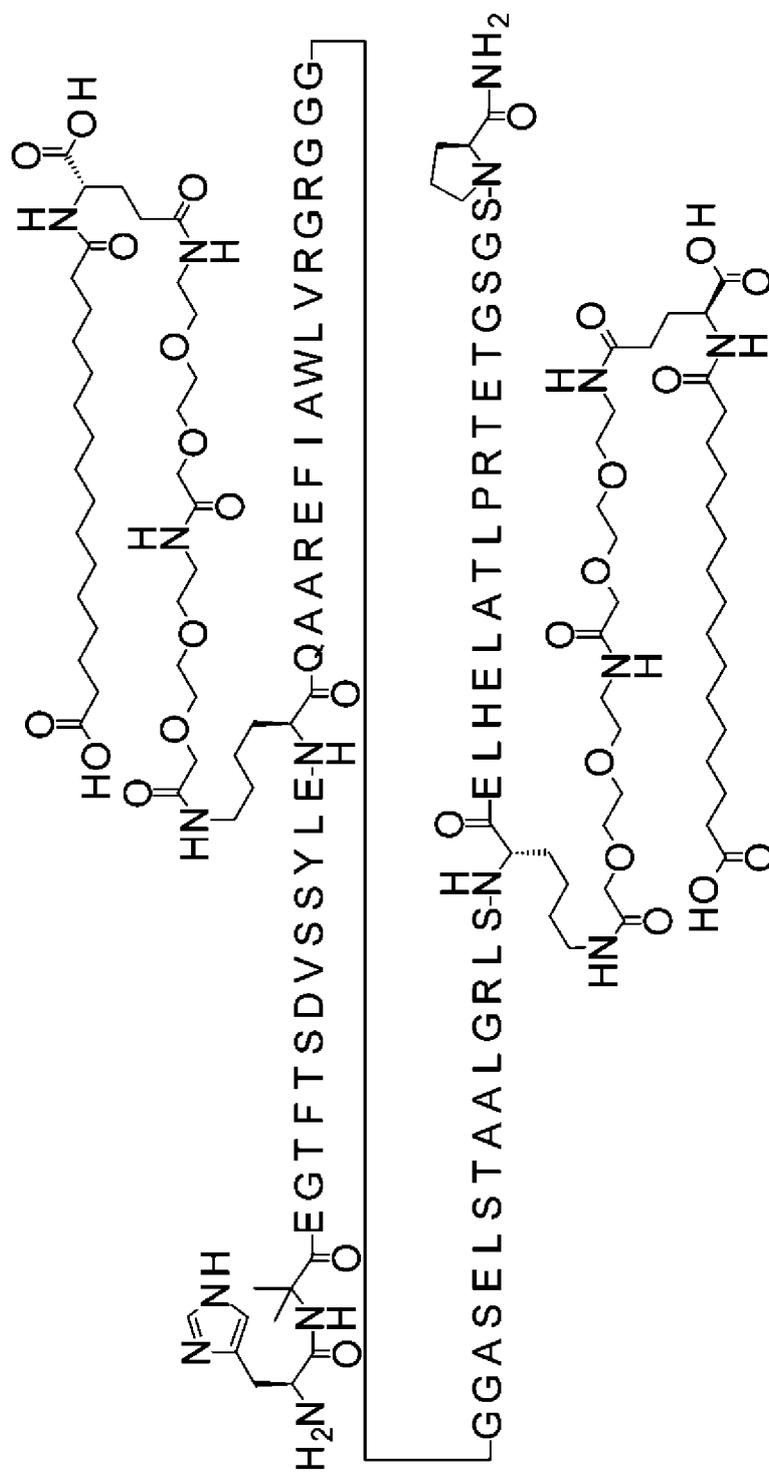
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 193.

Соединение 0294

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-QAAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-  
[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-ELHELATLPRTETGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8362,2805 г/моль

Моноизотопная масса: 8357,3598 г/моль

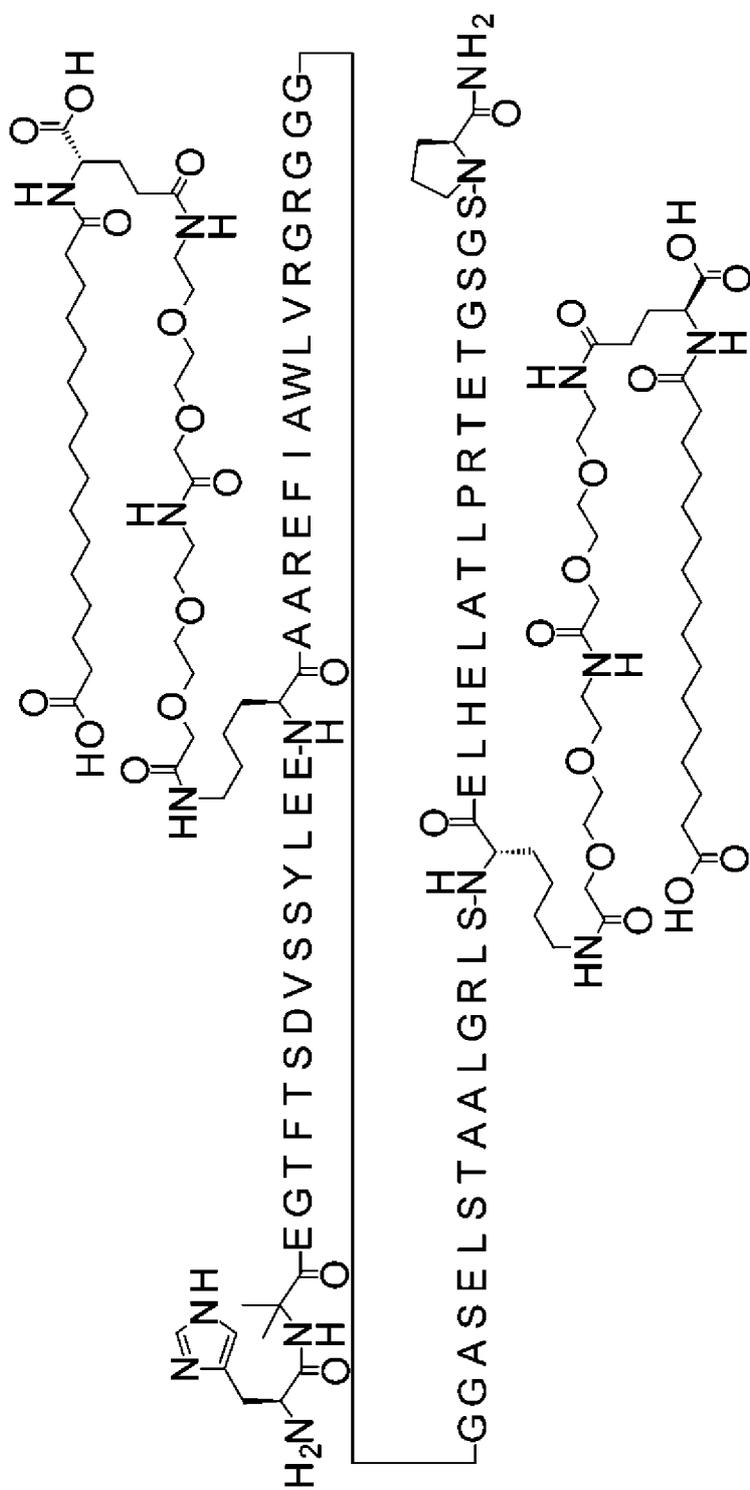
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1673,26 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность  
HXEGTFTSDVSSYLEKQAAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 194.

Соединение 0295

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-AAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[2-[2-  
[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-ELHELATLPRTETGSGSP-амид

15



$C_{369}H_{598}N_{96}O_{124}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8363,2652 г/моль

Моноизотопная масса: 8358,3439 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1673,65 (наиболее избыточный)

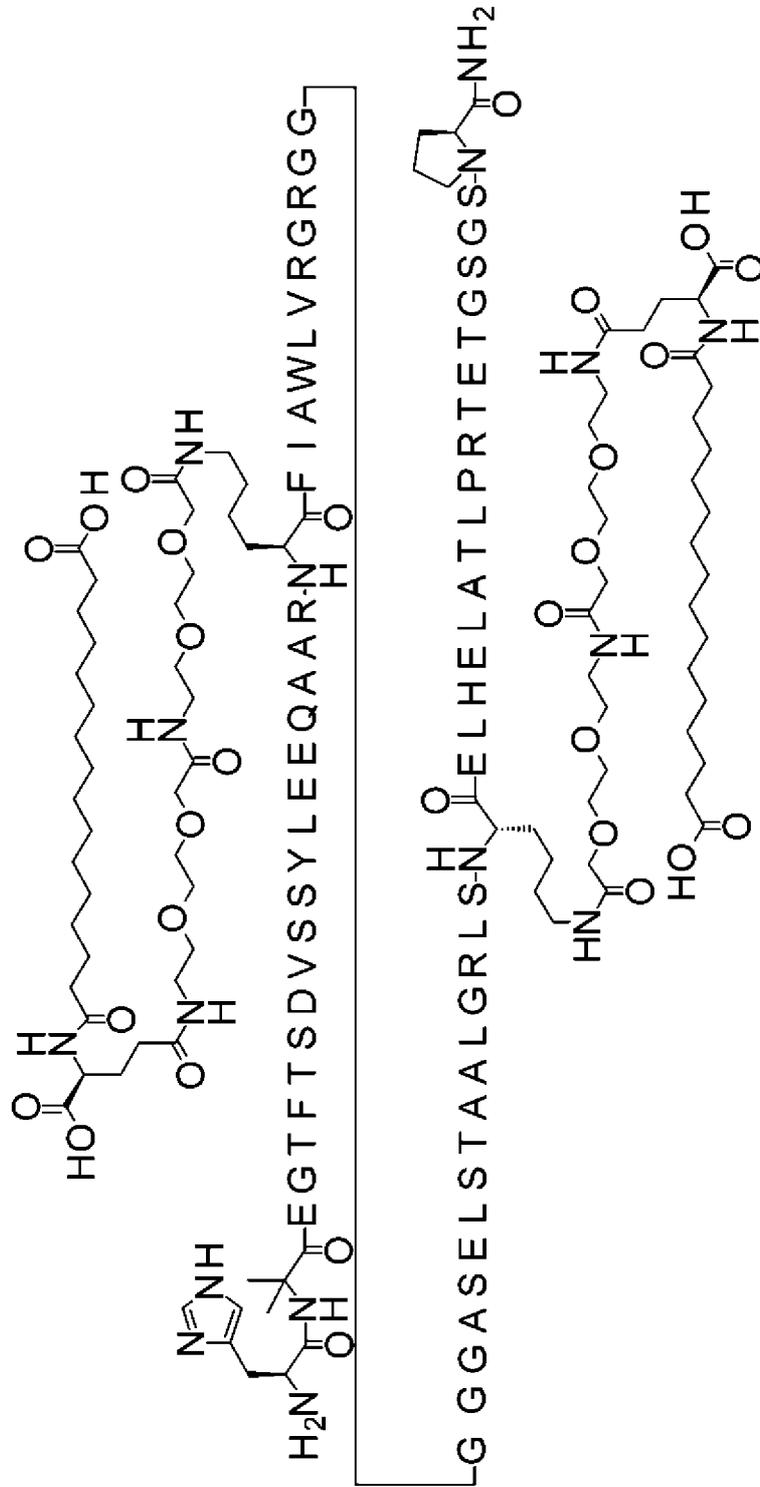
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 195.

Соединение 0296

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксо]этоксо]ацетил]амино]этоксо  
]этоксо]ацетил)]-FIAWLVRGRGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-  
карбоксо-4-(15-  
карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксо]этоксо]ацетил]амино]этоксо  
]этоксо]ацетил)]-ELHELATLPRTETGSGSP-амид

15



$C_{369}H_{599}N_{97}O_{123}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8362,2805 г/моль

Моноизотопная масса: 8357,3598 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1673,46 (наиболее избыточный)

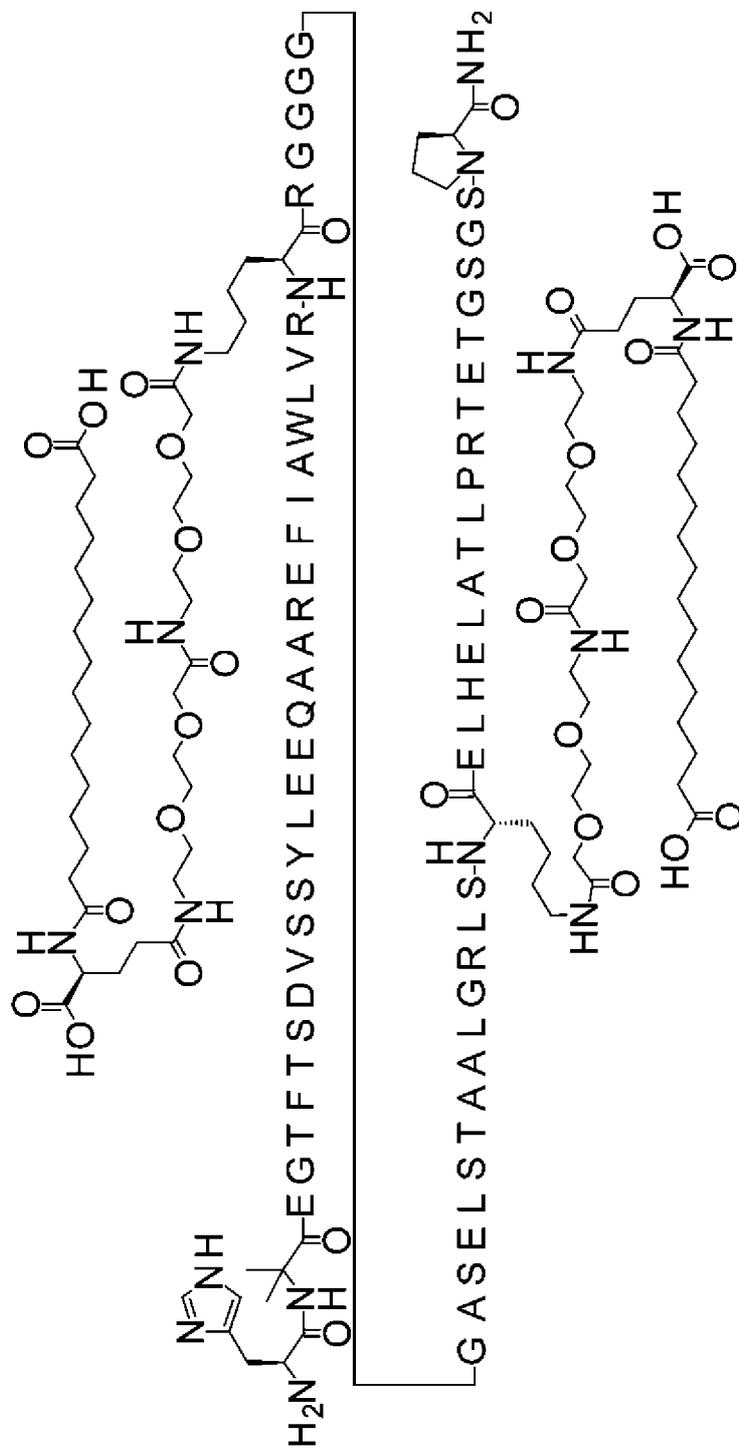
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 196.

Соединение 0297

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-

- 10 карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил])-RGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-  
(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
15 ]этокси]ацетил])-ELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{372}H_{603}N_{97}O_{125}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8434,3431 г/моль

Моноизотопная масса: 8429,3810 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1687,87 (наиболее избыточный)

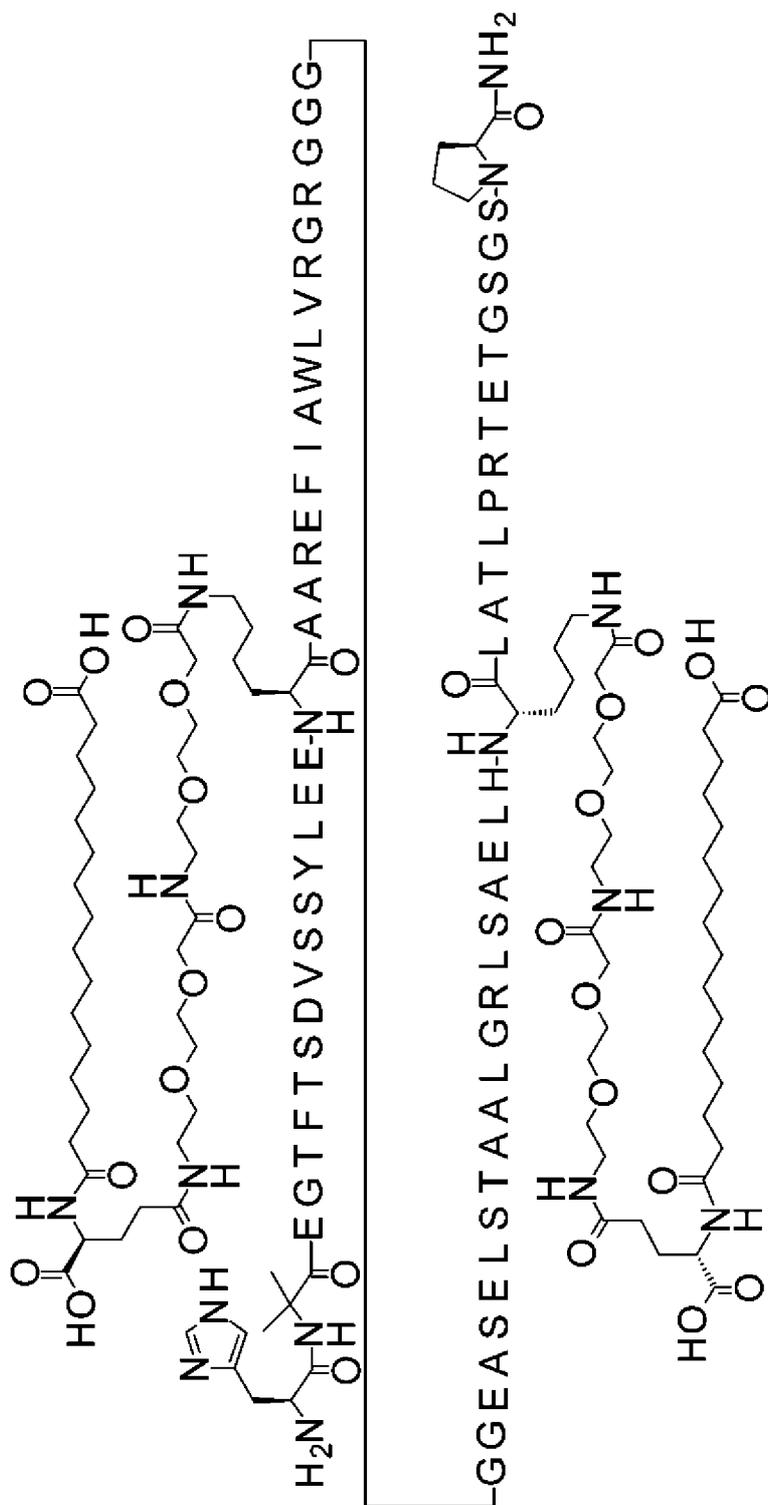
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRKRGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLP  
RTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 197.

Соединение 0299

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-AAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[2-  
[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-LATLPRTETGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8434,3431 г/моль

Моноизотопная масса: 8429,3810 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1688 (наиболее избыточный)

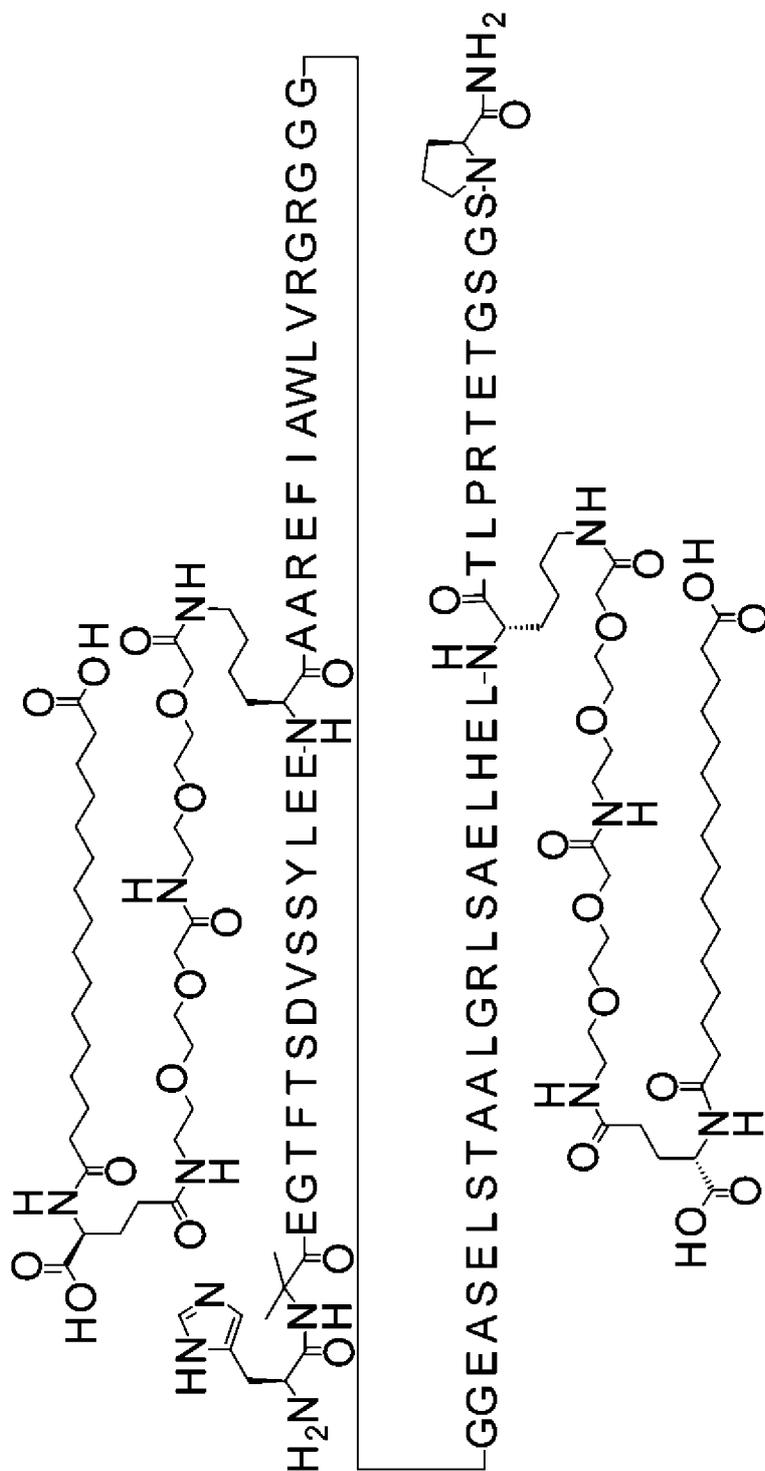
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHKLATL  
 PRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 198.

Соединение 0396

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил])-AAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-  
 [[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил])-TLPRTETGSGSP-амид

15



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

C<sub>374</sub>H<sub>605</sub>N<sub>97</sub>O<sub>127</sub>

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8492,3792 г/моль

Моноизотопная масса: 8487,3865 г/моль

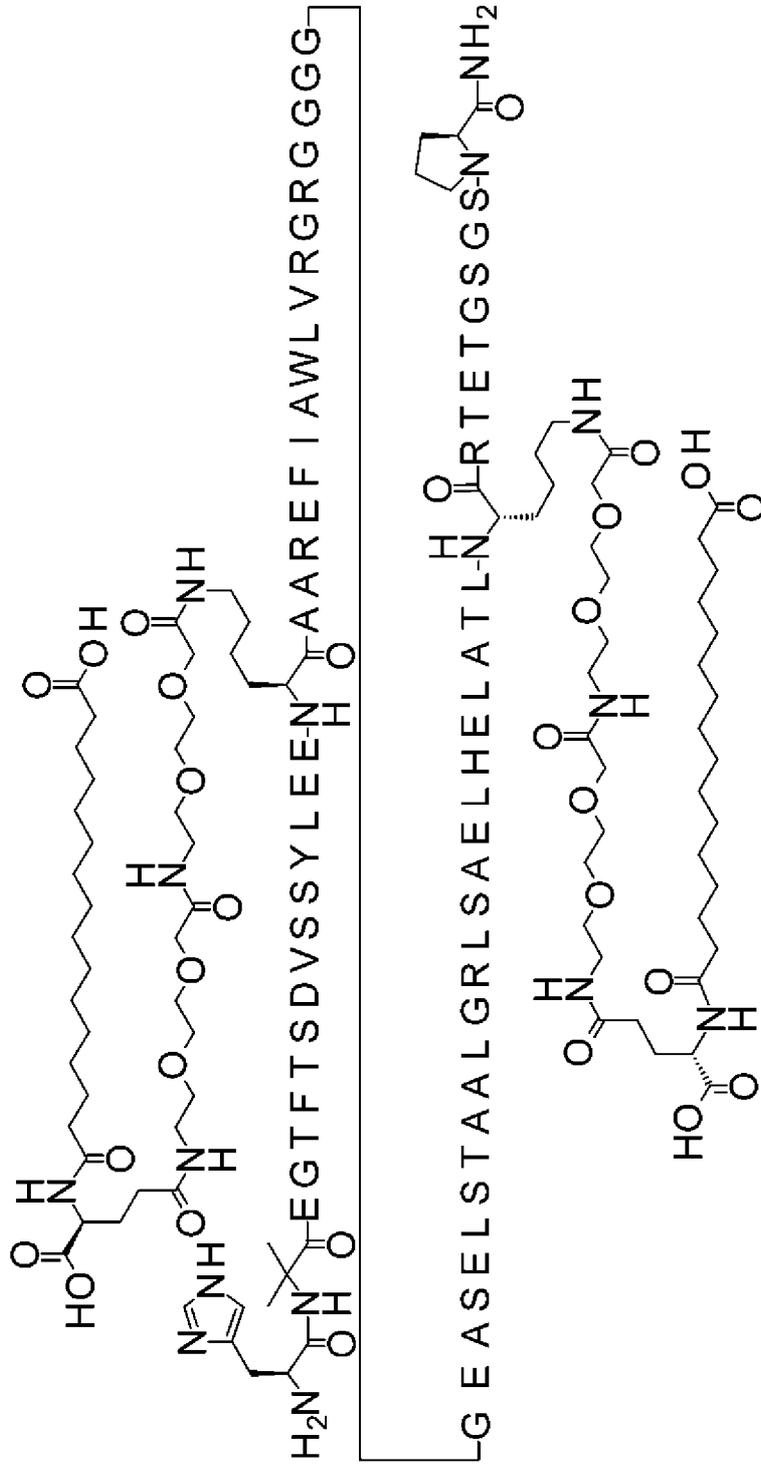
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1699 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность  
 HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELKTL  
 PRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 199.

Соединение 0397

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-AAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL-K([2-  
 [2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-RTETGSGSP-амид

15



$C_{372}H_{603}N_{97}O_{127}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8466,3419 г/моль

Моноизотопная масса: 8461,3708 г/моль

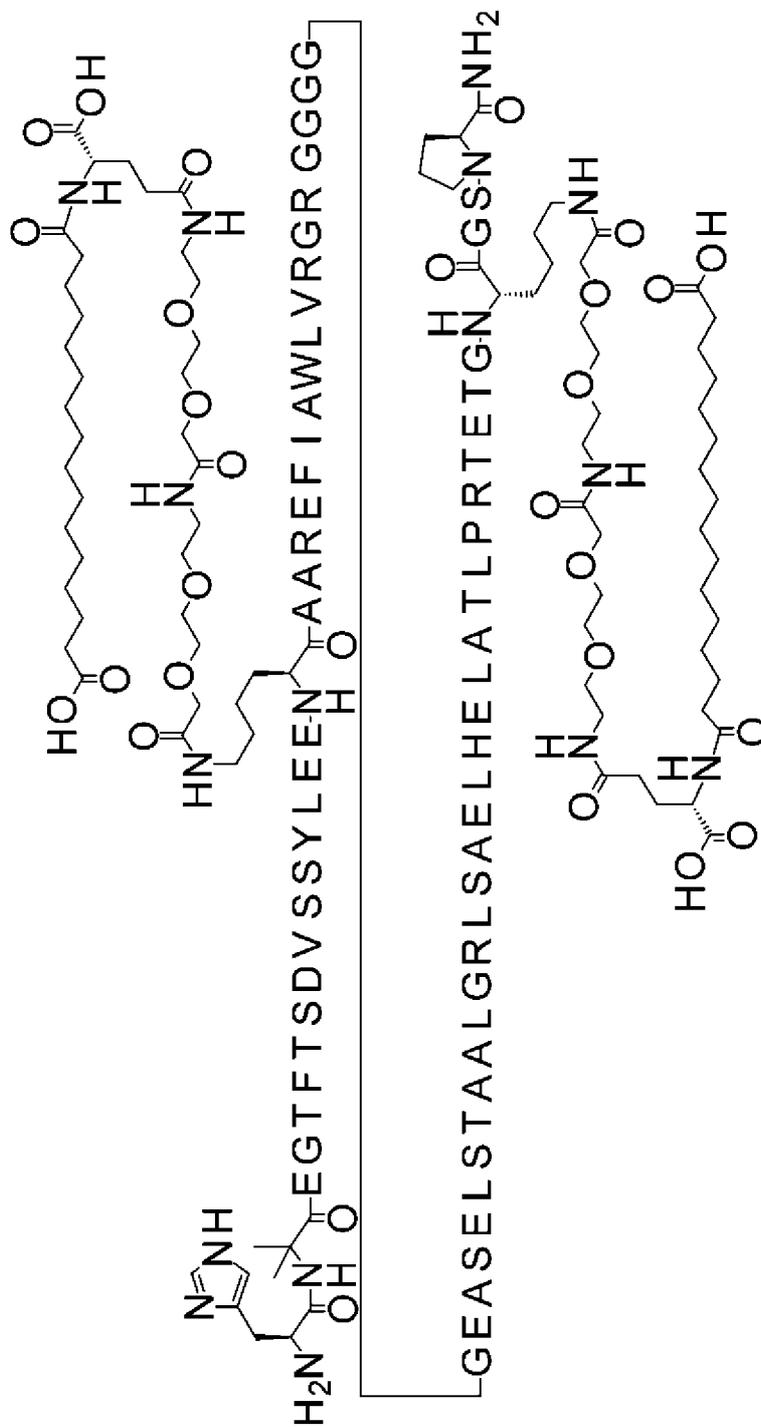
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1694 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
KRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 200.

Соединение 0411

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил])-  
AAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETG-K([2-[2-[2-[[2-  
[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
15 ]этокси]ацетил])-GSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8476,3798 г/моль

Моноизотопная масса: 8471,3915 г/моль

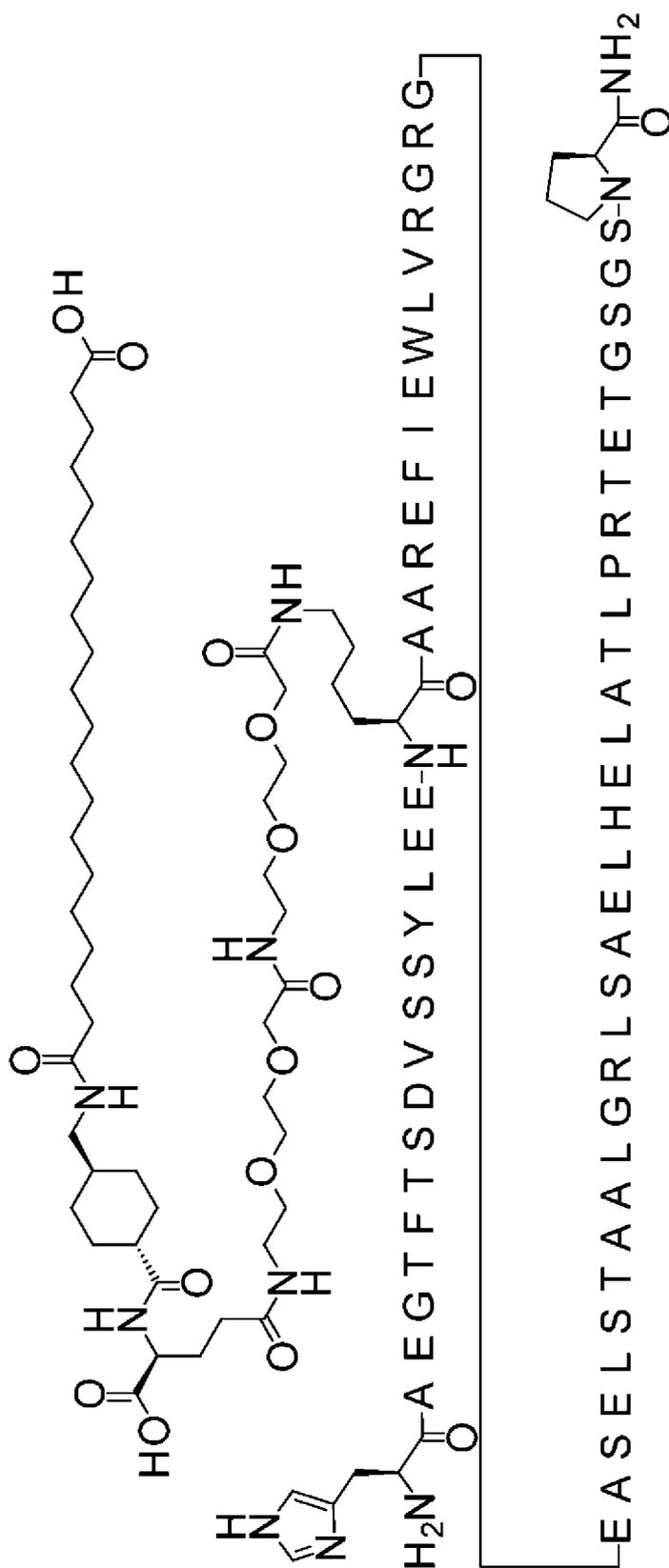
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1696 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGKGGSP имеет SEQ ID NO: 201.

Соединение 0414

10 HAEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-карбоксо-4-[[4-[(19-  
 карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
 этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
 AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7758,5717 г/моль

Моноизотопная масса: 7754,0007 г/моль

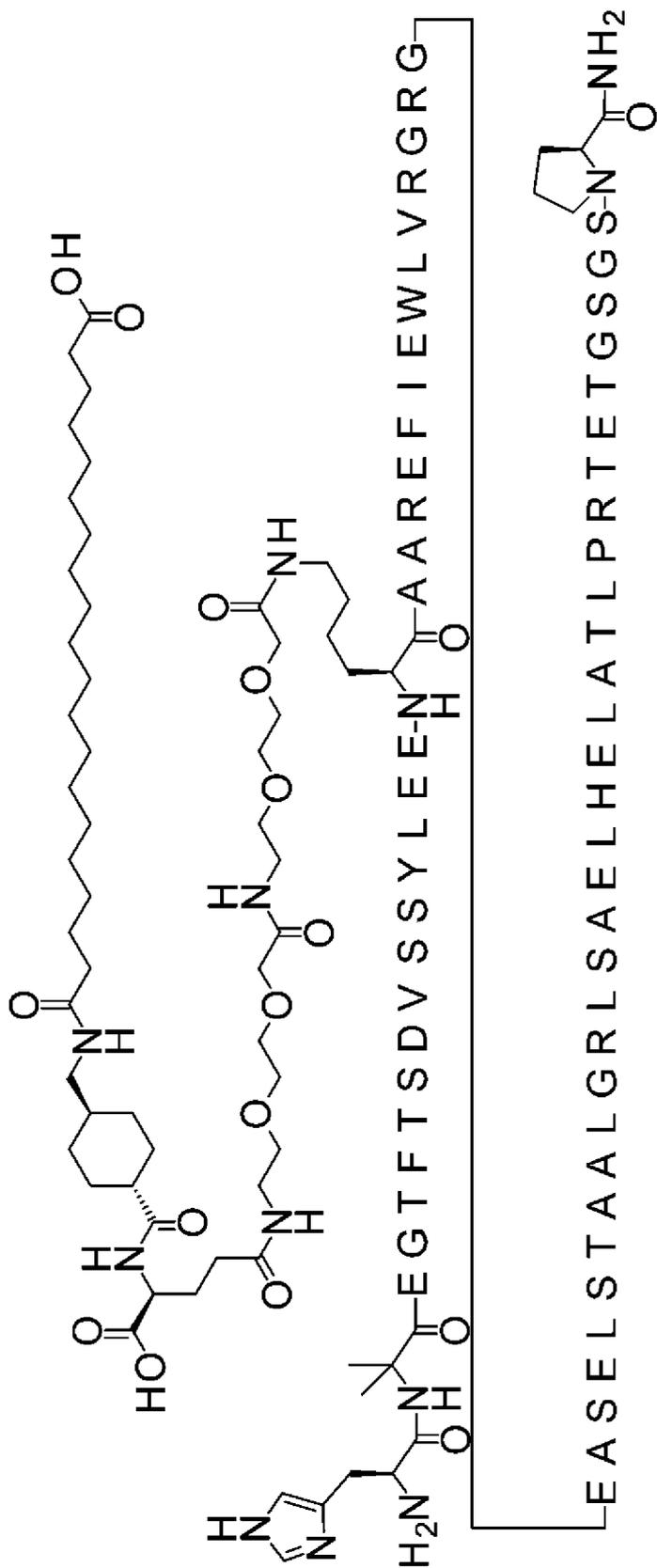
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1551,88 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HAEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 202.

Соединение 0415

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-[[4-[(19-  
карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-  
AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

$C_{344}H_{552}N_{90}O_{114}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7772,5983 г/моль

Моноизотопная масса: 7768,0163 г/моль

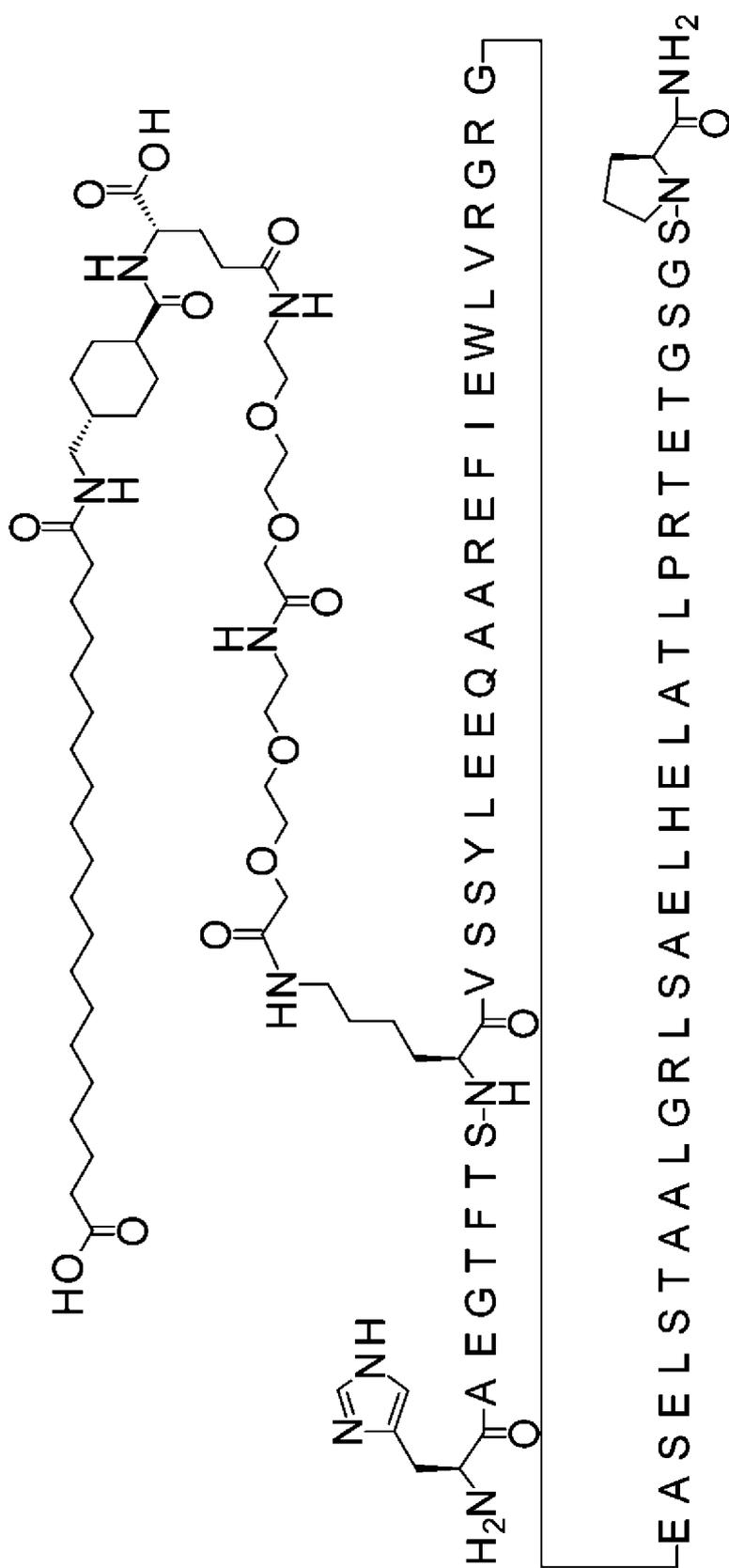
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1554,67 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 203.

Соединение 0416

10 НАEGTFTS-K([2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-  
карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-  
VSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-  
амид



$C_{344}H_{553}N_{91}O_{113}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7771,6135 г/моль

Моноизотопная масса: 7767,0323 г/моль

LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1555,3 (наиболее избыточный)

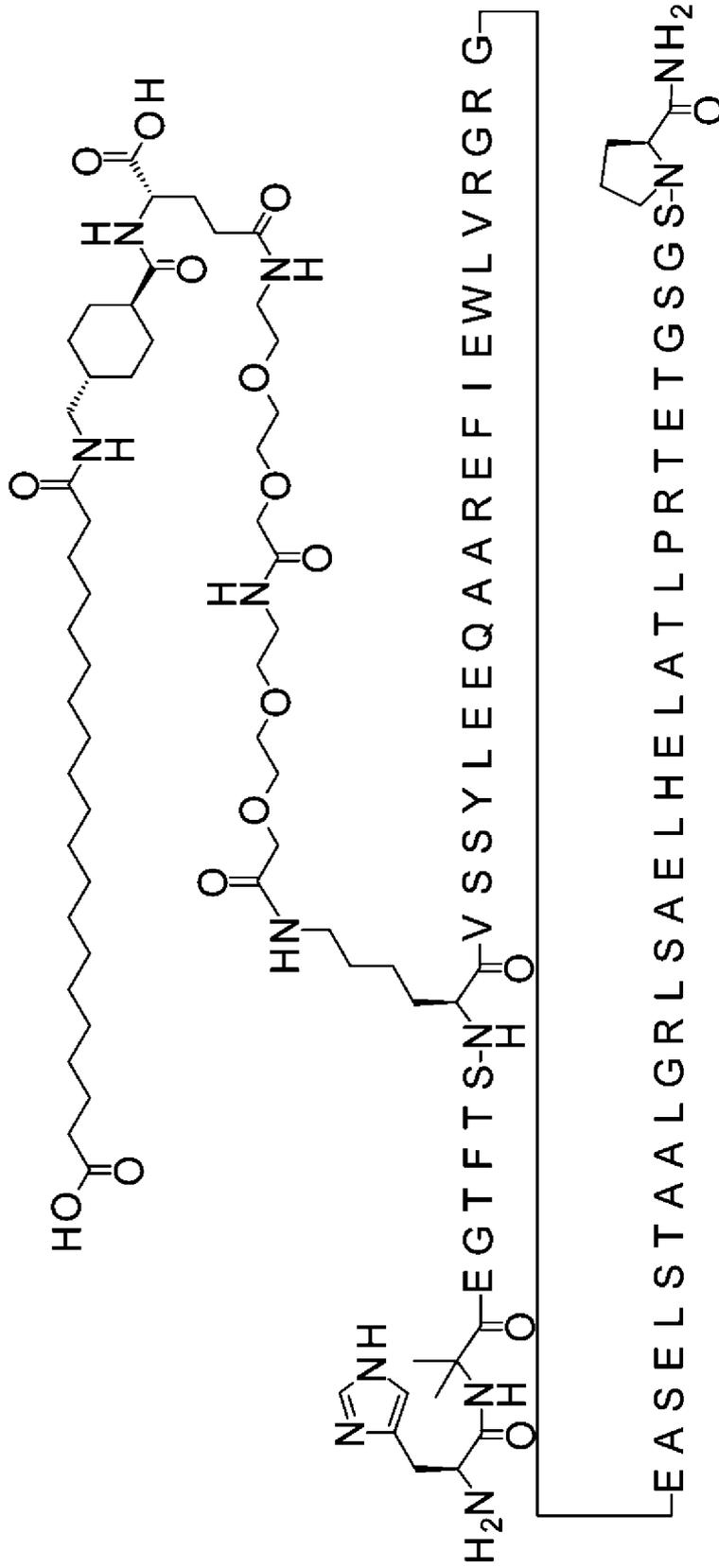
5 Аминокислотная последовательность

HAEGTFTSKVSSYLEEQAAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLP RTE

TGSGSP имеет SEQ ID NO: 204.

Соединение 0417

10 H-Aib-EGTFTS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксо-4-[[4-[(19-  
 карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
 этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
 VSSYLEEQAAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-  
 амид



$C_{345}H_{555}N_{91}O_{113}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7785,6401 г/моль

Моноизотопная масса: 7781,0480 г/моль

LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1558,1 (наиболее избыточный)

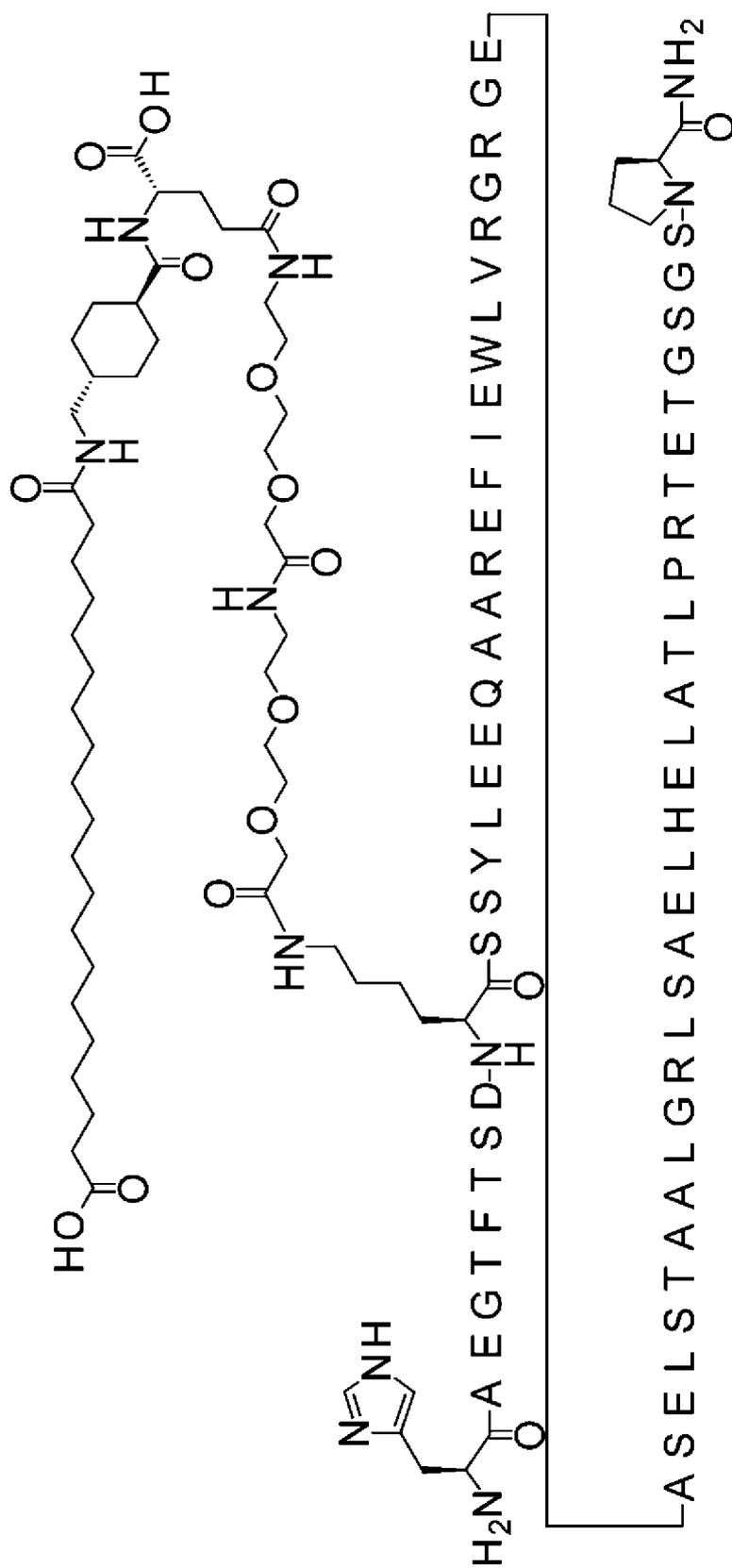
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSKVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLP RTE

TGSGSP имеет SEQ ID NO: 205.

Соединение 0431

10 НАEGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-  
 карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
 этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
 SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{343}H_{549}N_{91}O_{115}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7787,5699 г/моль

Моноизотопная масса: 7782,9908 г/моль

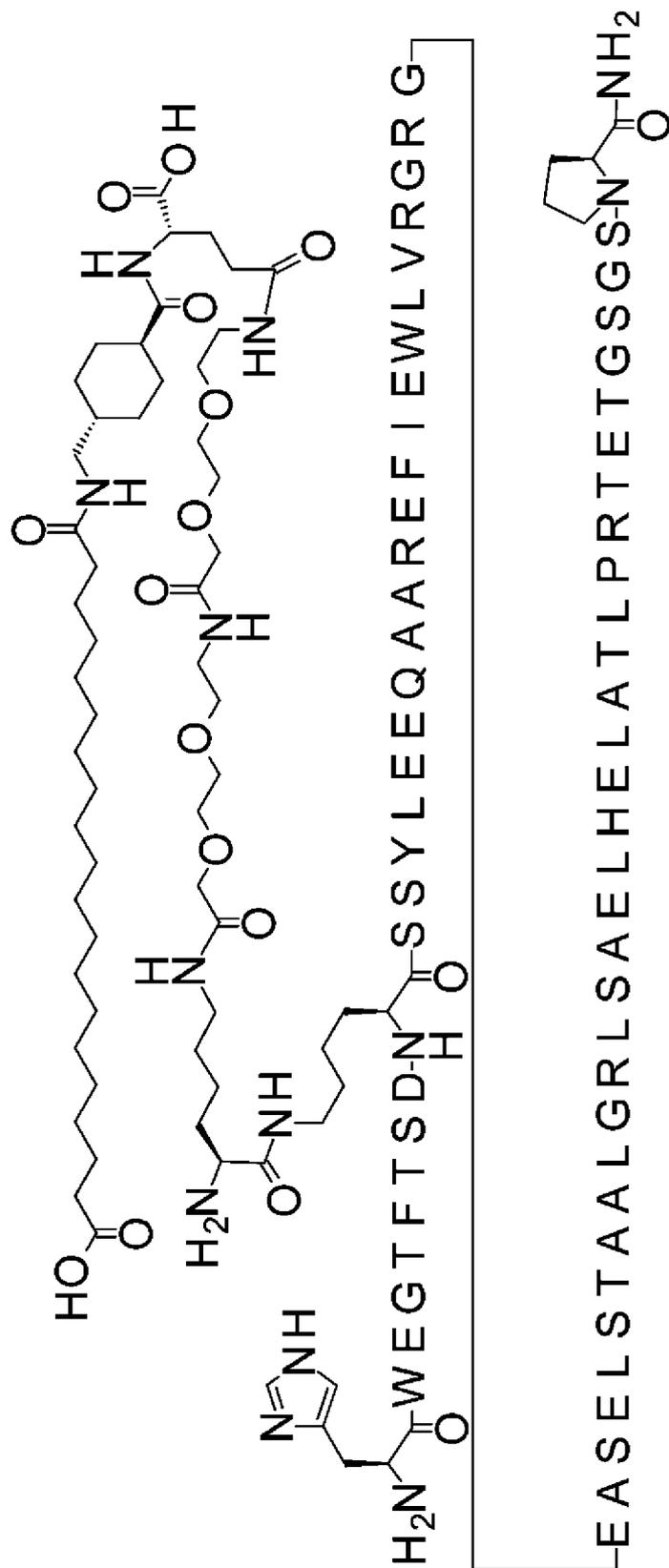
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1558,67 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HAEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLP RTE  
TGSGSP имеет SEQ ID NO: 206.

Соединение 0433

10 HWEGTFTSD-K([(2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-[[4-[(19-  
карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]гексаноил])-  
SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8030,8741 г/моль

Моноизотопная масса: 8026,1280 г/моль

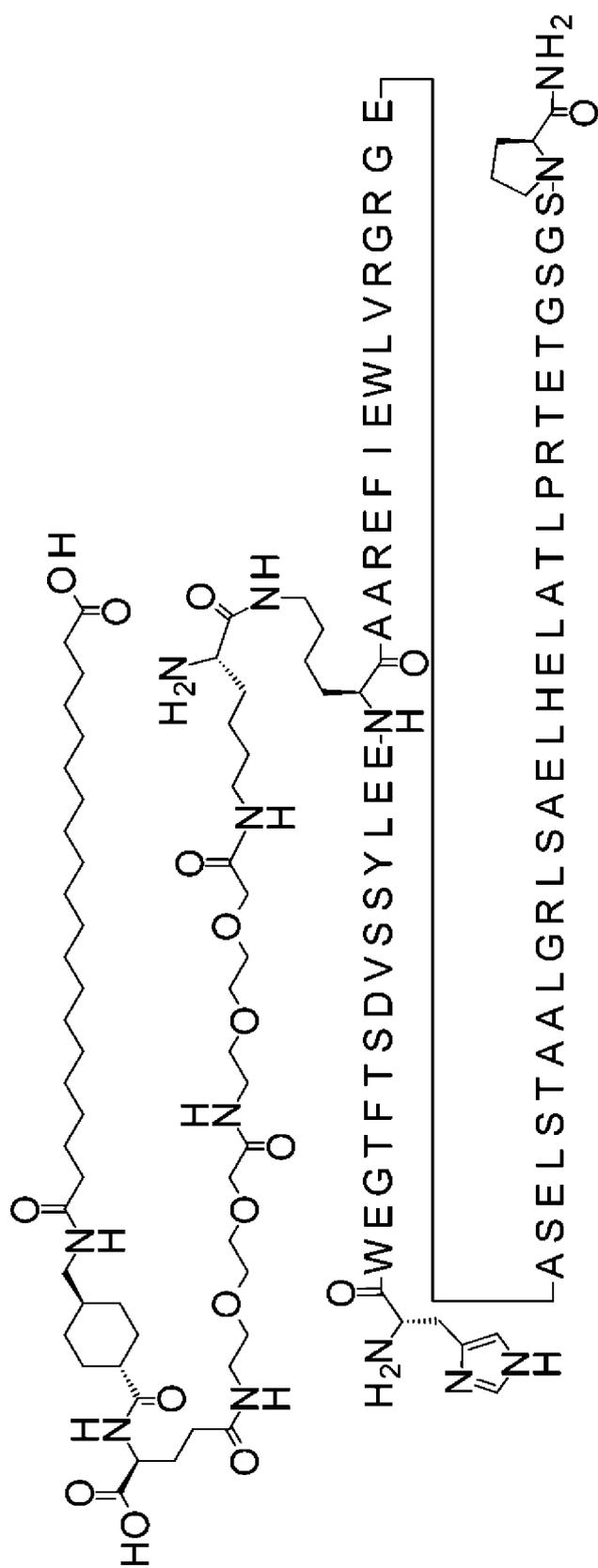
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1607,09 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLP RTE  
TGSGSP имеет SEQ ID NO: 188.

Соединение 0434

10 HWEGTFTSDVSSYLEE-K([[(2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-  
4-[[4-[(19-  
карбоксихидроксиэтил)амино]метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]гексаноил])-  
AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8001,8760 г/моль

Моноизотопная масса: 7997,1378 г/моль

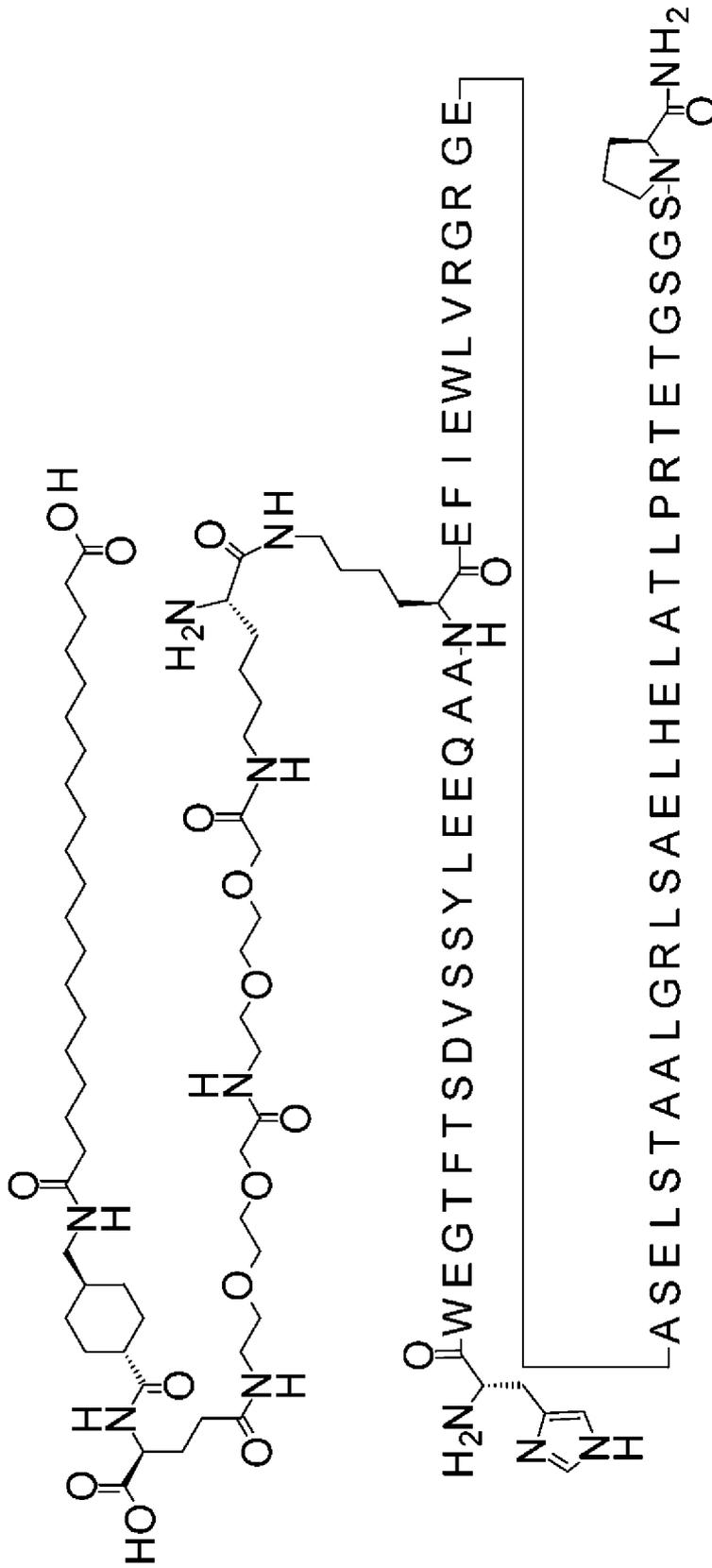
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1601,19 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 187.

Соединение 0435

10 карбокси-4-[[4-[(19-карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]гексаноил)]-EFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 7973,8195 г/моль

Моноизотопная масса: 7969,0953 г/моль

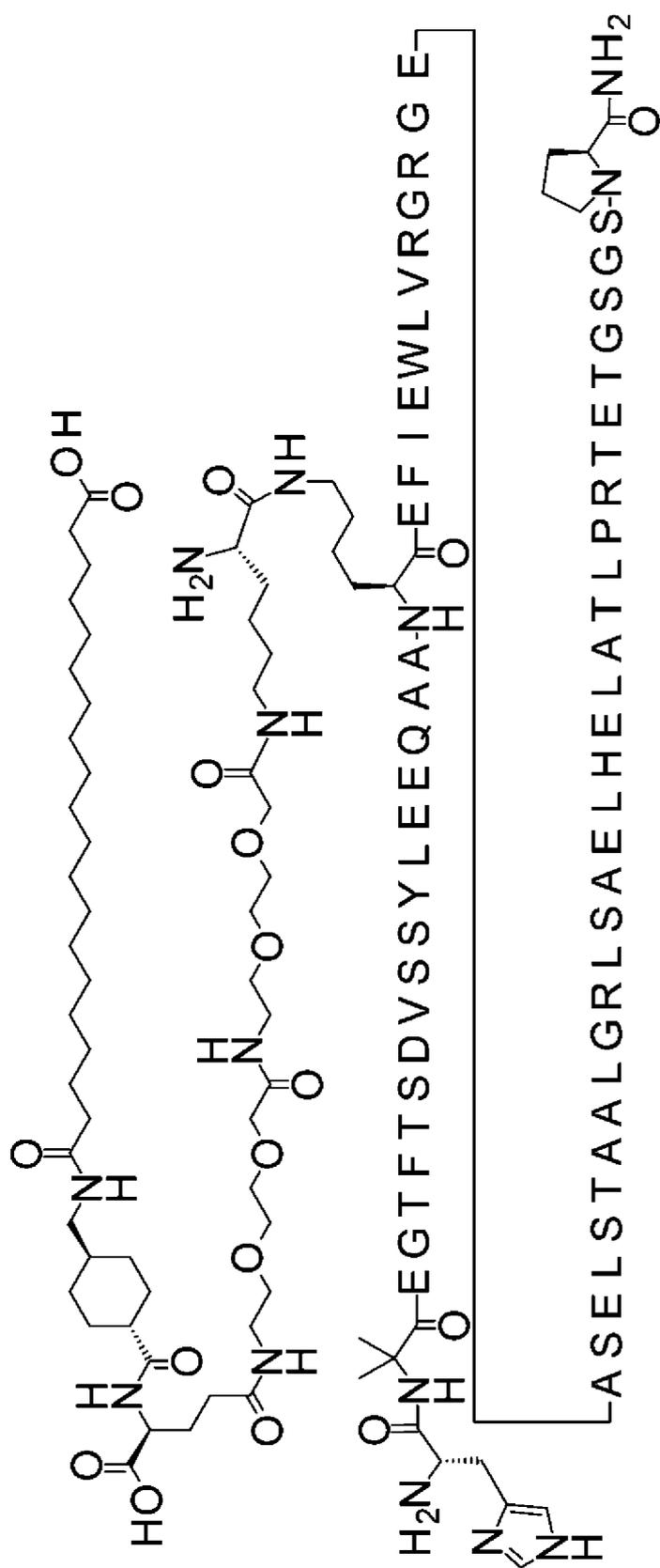
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1595,67 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 207.

Соединение 0436

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAA-K([(2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-карбоксононадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]гексаноил)]-EFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7872,7141 г/моль

Моноизотопная масса: 7868,0688 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1575,47 (наиболее избыточный)

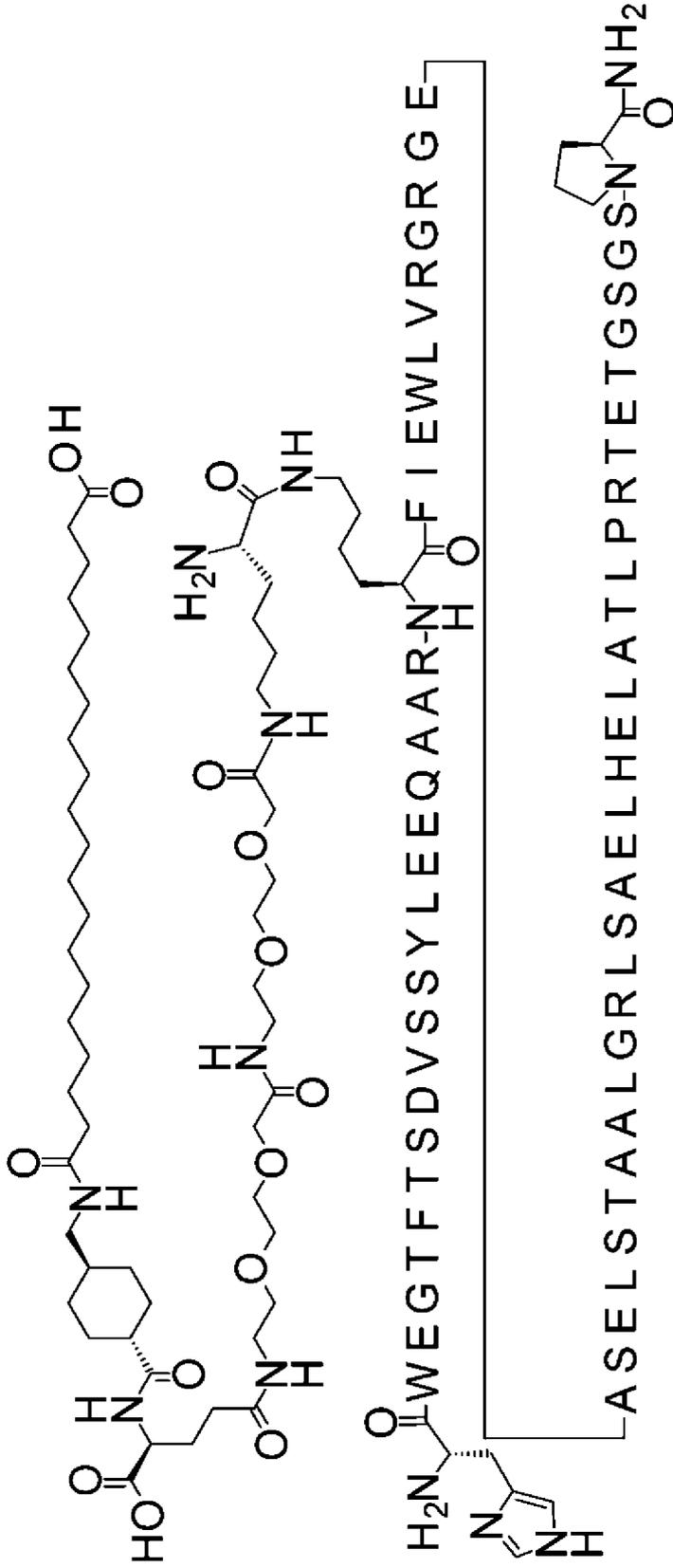
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLP RTE

TGSGSP имеет SEQ ID NO: 208.

Соединение 0437

10 HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K(((2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-  
 карбокси-4-[[4-[(19-  
 карбоксинадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
 этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]гексаноил))-  
 FIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8000,8912 г/моль

Моноизотопная масса: 7996,1538 г/моль

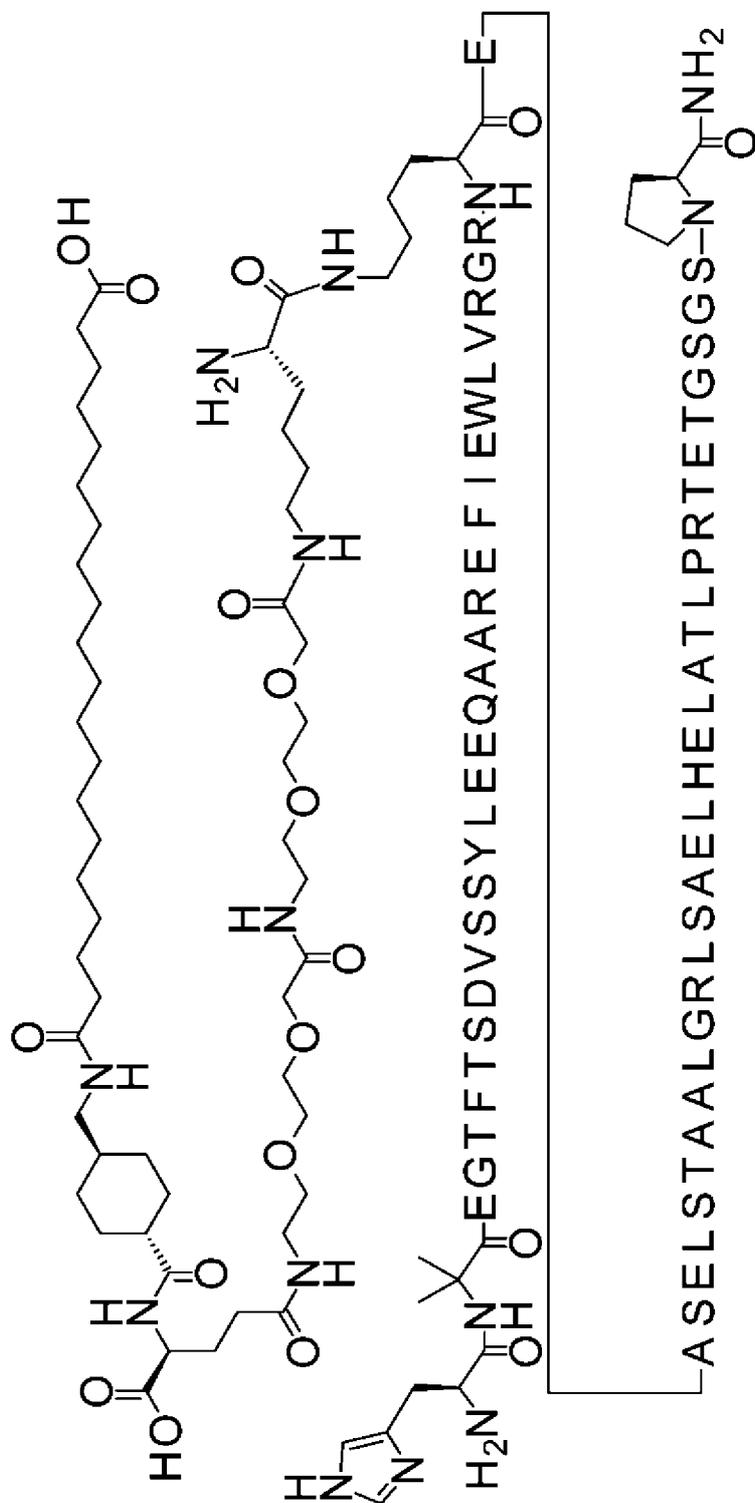
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1601,06 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 209.

Соединение 0438

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K(((2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[[19-карбоксихидрокси]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]гексаноил))-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

$C_{353}H_{569}N_{93}O_{116}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7971,8485 г/моль

Моноизотопная масса: 7967,1484 г/моль

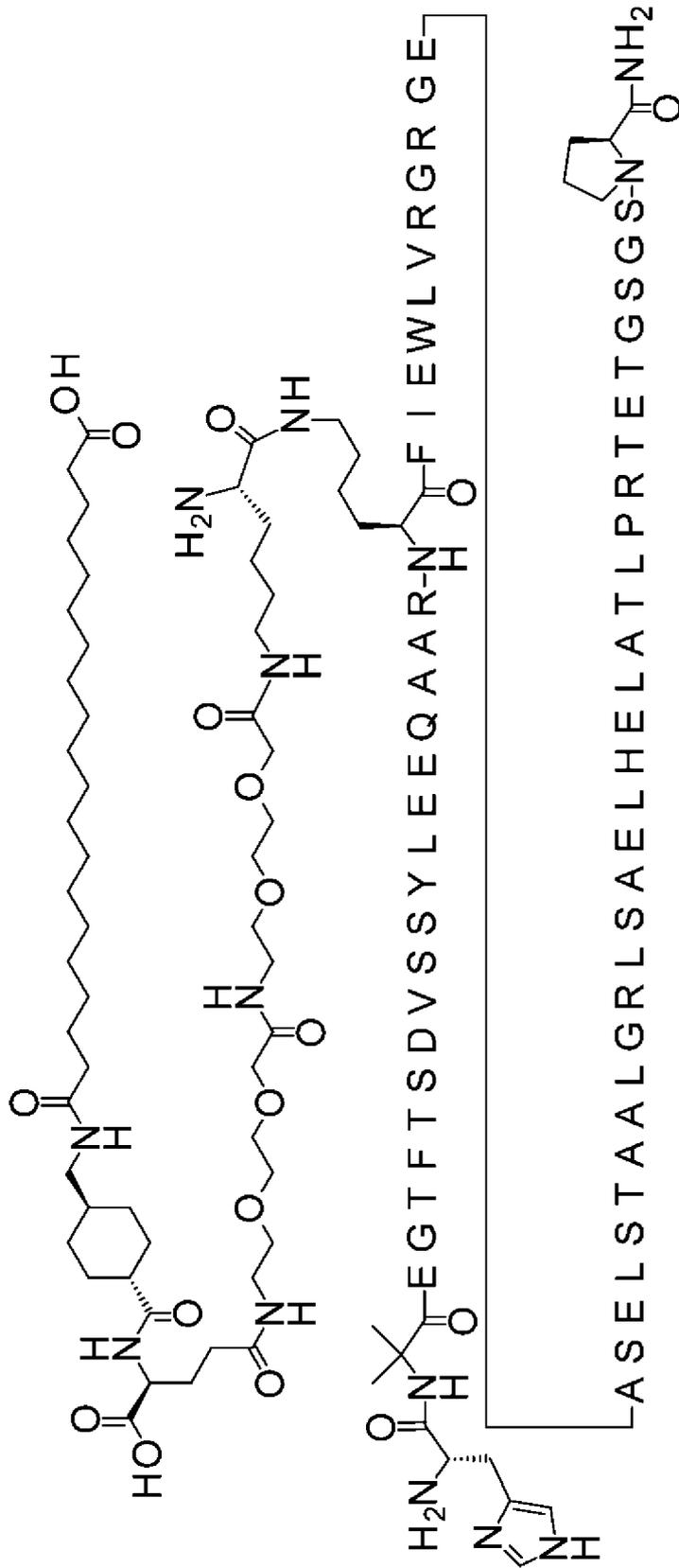
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1595,27 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 210.

Соединение 0439

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-  
карбокси-4-[[4-[(19-  
карбоксихидрокси)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]гексаноил)]-  
FIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{350}H_{565}N_{93}O_{114}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7899,7858 г/моль

Моноизотопная масса: 7895,1273 г/моль

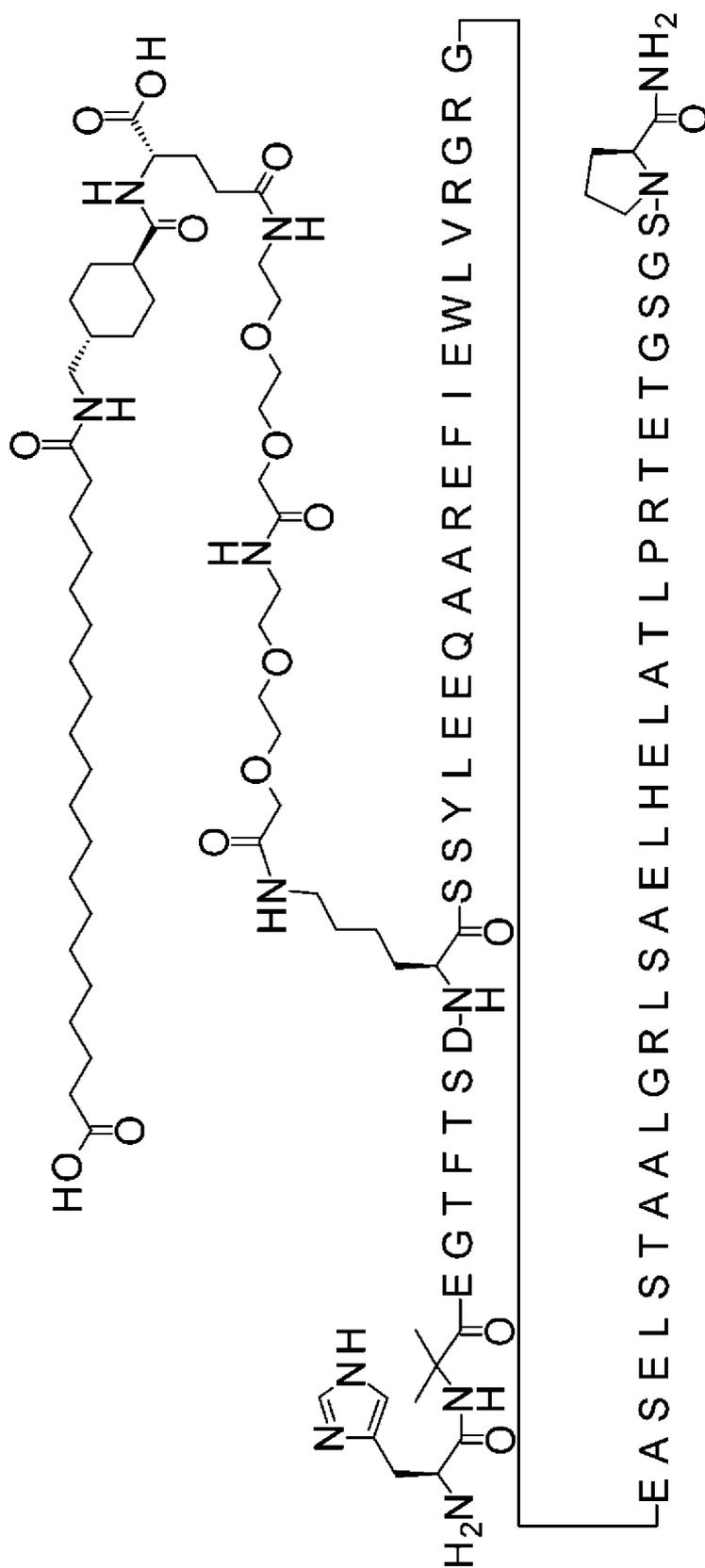
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1580,88 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLP RTE  
TGSGSP имеет SEQ ID NO: 211.

Соединение 0440

10 H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-  
карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-  
SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{344}H_{551}N_{91}O_{115}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7801,5964 г/моль

Моноизотопная масса: 7797,0065 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1560,48 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

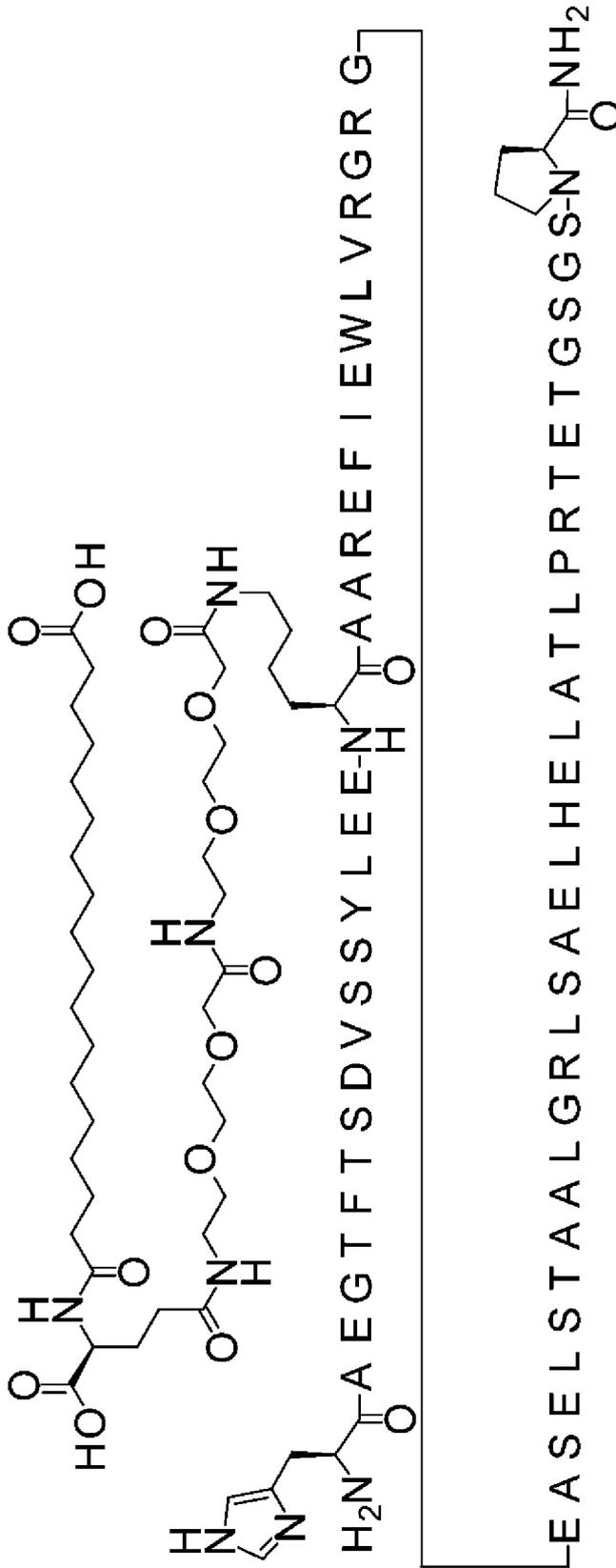
HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLP RTE

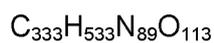
TGSGSP имеет SEQ ID NO: 212.

Соединение 0472

10 НАEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил)]-

AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7591,3236 г/моль

Моноизотопная масса: 7586,8697 г/моль

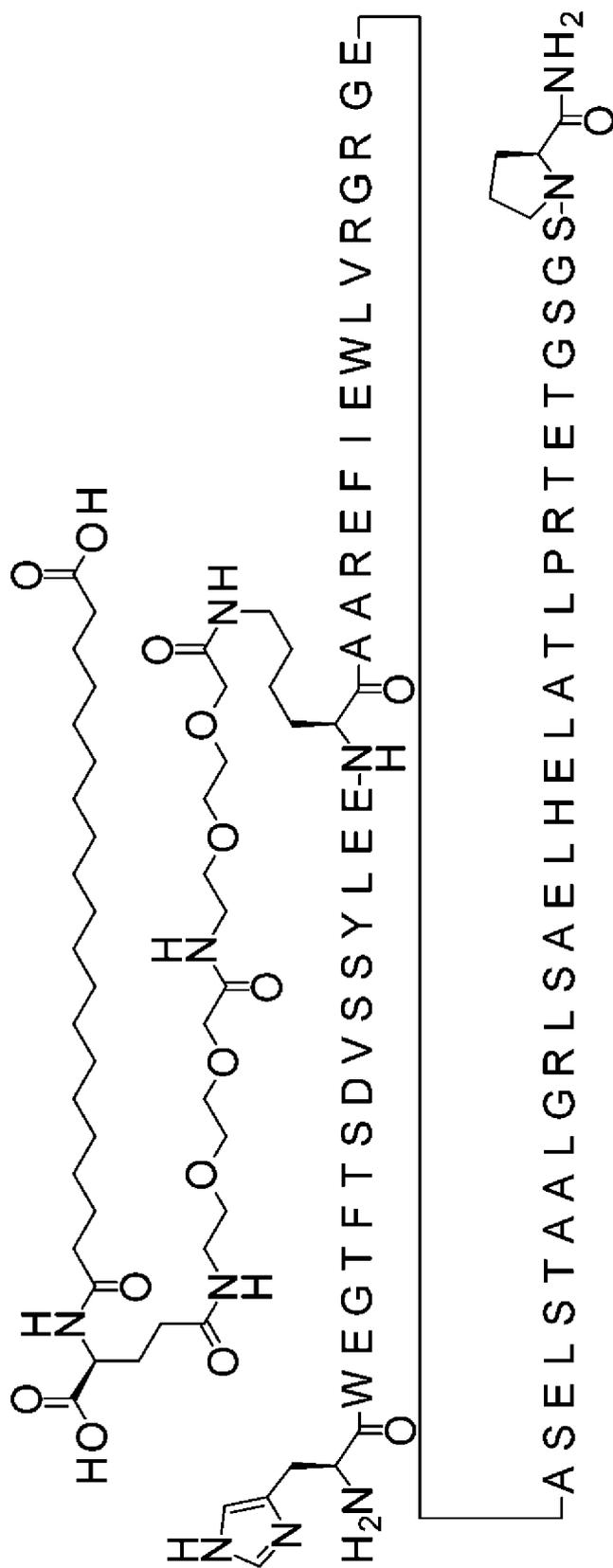
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1519,18 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HAEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 202.

Соединение 0473

10 HWEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(19-  
карбоксинонадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-  
AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7734,5088 г/моль

Моноизотопная масса: 7729,9432 г/моль

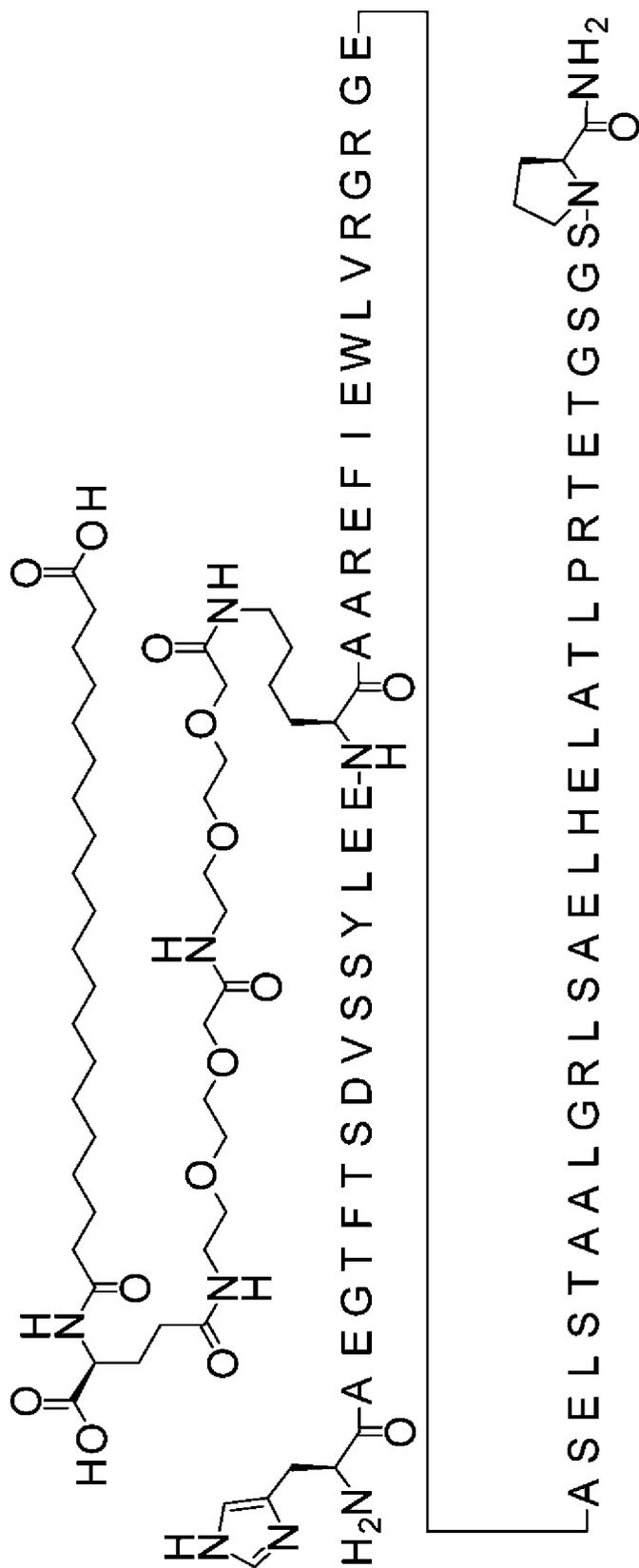
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1547,82 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 187.

Соединение 0474

10 НАEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(19-карбоксихекадеканамино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил))-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{335}H_{537}N_{89}O_{113}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7619,3768 г/моль

Моноизотопная масса: 7614,9010 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1524,8 (наиболее избыточный)

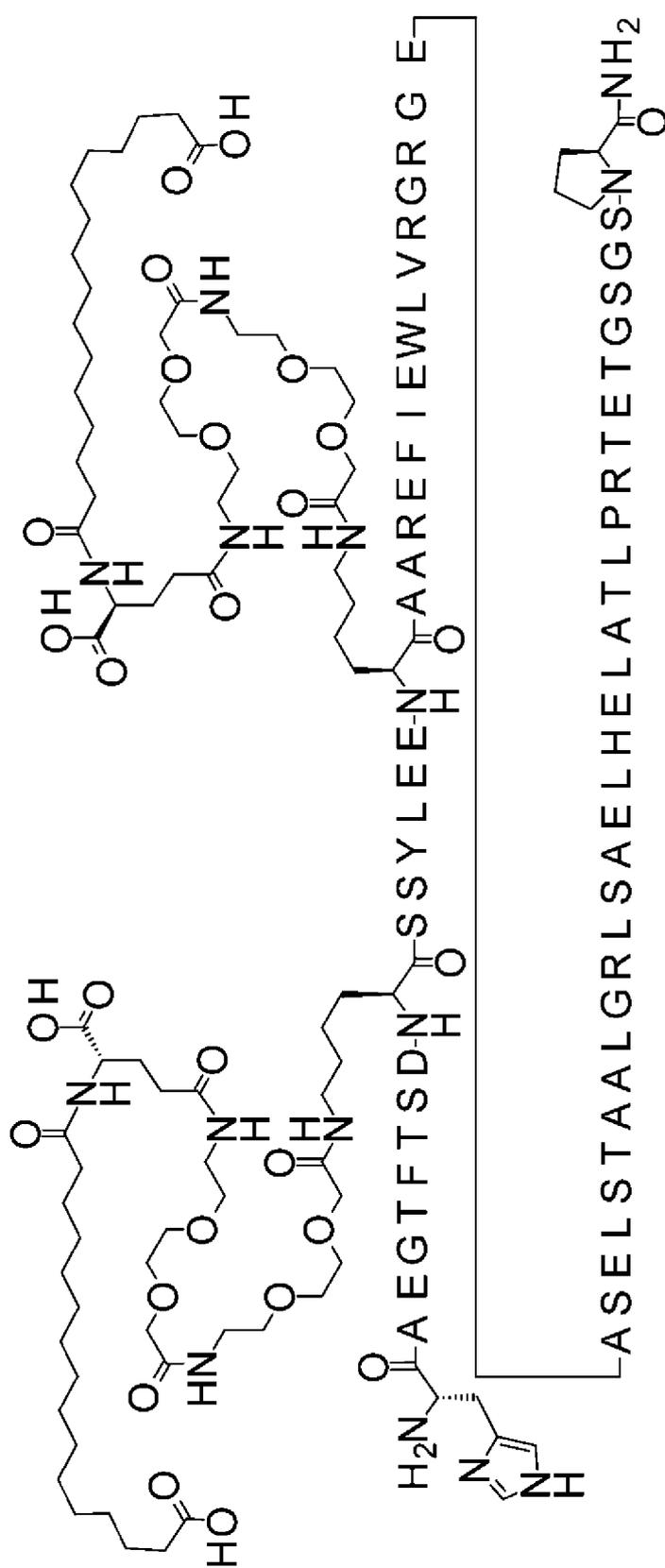
5 Аминокислотная последовательность

HAEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 202.

Соединение 0475

10 HAEGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-SSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-  
AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

15



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8280,1303 г/моль

Моноизотопная масса: 8275,2591 г/моль

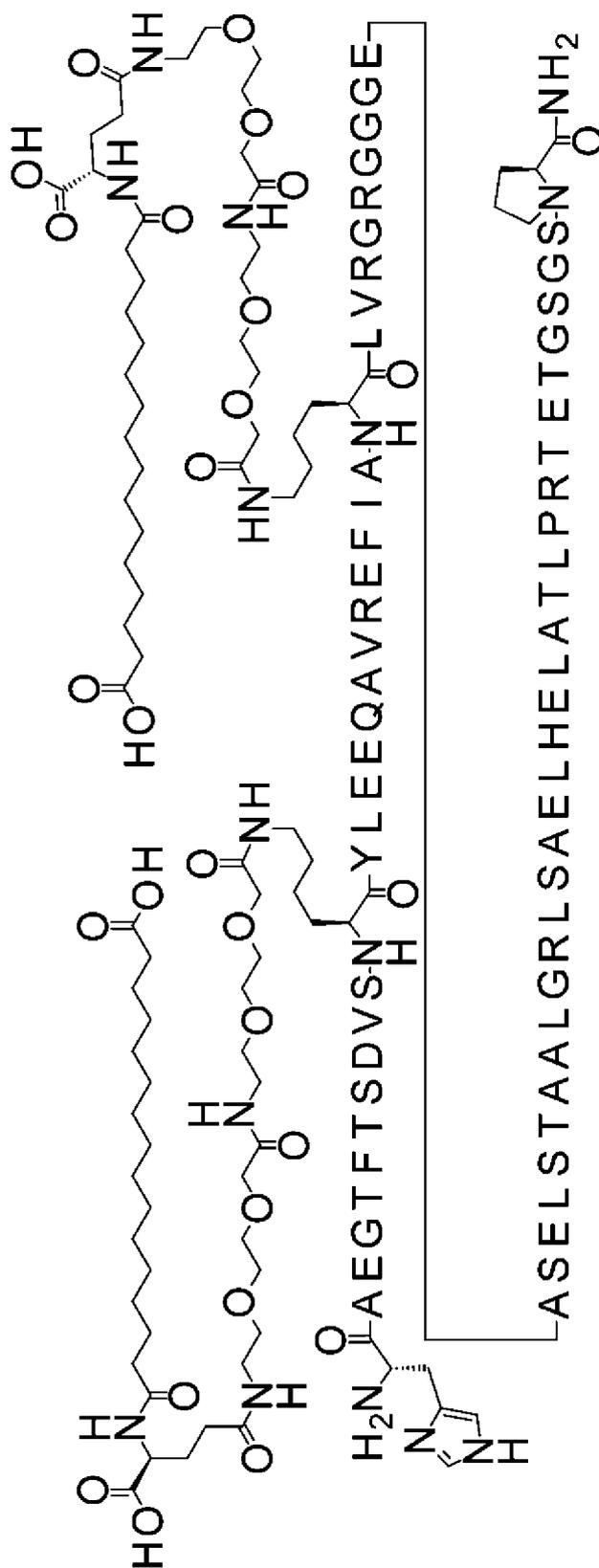
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1656,86 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HAEGTFTSDKSSYLEEKAAREFIEWLVGRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 213.

Соединение 0482

10 HAEGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-YLEEQAVREFIA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-LVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8318,2231 г/моль

Моноизотопная масса: 8313,3435 г/моль

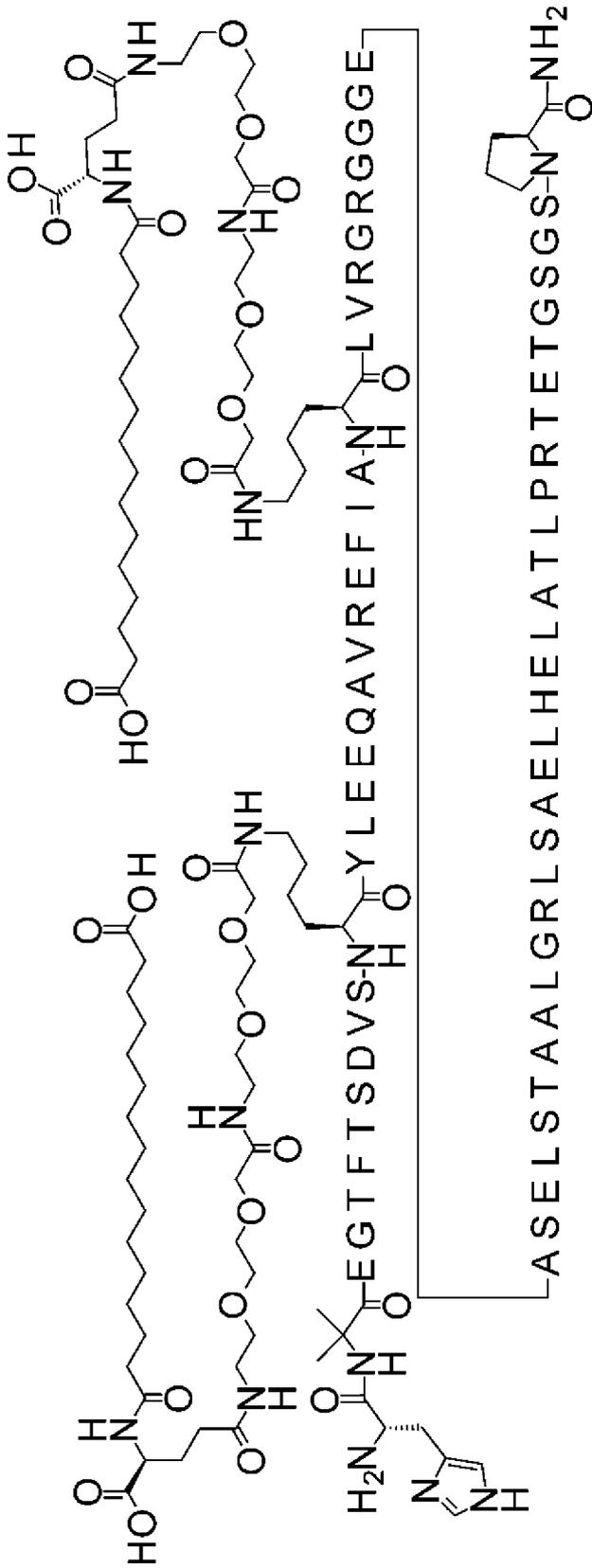
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1664,64 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HAEGTFTSDVSKYLEEQAVREFIAKLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 214.

Соединение 0483

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-YLEEQAVREFIA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-LVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR)TETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8332,2496 г/моль

Моноизотопная масса: 8327,3592 г/моль

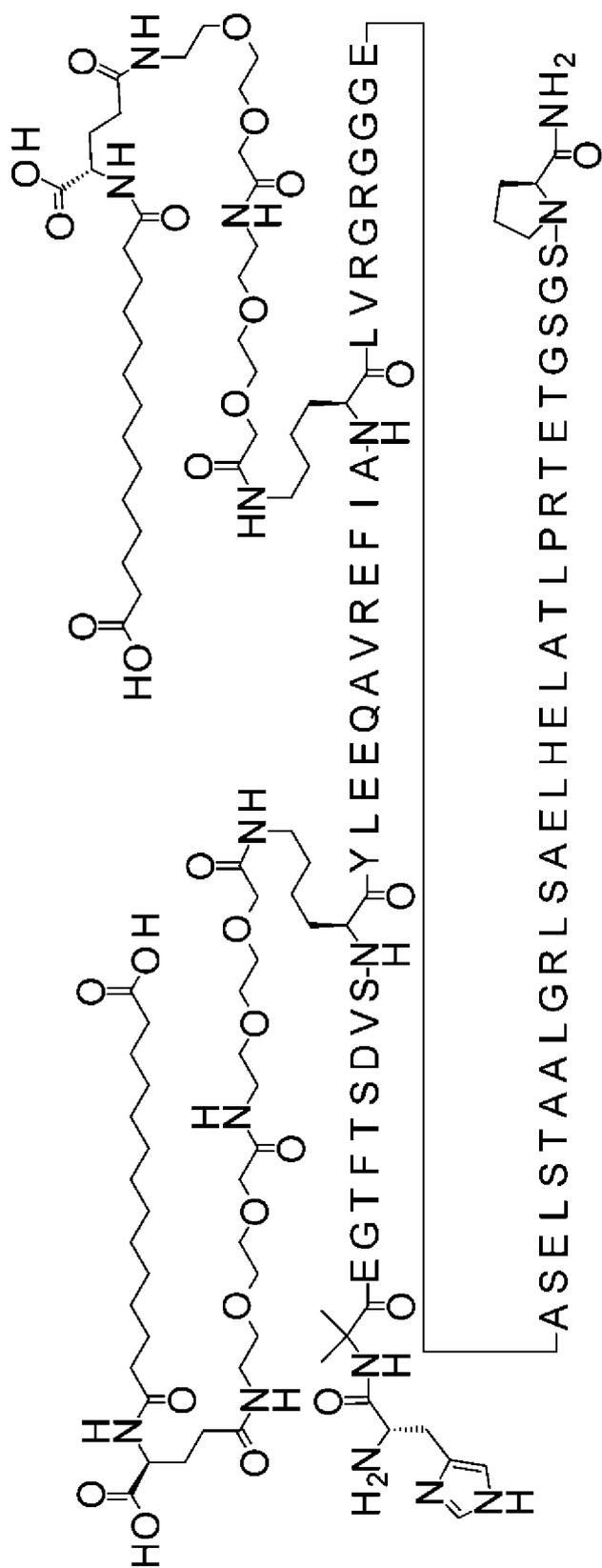
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1667,47 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAVREFIAKLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 215.

Соединение 0484

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(13-  
карбокситридеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]э  
токси]ацетил])-YLEEQAVREFIA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(13-  
карбокситридеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]э  
токси]ацетил])-LVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8276,1433 г/моль

Моноизотопная масса: 8271,2966 г/моль

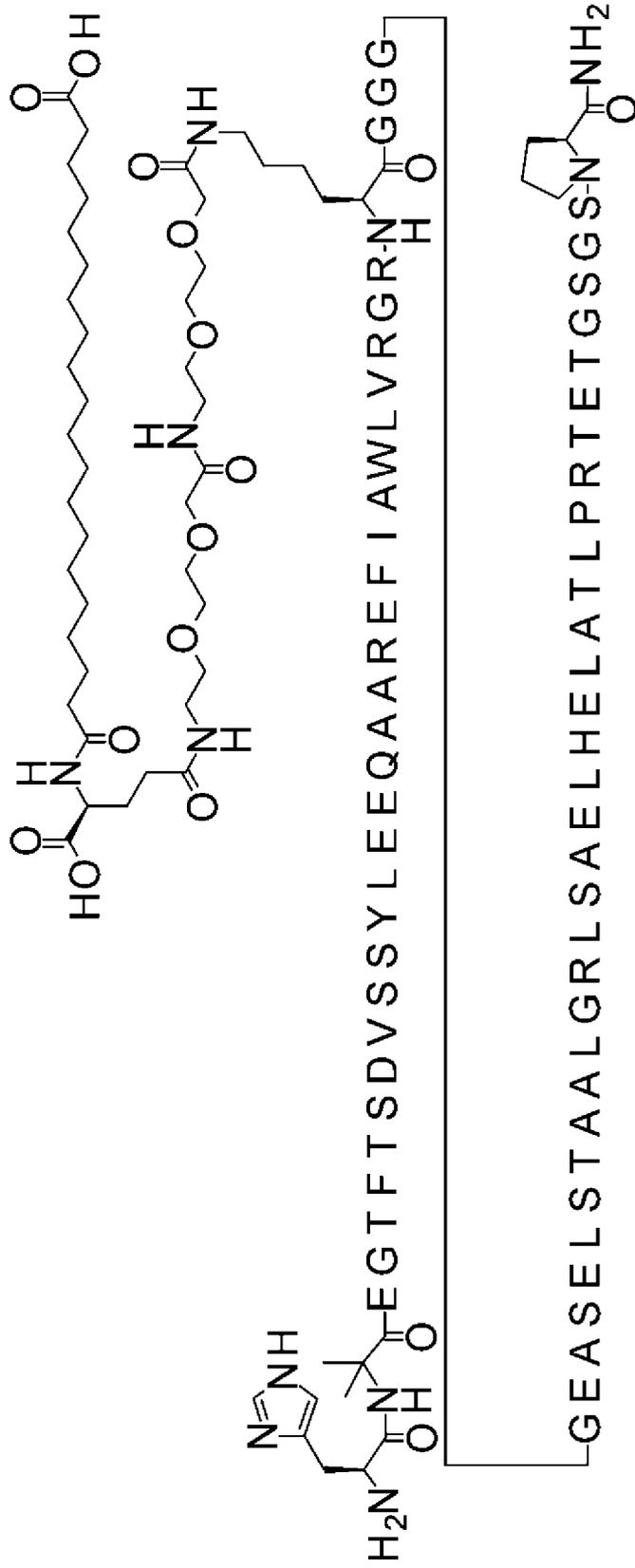
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1656,1 (наиболее избыточный)

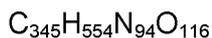
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAVREFIAKLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 215.

Соединение 0502

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVGRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
карбокси-4-(19-  
карбоксихидрокси)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR-TETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7874,6505 г/моль

Моноизотопная масса: 7870,0341 г/моль

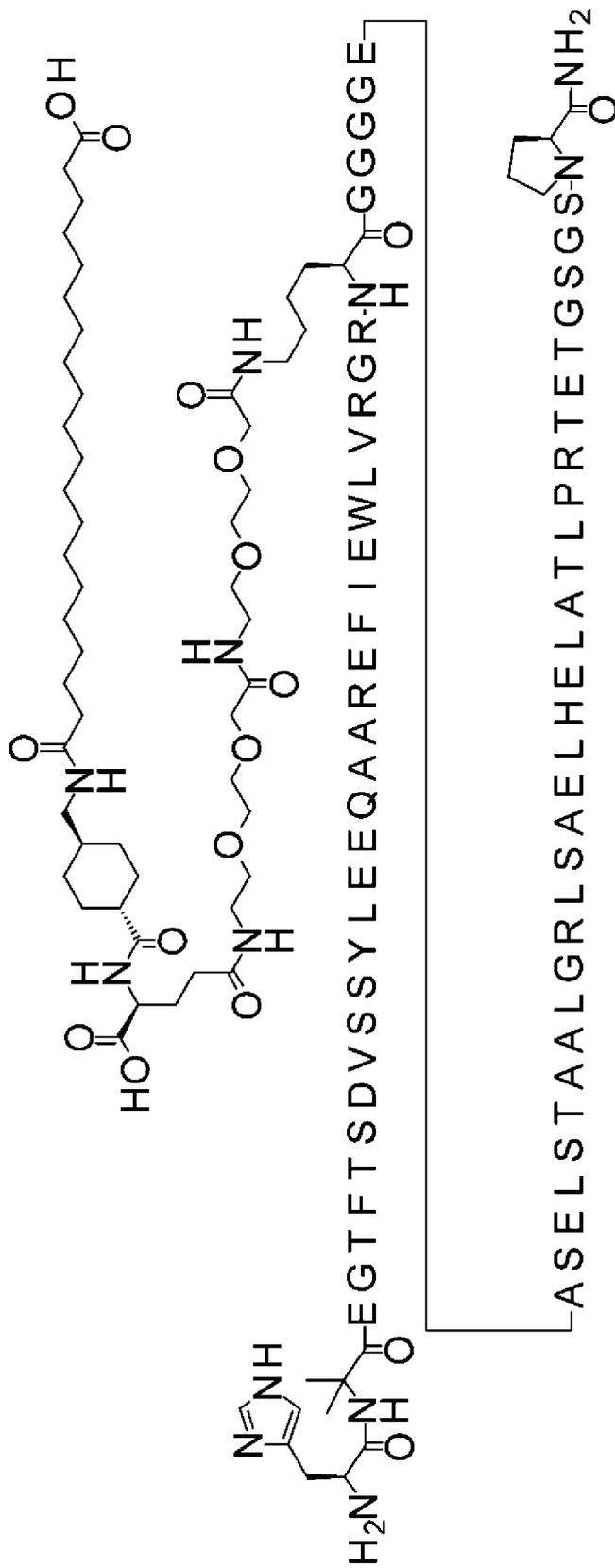
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1575,09 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Соединение 0503

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K((2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
 карбокси-4-[[4-[(19-  
 карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
 этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
 GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8071,8815 г/моль

Моноизотопная масса: 8067,1393 г/моль

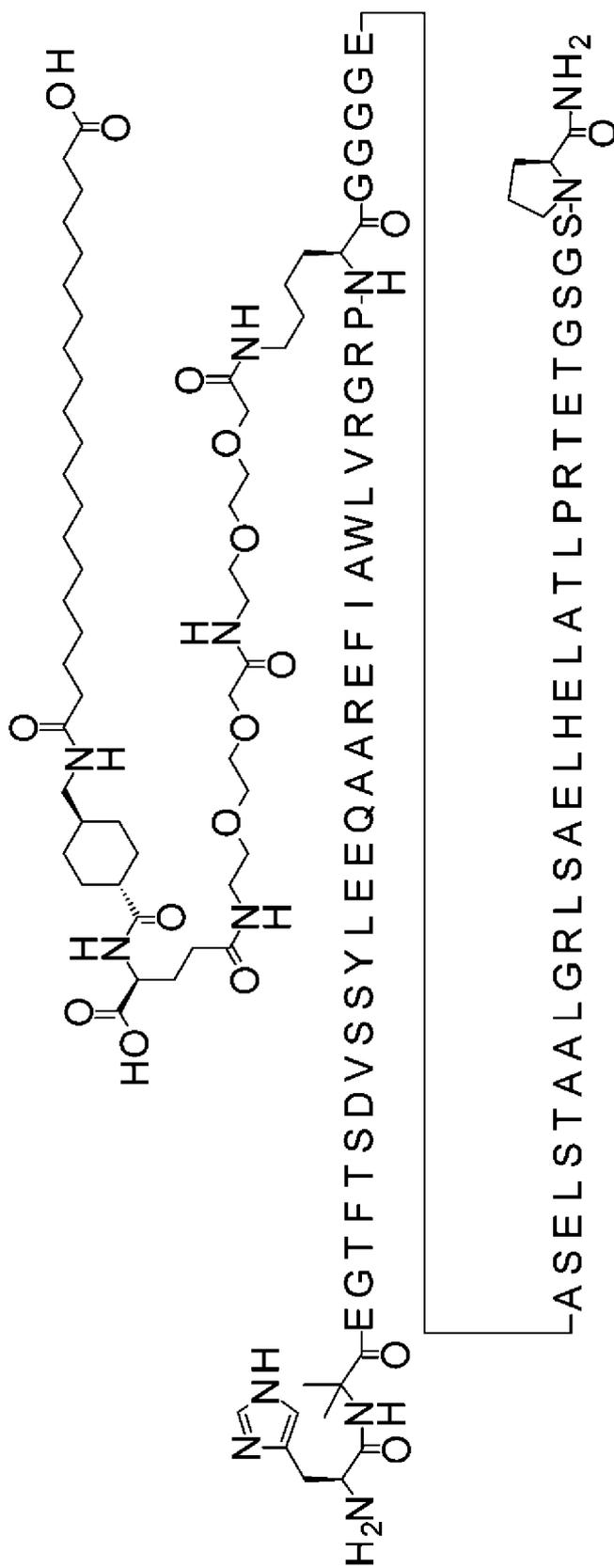
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1614,52 (моноизотоп)

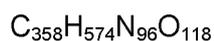
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 216.

Соединение 0504

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-  
 карбокси-4-[[4-[(19-  
 карбоксинадеканоиламинометил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
 этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
 GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8110,9606 г/моль

Моноизотопная масса: 8106,1866 г/моль

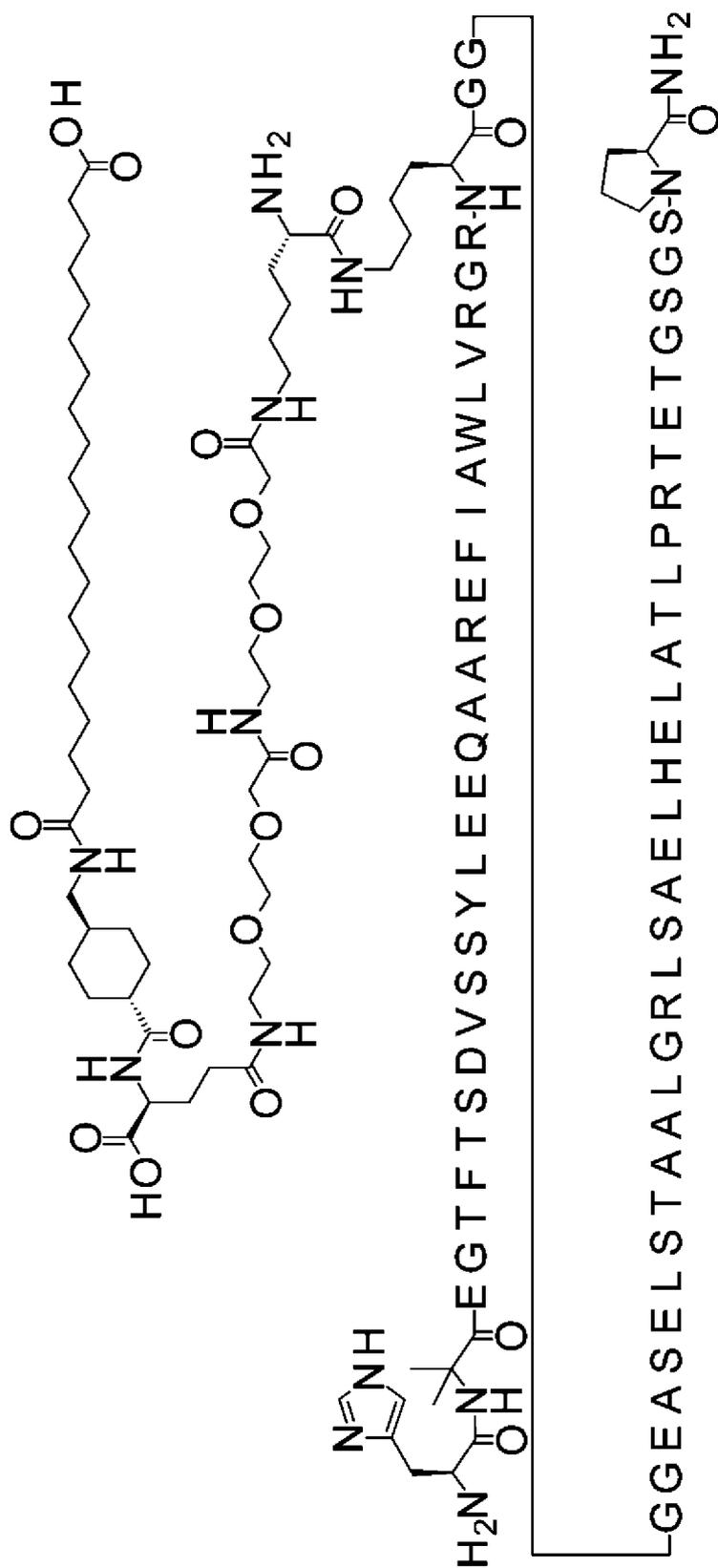
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1622,34 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRPKGGGEASELSTAALGRLSAELHELAT  
LPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 217.

Соединение 0506

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(((2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-  
[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[[19-  
карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]гексаноил])-  
GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{359}H_{579}N_{97}O_{118}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8142,0177 г/моль

Моноизотопная масса: 8137,2288 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1629,33 (наиболее избыточный)

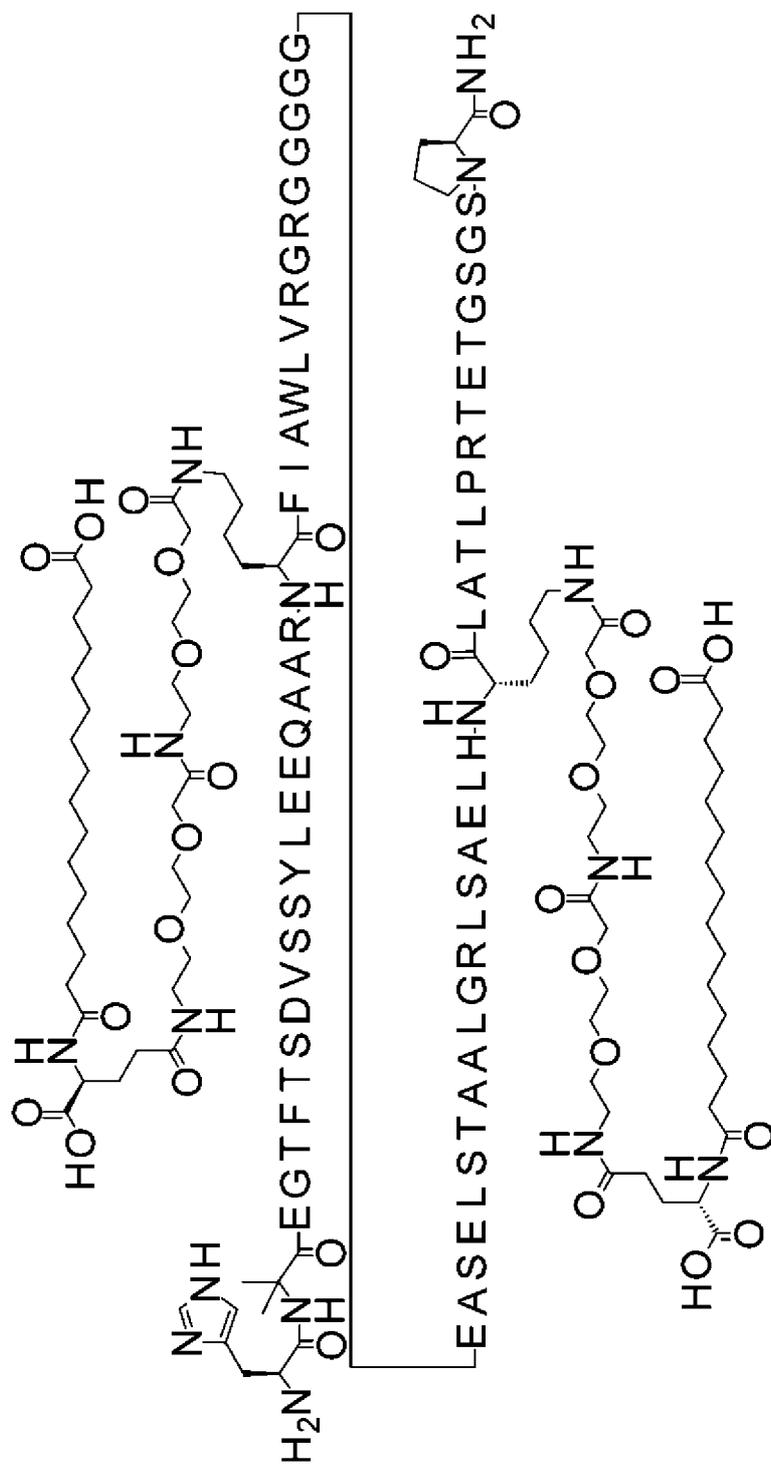
5 Аминокислотная последовательность

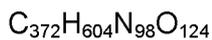
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Соединение 0509

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
 карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-  
 [[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
 карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-LATLPRTEGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8433,3584 г/моль

Моноизотопная масса: 8428,3970 г/моль

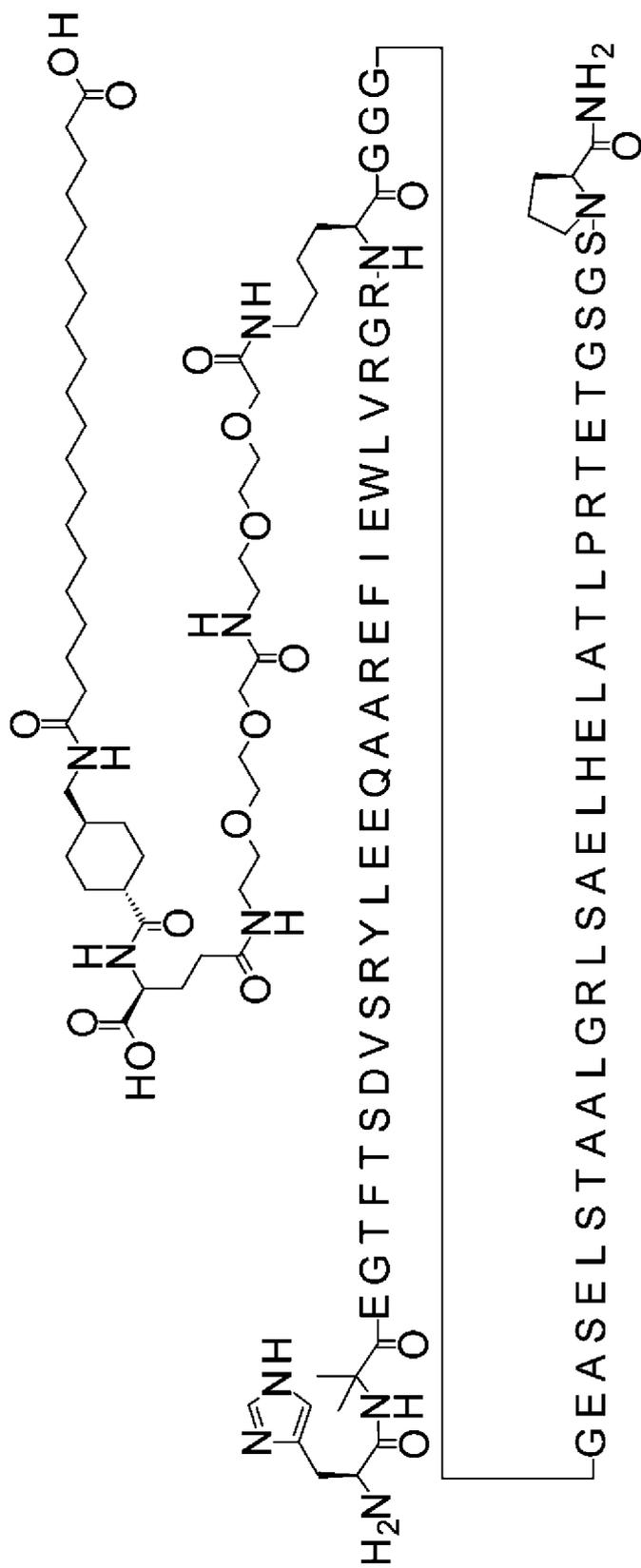
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1687,55 (наиболее избыточный)

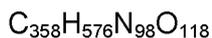
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHKLATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 218.

Соединение 0511

10 H-Aib-EGTFTSDVSRYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-  
 карбокси-4-[[4-[(19-  
 карбоксинадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
 этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
 GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8140,9898 г/моль

Моноизотопная масса: 8136,2084 г/моль

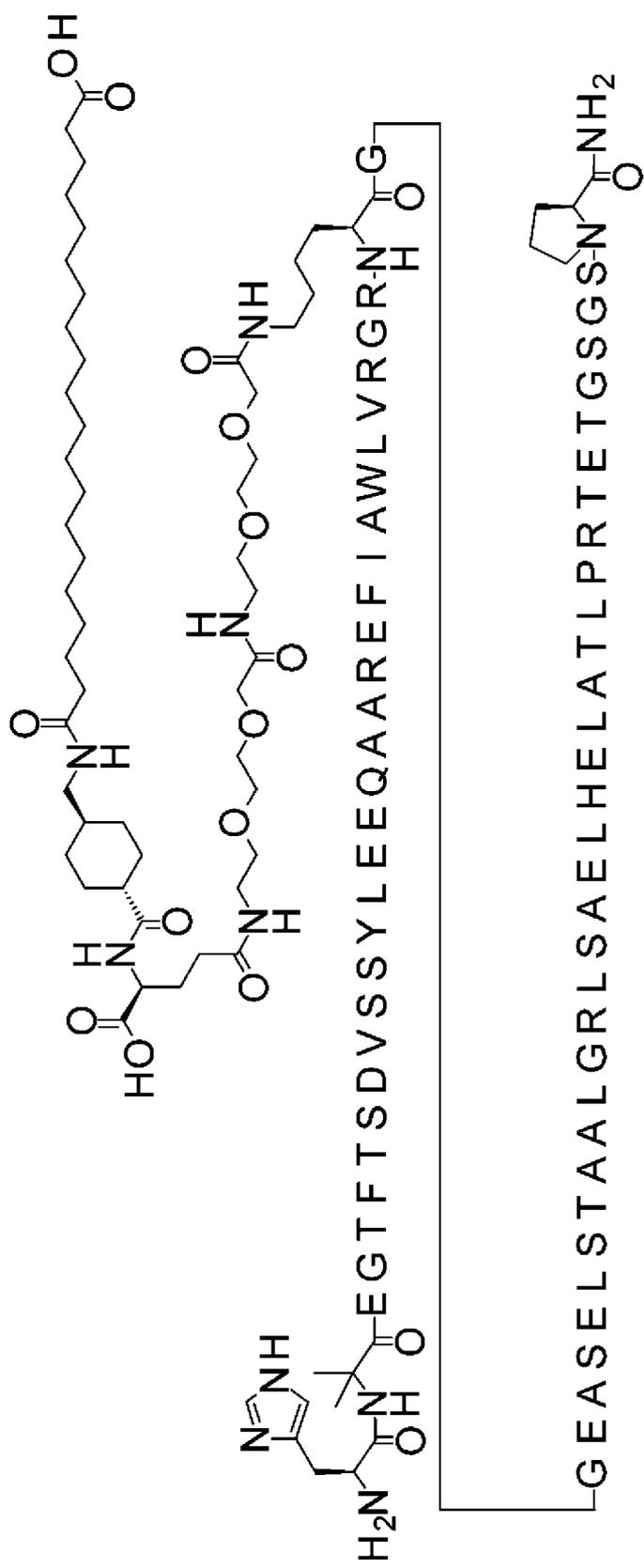
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1629,34 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSRYLEEQAAREFIEWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 219.

Соединение 0512

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
 карбокси-4-[[4-[(19-  
 карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
 этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
 GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



$C_{349}H_{561}N_{93}O_{115}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7899,7427 г/моль

Моноизотопная масса: 7895,0909 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1580,31 (наиболее избыточный)

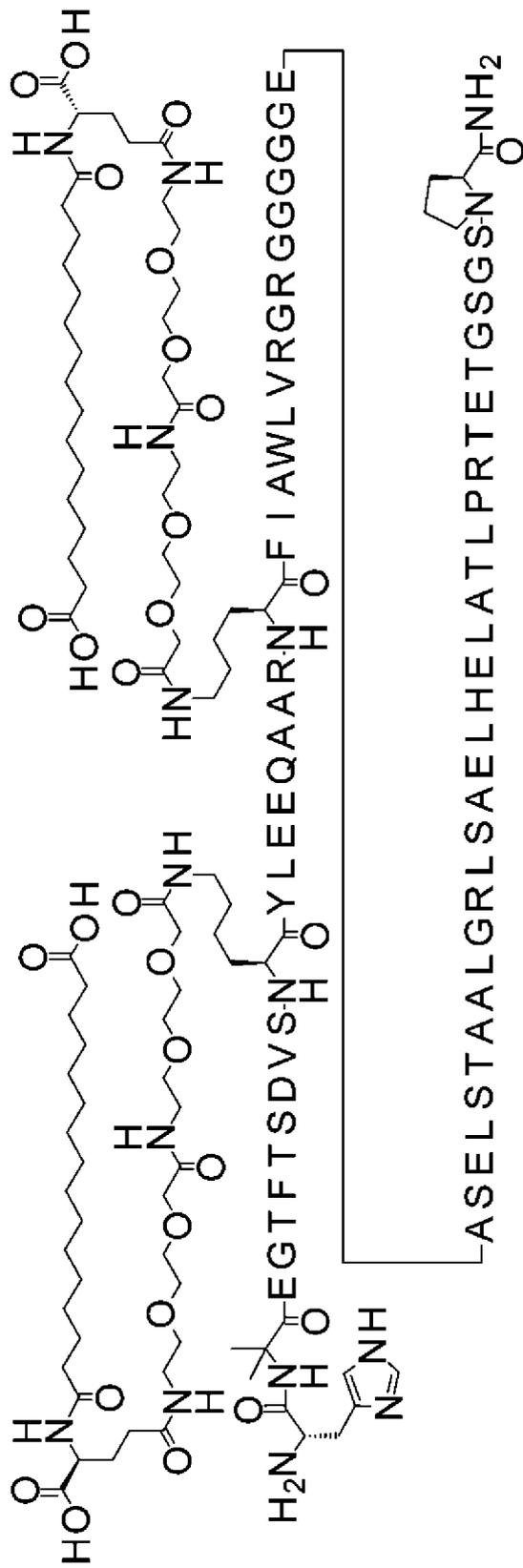
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 154.

Соединение 0516

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-  
FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR TETGSGSP-амид

15



$C_{374}H_{606}N_{98}O_{125}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8475,3950 г/моль

Моноизотопная масса: 8470,4075 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1694,99 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 220.

Соединение 0518

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-  
 карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
 этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
 YLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-  
 амид



$C_{352}H_{565}N_{95}O_{116}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7983,8194 г/моль

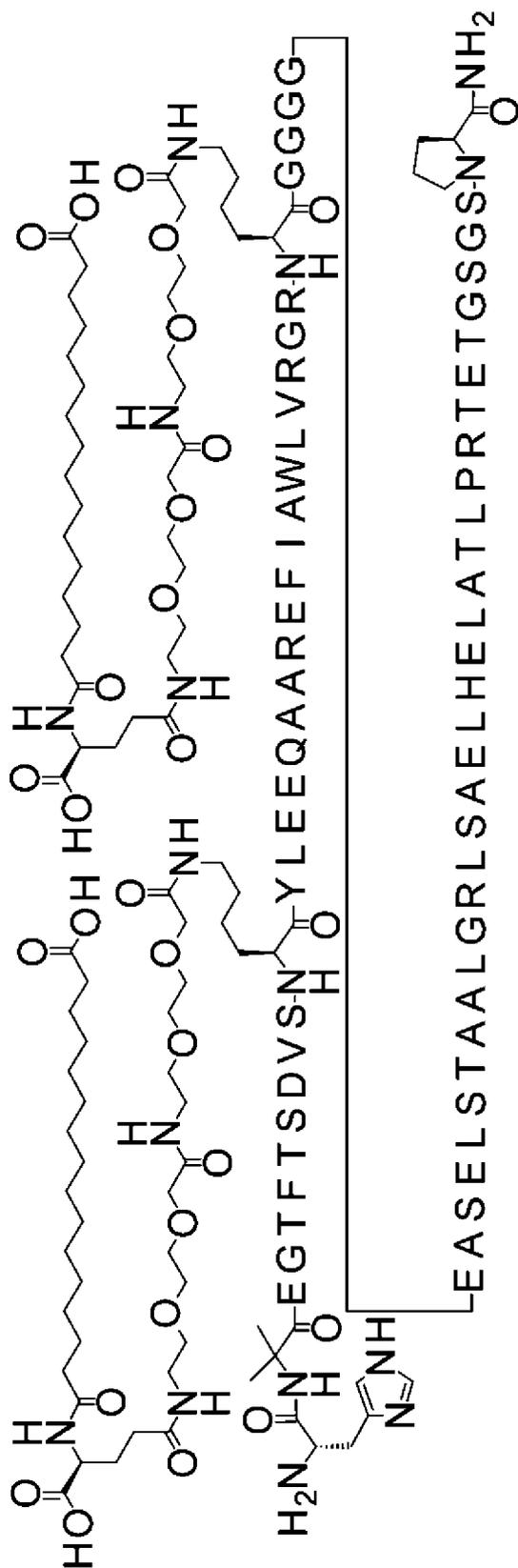
Моноизотопная масса: 7979,1232 г/моль

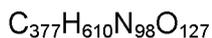
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1597,7 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность  
 HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 221.

Соединение 0528

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-YLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-  
 (15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид  
 15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8547,4577 г/моль

Моноизотопная масса: 8542,4287 г/моль

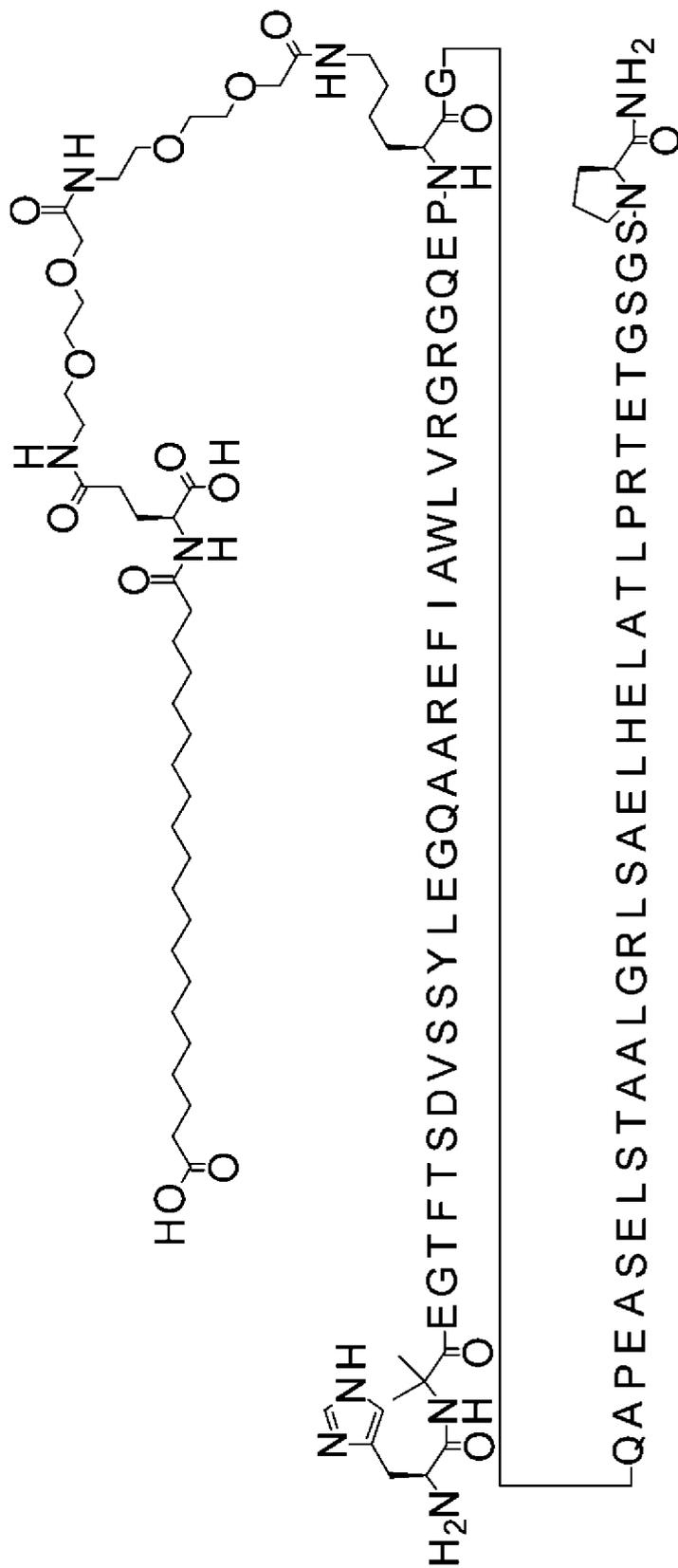
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1710,41 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 222.

Соединение 0529

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-  
 [[(4S)-4-карбокси-4-(19-  
 карбоксинонадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил))-GQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8339,1658 г/моль

Моноизотопная масса: 8334,2724 г/моль

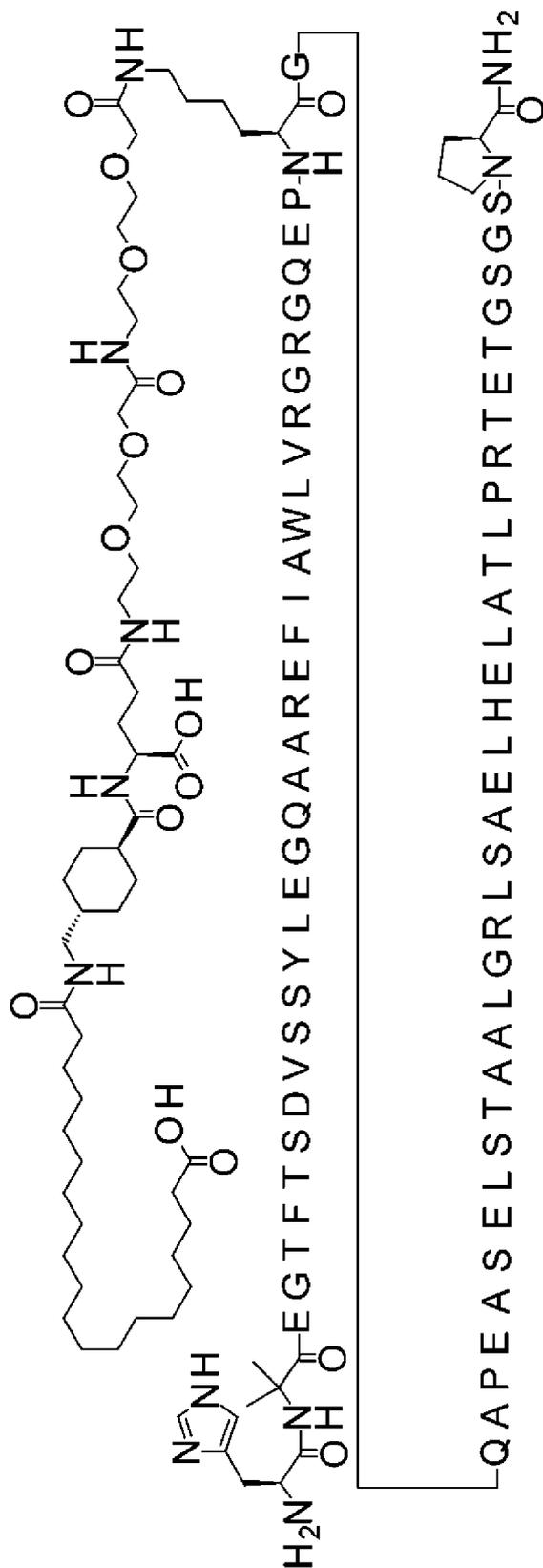
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1668,7 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPKGGQAPEASELSTAALGRLSAELH  
ELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 137.

Соединение 0539

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-  
[[[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-  
карбоксихидроксиэтил)амино]метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
GQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8478,3608 г/моль

Моноизотопная масса: 8473,3721 г/моль

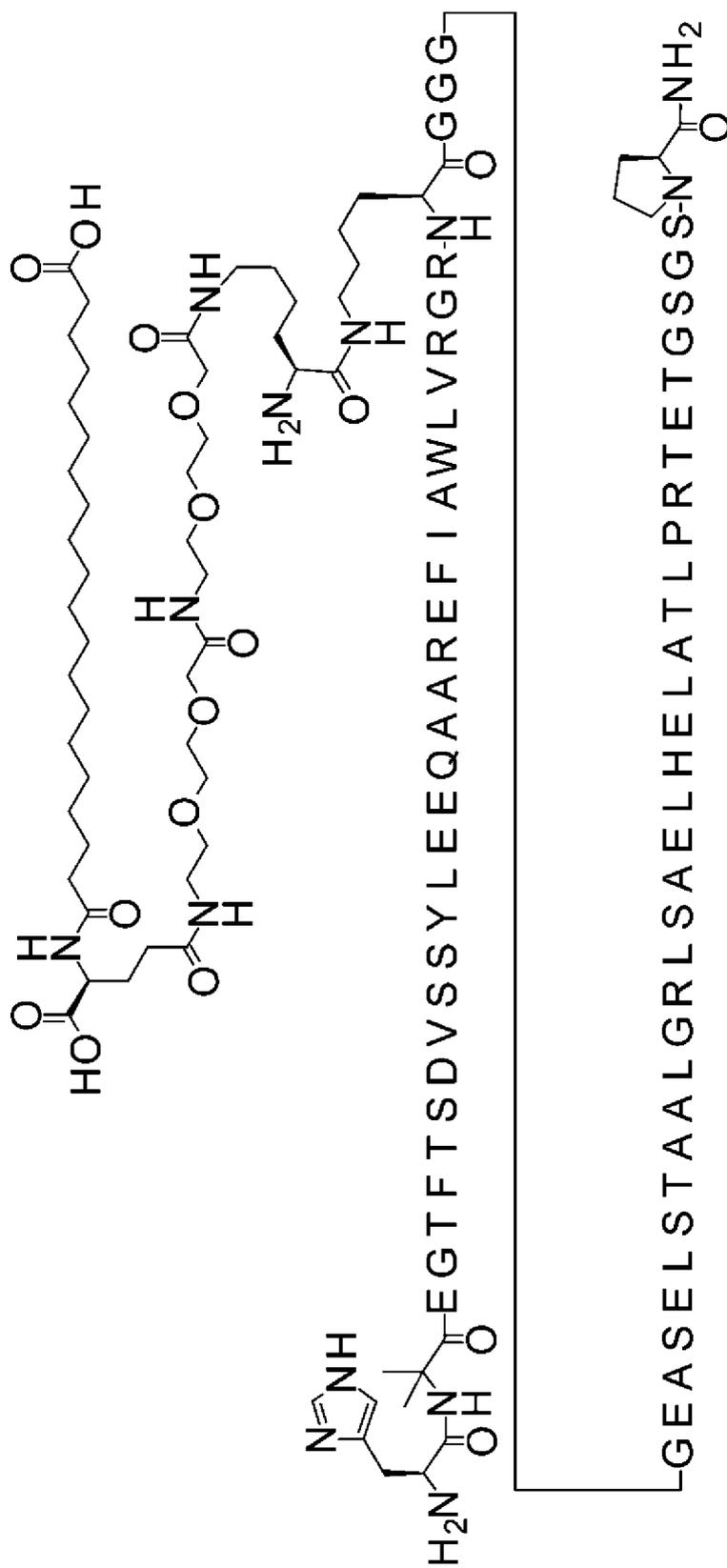
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1696,5011 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPKGGQAPEASELSTAALGRLSAELH  
ELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 137.

Соединение 0552

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(((2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-  
[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(19-  
карбоксинонадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил]амино]гексаноил])-  
GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8002,8227 г/моль

Моноизотопная масса: 7998,1291 г/моль

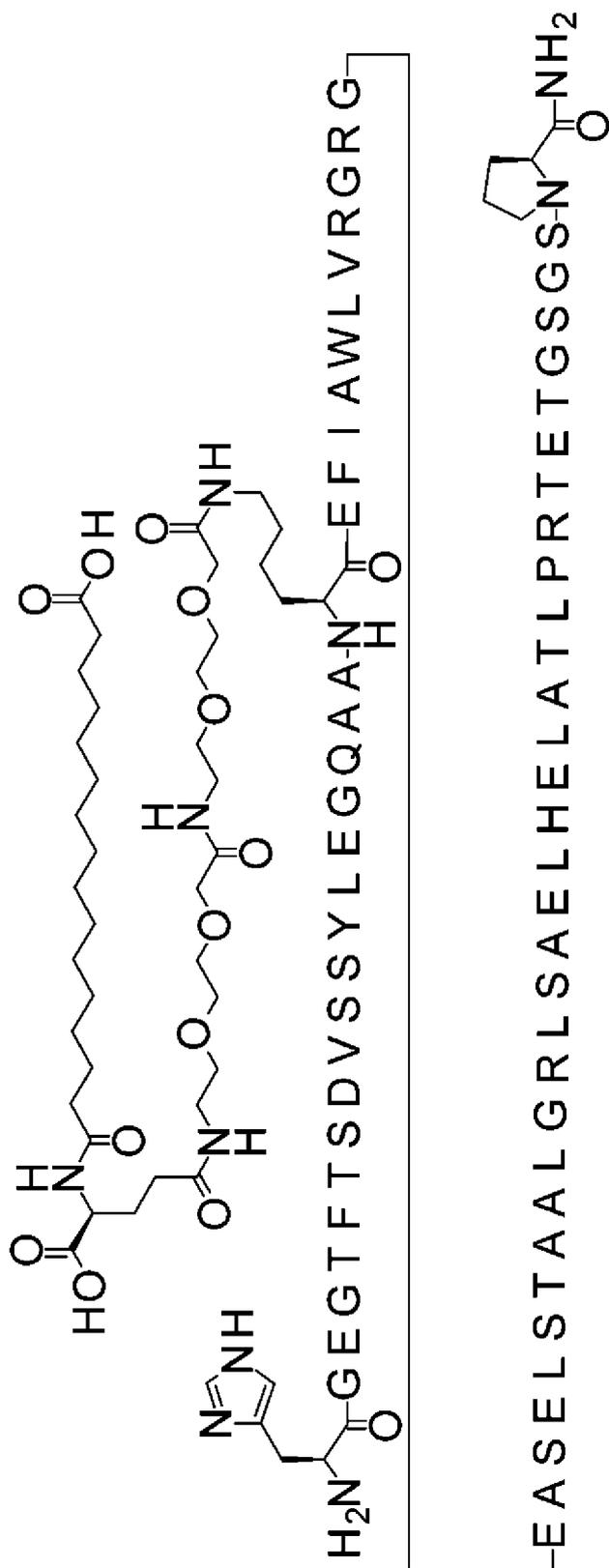
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1600,55 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Соединение 0560

10 HEGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-EFIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-  
 амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7391,0887 г/моль

Моноизотопная масса: 7386,7536 г/моль

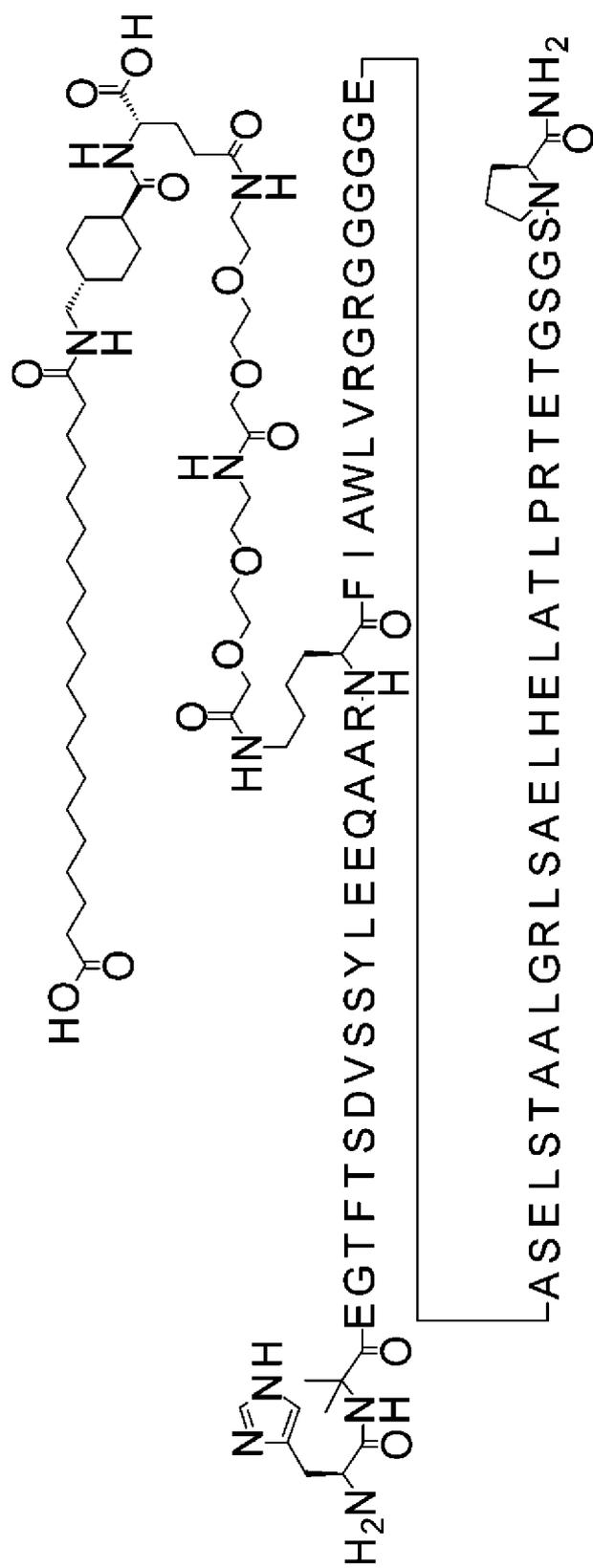
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1478,31 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLP RTE  
TGSGSP имеет SEQ ID NO: 223.

Соединение 0561

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQ AAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбок си-4-[[4-  
[(19-  
карбок синонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]  
этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7941,7827 г/моль

Моноизотопная масса: 7937,1127 г/моль

LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1589,3 (наиболее избыточный)

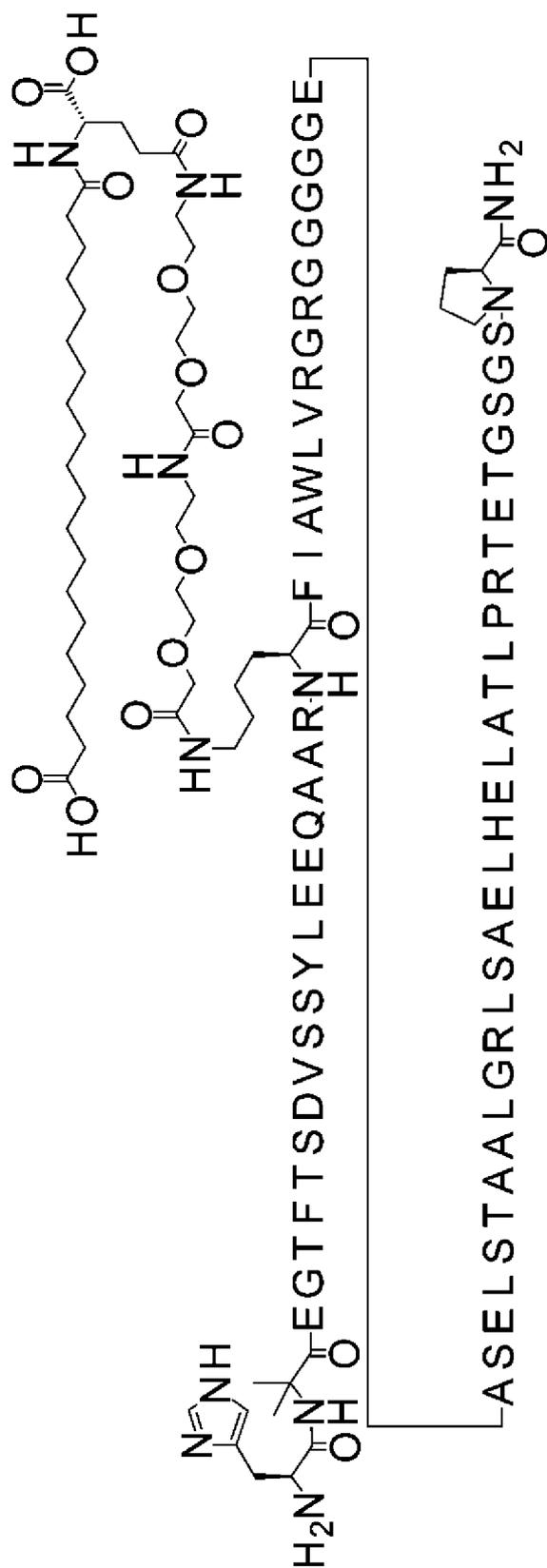
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 224.

Соединение 0562

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(19-  
карбоксинонадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил)]-

FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

$C_{342}H_{550}N_{94}O_{114}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7802,5878 г/моль

Моноизотопная масса: 7798,0130 г/моль

LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1561,5 (наиболее избыточный)

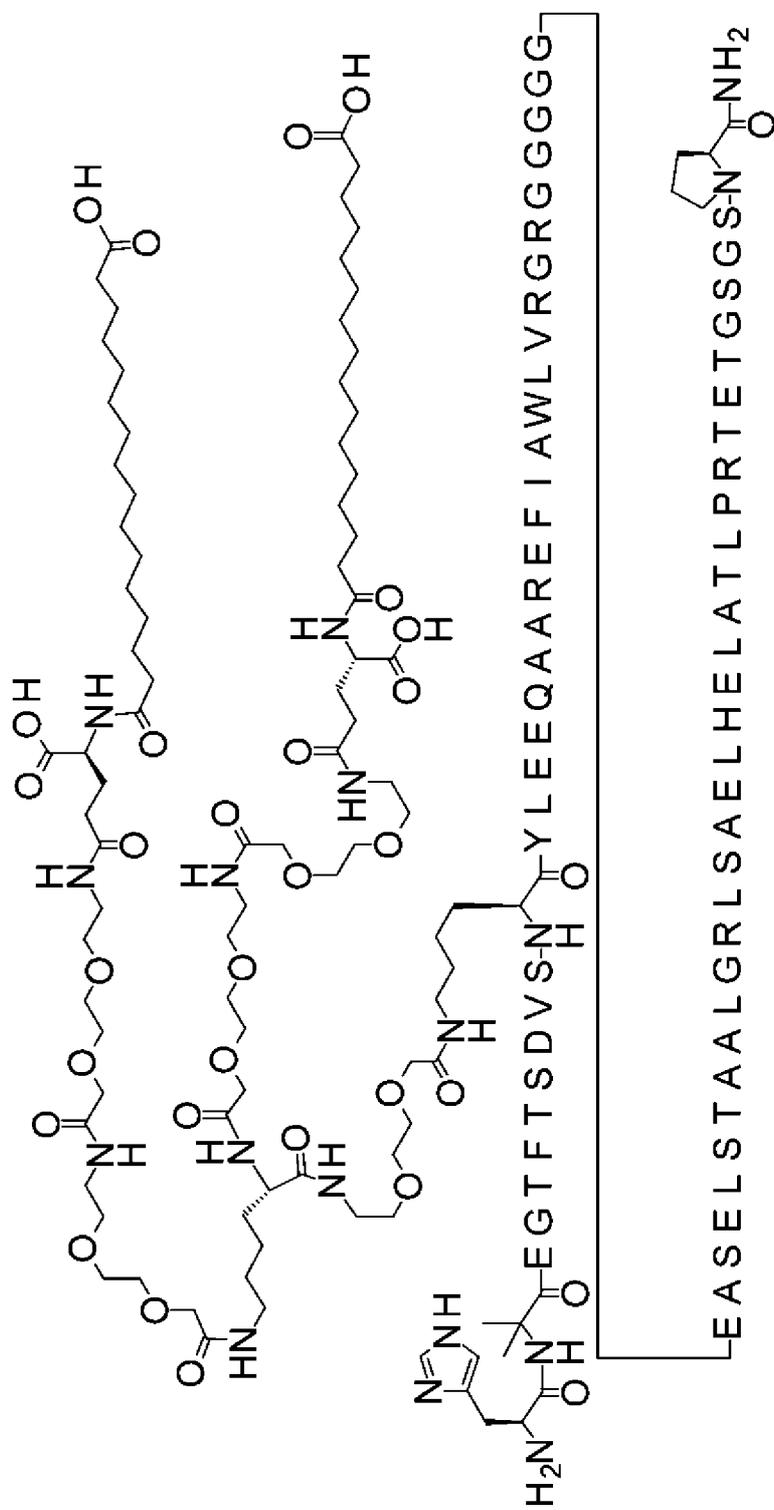
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 224.

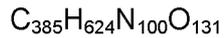
Соединение 0564

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2S)-2,6-бис[[2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-карбокси-  
 4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил]амино]гексаноил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
 YLEEQAAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-  
 амид

15



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8749,6655 г/моль

Моноизотопная масса: 8744,5240 г/моль

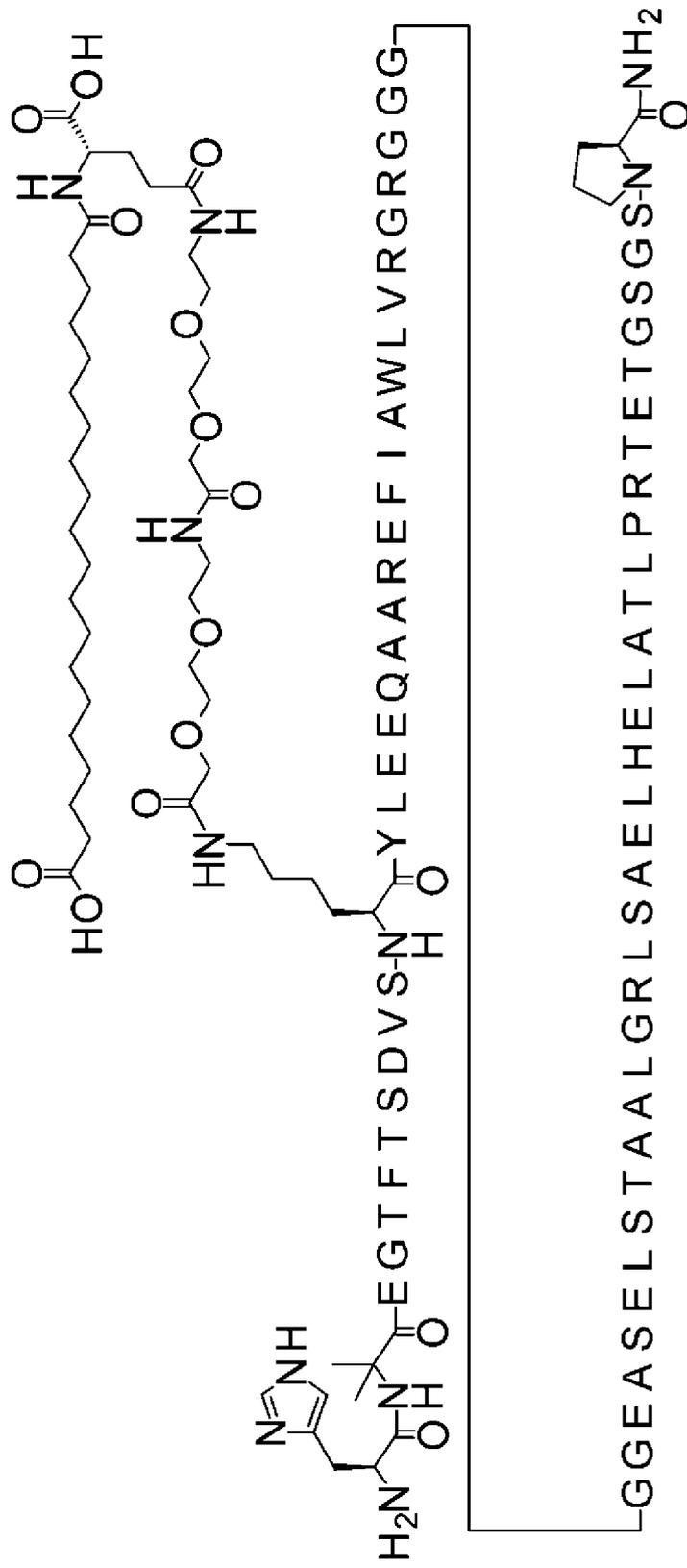
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1749,8 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 221.

Соединение 0565

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(19-  
 карбоксинонадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил))-  
 YLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-  
 амид



$C_{344}H_{552}N_{94}O_{115}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7844,6245 г/моль

Моноизотопная масса: 7840,0235 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1568,89 (моноизотоп)

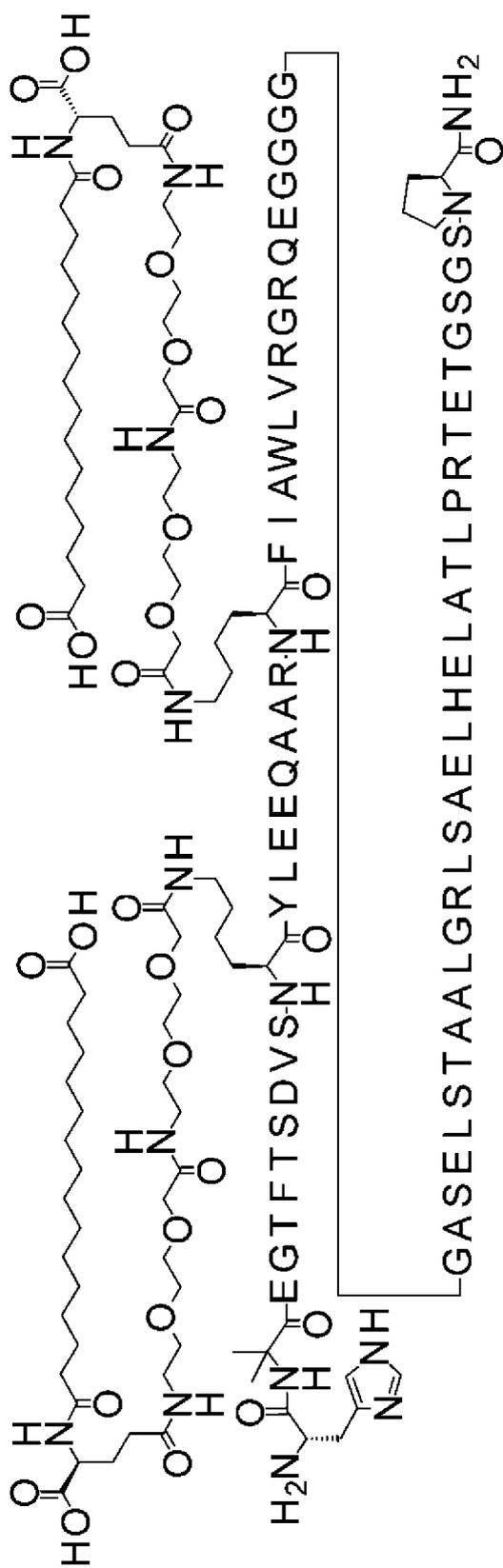
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
PRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 221.

Соединение 0575

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-  
FIAWLVRGRQEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

15



$C_{379}H_{614}N_{100}O_{127}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8603,5243 г/моль

Моноизотопная масса: 8598,4661 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1721,5 (наиболее избыточный)

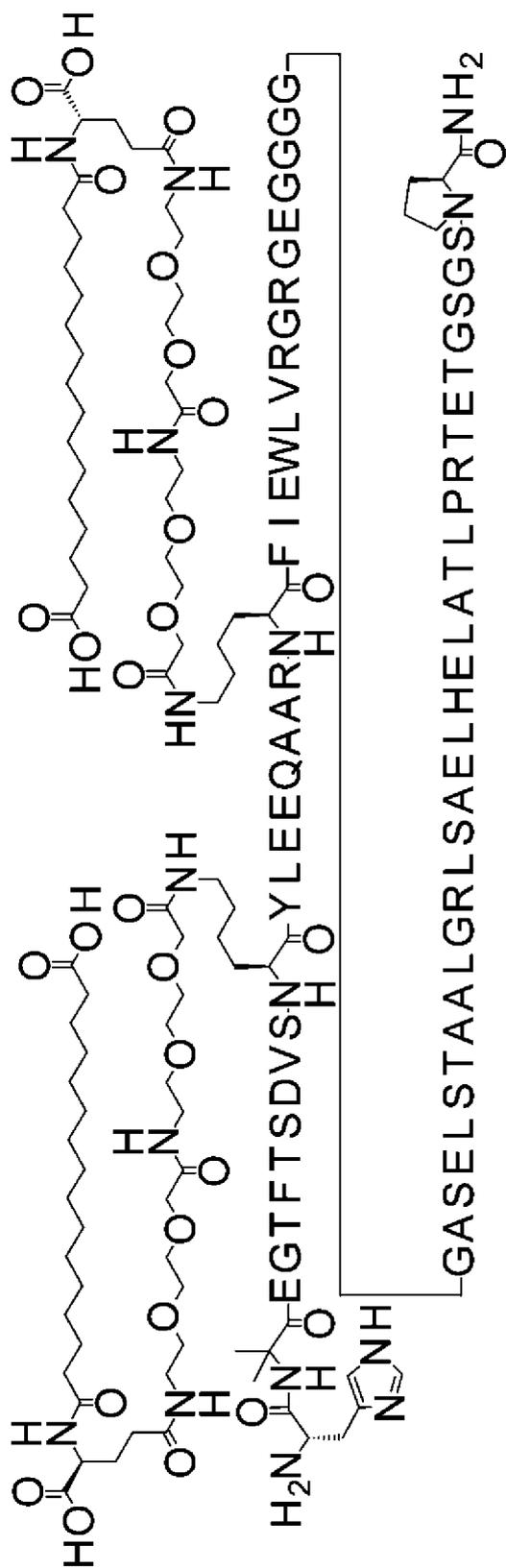
5 Аминокислотная последовательность

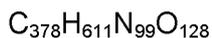
HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRQEGGGGASELSTAALGRLSAELHELA  
 TLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 225.

Соединение 0576

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-  
 FIEWLVRGRGEGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8590,4824 г/моль

Моноизотопная масса: 8585,4345 г/моль

LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1719,1 (наиболее избыточный)

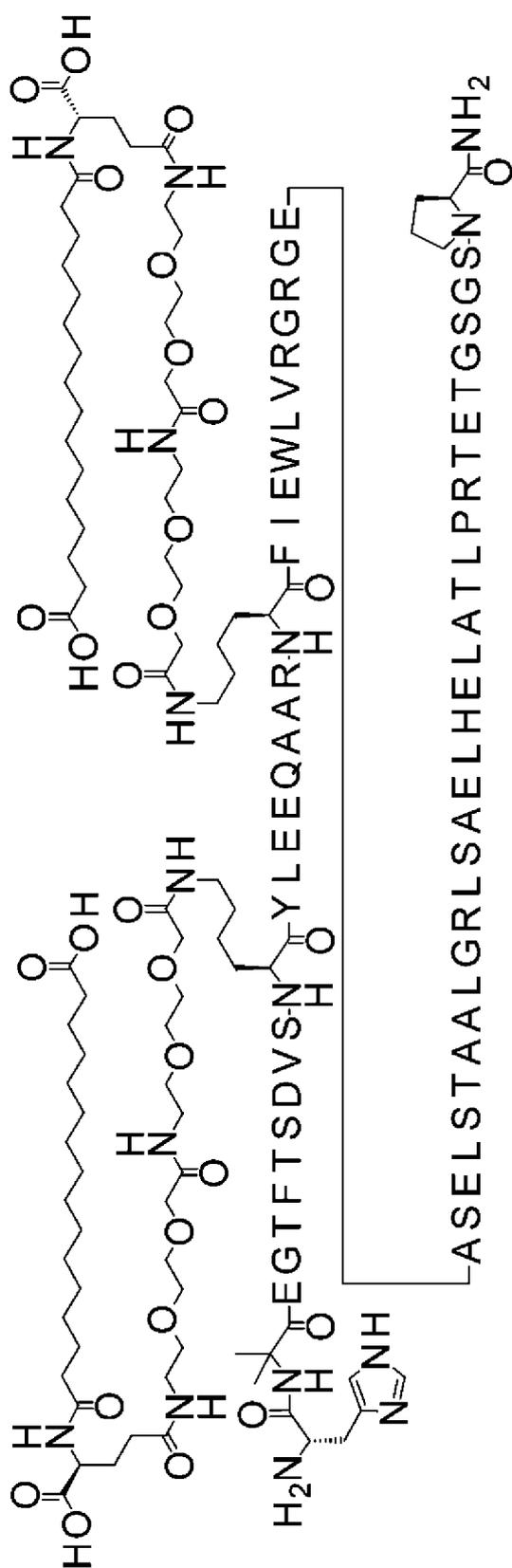
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELA  
 TLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 226.

Соединение 0577

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
 ]этокси]ацетил)]-FIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-  
 амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8305,2258 г/моль

Моноизотопная масса: 8300,3272 г/моль

LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1661,9 (наиболее избыточный)

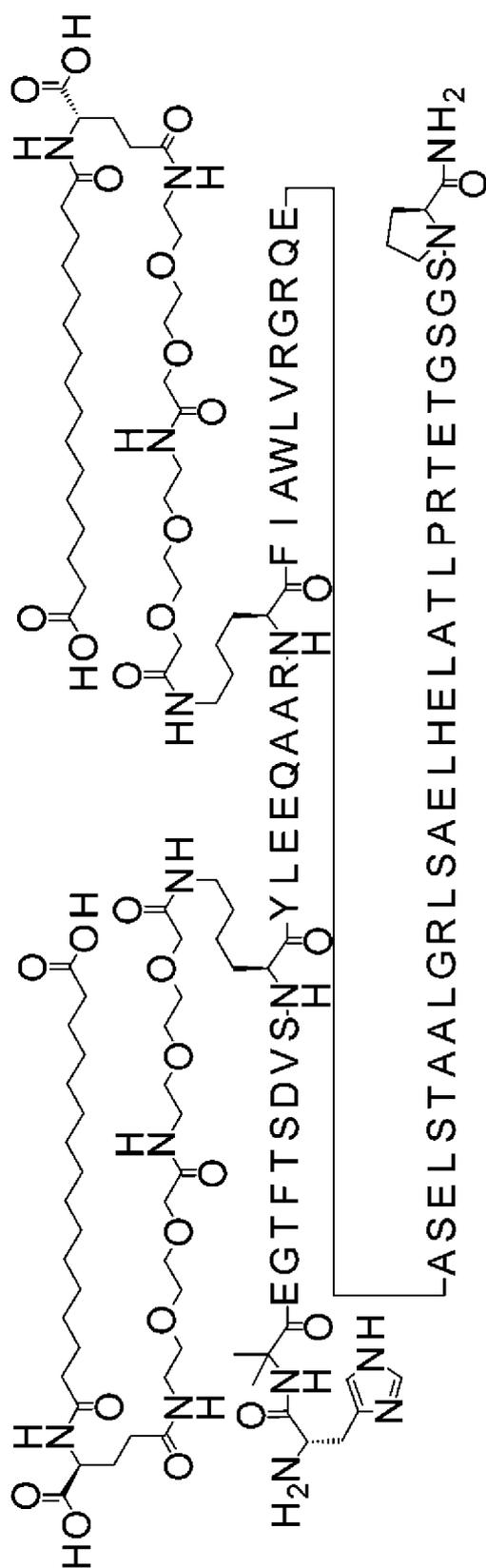
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 227.

Соединение 0578

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил)]-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил)]-FIAWLVRGRQEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8318,2677 г/моль

Моноизотопная масса: 8313,3588 г/моль

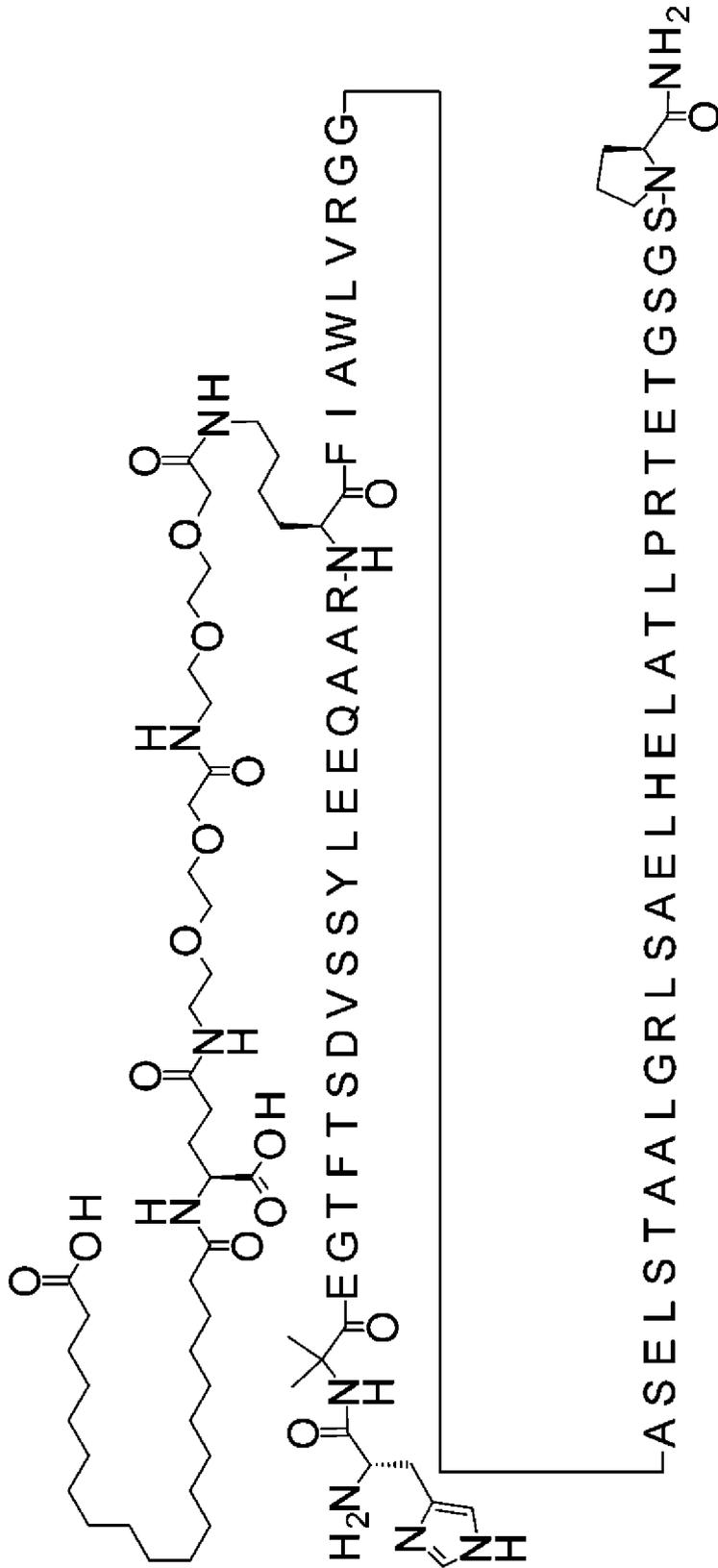
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1664,5 (наиболее избыточный)

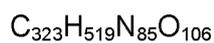
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRQEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 228.

Соединение 0580

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(19-карбоксихеptaдеcanoиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-FIAWLVRGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7289,0829 г/моль

Моноизотопная масса: 7284,7834 г/моль

LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1458,76 (наиболее избыточный)

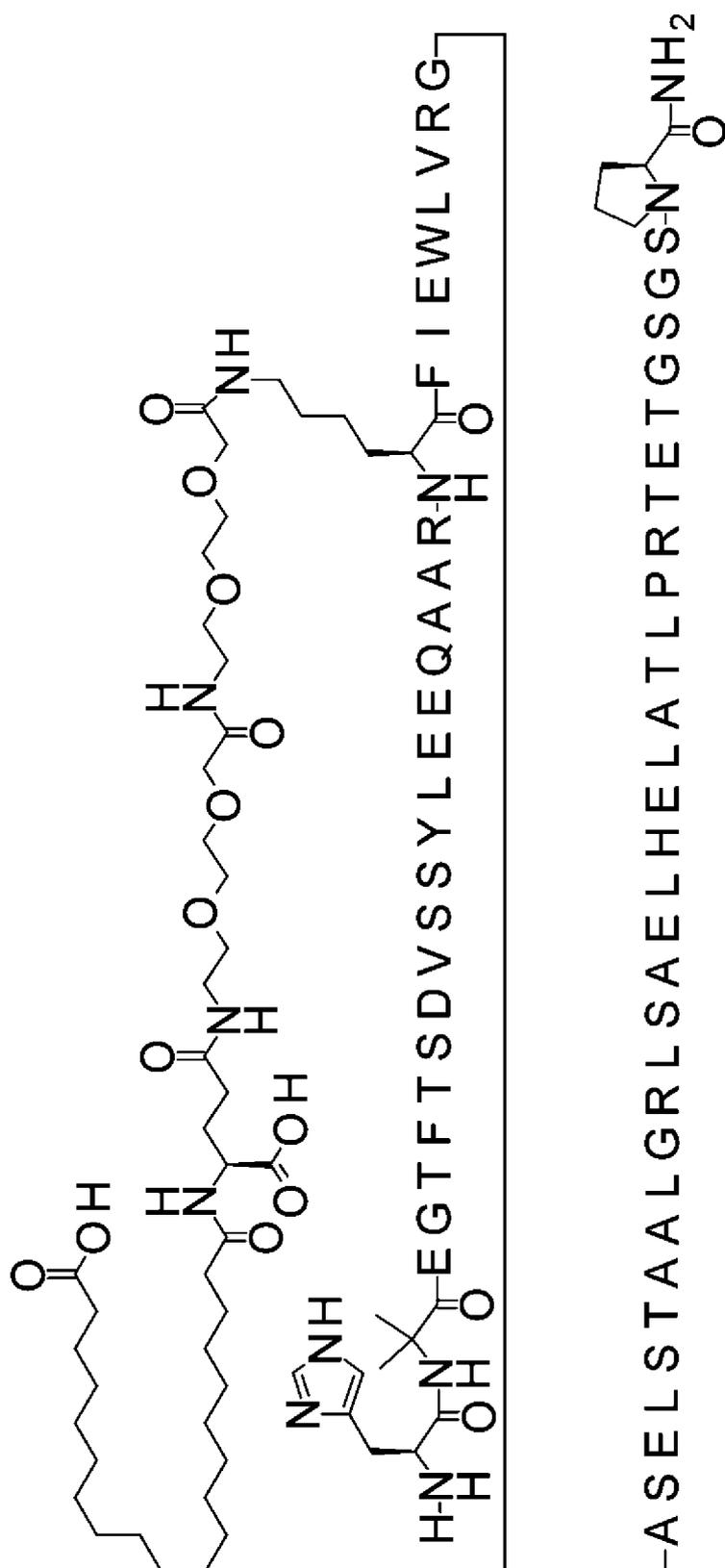
5 Аминокислотная последовательность H-Aib-

EGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSG

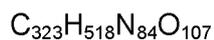
SP имеет SEQ ID NO: 229.

Соединение 0581

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(19-  
 карбоксинонадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил])-FIEWLVRGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 7290,0676 г/моль

Моноизотопная масса: 7285,7674 г/моль

5 LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1458,96 (наиболее избыточный)

Аминокислотная последовательность

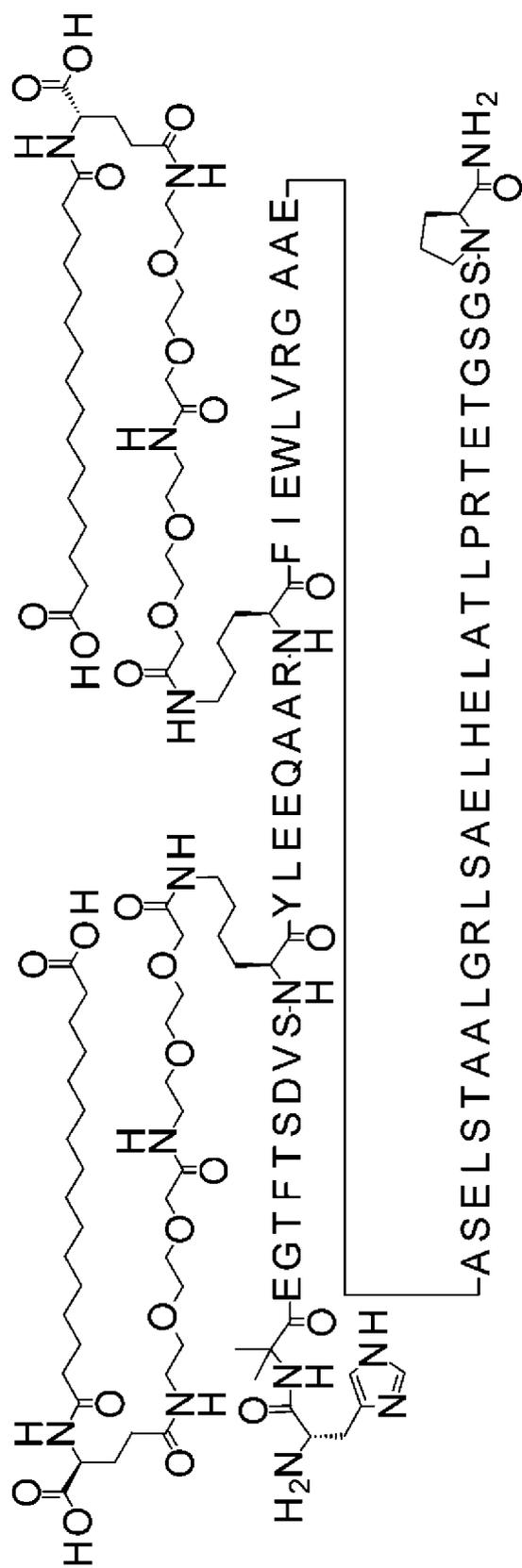
HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGS

GSP имеет SEQ ID NO: 230.

Соединение 0629

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(15-  
карбоксопентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси  
]этокси]ацетил)]-FIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

15



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8234,1446 г/моль

Моноизотопная масса: 8229,2788 г/моль

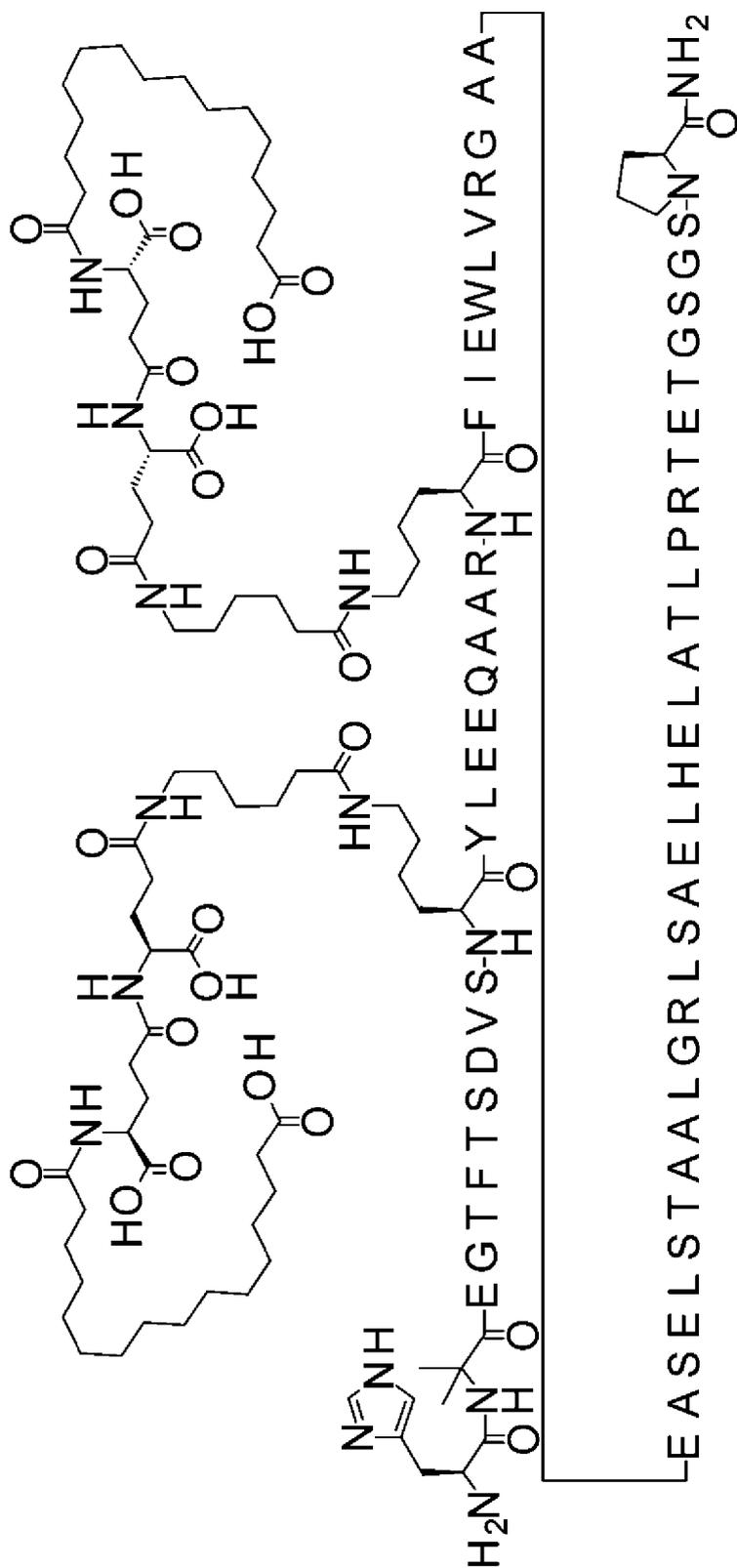
LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1647,55 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVARGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 231.

Соединение 0630

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K(6-[[[4S)-4-карбокситетрагидро-2H-пиримидин-2-ил]амино]бутаноил]амино]гексаноил)-  
YLEEQAAR-K(6-[[[4S)-4-карбокситетрагидро-2H-пиримидин-2-ил]амино]бутаноил]амино]гексаноил)-  
FIEWLVARGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{364}H_{583}N_{91}O_{119}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8138,0621 г/моль

Моноизотопная масса: 8133,2365 г/моль

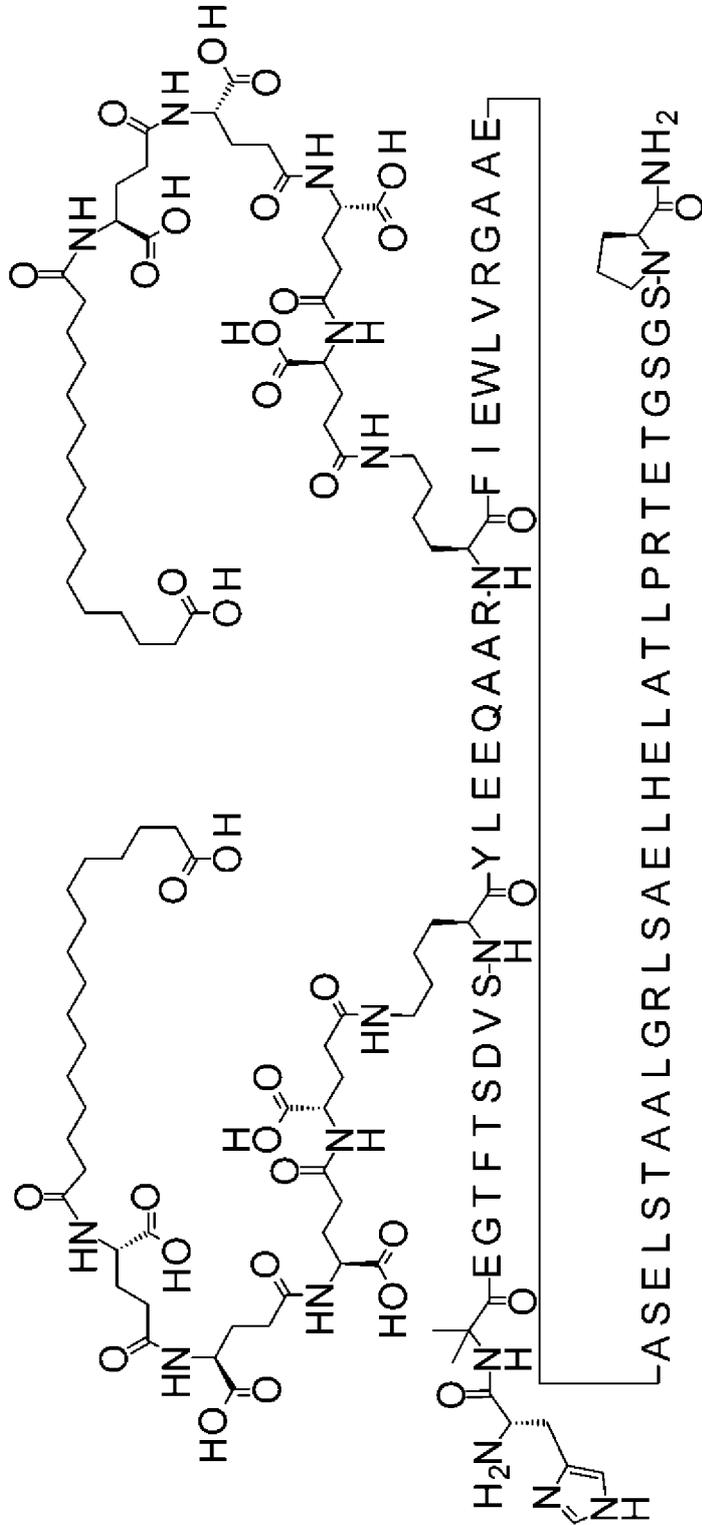
LCMS01: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1628,55 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

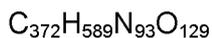
HXEGTFTSDVSKYLEEQARKFIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 231.

Соединение 0631

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([(4S)-4-карбокси-4-([(4S)-4-карбокси-4-([(4S)-4-  
карбокси-4-([(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]б  
утаноил])-YLEEQAR-K([(4S)-4-карбокси-4-([(4S)-4-карбокси-4-([(4S)-4-карбокси-4-  
15 [(4S)-4-карбокси-4-(15-  
карбокспентадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]б  
утаноил])-FIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8428,2028 г/моль

Моноизотопная масса: 8423,2388 г/моль

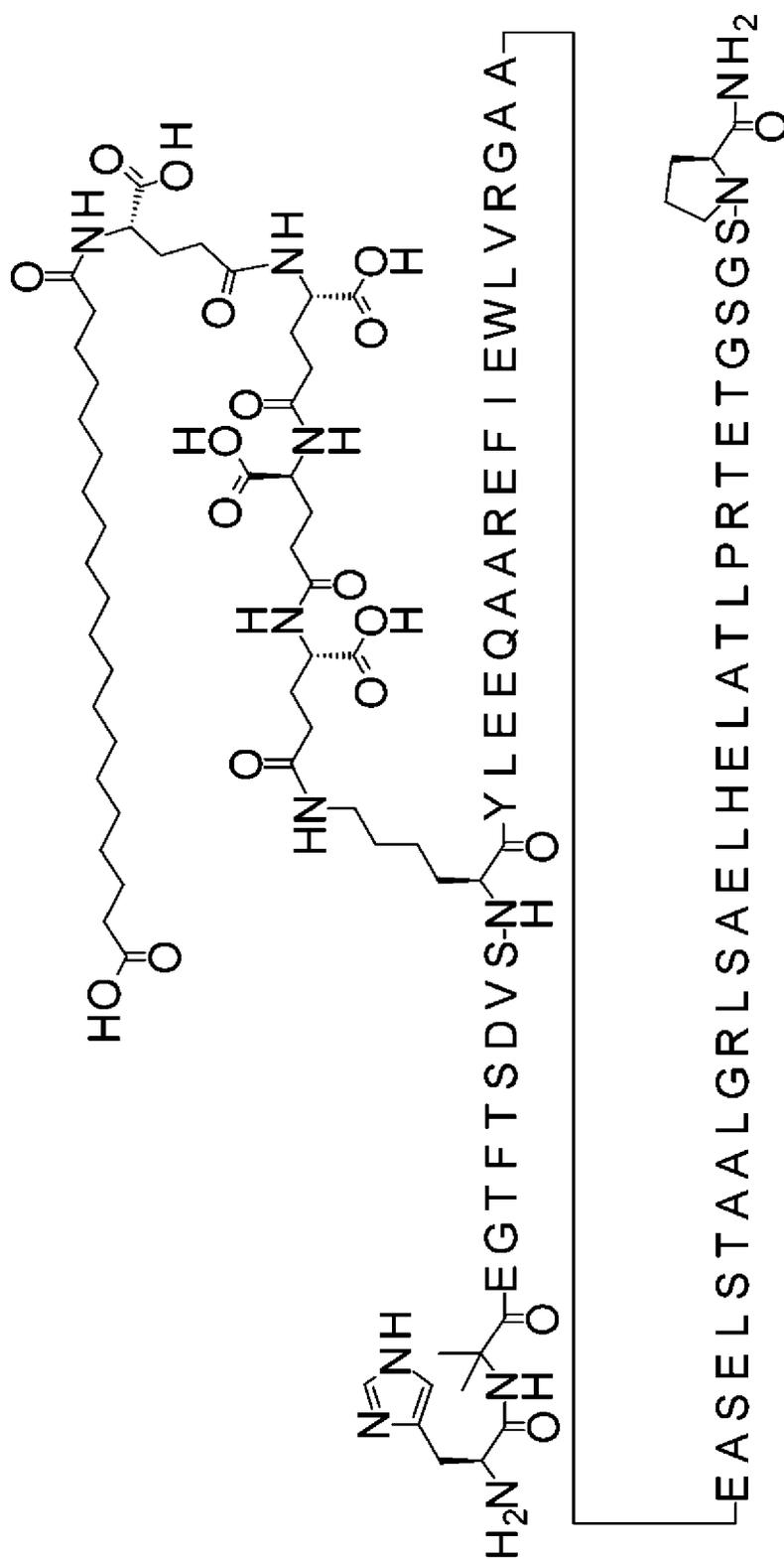
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1686,7 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 231.

Соединение 0632

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([(4S)-4-карбокси-4-([(4S)-4-карбокси-4-([(4S)-4-  
карбокси-4-([(4S)-4-карбокси-4-(19-  
карбокситанаоил)амино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бу  
таноил))-YLEEQAAREFIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-  
амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7700,4031 г/моль

Моноизотопная масса: 7695,8748 г/моль

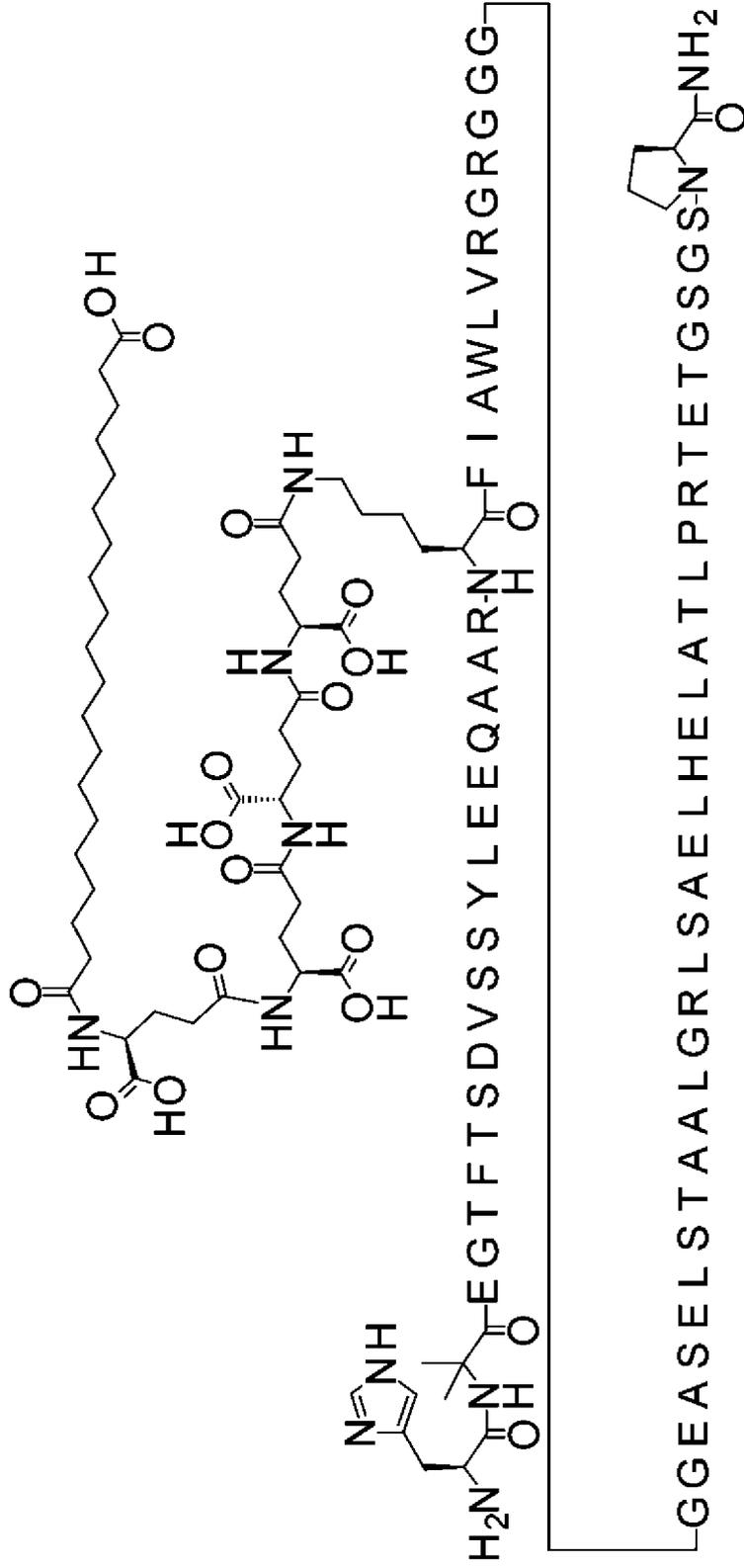
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1541,1 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTET  
GSGSP имеет SEQ ID NO: 232.

Соединение 0633

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([[4S)-4-карбоксо-4-[[[4S)-4-карбоксо-4-  
[[[4S)-4-карбоксо-4-[[[4S)-4-карбоксо-4-(19-  
карбоксононадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]бу  
таноил))-FAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{345}H_{549}N_{95}O_{117}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7899,6169 г/моль

Моноизотопная масса: 7894,9930 г/моль

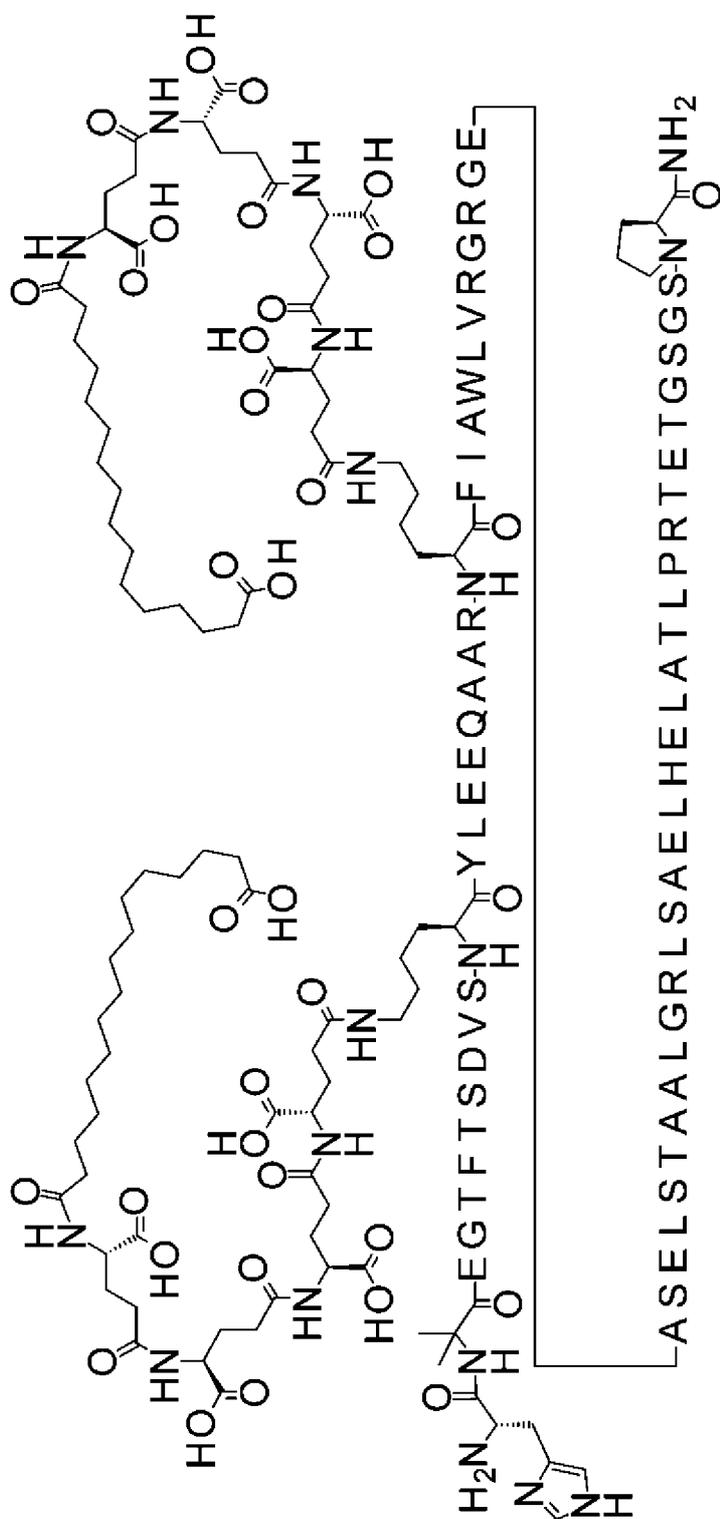
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1580,9 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

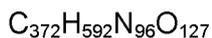
HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 224.

Соединение 0634

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([(4S)-4-карбокси-4-([(4S)-4-карбокси-4-([(4S)-4-  
 карбокси-4-([(4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]б  
 утаноил])-YLEEQAAR-K([(4S)-4-карбокси-4-([(4S)-4-карбокси-4-([(4S)-4-карбокси-4-  
 15 [(4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]б  
 утаноил])-FIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8441,2479 г/моль

Моноизотопная масса: 8436,2817 г/моль

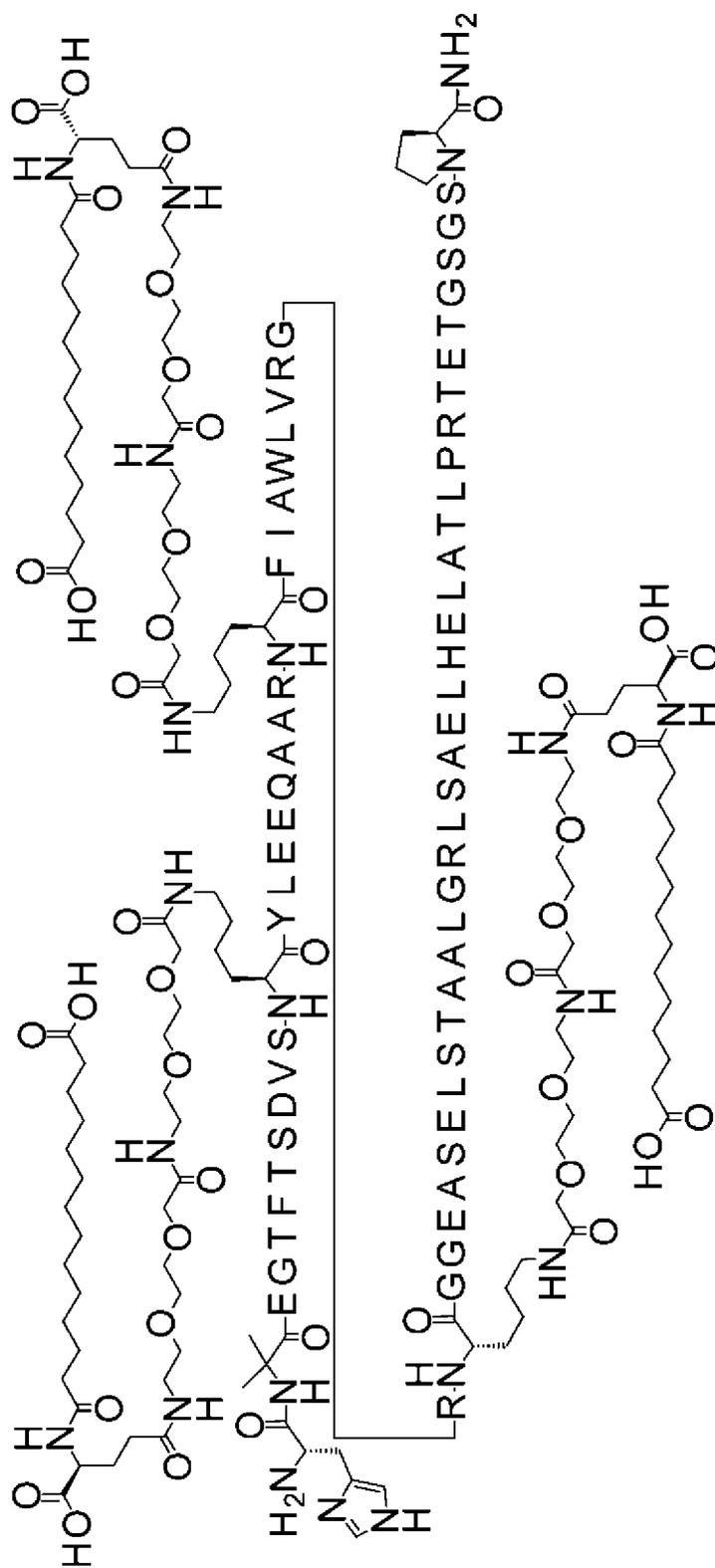
LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1689,1 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 233.

Соединение 0635

10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(13-  
 карбокситридеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]э  
 токси]ацетил])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4R)-4-карбокси-4-(13-  
 карбокситридеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]э  
 токси]ацетил])-FIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(13-  
 карбокситридеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]э  
 15 токси]ацетил])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 9036,0725 г/моль

Моноизотопная масса: 9030,7384 г/моль

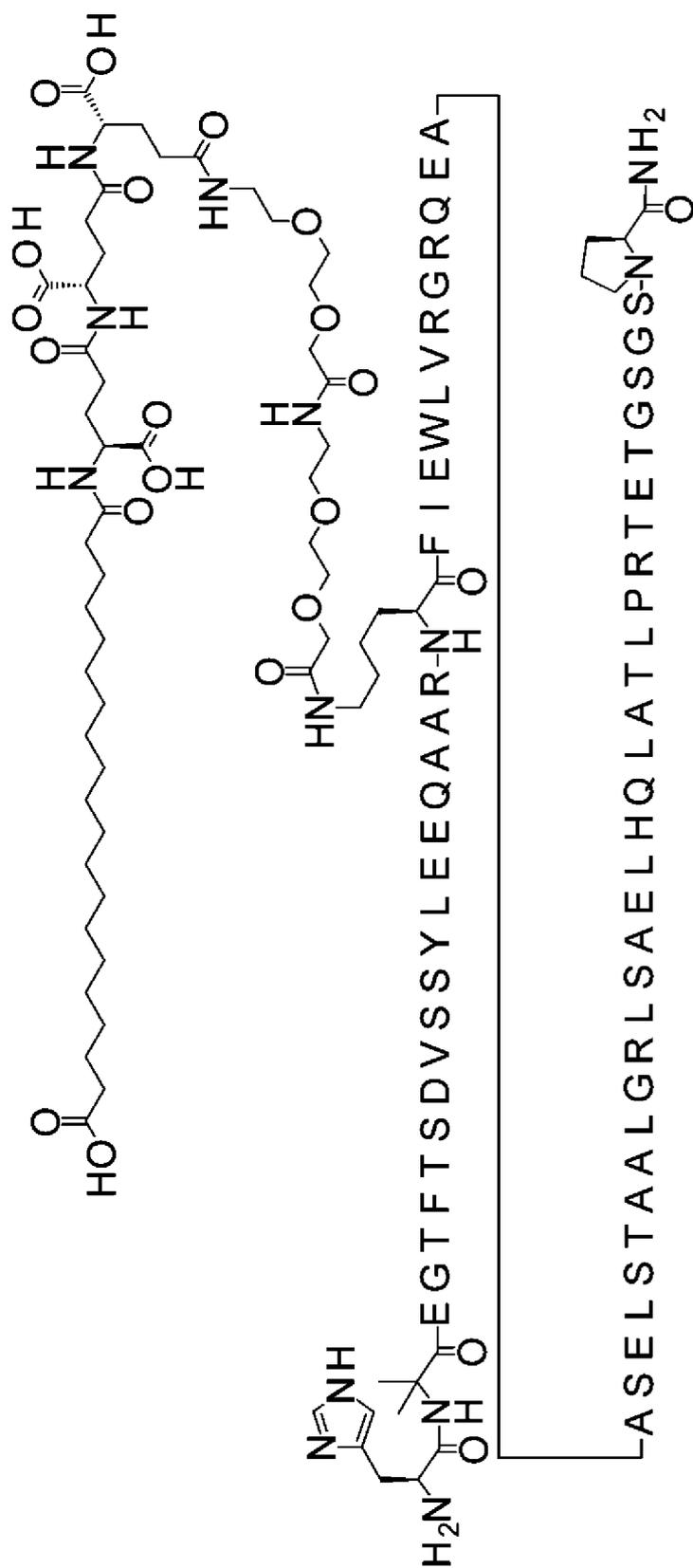
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1807,05 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPR  
TETGSGSP имеет SEQ ID NO: 234.

Соединение 0636

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-карбоксо-4-[[4S)-  
4-карбоксо-4-[[4S)-4-карбоксо-4-(19-  
карбоксононадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]эт  
окси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
FIEWLVRGRQEASELSTAALGRLSAELHQLATLPR TETGSGSP-амид



$C_{352}H_{565}N_{95}O_{119}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8031,8176 г/моль

Моноизотопная масса: 8027,1080 г/моль

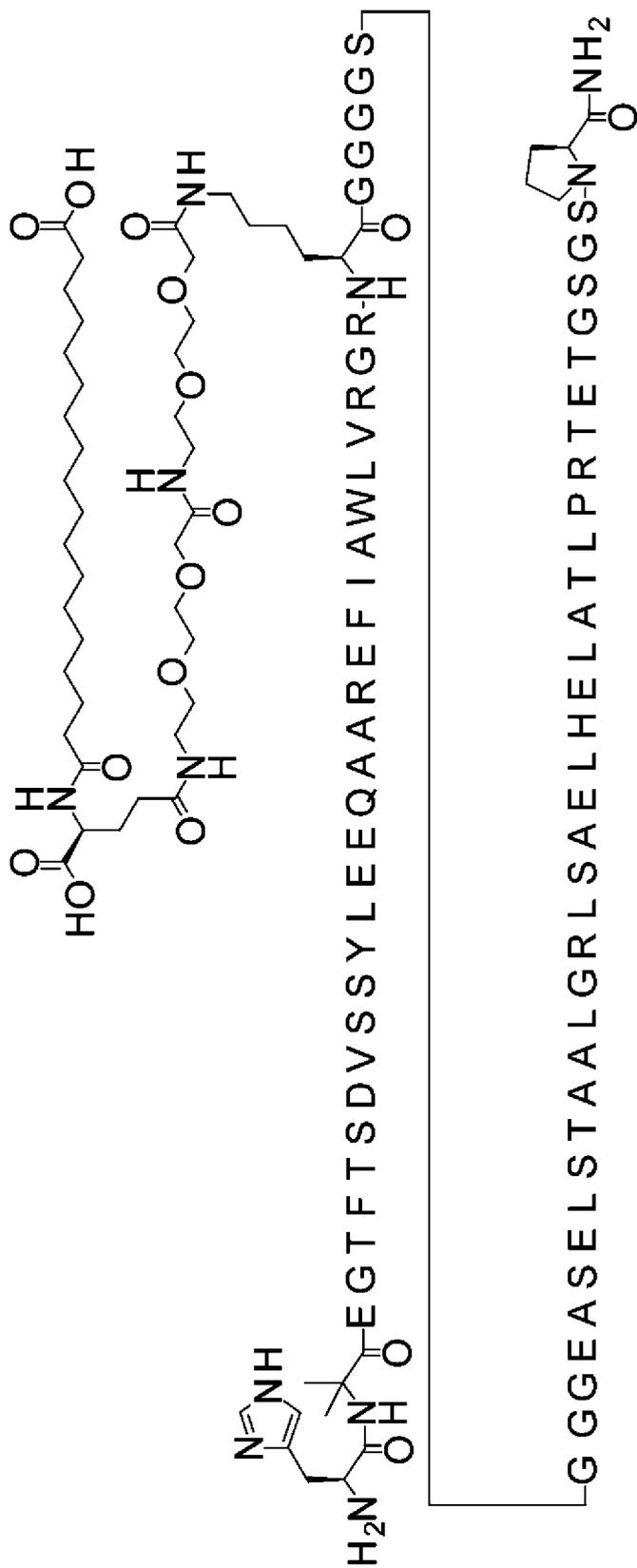
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1606,3 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRQEAASELSTAALGRLSAELHQLATLPRT  
ETGSGSP имеет SEQ ID NO: 235.

Соединение 0637

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
карбокси-4-(17-  
карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GGGGSGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8104,8286 г/моль

Моноизотопная масса: 8100,0992 г/моль

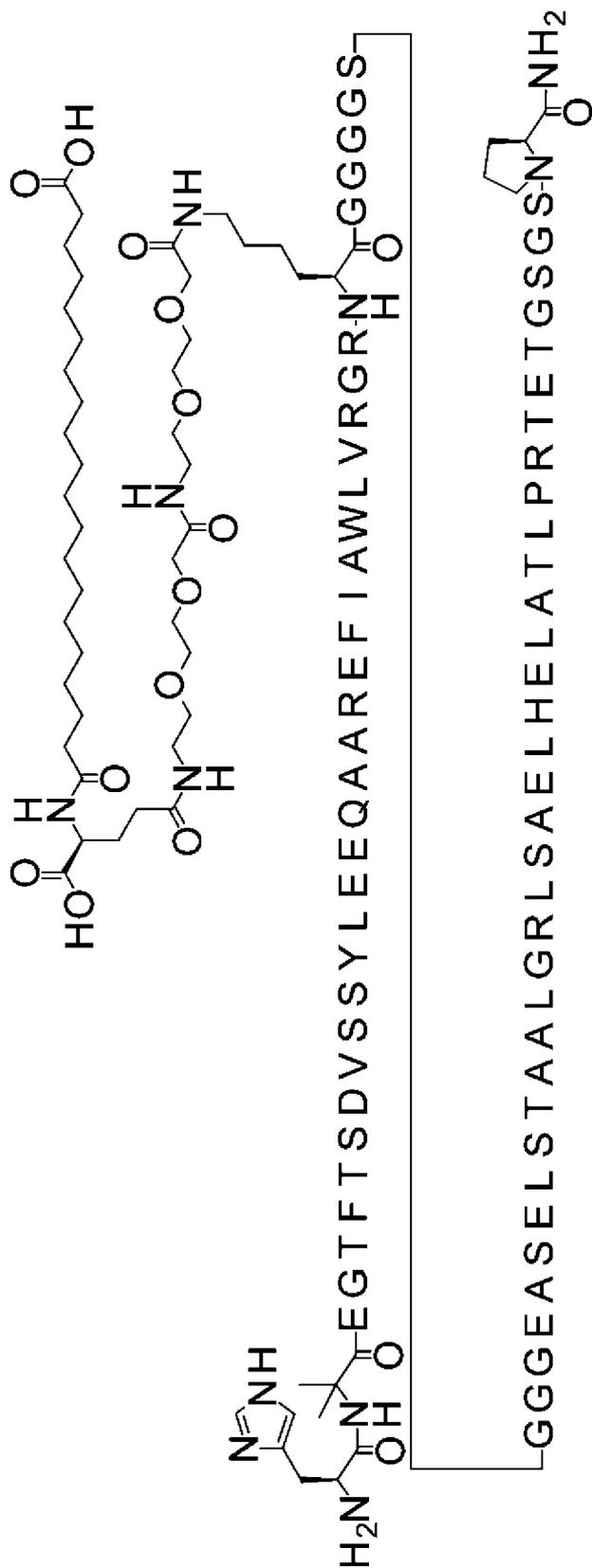
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1621,8 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGSGGGEASELSTAALGRLSAELH  
ELATLPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 236.

Соединение 0638

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
карбокси-4-(19-  
карбоксихидрокси)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-GGGGSGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



$C_{354}H_{568}N_{98}O_{121}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 8132,8817 г/моль

Моноизотопная масса: 8128,1305 г/моль

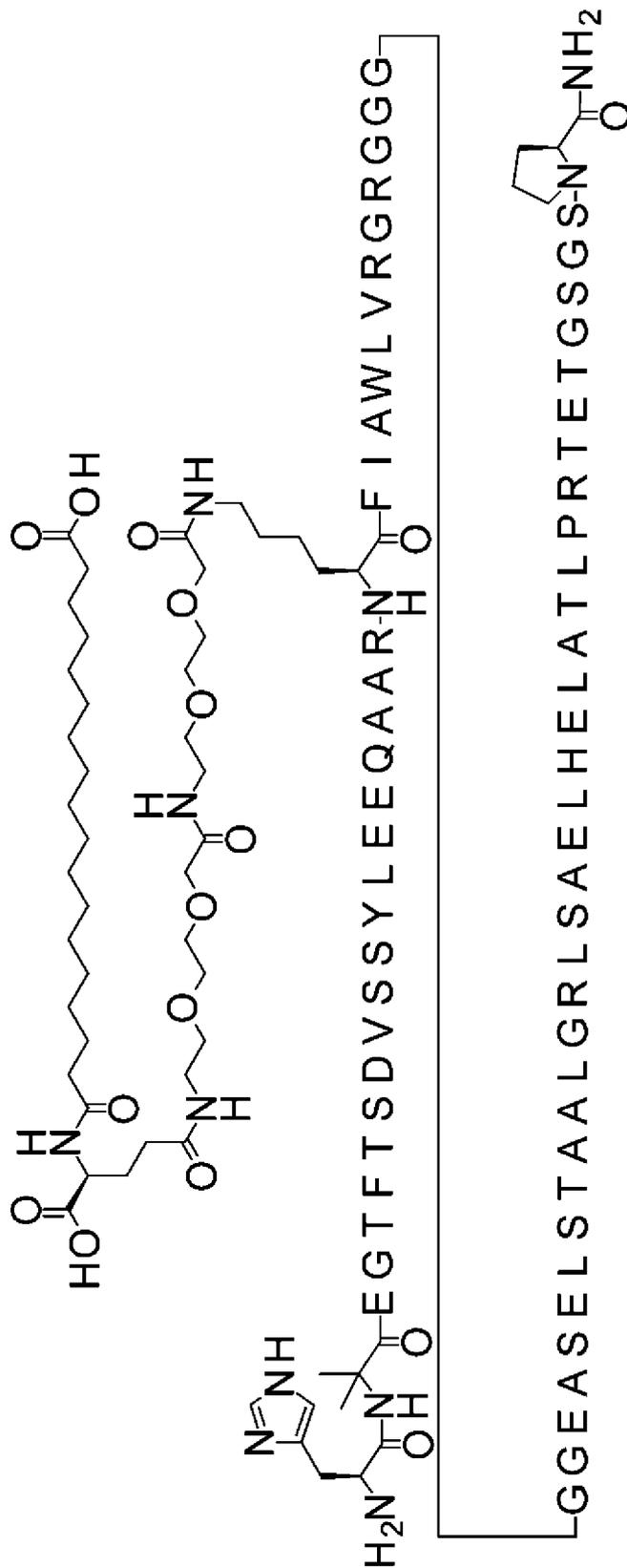
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1627,5 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGSGGGEASELSTAALGRLSAELH  
ELATLPRRETETGSGSP имеет SEQ ID NO: 236.

Соединение 0639

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(17-  
карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
этокси]ацетил))-  
FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRETETGSGSP-амид



$C_{340}H_{546}N_{94}O_{114}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7774,5346 г/моль

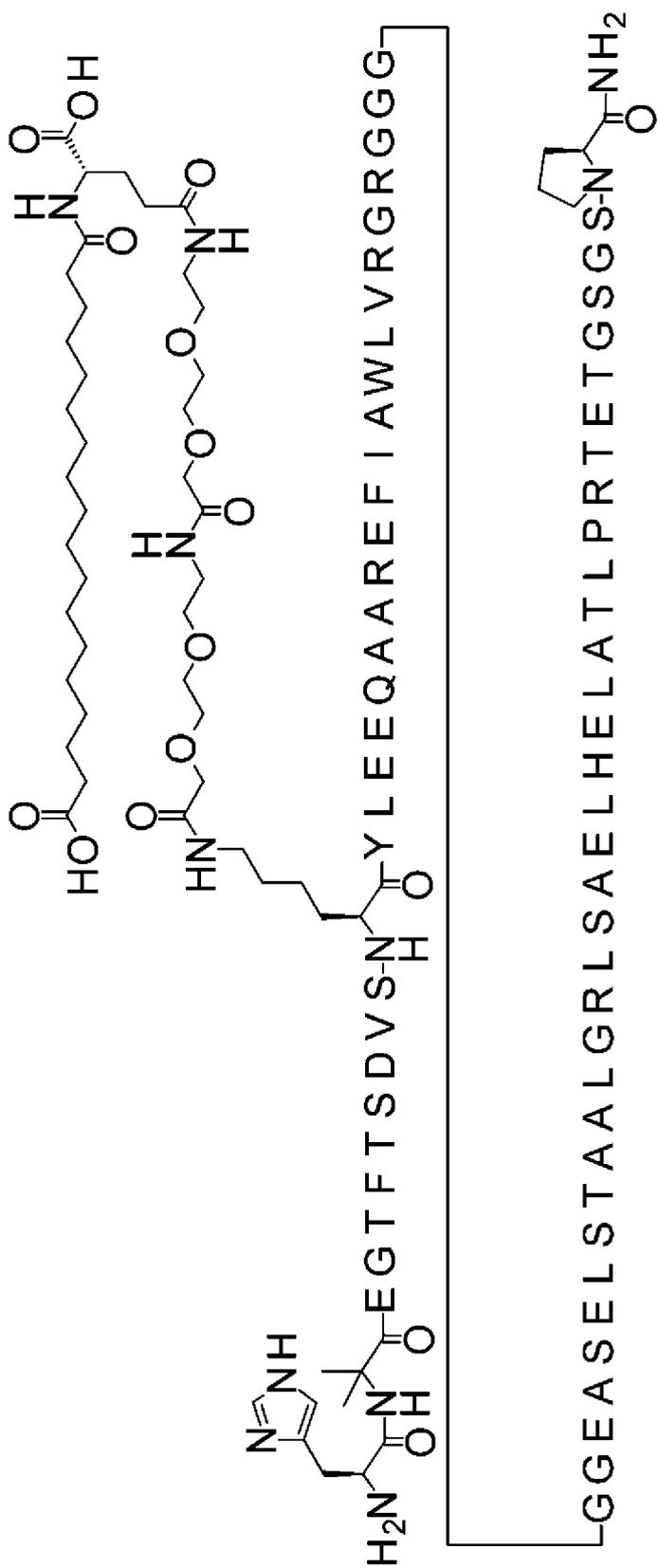
Моноизотопная масса: 7769,9817 г/моль

LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1556,0 (наиболее избыточный)

- 5 Аминокислотная последовательность  
 HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 224.

Соединение 0640

- 10 H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил))-  
 YLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-  
 амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7816,5713 г/моль

Моноизотопная масса: 7811,9922 г/моль

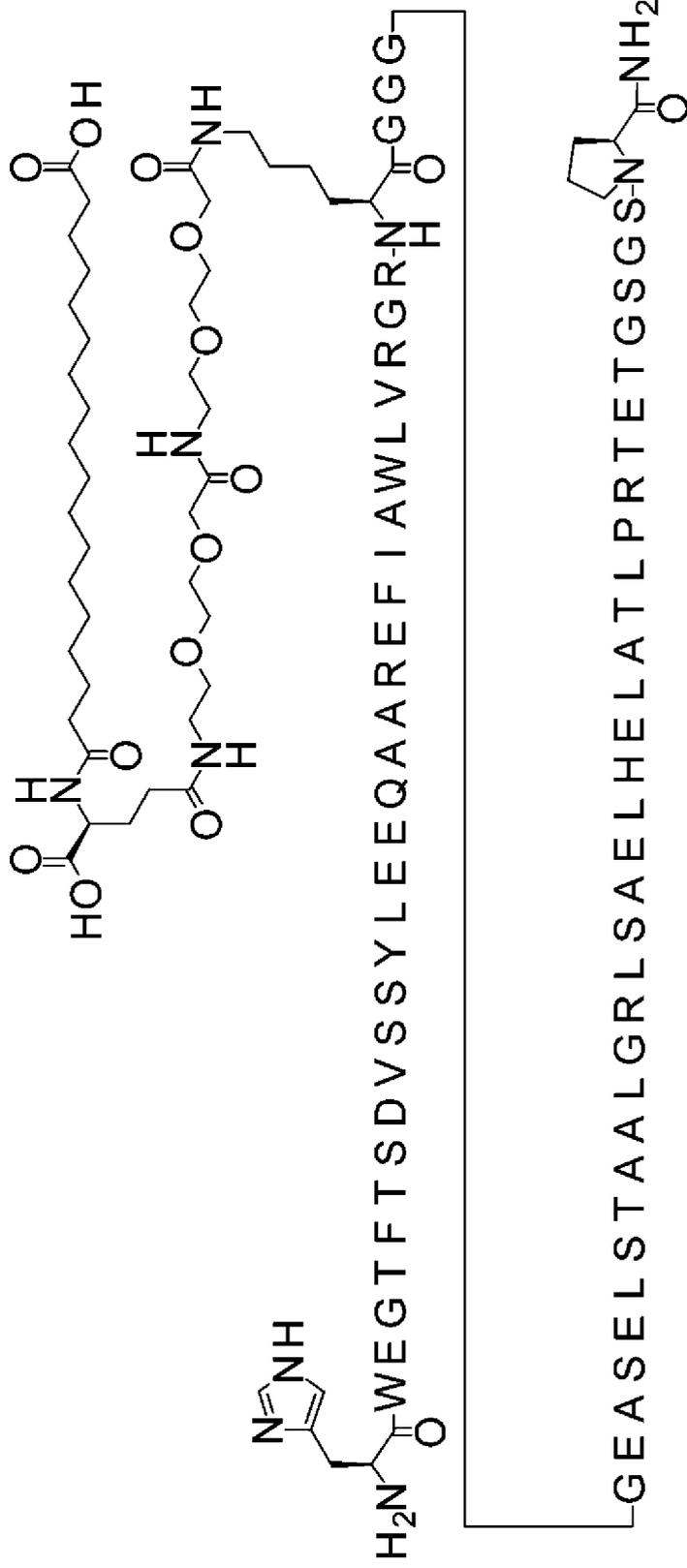
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1564,3 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 221.

Соединение 0648

10 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-  
 карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил))-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7947,7027 г/моль

Моноизотопная масса: 7943,0293 г/моль

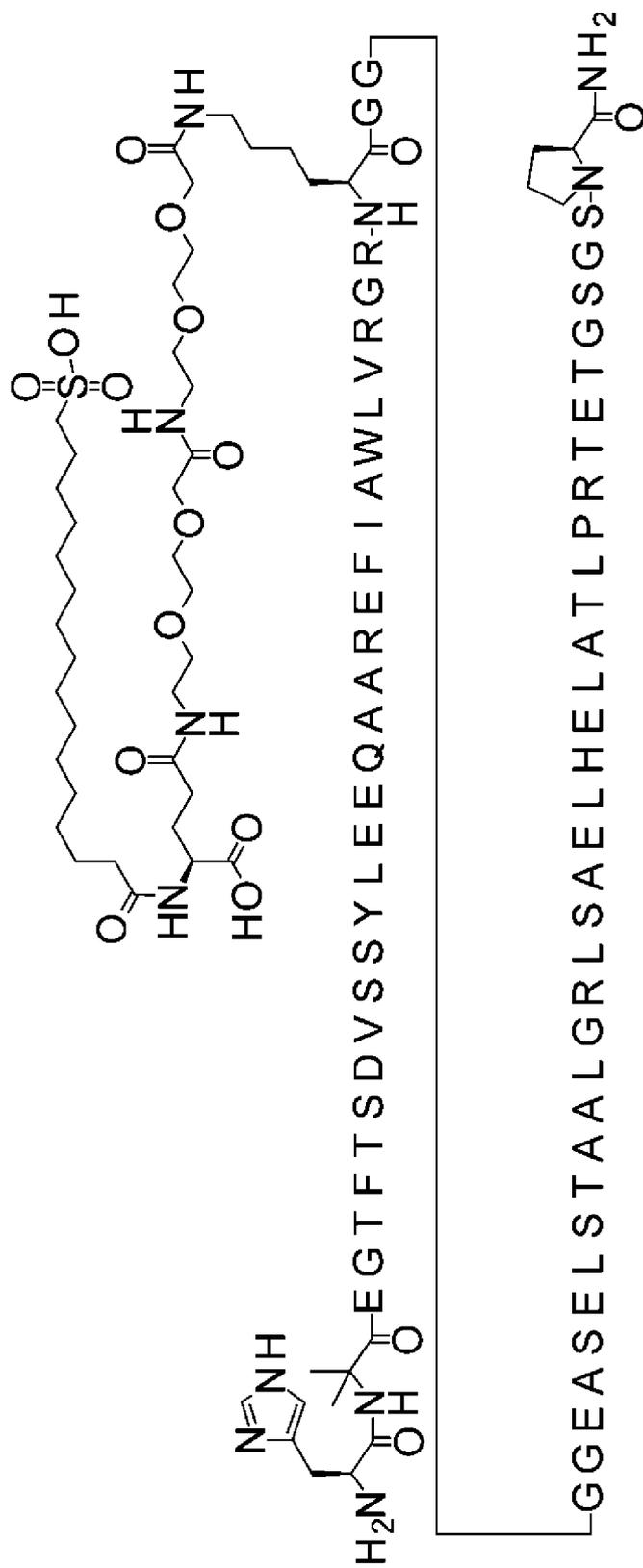
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1590,5 (наиболее избыточный)

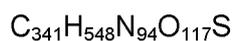
5 Аминокислотная последовательность

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELAT  
LPRTETGSGSP имеет SEQ ID NO: 185.

Соединение 0654

10 Н-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
карбокси-4-(16-  
сульфогексадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]э  
токси]ацетил))-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7868,6244 г/моль

Моноизотопная масса: 7863,9541 г/моль

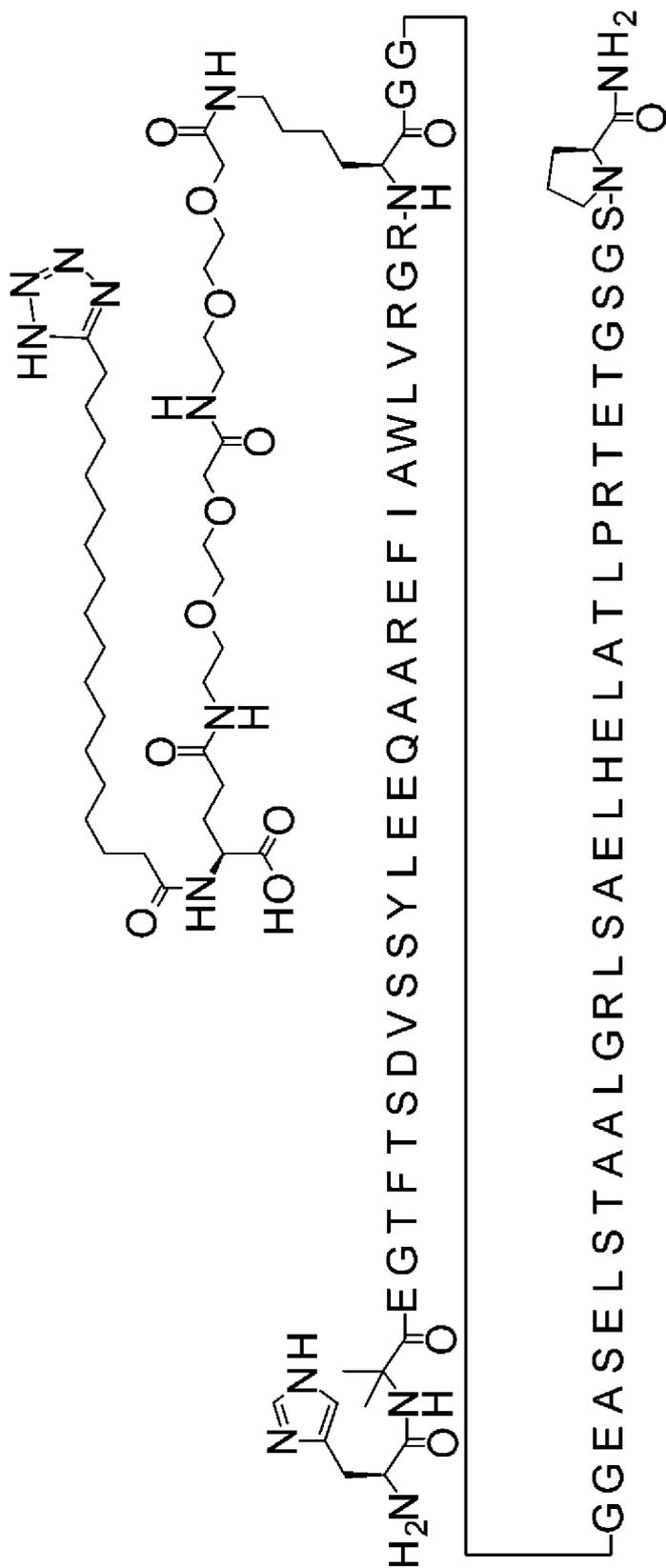
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1573,79 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Соединение 0655

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-  
 карбокси-4-[17-(1H-тетразол-5-  
 ил)гептадеканоиламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокс  
 и]ацетил])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7870,6253 г/моль

Моноизотопная масса: 7866,0253 г/моль

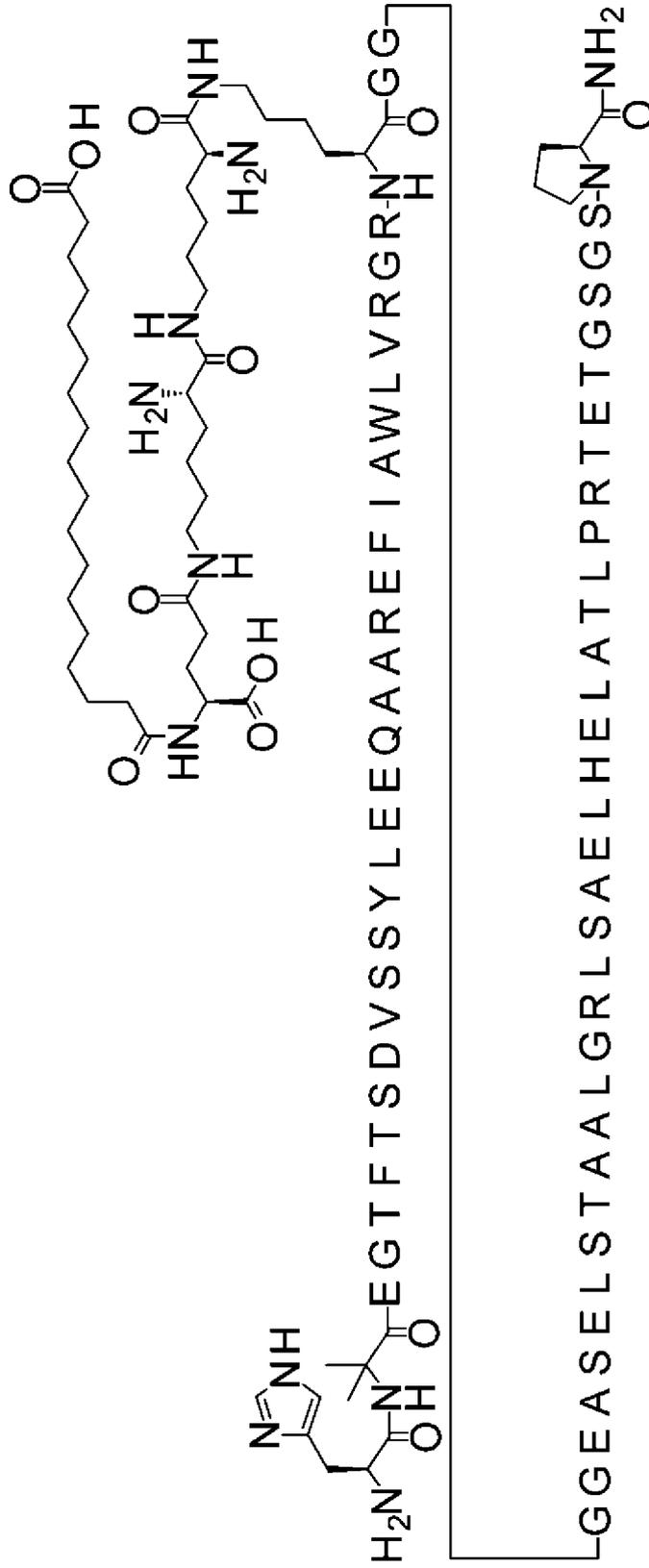
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1574,2 (моноизотоп)

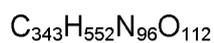
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Соединение 0656

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-амино-6-[(2S)-2-амино-6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]гексаноил]амино]гексаноил)]-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7812,6290 г/моль

Моноизотопная масса: 7808,0449 г/моль

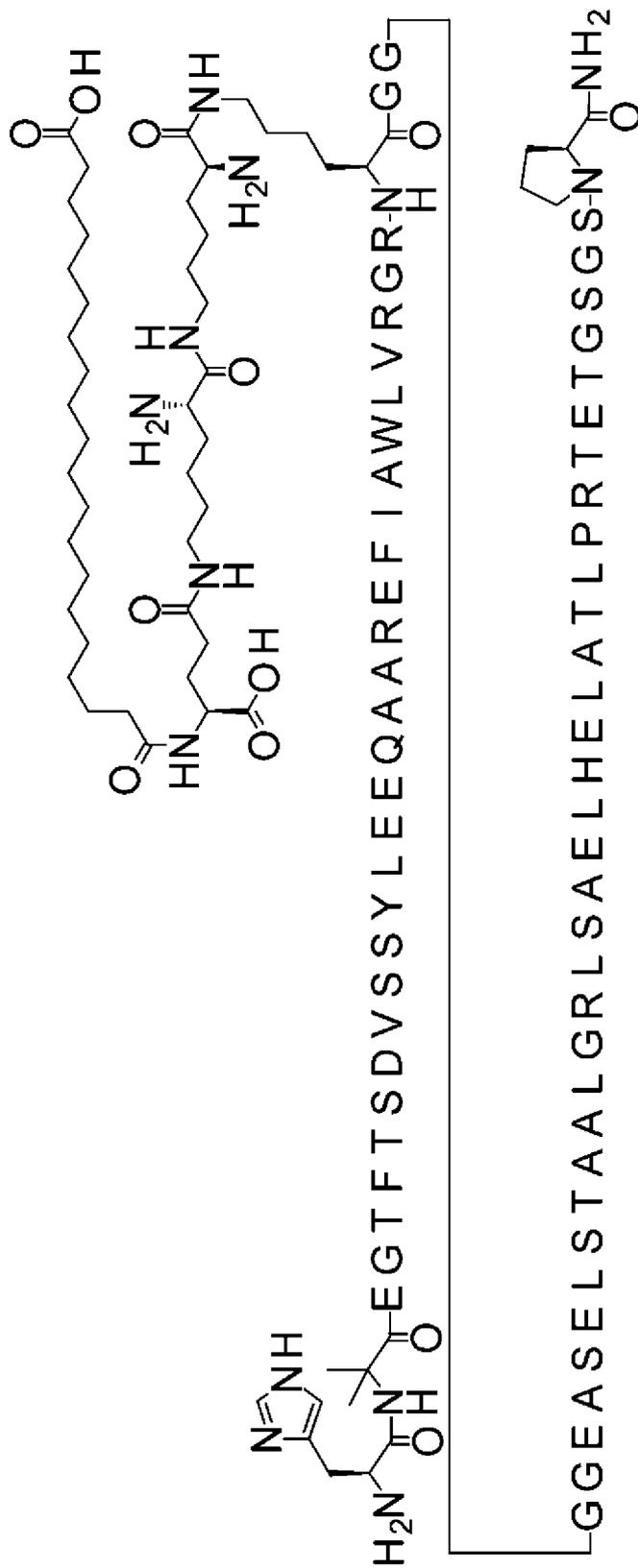
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1562,61 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Соединение 0657

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-амино-6-[(2S)-2-амино-6-[(4S)-4-карбокси-4-(19-карбоксинонадеканоиламино)бутаноил]амино]гексаноил]амино]гексаноил)]-GGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7840,6821 г/моль

Моноизотопная масса: 7836,0762 г/моль

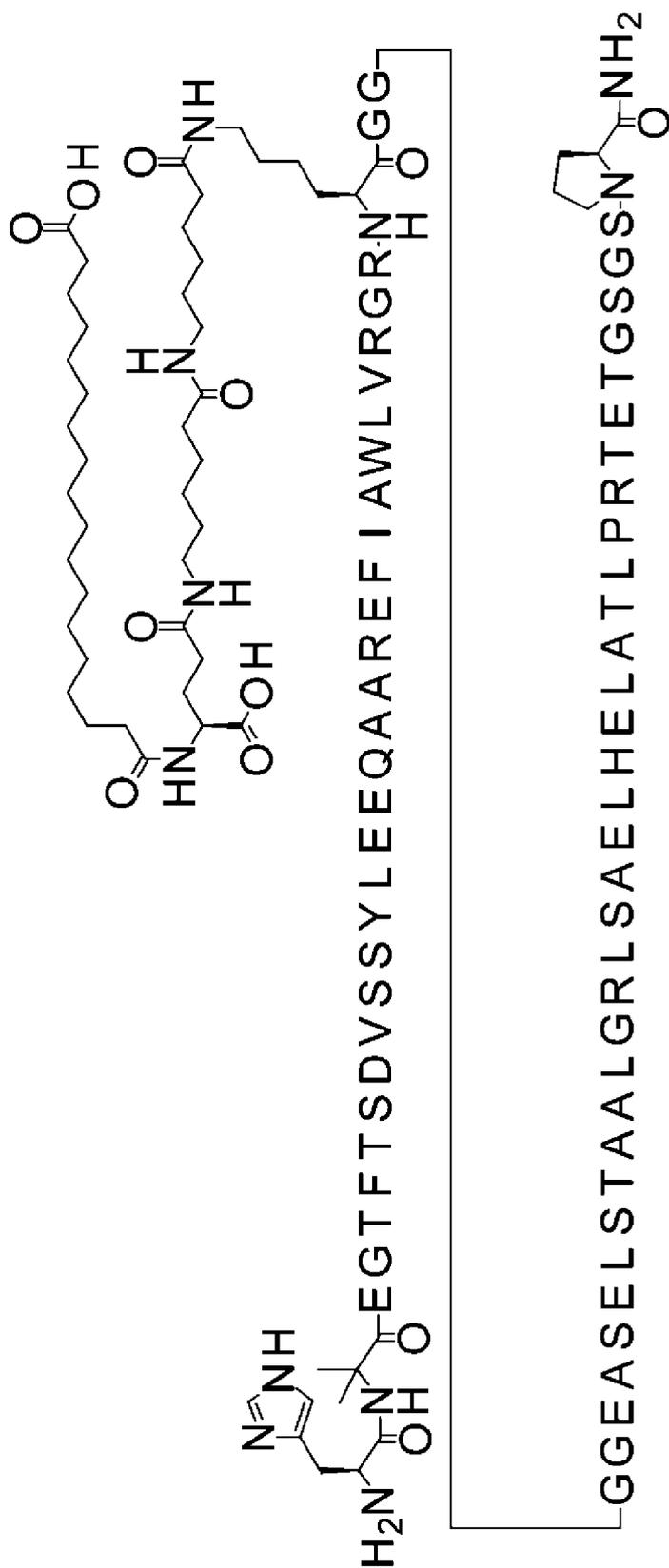
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1568,21 (моноизотоп)

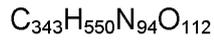
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Соединение 0658

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(6-[6-[[[(4S)-4-карбокси-4-  
 (17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]гексаноиламино]гексаноил)-  
 GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7782,5997 г/моль

Моноизотопная масса: 7778,0231 г/моль

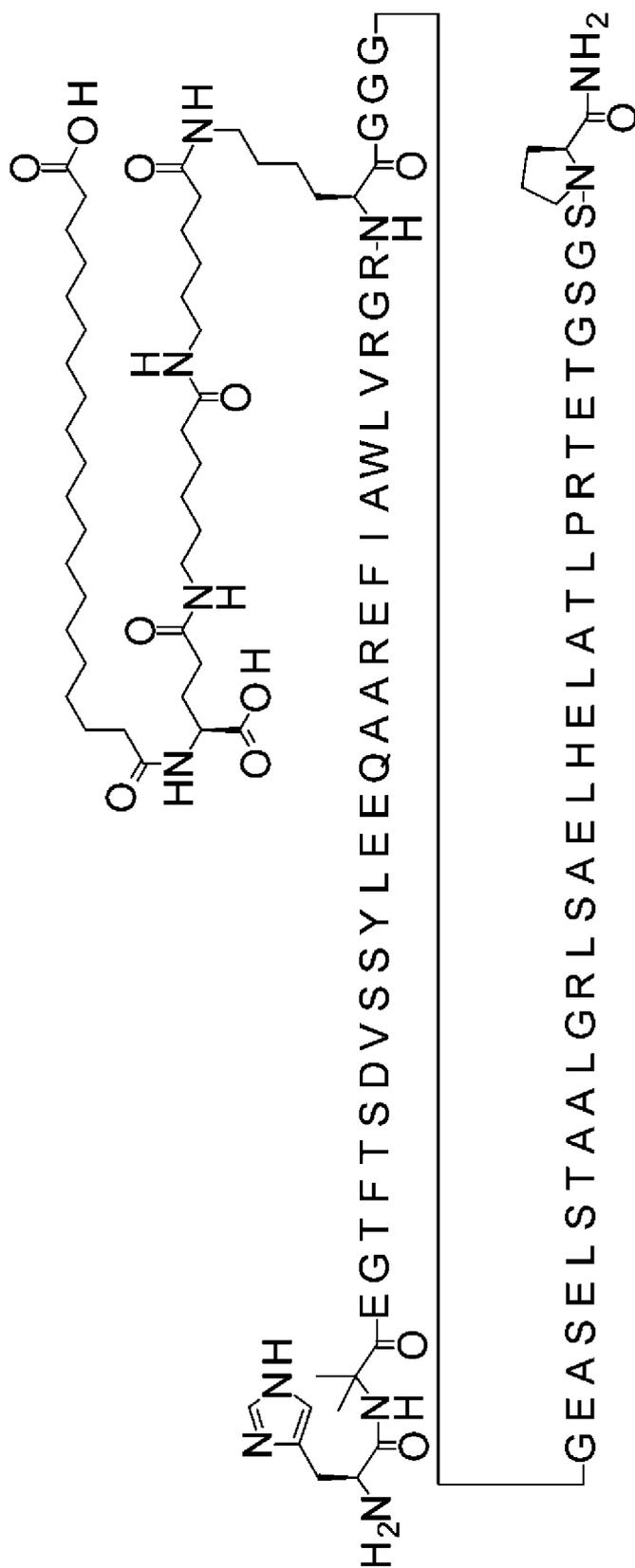
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1556,6 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Соединение 0659

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(6-[6-[[[(4S)-4-карбокси-4-  
 (19-карбоксинонадеканоиламино)бутаноил]амино]гексаноиламино]гексаноил)-  
 GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7810,6529 г/моль

Моноизотопная масса: 7806,0544 г/моль

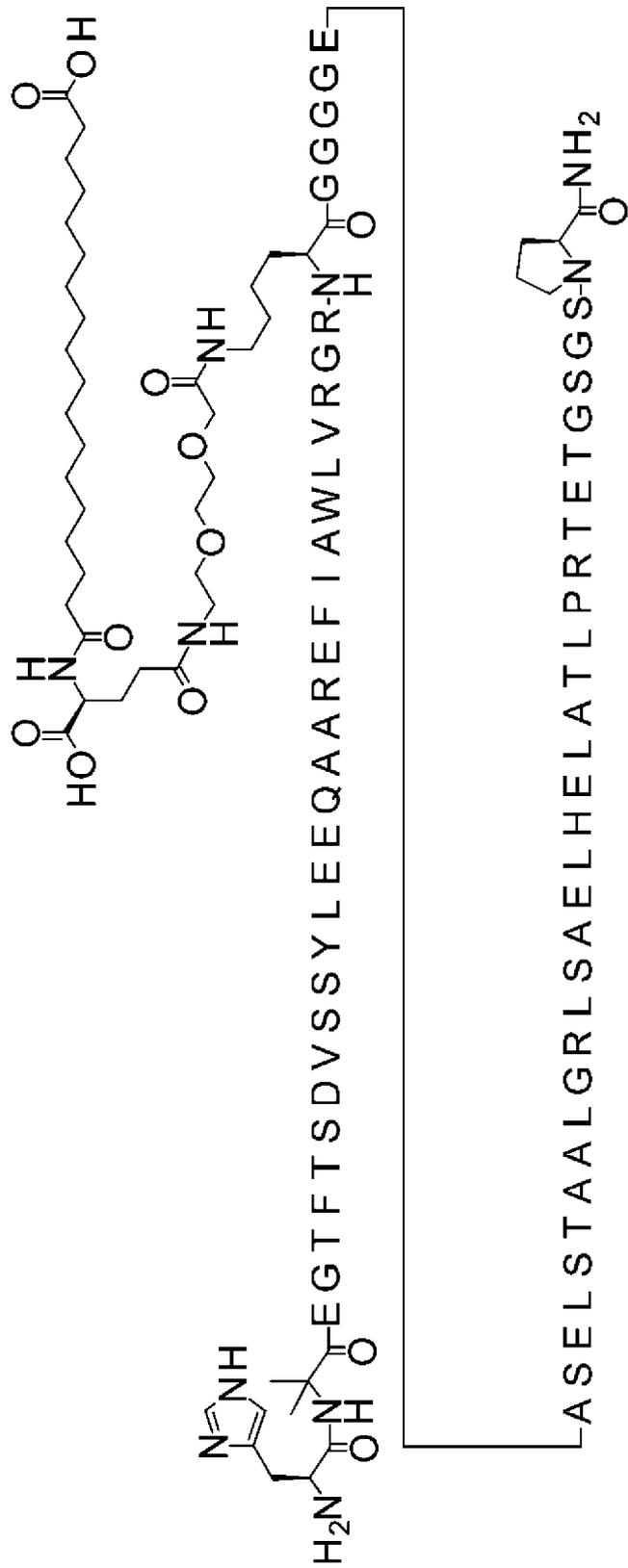
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1562,21 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Соединение 0660

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



$C_{337}H_{539}N_{93}O_{113}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7701,4409 г/моль

Моноизотопная масса: 7696,9289 г/моль

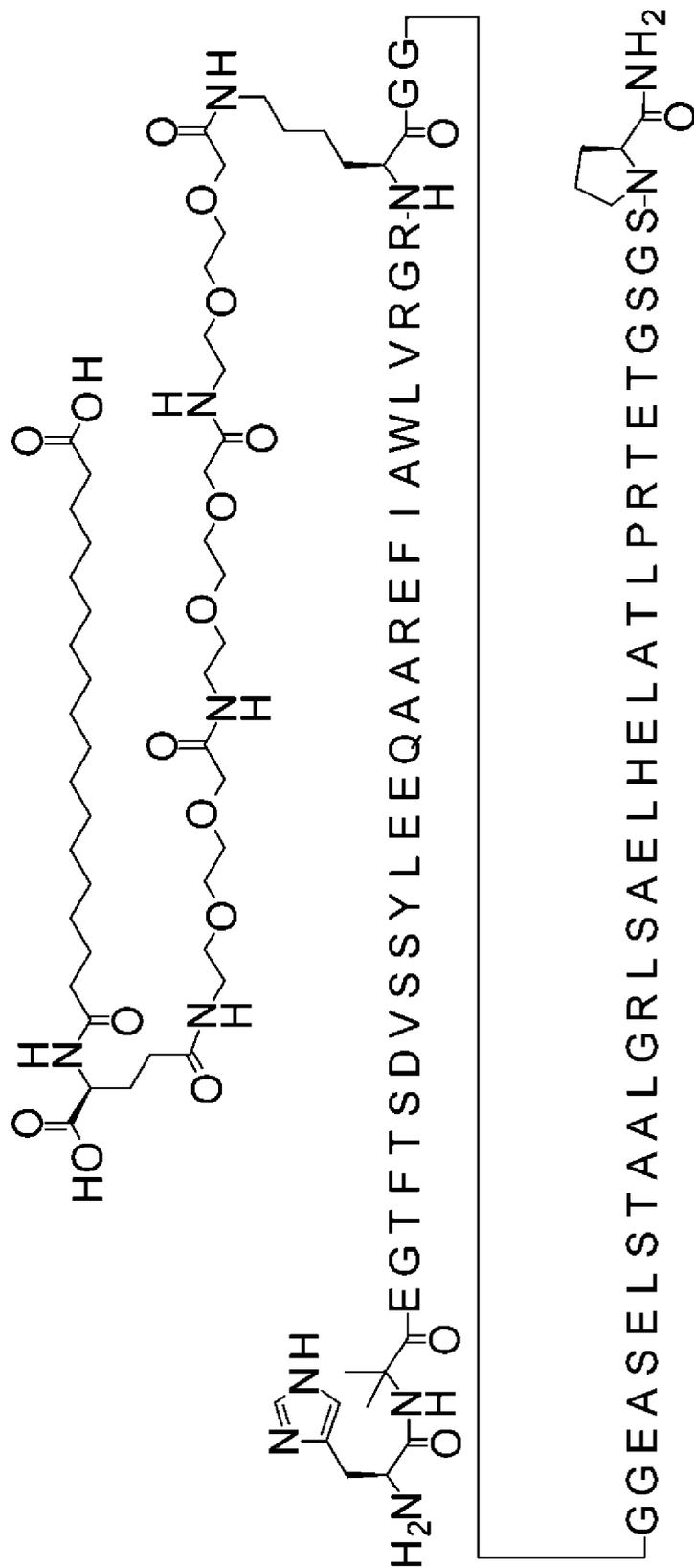
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1540,38 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Соединение 0661

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-  
 [[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
 GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



$C_{349}H_{561}N_{95}O_{119}$

Расчетная молекулярная масса (средняя): 7991,7537 г/моль

Моноизотопная масса: 7987,0767 г/моль

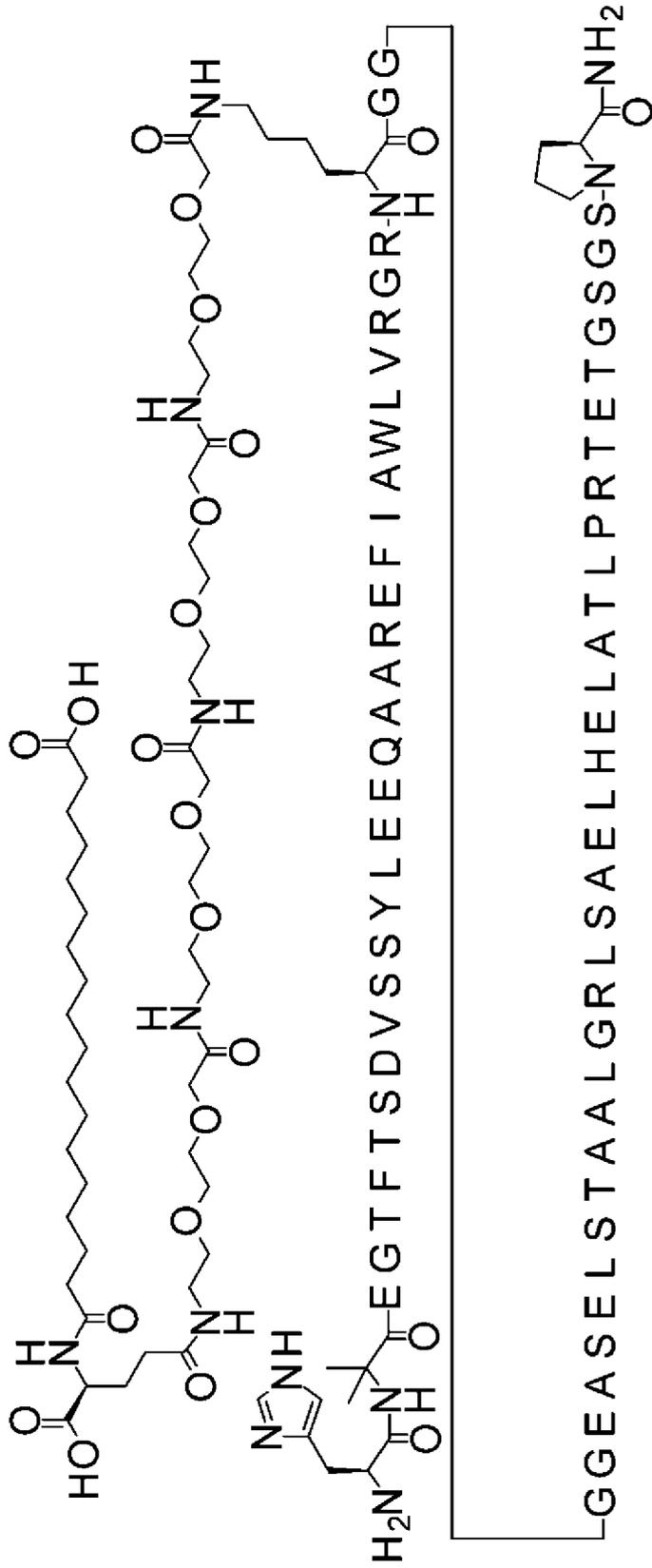
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1598,41 (моноизотоп)

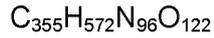
5 Аминокислотная последовательность

HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Соединение 0662

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-  
 [2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-  
 GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8136,9102 г/моль

Моноизотопная масса: 8132,1506 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1627,42 (моноизотоп)

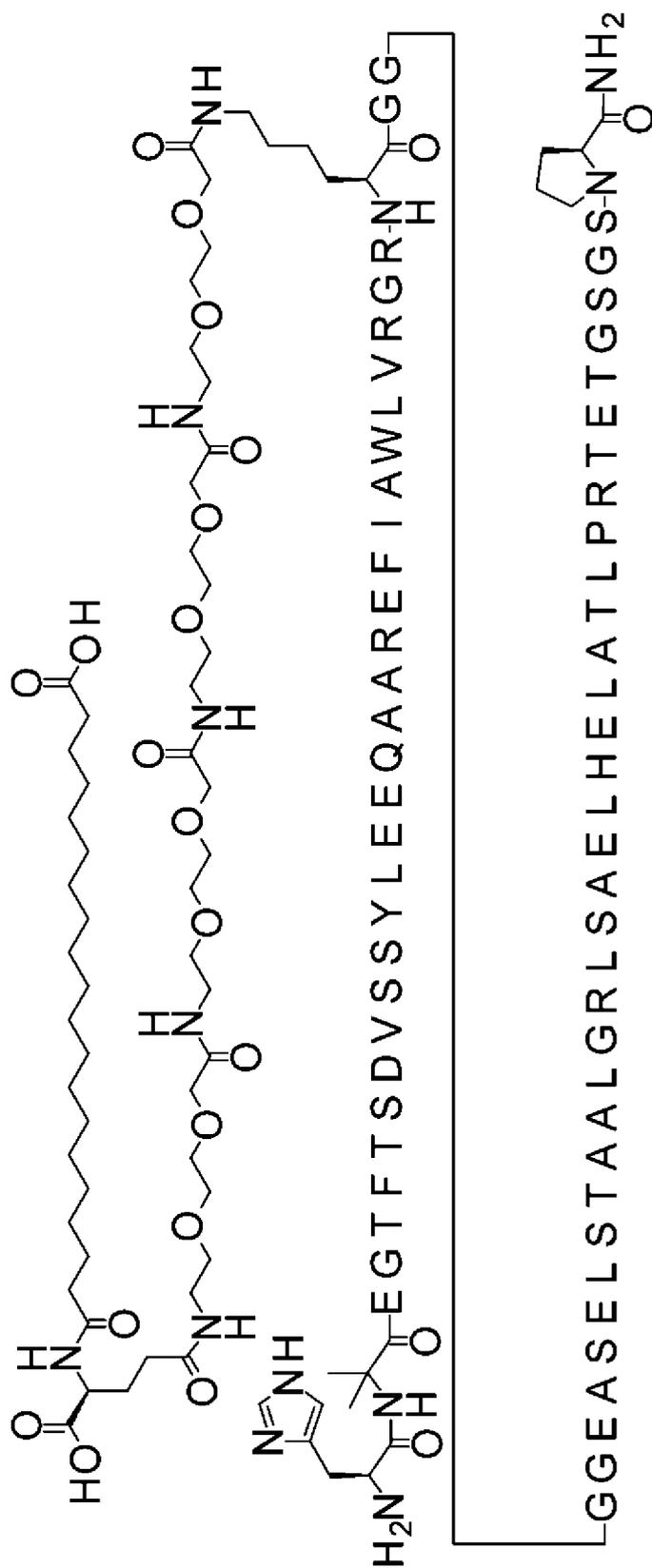
5 Аминокислотная последовательность

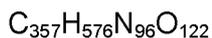
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Соединение 0663

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-  
 [2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(19-  
 карбоксинонадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-  
 GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8164,9633 г/моль

Моноизотопная масса: 8160,1819 г/моль

LCMS34: найденное значение (M + 5H)<sup>5+</sup> 1633,03 (моноизотоп)

5 Аминокислотная последовательность

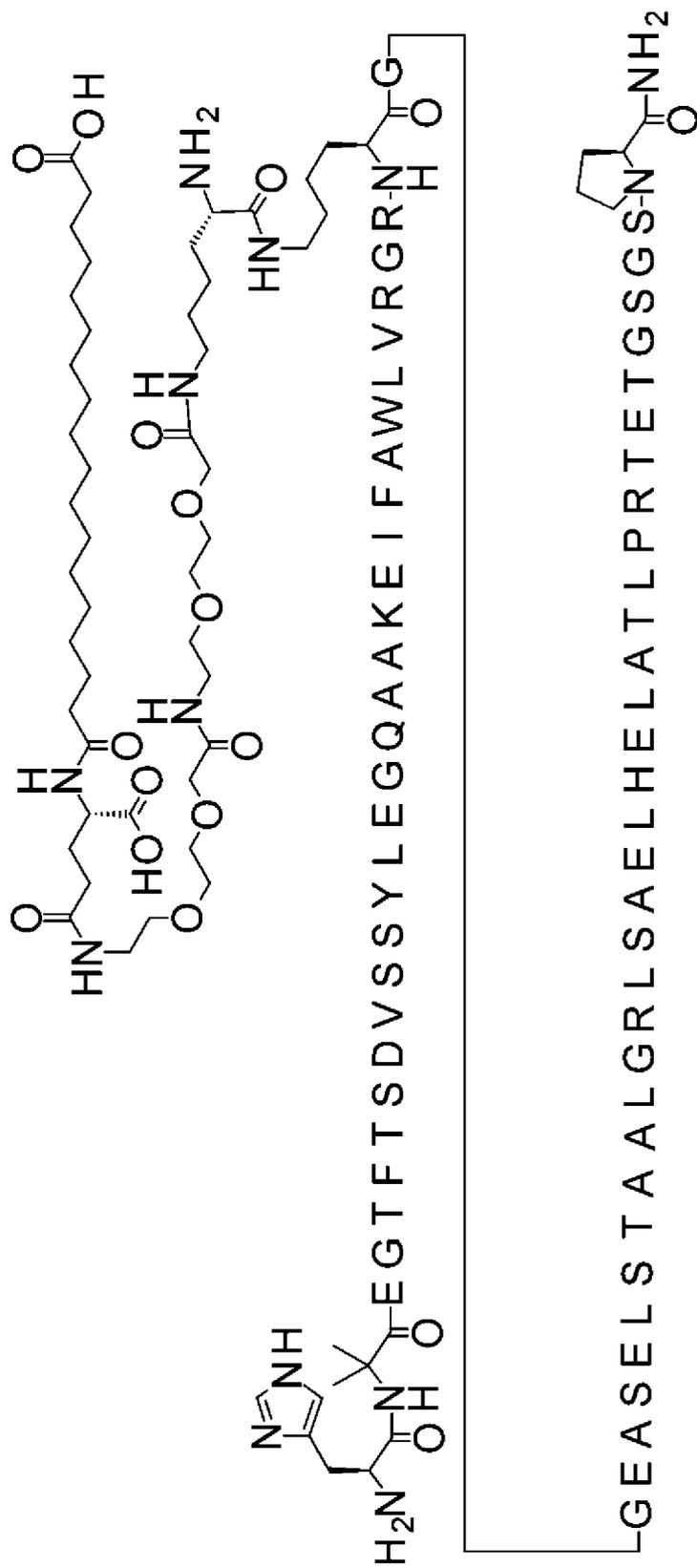
HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL  
 PRTEGSGSP имеет SEQ ID NO: 153.

Пример 1b. Соединения-препараты сравнения

Соединение-препарат сравнения 0164

10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEIFAWLVRGR-K([(2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-  
 [2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-  
 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]  
 этокси]ацетил]амино]гексаноил])-  
 GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид

15





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7760,5909 г/моль

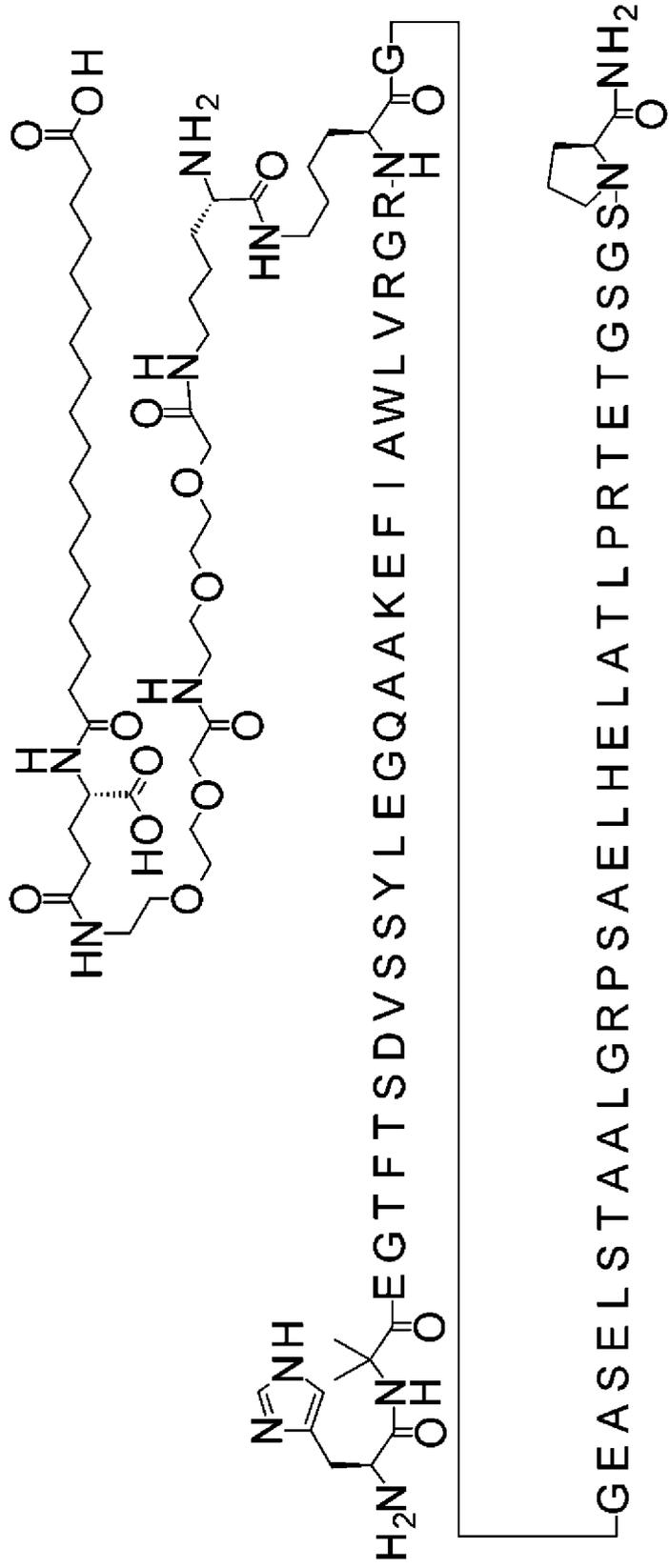
Моноизотопная масса: 7756,0276 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1553,02 (наиболее избыточный).

- 5 Аминокислотная последовательность пептидного остова в этом соединении-препарате сравнения имеет SEQ ID NO: 241.

Соединение-препарат сравнения 0185

- 10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR-K([(2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]гексаноил)]-GGEASELSTAALGRPSAELHELATLPRRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7744,5484 г/моль

Моноизотопная масса: 7739,9963 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1549,81 (наиболее избыточный)

- 5 Аминокислотная последовательность пептидного остова в этом соединении-препарате сравнения имеет SEQ ID NO: 242.

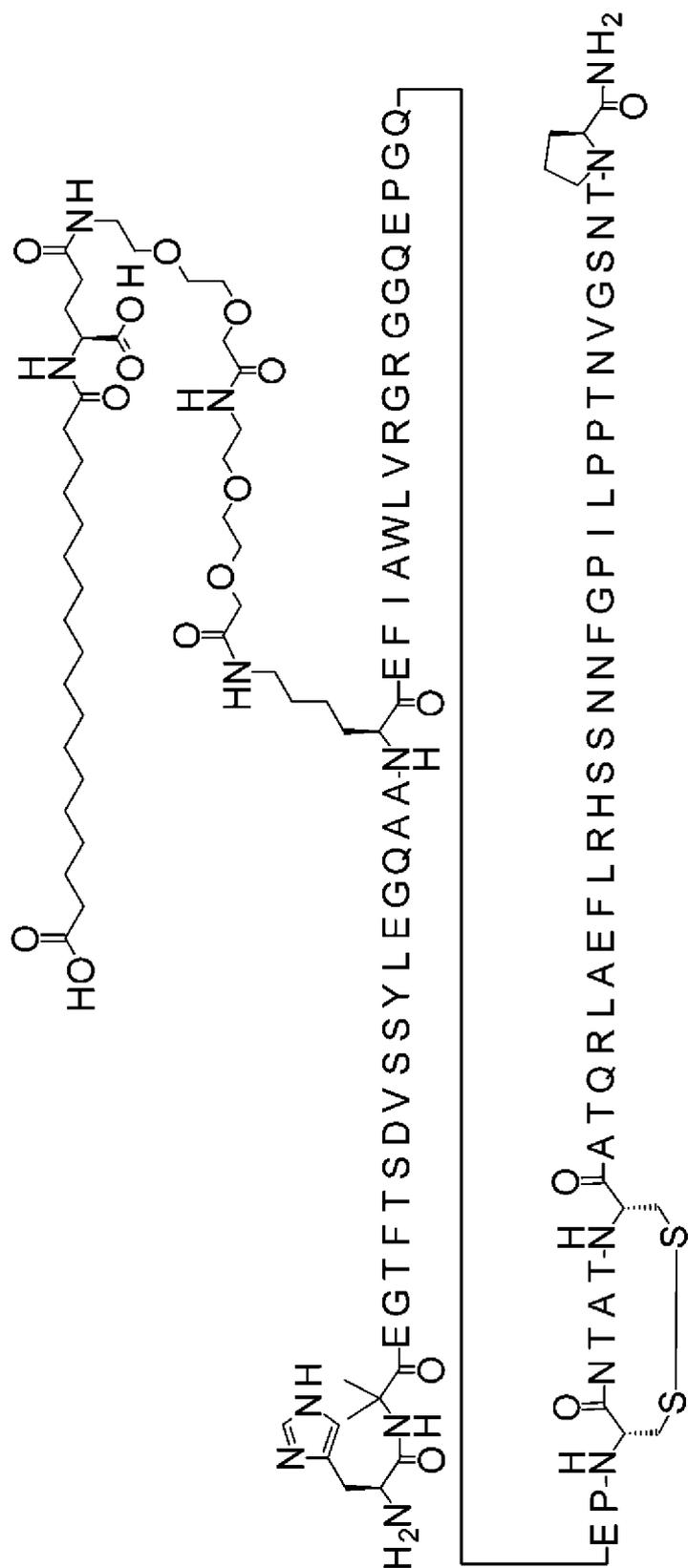
Соединение-препарат сравнения 0015

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]

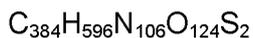
- 10 этокси]ацетил)]-

EFIAWLVRGRGGQEPGQEP CNTATCATQRLAEFLRHSSNFGPILPPTNVGSNTP-

амид



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



Расчетная молекулярная масса (средняя): 8745,6068 г/моль

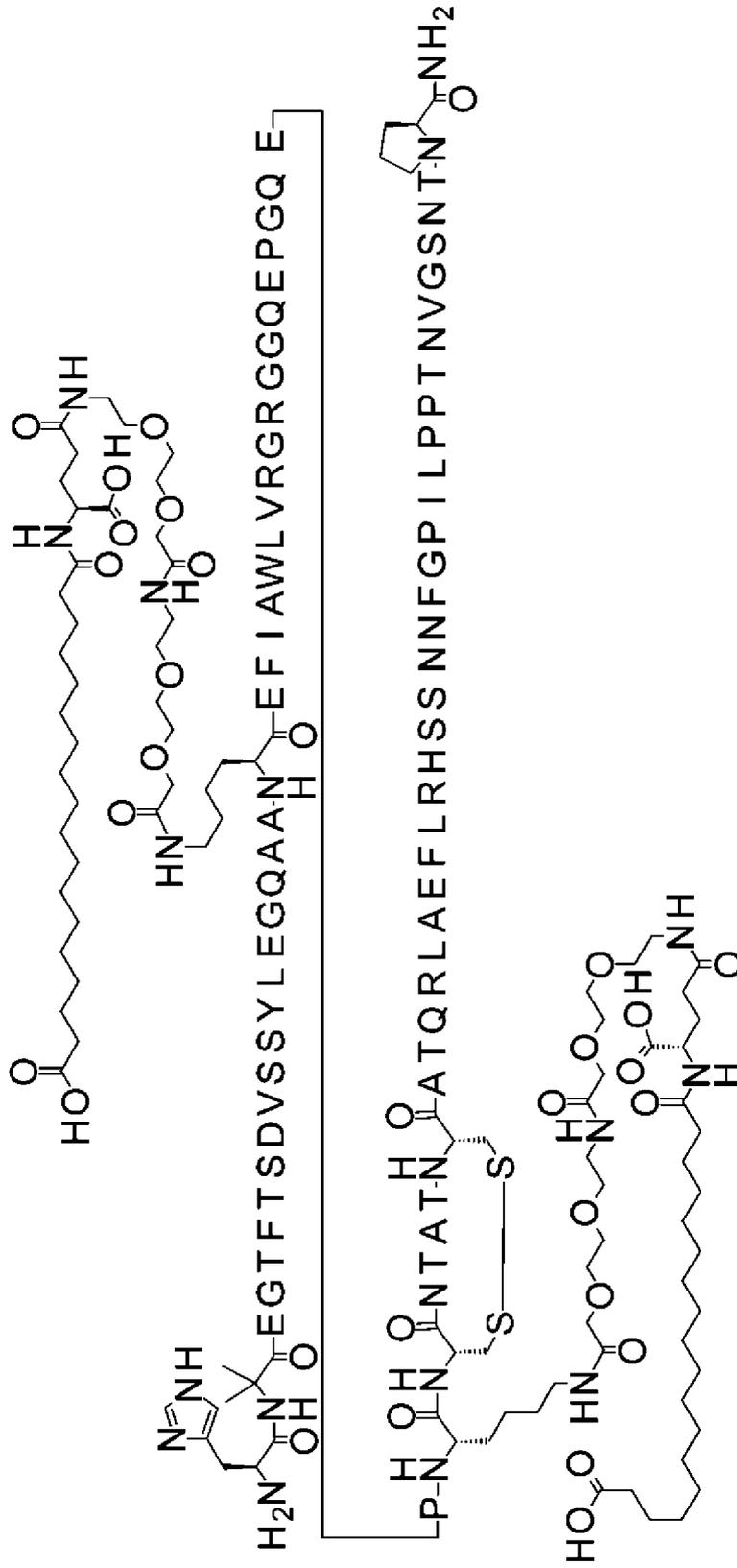
Моноизотопная масса: 8740,3031 г/моль

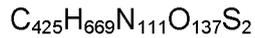
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1749,9 (наиболее избыточный)

- 5 Аминокислотная последовательность пептидного остова в этом соединении-препарате сравнения имеет SEQ ID NO: 243.

Соединение-препарат сравнения 0016

- 10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-карбоксогептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил))-EFAWLVRGRGGQEPGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-карбоксогептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил))-CNTATCATQRLAEFLRHSSNFGPILPPTNVGSNTP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 9589,6509 г/моль

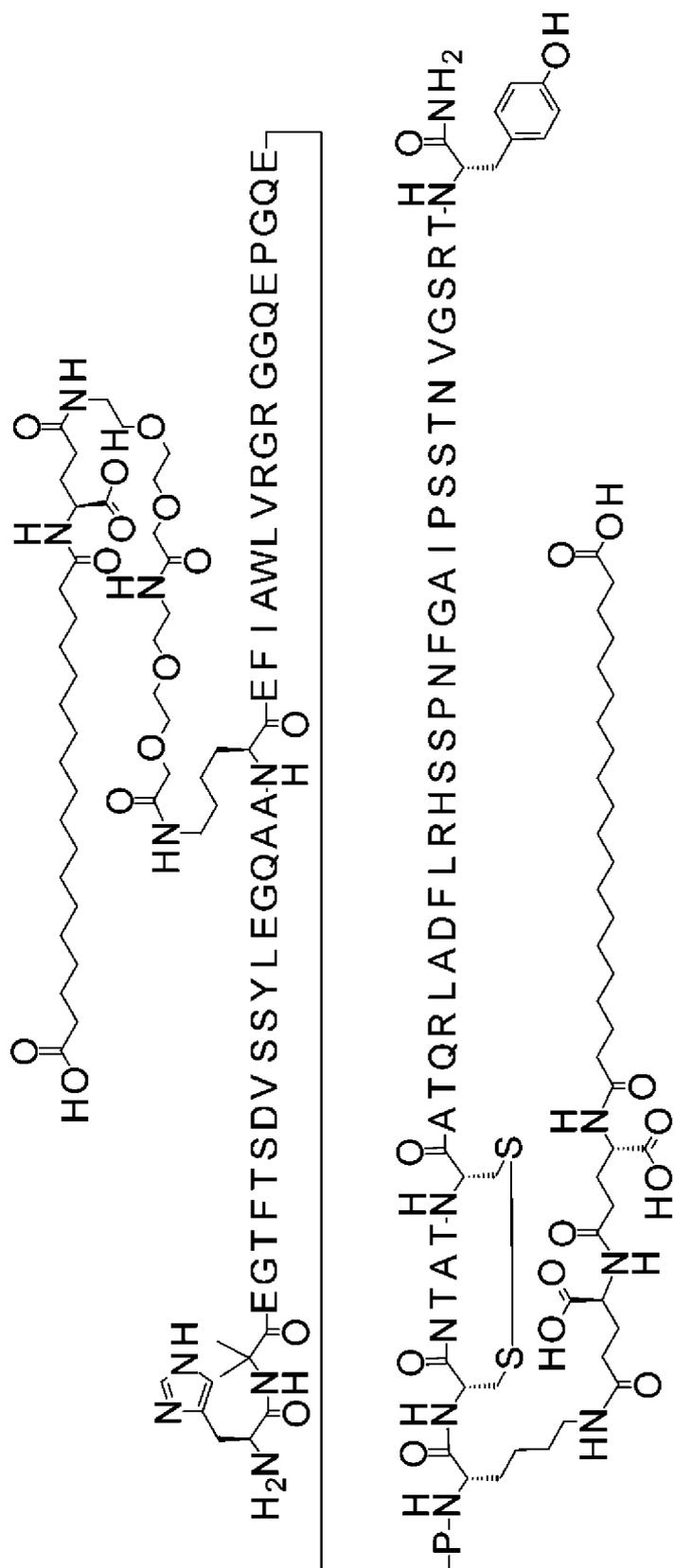
Моноизотопная масса: 9583,8236 г/моль

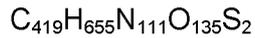
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1918,9 (наиболее избыточный)

- 5 Аминокислотная последовательность пептидного остова в этом соединении-препарате сравнения имеет SEQ ID NO: 244.

Соединение-препарат сравнения 0668

- 10 H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил)]-EFAIWLVRGRGGQEPGQEP-K([[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксихептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]]-CNTATCATQRLADFLRHSSPNFGAIPSSSTNVGSRTY-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 9471,4767 г/моль

Моноизотопная масса: 9465,7242 г/моль

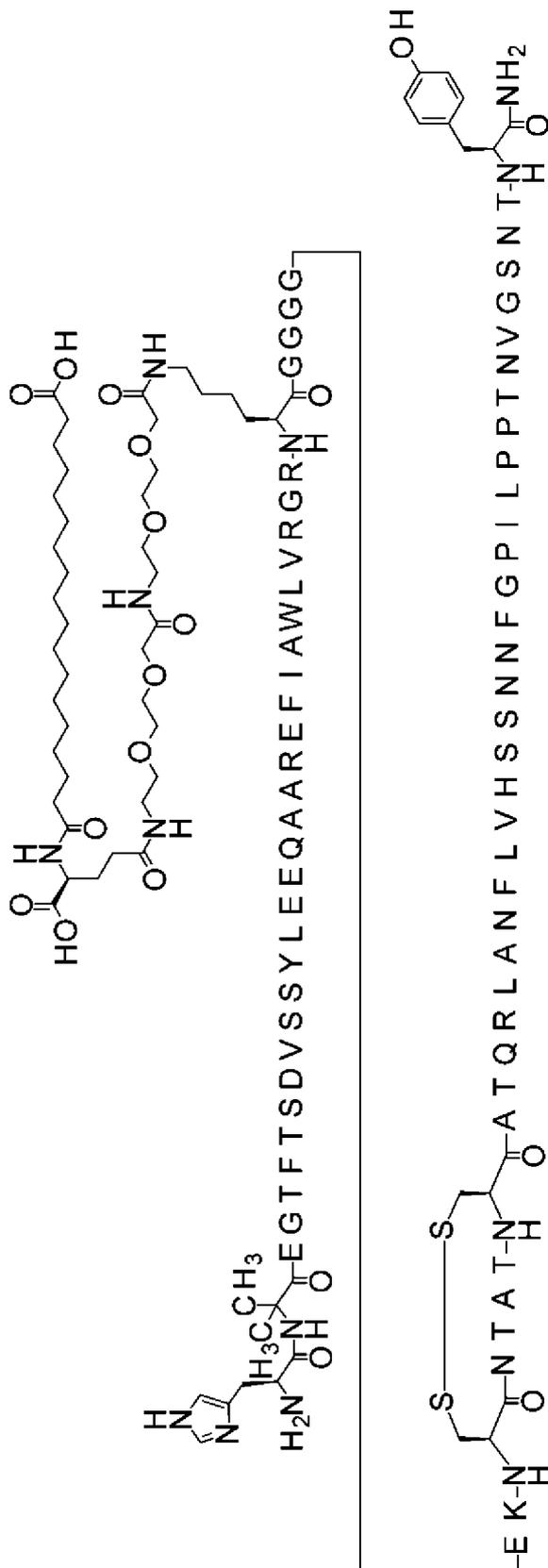
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1895,2 (наиболее избыточный)

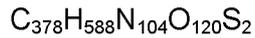
- 5 Аминокислотная последовательность пептидного остова в этом соединении-препарате сравнения имеет SEQ ID NO: 245.

Соединение-препарат сравнения 0671

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксо-4-(17-

- 10 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил])-GGGGEKCNATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8573,4681 г/моль

Моноизотопная масса: 8568,2547 г/моль

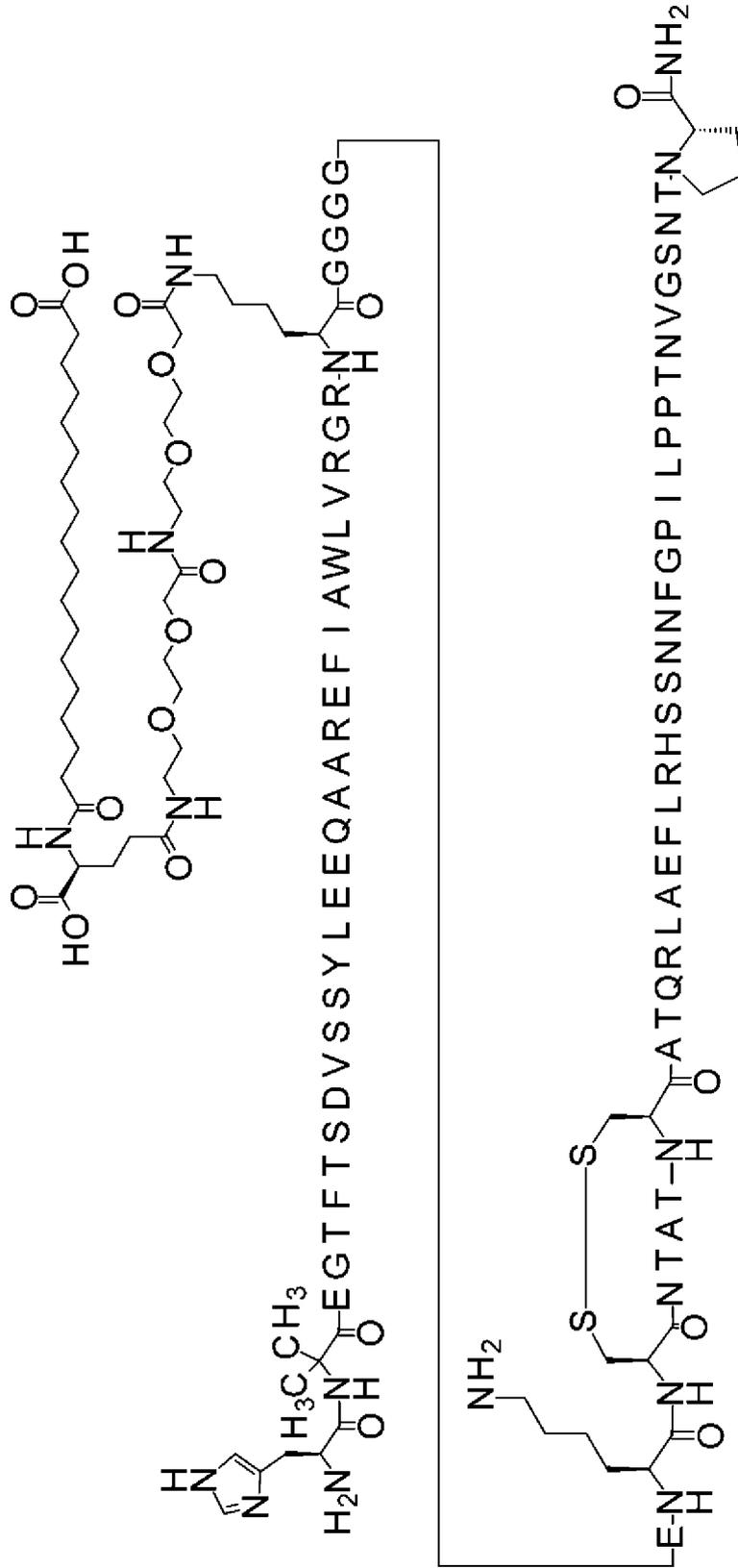
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1715,4 (наиболее избыточный)

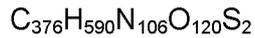
- 5 Аминокислотная последовательность пептидного остова в этом соединении-препарате сравнения имеет SEQ ID NO: 251.

Соединение-препарат сравнения 0672

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксо-4-(17-

- 10 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил])-GGGGEKCNATCATQRLAEFLRHSSNFGPILPPTNVGSNTP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8579,4760 г/моль

Моноизотопная масса: 8574,2765 г/моль

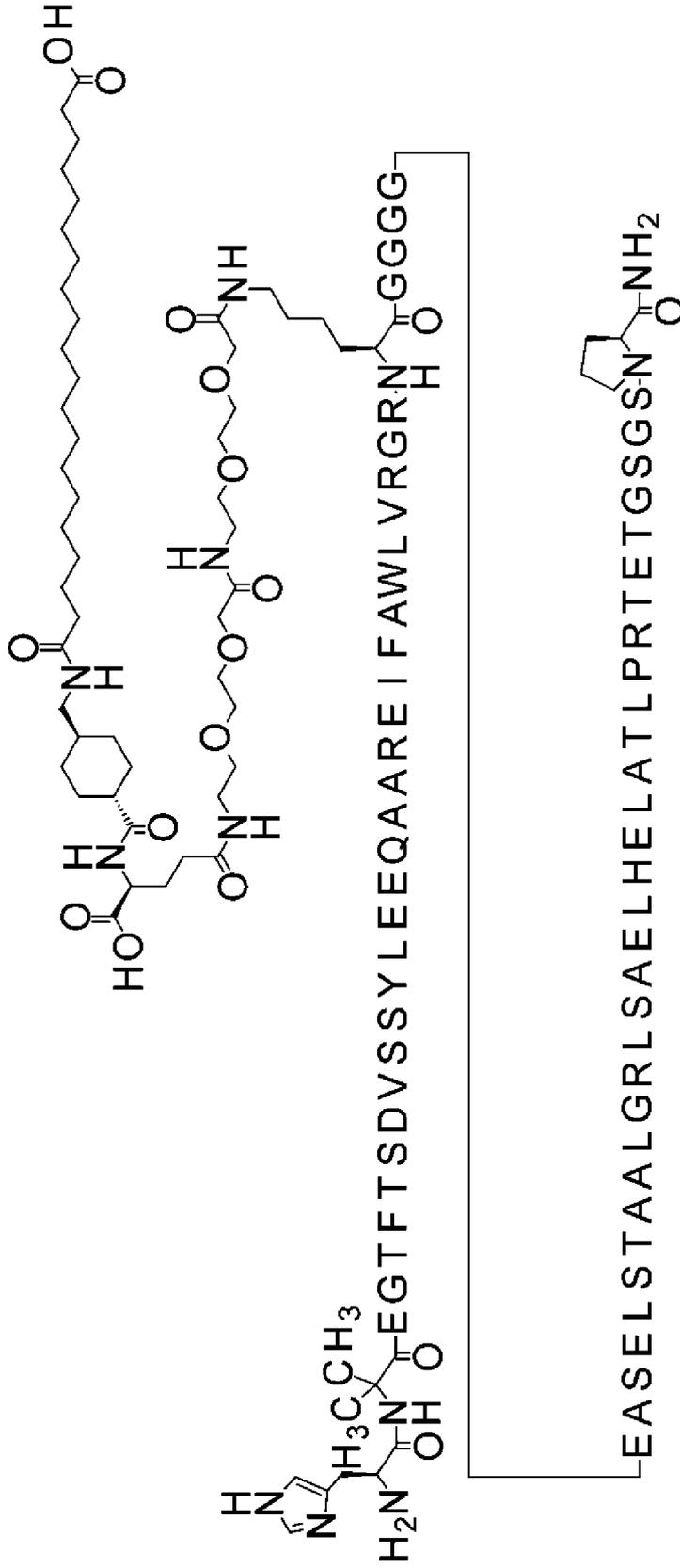
LCMS\_ZQ: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1716,8 (наиболее избыточный)

- 5 Аминокислотная последовательность пептидного остова в этом соединении-препарате сравнения имеет SEQ ID NO: 252.

Соединение-препарат сравнения 0167

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREIFAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксо-4-[[4-[(19-

- 10 карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 8013,8454 г/моль

Моноизотопная масса: 8009,1338 г/моль

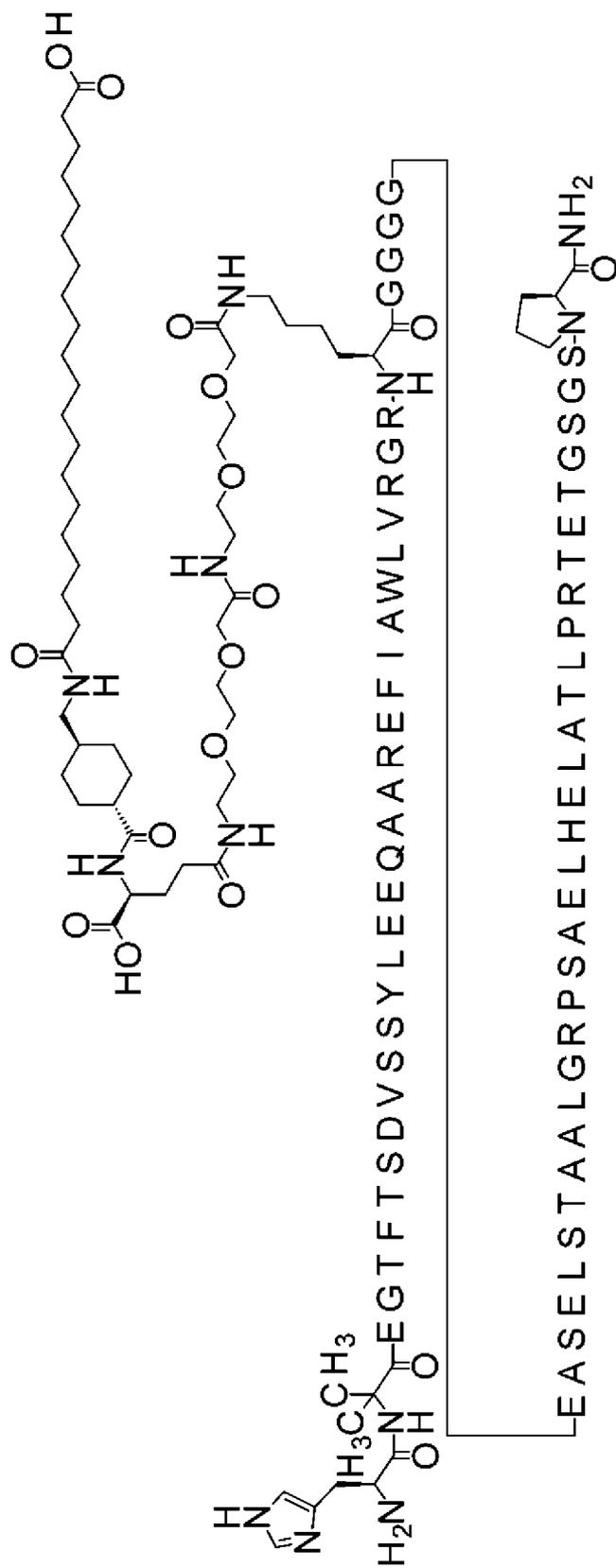
LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1603,63 (наиболее избыточный)

- 5 Аминокислотная последовательность пептидного остова в этом соединении-препарате сравнения имеет SEQ ID NO: 253.

Соединение-препарат сравнения 0192

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-карбоксо-4-[[4-[(19-

- 10 карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил])-GGGGEASELSTAALGRPSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





Расчетная молекулярная масса (средняя): 7997,8029 г/моль

Моноизотопная масса: 7993,1025 г/моль

LCMS34: найденное значение  $(M + 5H)^{5+}$  1600,63 (наиболее избыточный)

5 Аминокислотная последовательность пептидного остова в этом соединении-препарате сравнения имеет SEQ ID NO: 254.

Пример 1с. Агонист рецептора амилина

Соединение 1806

EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

10



C<sub>141</sub> H<sub>236</sub> N<sub>42</sub> O<sub>52</sub>. Расчетная молекулярная масса (средняя): 3351,6327 г/моль.

Моноизотопная масса: 3349,7114 г/моль.

LCMS\_ZQ: найденное значение (M + 3H)<sup>3+</sup> 1118,4 (наиболее избыточный).

5 Аминокислотная последовательность пептидного остова в соединении 1806 имеет SEQ ID NO: 250.

### Пример 2. Значения эффективности соединений в отношении рецепторов GLP-1 и амилина

10 Значения эффективности соединений тестировали, как описано в анализах 1 и 2.

#### **Анализ 1. Анализ эффективности *in vitro* рецептора GLP-1 человека**

Для определения способности соединений активировать или агонизировать рецептор GLP-1 (GLP-1R) проводили анализы эффективности *in vitro* в клетках, экспрессирующих рецептор GLP-1 человека, как описано ниже.

#### 15 Принцип анализа

Активация рецепторов GLP-1 приводит к увеличению клеточных концентраций циклического АМФ (цАМФ). Следовательно, транскрипция активируется промоторами, содержащими несколько копий элемента ответа цАМФ (CRE). Таким образом, можно измерять активность рецептора GLP-1 с использованием репортерного гена CRE-люциферазы, введенного в клетки почки новорожденного хомяка (ВНК), коэкспрессирующие рецептор GLP-1.

#### Клетки и реагенты для анализа

Исходные растворы клеток получали путем культивирования стабильно трансфицированной линии клеток, экспрессирующей рецептор GLP-1 человека и репортерный ген CRE-чувствительной люциферазы (CRE-Luc) (ВНК 467-12A KZ-10, полученный в соответствии со способами, известными специалисту в данной области) в ростовой среде, состоящей из DMEM (Gibco, 31966-021), дополненной 10% FBS (Gibco, 1640-071), 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco, 15140-122), 1 мМ Na-пирувата (Gibco, 11360-039), 1 мг/мл G418 (Gibco, 10131-027) и 240 нМ MTX (Pfizer, 15936). Клетки при приблизительно 80-90% конfluence промывали один раз в PBS и извлекали из колб с клетками с помощью Versene (Gibco, 15040-033). После центрифугирования клеточный осадок растворяли и разбавляли до 1,5 x 10<sup>6</sup> клеток/мл в среде, состоящей из DMEM (Gibco, 61965-026), дополненной 20% FBS (Gibco, 16140-071), 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco, 15140-122), 1 мМ Na-пирувата (Gibco, 11360-039), 1 мг/мл G418 (Gibco, 10131-027), 240 нМ MTX (Pfizer, 15936) и 10% DMSO (Sigma, D2650). Клетки разделяли на аликвоты и хранили при -180°C до применения.

Буфер для анализа состоял из DMEM без фенолового красного (Gibco, 11880-028), дополненного 1X GlutaMAX (Gibco, 35050-038), 10 мМ HEPES (Gibco, 15630-056), 1% (масс./об.) овальбумина (Sigma, A5503) и 0,1% (об./об.) Pluronic F-68 (Gibco, 24040-032).

#### 5 Процедура

Для проведения анализа серийные разбавления (10-кратные разбавления, 8 концентраций для каждого соединения) соединений-препаратов сравнения и коагонистов рецептора GLP-1-рецептора амилина проводили в буфере для анализа без HAS, часто начиная с приблизительно 100-200 нМ, в 96-луночной планшете. Замороженные исходные растворы клеток GLP-1R/CRE-Luc человека размораживали на водяной бане при 37°C, промывали один раз в PBS и разбавляли до 100000 клеток/мл в буфере для анализа. Для каждого разбавления 50 мкл аликвоты соединений-препаратов сравнения или коагонистов рецептора GLP-1-рецептора амилина переносили в 96-луночные планшеты (ThermoFisher, 237105), в которые добавляли 50 мкл клеточной суспензии (5000 клеток/лунка). Аналитические планшеты инкубировали в течение 3 часов при 37°C в 5% CO<sub>2</sub>, оставляли при комнатной температуре на 5 минут, после чего в каждую лунку добавляли 100 мкл SteadyLite Plus (PerkinElmer, 6066759). Планшеты запечатывали и инкубировали при комнатной температуре при осторожном встряхивании в течение 30 минут с защитой от света. Люминесценцию выявляли на устройстве для считывания люминесценции в планшетах, например, Synergy 2 (BioTek). Значения EC<sub>50</sub> [пМ] рассчитывали путем подгонки нелинейной кривой с использованием четырехпараметрической логистической модели (наклон Хилла = 1) с использованием GraphPad Prism или с помощью TIBCO Enterprise Runtime для R (TIBCO Software, Пало-Альто, штат Калифорния, США).

#### ***Анализ 2. Анализ эффективности in vitro рецептора амилина человека***

Для определения способности соединений активировать или агонизировать рецептор амилина можно проводить анализы эффективности *in vitro* в клетках, экспрессирующих рецептор амилина человека (hAmyR3), как описано ниже.

#### Принцип анализа

Активация hAmyR3 приводит к увеличению клеточных концентраций цАМФ. Следовательно, транскрипция активируется промоторами, содержащими несколько копий элемента ответа цАМФ (CRE). Таким образом, можно измерять активность hAmyR3 с использованием репортерного гена CRE-люциферазы,

введенного в клетки почки новорожденного хомяка (ВНК), совместно экспрессирующие hAmyR3.

#### Клетки и реагенты для анализа

5 Линию клеток ВНК стабильно трансфицировали рецептором кальцитонина человека (а) и репортерным геном CRE-чувствительной люциферазы (CRE-Luc) в соответствии со способами, известными специалисту в данной области (линию клеток Hollex-1, полученную от Zymogenetics, описанную в патенте США 5622839). Далее линию клеток трансфицировали модифицирующим активностью рецептора белком 3 (RAMP3) человека с использованием стандартных способов. Это  
10 превращает рецептор кальцитонина человека в рецептор амилина-3(а) человека.

Исходные растворы клеток получали путем культивирования стабильно трансфицированной линии клеток ВНК hAmyR3/CRE-Luc в ростовой среде, состоящей из DMEM (Gibco, 31966-021), дополненной 10% FBS (Gibco, 1640-071), 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco, 15140-122), 0,5 мг/мл генетицина (Gibco,  
15 10131-027), 0,4 мг/мл гигромицина (Invitrogen, 1068701) и 250 нМ метотрексата (Sigma, A6770). Клетки при приблизительно 80-90% конфлюэнтности промывали один раз с помощью PBS и извлекали из колб с клетками с помощью Versene (Gibco, 15040-033). После центрифугирования клеточный осадок растворяли и  
20 разбавляли до  $2,5 \times 10^6$  клеток/мл в среде для замораживания клеточных культур Recovery™ (Gibco, 12648-010). Клетки разделяли на аликвоты и хранили при  $-180^\circ\text{C}$  до применения.

Буфер для анализа состоял из DMEM без фенолового красного (Gibco, 11880-028), дополненного 1X GlutaMAX (Gibco, 35050-038), 10 мМ HEPES (Gibco, 15630-056) и 0,1% (масса/об) овальбумина (Sigma, A5503).

#### Процедура

Для проведения анализа клетки ВНК hAmyR3/CRE-Luc размораживали, промывали один раз в PBS и высевали в 40 мкл ростовой среды в белый 384-луночный культуральный планшет (PerkinElmer, 6007688) при плотности клеток 4000 клеток/лунка за день до эксперимента. Планшет инкубировали в течение  
30 ночи при  $37^\circ\text{C}$  в 5%  $\text{CO}_2$ . В день проведения анализа клетки трижды промывали в буфере для анализа. Серийные разбавления (7-кратные разбавления, 7 концентраций для каждого соединения, и одна лунка содержала только буфер для анализа) соединений-препаратов сравнения и коагонистов рецептора GLP-1-рецептора амилина проводили в буфере для анализа, часто начиная с  
35 приблизительно 10-100 нМ, в 96-луночных планшетах, и 30 мкл каждой концентрации добавляли в 384-луночный аналитический планшет с клетками. Аналитический планшет инкубировали в течение 3 часов при  $37^\circ\text{C}$  в 5%  $\text{CO}_2$ ,

после чего в каждую лунку добавляли 30 мкл SteadyLite Plus (PerkinElmer, 6066759). Планшет запечатывали, инкубировали при комнатной температуре при осторожном встряхивании в течение 5 минут, затем 30 минут инкубировали без встряхивания с защитой от света. Люминесценцию выявляли на устройстве для считывания люминесценции в планшетах, например, Synergy 2 (BioTek). Значения  $EC_{50}$  [пМ] рассчитывали путем подгонки нелинейной кривой с использованием четырехпараметрической логистической модели (наклон Хилла = 1,5, ответ согласно модели «общего дна» в каждом планшете) с использованием GraphPad Prism или с помощью TIBCO Enterprise Runtime для R (TIBCO Software, Пало-Альто, штат Калифорния, США).

**Пример 2а. Значения эффективности коагонистов рецептора GLP-1-рецептора амилина в отношении рецепторов GLP-1 и амилина**

Значения эффективности соединений по настоящему изобретению тестировали, как описано в анализах 1 и 2. Результаты представлены в таблице 4а. Подробные сведения о соединениях, как, например, номенклатура IUPAC, можно найти в примере 1 и в перечне последовательностей.

*Таблица 4а. Значения *in vitro* эффективности коагонистов рецептора GLP-1-рецептора амилина в отношении AmyR3 и GLP-1R человека*

№ соединения	Эффективность в отношении GLP-1R человека [EC50 (пМ)]	Эффективность в отношении AmyR3 человека [EC50 (пМ)]
0007	13,3	9,4
0009	7,9	49,5
0010	5,4	37,0
0019	13,7	26,5
0026	8,8	14,0
0035	16,7	16,0
0039	34,8	59,5
0040	20,7	7,7
0042	16,2	10,8
0044	16,0	9,1
0045	19,4	25,9
0051	14,3	19,5
0052	17,0	19,4
0056	41,4	120,0
0057	59,0	164,8

0071	69,4	158,9
0072	55,9	95,1
0073	1,6	34,7
0074	0,8	60,9
0075	84,5	43,9
0076	1,7	46,4
0077	2,1	25,7
0083	5,4	46,2
0084	2,5	14,0
0085	2,2	55,8
0086	3,9	78,3
0087	23,8	97,9
0089	5,7	65,5
0090	32,6	70,9
0092	18,5	10,9
0093	7,5	8,6
0094	7,5	11,3
0095	7,4	6,6
0097	10,0	93,1
0098	7,9	15,6
0099	9,6	44,9
0100	6,8	30,4
0101	7,1	10,2
0102	14,7	9,8
0103	28,1	11,6
0105	1,1	30,8
0106	5,5	28,4
0109	3,2	19,1
0110	2,7	40,7
0111	3,0	11,5
0114	1,0	17,5
0115	2,2	22,8
0116	1,5	21,7
0120	9,1	10,6
0124	27,9	24,4

0125	8,0	12,2
0127	7,1	63,9
0128	9,7	110,3
0129	1,2	23,5
0131	16,1	14,5
0132	3,0	34,9
0141	43,3	13,2
0142	88,2	15,4
0144	7,1	16,8
0145	11,9	16,5
0146	25,7	14,0
0147	36,8	33,7
0151	10,4	9,5
0156	22,6	22,6
0157	28,7	18,4
0159	30,3	19,3
0160	11,9	27,3
0179	8,8	35,9
0180	6,4	37,0
0191	5,9	54,8
0202	10,5	28,4
0231	5,6	68,0
0232	6,4	74,2
0233	46,4	182,5
0234	38,9	38,4
0235	10,4	24,0
0254	8,9	7,7
0255	2,5	28,6
0259	15,8	12,0
0260	11,9	41,8
0261	17,4	23,9
0263	13,8	25,2
0264	6,5	11,7
0265	6,0	8,1
0266	6,3	8,5

0267	28,5	45,3
0268	26,4	14,4
0269	7,7	7,5
0270	6,3	8,6
0271	4,6	15,2
0272	9,2	11,3
0273	24,9	18,0
0280	34,3	18,0
0281	35,2	114,5
0284	41,7	32,8
0285	19,0	78,9
0292	12,0	33,8
0294	13,7	34,3
0295	4,8	32,7
0296	4,0	29,9
0297	30,2	46,0
0299	6,0	11,5
0396	4,8	32,8
0397	3,8	18,5
0411	3,5	45,9
0414	11,2	17,7
0415	10,3	16,1
0416	104,6	18,3
0417	97,8	21,0
0431	10,9	11,9
0433	30,7	12,9
0434	11,8	13,9
0435	92,4	22,3
0436	15,2	12,3
0437	12,0	11,8
0438	11,8	27,5
0439	8,3	10,7
0440	5,7	10,4
0472	2,8	24,0
0473	3,1	16,2

0474	2,9	21,8
0475	70,4	66,8
0482	36,5	31,8
0483	33,7	36,8
0484	72,8	32,5
0502	8,4	9,0
0503	6,5	7,7
0504	8,3	6,0
0506	5,8	9,8
0509	7,1	29,9
0511	8,8	8,4
0512	7,6	10,8
0516	3,3	8,9
0518	3,4	4,4
0528	3,8	22,0
0529	6,4	14,1
0539	5,0	12,1
0552	4,7	6,9
0561	17,5	10,7
0562	19,3	4,1
0564	24,5	14,5
0565	6,4	6,2
0575	5,6	8,3
0576	2,9	10,1
0577	5,6	19,1
0578	2,5	26,9
0580	7,4	9,3
0581	17,0	26,4
0629	7,9	97,5
0630	7,1	109,7
0632	18,8	148,4
0633	28,2	5,3
0634	14,7	59,4
0635	7,3	78,9
0636	10,8	8,5

0637	1,9	14,1
0638	4,6	6,9
0639	1,5	4,6
0640	2,3	6,0
0648	17,0	9,2
0654	2,9	11,3
0655	3,0	11,4
0656	4,1	13,3
0657	9,9	10,4
0658	3,1	11,0
0659	4,7	11,5
0660	3,9	12,7
0661	2,8	14,4
0662	3,0	14,6
0663	3,2	12,6

**Пример 2b. Значения эффективности соединений и соединений-препаратов сравнения в отношении рецепторов GLP-1 и амилина**

Значения эффективности одного соединения по настоящему изобретению (соединения 0111) в отношении рецептора GLP-1 (GLP-1R) и рецептора амилина (АmyR3) сравнивали со значениями эффективности агонистов рецептора GLP-1 и амилина, из которых оно было получено, а также со значениями эффективности соединений-препаратов сравнения. Результаты показаны в таблице 4b. Подробные сведения о соединениях, как, например, номенклатура IUPAC, можно найти в примере 1 и в перечне последовательностей.

*Таблица 4b. In vitro эффективности эталона и соединений-препаратов сравнения в отношении АmyR3 и GLP-1R человека*

№ соединения или название	INN	Описание	Эффективность в отношении GLP-1R человека [EC50 (пМ)]	Эффективность в отношении АmyR3 человека [EC50 (пМ)]
Семаглутид		Активный фармацевтический ингредиент (агонист рецептора GLP-1) в	5,5	-

	Ozempic®, Rybelsus® и Wegovy®.		
Кагрилинтид	Агонист рецептора амилина (RA) в разработке.	-	11
Прамлинтид	Активный фармацевтический ингредиент (RA амилина) в Symlin®.	-	7,8
1806	Не содержащий дисульфид RA амилина. Аминокислотная последовательность RA амилина в соединении 0111.	-	5,0
0672	Соединение-препарат сравнения, полученное из семаглутида и кагрилинтида.	2,2	606
0671	Соединение-препарат сравнения, полученное из семаглутида и прамлинтида.	4,5	230
0111	Соединение, полученное из семаглутида и соединения 1806.	3,0	11,5

Соединение-препарат сравнения 0672 содержит RA GLP-1, имеющий аминокислотную последовательность, аналогичную таковой у семаглутида, соединенный посредством короткого пептидного линкера с RA амилина, имеющим аминокислотную последовательность, идентичную таковой у кагрилинтида. (В семаглутиде имеется лизин в положении 20 (Lys20) и глицин в

положении 31 (Gly31) относительно SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 238, а к Lys20 присоединен пролонгирующий фрагмент. RA GLP-1, аналогичный семаглутиду, содержит аргинин в положении 20 (Arg20) и лизиновый остаток в положении 31 (Lys31) относительно SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 238 и пролонгирующий  
5 фрагмент, присоединенный к Lys31.

Соединение-препарат сравнения 0671 содержит тот же RA GLP-1, что и в соединении-препарате сравнения 0672, соединенный через короткий пептидный линкер с RA амилина, имеющим аминокислотную последовательность, идентичную последовательности у прамлинтида.

10 Соединение 0111 содержит ту же последовательность GLP-1, что и применяемая в соединении 0672 и соединении 0671, соединенную через короткий пептидный линкер с RA амилина, имеющим аминокислотную последовательность, идентичную таковой у соединения 1806).

**Пример 2с. Значения эффективности соединений и соединений-препаратов сравнения в отношении рецепторов GLP-1 и амилина**  
15

Значения эффективности двух соединений по настоящему изобретению (соединения 0045 и соединения 0120) в отношении рецептора GLP-1 (GLP-1R) и рецептора амилина (AmyR3) сравнивали со значениями эффективности соединений-препаратов сравнения, имеющих выбранные мутации в их части  
20 GLP-1 или амилина.

Соединения-препараты сравнения 0164 и 0167 идентичны соединению 0045 и соединению 0120, соответственно, за исключением того факта, что их часть GLP-1 предусматривает две мутации последовательности: Phe22Ile и Ile23Phe, относительно нумерации в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 238 или SEQ ID  
25 NO: 255.

Соединения-препараты сравнения 0185 и 0192 идентичны соединениям 0045 и 0120, соответственно, за исключением того факта, что их часть амилина предусматривают одну мутацию в пептидном остове: Leu12Pro, относительно нумерации в SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256.

30 Соединения-препараты сравнения 0015, 0016 и 0668 представляют собой дополнительные примеры соединений, содержащих агонист рецептора GLP-1, аналогичный семаглутиду (как подробно описано в примере 2b), и агонист рецептора амилина, имеющий аминокислотную последовательность кагрилинтида (соединения 0015 и 0016) или альтернативный агонист рецептора  
35 амилина пролонгированного действия (соединение 0668).

Результаты показаны в таблице 4с. Подробные сведения о соединениях, как, например, номенклатура IUPAC, можно найти в примере 1 и в перечне последовательностей.

5 *Таблица 4с. Значения in vitro эффективности дополнительных соединений-препаратов сравнения в отношении АmyR3 и GLP-1R человека*

Название или № соединения-препарата сравнения	Особые признаки	Эффективность в отношении GLP-1R человека [EC50 (пМ)]	Эффективность в отношении АmyR3 человека [EC50 (пМ)]
Семаглутид		5,5	-
GLP-1 человека		10,8	-
Кагрилинтид		-	11,0
Прамлинтид		-	7,8
Кальцитонин лосося		-	3,5
0164	Препарат сравнения, представляющий собой соединение 0045, с ухудшающими эффективностью мутациями в агонисте рецептора GLP-1.	852,0	29,6
0167	Препарат сравнения, представляющий собой соединение 0120, с ухудшающими эффективностью мутациями в агонисте рецептора GLP-1.	10000,0	10,9
0185	Препарат сравнения, представляющий собой соединение 0045, с ухудшающей	13,1	5659,0

	эффективность мутацией в агонисте рецептора амилина.		
0192	Препарат сравнения, представляющий собой соединение 0120, с ухудшающей эффективностью мутацией в агонисте рецептора амилина.	10,8	10000
0015	Соединение, содержащее RA GLP-1, подобный семаглутиду, аминокислотную последовательность кагрилинтида и один пролонгирующий фрагмент.	45,0	312,0
0016	Соединение, содержащее RA GLP-1, подобный семаглутиду, аминокислотную последовательность кагрилинтида и два пролонгирующих фрагмента.	509,5	1550,0
0668	Соединение, содержащее RA GLP-1, подобный семаглутиду, и ацилированный агонист амилина.	455,0	10000,0

Результаты

Из данных таблицы 4а видно, что все тестируемые соединения агонизируют как AmyR3, так и GLP-1R человека, т.е. являются коагонистами рецептора GLP-1-рецептора амилина. Все соединения, перечисленные в таблице 4а, являются соединениями по настоящему изобретению.

5           Напротив, из данных в таблице 4b видно, что соединение С-конца эффективного агониста рецептора GLP-1 (подобного семаглутиду) через пептидный линкер с N-концом эффективного агониста рецептора амилина (кагрилинтида или прамлинтида) не приводит к получению соединения, которое является одинаково эффективным в отношении этих двух рецепторов и которое  
10           обязательно может функционировать как коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина (т. е. соединение по настоящему изобретению). Сравнение соединений-препаратов сравнения 0672 и 0671 с соединением 0111 иллюстрирует этот момент: соединения 0672 и 0671 сохранили свою эффективность в отношении  
15           рецептора GLP-1, но эффективность в отношении рецептора амилина ухудшилась. Только соединение 0111 сохранило полную эффективность в отношении обоих рецепторов и было одинаково эффективным в отношении и  
рецептора GLP-1, и рецептора амилина по сравнению с семаглутидом и кагрилинтидом, соответственно. Соединение 0111 считается  
«сбалансированным» соединением.

20           Из данных в таблице 4с видно ухудшенную способность соединений-препаратов сравнения агонизировать (активировать) рецептор GLP-1 или рецептор амилина. Мутации Phe22Ile и Ile23Phe в соединениях-препаратах сравнения 0164 и 0167 нарушают их способность агонизировать (активировать)  
рецептор GLP-1. Мутация Leu12Pro в соединениях-препаратах сравнения 0185 и  
25           0192 нарушает их способность агонизировать (активировать) рецептор амилина. Это ухудшение способности дополнительно иллюстрируется данными, представленными в таблице 6b. Следующие данные в таблице 4с подчеркивают сложность связывания агониста рецептора GLP-1 с агонистом рецептора амилина. Соединение-препарат сравнения 0015 оказалось плохим агонистом  
30           рецептора амилина. Соединения-препараты сравнения 0016 и 0668 не активируют рецептор амилина.

### **Пример 3. Получение таблеток для фармакокинетических исследований на собаках породы бигль**

35           Чтобы иметь возможность оценить пероральное воздействие после введения таблеток, композиции таблеток, содержащие тестируемое вещество и SNAC (N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат натрия), получали путем смешивания тестируемого вещества с уплотненными роликовым прессом SNAC и

стеаратом магния, как, например, описано в WO 2019/149880. Количество SNAC в композиции в таблетках составляло 100–300 мг, количество стеарата магния в композиции в таблетках составляло 7,7 мг, и целевое количество каждого тестируемого вещества в композиции в таблетках составляло 3–4 мг.

5           **Пример 4. Фармакокинетические исследования на собаках породы бигль**

Проводили фармакокинетические (ПК) исследования на собаках породы бигль для определения воздействия коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина после перорального введения.

10           Для фармакокинетических исследований использовали кобелей породы бигль, возрастом 2-7 или 1-5 лет и весом приблизительно 10-15 кг, как, например, 10-12 кг, в начале исследования. Собак содержали группами в манежах (цикл 12 часов света : 12 часов темноты) и кормили индивидуально и строго один раз в день кормом для взрослых собак средних размеров Royal Canin (Royal Canin  
15 Products, филиал в Китае, или Brogaarden A/S, Дания). По мере возможности ежедневно допускали физическую активность и взаимодействие в группах. Собак использовали для повторных фармакокинетических исследований с использованием подходящего периода вымывания между последовательными введениями доз. Перед началом первого фармакокинетического исследования  
20 обеспечивали соответствующий период акклиматизации. Все манипуляции по обращению, введению дозы и отбору образцов крови животных осуществлял обученный и квалифицированный персонал. Перед проведением исследований собакам не давали пищу в течение ночи и от 0 до 4 ч после введения дозы. Кроме того, собакам ограничивали доступ к воде в период за 1 час до введения дозы и  
25 до 4 часов включительно после введения дозы, но при этом обеспечивали доступ к воде ad libitum в течение всего остального периода.

Таблетки, используемые для р.о. исследований, описанных в данном документе, представляли собой таблетки с немедленным высвобождением на основе SNAC, вводимые перорально.

30           Таблетки вводили следующим образом: за 10 мин до введения таблетки собакам подкожно вводили примерно 3 нмоль/кг SEQ ID NO: 237, таблетки помещали в заднюю часть ротовой полости собаки для предотвращения разжевывания. Затем ротовую полость закрывали и с помощью шприца или зонда вводили 10 мл питьевой воды для облегчения проглатывания таблетки.

35           Сбор образца крови, анализ и фармакокинетический расчет

Образцы крови собирали в предварительно определенные моменты времени в течение 240 часов, как, например, в течение 10 часов, после введения

дозы для обеспечения адекватного охвата полного профиля абсорбции на основе зависимости концентрации в плазме крови от времени для агониста GLP-1.

В каждый момент времени сбора образца крови в 1,5-мл пробирку, покрытую EDTA, собирали приблизительно 0,8 мл цельной крови и пробирку  
5 аккуратно прокручивали для обеспечения перемешивания образца с EDTA. Образцы крови (например, 0,8 мл) собирали в буфер EDTA (8 мМ), а затем центрифугировали при 4°C и 2000 G в течение 10 минут. Плазму крови пипеткой переносили в пробирки Micronic на сухой лед и держали при -20°C до проведения анализа.

10 Образцы крови собирали в зависимости от обстоятельств, например из venflon, установленного в подкожной вене предплечья на передней лапе, в течение первых 2 часов и затем с помощью шприца из яремной вены в остальные моменты времени (спускали первые несколько капель из venflon, чтобы удалить солевой раствор гепарина из образцов, полученных из venflon).

15 Концентрацию коагонистов рецептора GLP-1-рецептора амилина в плазме крови определяли с использованием LCMS. Отдельные профили зависимости концентрации в плазме крови от времени анализировали с помощью некомпартментной модели в WinNonlin v. 5.0 или Phoenix v. 6.2 или 6.3 (Pharsight Inc., Маунтин-Вью, штат Калифорния, США) или другого подходящего  
20 программного обеспечения для PK анализа.

Индивидуальные профили зависимости концентрации в плазме крови от времени анализировали с помощью некомпартментного анализа (NCA). Вычисляли и представляли следующие PK параметры:  $t_{max}$ ,  $C_{max}/\text{доза}$  и  $t_{1/2}$ , как показано в таблице 5.

25 *Таблица 5. Фармакокинетические параметры у собак после перорального введения*

Подробные сведения о соединениях, как, например, номенклатура IUPAC, можно найти в примере 1 и в перечне последовательностей.

№ соединения	$T_{max}$ (часы)	$C_{max}/D$ (кг/л)	AUC/D (час*кг/л)	$T_{1/2}$ (часы)
0045	1,3	0,27	10,90	41
0084	1,5	0,36	15,16	47
0111	1,5	0,46	15,00	44
	2,0	0,42	17,76	42
0120	2,0	0,24	7,3	24
	2,0	0,44	14,45	22

0231	1,0	0,27	0,83	6
0232	0,8	0,51	2,00	4
0233	1,5	0,3	8,43	43
0234	1,0	0,35	8,00	31
0235	1,0	0,22	3,3	21
0254	1,8	0,36	19,54	40
0259	1,5	0,48	31,73	97
0265	2,0	0,16	5,68	16
0292	2,0	0,72	65,29	110
0431	1,5	0,29	9,75	34
0436	1,5	0,3	15,00	35
0439	2,0	0,21	5,36	24
0440	1,8	0,29	5,78	32
0502	2,0	0,14	9,8	66
	2,0	0,24	13,92	61
	4,0	0,33	22,46	74
0503	4,0	0,14	8,72	41
0504	3,0	0,12	3,25	25
0506	2,0	0,14	6,53	23
0511	2,0	0,14	3,80	25
0512	2,0	0,13	3,21	21
0516	2,0	0,67	43,92	99
	2,0	0,39	34,57	103
0518	2,0	0,45	11,10	27
0528	1,5	0,5	37,01	107
0529	4,0	0,3	19,71	68
0539	3,0	0,22	8,71	30
0552	1,0	0,22	8,58	52
0575	1,5	0,34	27,60	91
0576	1,3	0,34	28,20	94
0577	1,3	0,45	37,60	93
0578	1,3	0,39	30,60	90
0580	2,0	0,38	12,77	39
0630	1,5	0,53	33,33	73
0640	1,5	0,37	7,57	29

Все тестируемые соединения демонстрировали биологическую доступность при пероральном введении в этой модели, поскольку после перорального введения были выявлены концентрации соединения в плазме крови ( $C_{max}/D > 0$  и  $AUC/D > 0$ ). Кроме того, тестируемые соединения имели длительный период полужизни (4-110 часов) по сравнению с периодом полужизни GLP-1 человека и амилина человека, измеренным у людей и составляющим приблизительно 2-4 минуты и 15-20 минут, соответственно (Meier et al., Diabetes, 2004, 53(3): 654-662).

**Пример 5. Экспериментальный протокол для тестирования эффективности в отношении аппетита с использованием модели крыс, получающих питание ad libitum**

Для экспериментов с высоким потреблением пищи использовали крыс Sprague Dawley (SD) от Taconic Europe, Дания, при этом соблюдали принципы ухода за лабораторными животными.

Масса тела крыс в начале эксперимента составляла 200-250 г. Крысы поступали в лабораторию за по меньшей мере 10-14 дней до начала эксперимента для обеспечения акклиматизации к экспериментальным условиям. В течение этого периода животных обрабатывали по меньшей мере 2 раза. Сразу после прибытия крыс помещали в реверсивный световой цикл (темнота с 11 утра до 11 вечера), устанавливали систему HM2 и чипировали. В каждой клетке содержали по три крысы. В период акклиматизации, когда крысы привыкали к новому световому циклу и рациону (Research diet, LF 10% (D12450B)), животные имели свободный доступ к пище и воде. Поскольку крысы обычно активны и основную часть дневного рациона потребляют в темное время суток, крысам вводили дозу утром, прямо перед выключением света. Такая схема позволяет добиться наименьшего разброса данных и наибольшей чувствительности теста. Каждую дозу коагониста рецептора GLP-рецептора амилина тестировали на группе из 5-8 крыс. В каждый набор тестирования включали получающую средуноситель группу из 6-8 крыс. В каждой клетке находились животные из трех получающих разную обработку групп (это делалось на случай нарушения одной из клеток). Крысам однократно вводили дозу 0,01-3 мг/кг раствора подкожно (sc) в зависимости от массы тела. Время введения дозы регистрировали для каждой группы.

После введения дозы крыс возвращали в их домашние клетки, где они имели доступ к пище и воде. Потребление пищи регистрировали индивидуально и непрерывно с помощью он-лайн регистрации (система HM2) до 72 часов. В конце экспериментальной сессии животных подвергали эвтаназии.

В таблице 6 показано высокое потребление пищи у тощих крыс. Результаты позволяли оценить *in vivo* эффективность и дали представление о продолжительности действия соединений. Потребление пищи осуществлялось крысами до 48 часов.

5 *Таблица 6а. Модель фармакодинамического скрининга: высокое потребление пищи у крысы после однократного введения коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина (10 нмоль/кг)*

Подробные сведения о соединениях, как, например, номенклатура IUPAC, можно найти в примере 1 и в перечне последовательностей.

№ соединения (как представлено в примере 1)	Потребление пищи относительно среды-носителя (%) 0-24 часа, 10 нмоль/кг	Потребление пищи относительно среды-носителя (%) 24-48 часов, 10 нмоль/кг
0007	67	105
0035	76	95
0042	52	101
0044	40	82
0045	46	80
0052	42	86
0073	47	89
0084	44	50
0095	55	95
0100	85	86
0103	80	80
0111	28	75
0116	83	82
0120	53	55
0131	70	80
0151	29	70
0231	27	76
0232	61	95
0254	71	46
0411	81	88
0434	39	105
0439	43	41

0440	81	77
0502	61	72
0504	73	53
0506	47	44
0511	61	75
0516	87	82
0518	50	45
0552	56	55
0565	39	42
0640	28	66

5 *Таблица 6b. Модель фармакодинамического скрининга: высокое потребление пищи у крыс после однократного введения коагониста рецептора GLP-1-рецептора амилина (соединения 0120, 10 нмоль/кг) по сравнению с ухудшенной эффективностью в отношении GLP-1 соединения 0167 и ухудшенной эффективностью в отношении амилина соединения 0192.*

Подробные сведения о соединениях, как, например, номенклатура IUPAC, можно найти в примере 1 и в перечне последовательностей.

№ соединения или соединения-препарата сравнения (как представлено в примере 1)	Описание	Потребление пищи относительно среды-носителя (%) 0-24 часа, 10 нмоль/кг	Потребление пищи относительно среды-носителя (%) 24-48 часов, 10 нмоль/кг
Среда-носитель	-	100	100
0120	Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина	53	55
0167	Препарат сравнения с ухудшенной эффективностью в отношении GLP-1,	85	73

	представляющий собой соединение 0120		
0192	Препарат сравнения с ухудшенной эффективностью в отношении амилина, представляющий собой соединение 0120	71	67

После введения дозы коагонистов рецептора GLP-1-рецептора амилина крысам было замечено, что многие из них индуцировали глубокое подавление потребления пищи по сравнению с обработкой средой-носителем, что можно заключить из данных, представленных в таблице 6а.

Данные в таблице 6b, подчеркивают важность того, что соединение способно активировать как рецептор GLP-1, так и рецептор амилина. Сравнение проводили с тремя соединениями: коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина (соединение 0120), который полностью эффективен в отношении обоих рецепторов; соединение-препарат сравнения 0167, которое характеризуется пониженной активностью в отношении GLP-1, но полной эффективностью в отношении амилина, и соединение-препарат сравнения 0192, которое характеризуется пониженной активностью в отношении амилина, но полной эффективностью в отношении GLP-1 (данные *in vitro* см. в таблице 4с). При введении соединения 0120 крысам (10 нмоль/кг), оно приводит к значительному подавлению потребления пищи в течение первых 48 часов. При введении крысам соединения 0167 или соединения 0192 (10 нмоль/кг) подавление потребления пищи у крыс в обоих случаях значительно меньше, чем в случае соединения 0120. Это указывает на то, что обе рецепторные системы активируются соединением 0120, и что оно является «сбалансированным» соединением.

Хотя определенные признаки настоящего изобретения были проиллюстрированы и описаны в данном документе, специалистам средней квалификации в данной области техники будут очевидны многие модификации, замены, изменения и эквиваленты. Таким образом, следует понимать, что

5 прилагаемая формула изобретения предназначена для охвата всех таких модификаций и изменений, которые находятся в пределах истинной сущности настоящего изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, содержащий полипептид (R1) формулы I,

Z1-Z2-Z3,

5 содержащий 1-3 лизиновых (Lys, K) остатка и не содержащий дисульфидный мостик; где

- Z1 представляет собой пептид агониста рецептора GLP-1, содержащий не более 9 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 1, при условии, что Z1 не содержит изолейцин (Ile, I) в положении 22;

10 • Z2 представляет собой необязательный пептидный линкер;

- Z3 представляет собой пептид агониста рецептора амилина, предусматривающий C-концевой амид,

и не более 7 аминокислотных модификаций относительно SEQ ID NO: 79, при условии, что Z3 не содержит пролин (Pro, P) в положении 12;

15 и дополнительно содержащий 1-3 пролонгирующих фрагмента (R2-R3), присоединенных к полипептиду (R1) с помощью указанных 1-3 лизиновых (Lys, K) остатков.

2. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по п. 1, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит 0-3 лизиновых (Lys, K) остатка в  
20 любом положении или комбинации положений из 9, 10, 12, 16, 19, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30 и/или 31 относительно SEQ ID NO: 238 или 255.

3. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит 2 лизиновых (Lys, K) остатка в положениях

25 • 12 и либо 21, 30 либо 31 или

- 21 и либо 30, либо 31;

предпочтительно в положениях

- 12 и либо 21, либо 31 или

- 21 и 31,

30 относительно SEQ ID NO: 238 или 255.

4. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, где пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) содержит 1 лизиновый остаток (Lys, K) в любом из положений 12, 20, 21, 28, 30 или 31; предпочтительно 1 лизиновый (Lys, K) остаток в положении 31.

35 5. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, где пептидный линкер (Z2) содержит 0-3 лизиновых (Lys, K)

остатка; как, например, 1-2 лизиновых (Lys, K) остатка; предпочтительно 1 лизиновый (Lys, K) остаток.

6. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, где пептид агониста рецептора амилина (Z3) содержит 0-3 лизиновых (Lys, K) остатка в любом из положений 1, 2, 3, 7, 14, 18, 20, 23 и/или 29 относительно SEQ ID NO: 240 или SEQ ID NO: 256; предпочтительно 1 лизиновый (Lys, K) остаток в любом из положений 14, 18, 20, 23, 29; еще более предпочтительно 1 лизиновый (Lys, K) остаток в положении 18.

7. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, содержащий пептид агониста рецептора GLP-1 (Z1) формулы II (SEQ ID NO: 255),

Xaa1-Xaa2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Xaa9-Xaa10-Ser-Xaa12-Tyr-Leu-Glu-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Ile-Xaa24-Xaa25-Leu-Val-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31;

15 где

Xaa1 представляет собой His (H) или Imp,

Xaa2 представляет собой Aib, Ala (A), Gly (G) или Trp (W),

Xaa9 представляет собой Asp (D) или Lys (K),

Xaa10 представляет собой Lys (K) или Val (V),

20 Xaa12 представляет собой Lys (K), Arg (R) или Ser (S),

Xaa16 представляет собой Glu (E), Gly (G) или Lys (K),

Xaa17 представляет собой Gln (Q) или Lys (K),

Xaa19 представляет собой Ala (A) или Val (V),

Xaa20 представляет собой Lys (K) или Arg (R),

25 Xaa21 представляет собой Glu (E) или Lys (K),

Xaa24 представляет собой Ala (A), Glu (E),

Xaa25 представляет собой Lys (K) или Trp (W),

Xaa28 представляет собой Lys (K) или Arg (R),

Xaa29 представляет собой Lys (K) или Gly (G),

30 Xaa30 представляет собой Ala (A), Gly (G), Lys (K), Arg (R) или отсутствует,

Xaa31 представляет собой Ala (A), Lys (K), Gly (G), Gln (Q) или отсутствует.

8. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, содержащий пептид агониста рецептора амилина (Z3) формулы III (SEQ ID NO: 256),

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Leu-Ser-Thr-Xaa7-Ala-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Xaa14-Glu-Leu-His-Xaa18-Leu-Xaa20-Thr-Leu-Xaa23-Arg-Thr-Glu-Thr-Gly-Xaa29-Gly-Ser-Pro,

где

Xaa1 представляет собой Ala (A) или отсутствует,

5 Xaa2 представляет собой Lys (K) или Ser (S),

Xaa3 представляет собой Glu (E) или Arg (R),

Xaa7 представляет собой Ala (A) или Glu (E),

Xaa14 представляет собой Ala (A) или Lys (K),

Xaa18 представляет собой Glu (E), Lys (K) или Gln (Q),

10 Xaa20 представляет собой Ala (A) или Lys (K),

Xaa23 представляет собой Lys (K) или Pro (P),

Xaa29 представляет собой Ser (S) или Lys (K).

9. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, содержащий

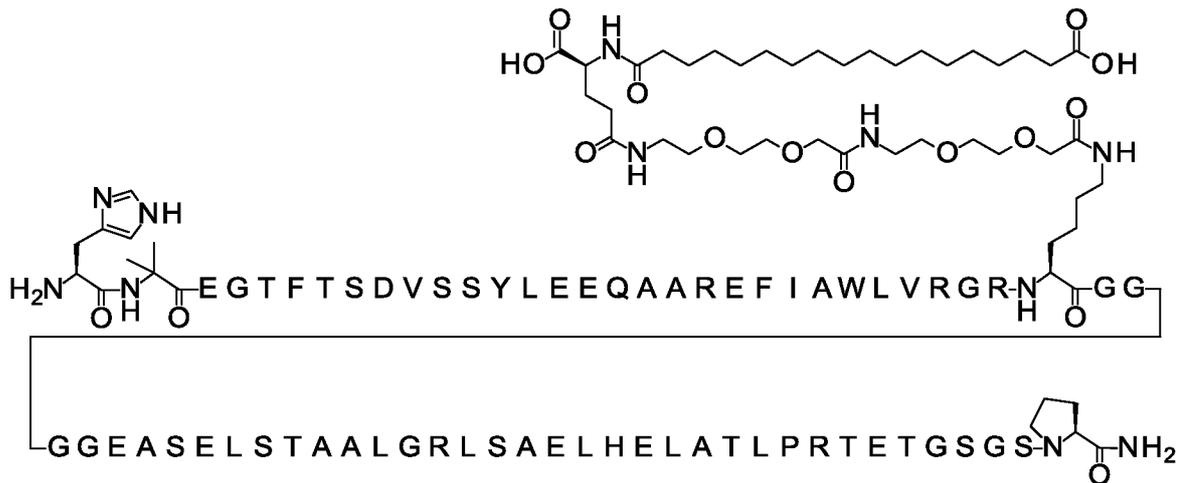
15 • от одной до двух двухосновных C14-C20 кислот; более предпочтительно одну двухосновную C16-C20 кислоту или две двухосновные C14-C18 кислоты; еще более предпочтительно одну двухосновную C18кислоту; или

• 1-2 пролонгатора, выбранных из группы, представленной в таблице 2.

10. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, содержащий полипептид, представленный под любым из SEQ ID NO 117-236; предпочтительно полипептид, представленный под SEQ ID NO: 153.

11. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов, который представляет собой любое из соединений, перечисленных в примере 1a; предпочтительно любое из соединений, перечисленных в таблице 5.

12. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина, который представляет собой N-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил))-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид:

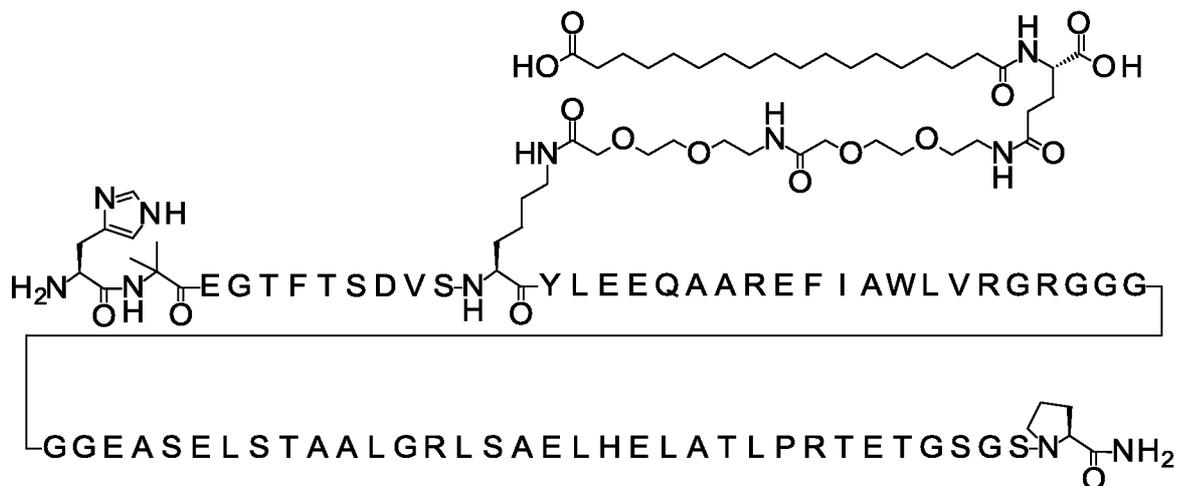


или

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбокси-4-(17-

5 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил])-

YLEEQAAREFIAWLVGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид:



10

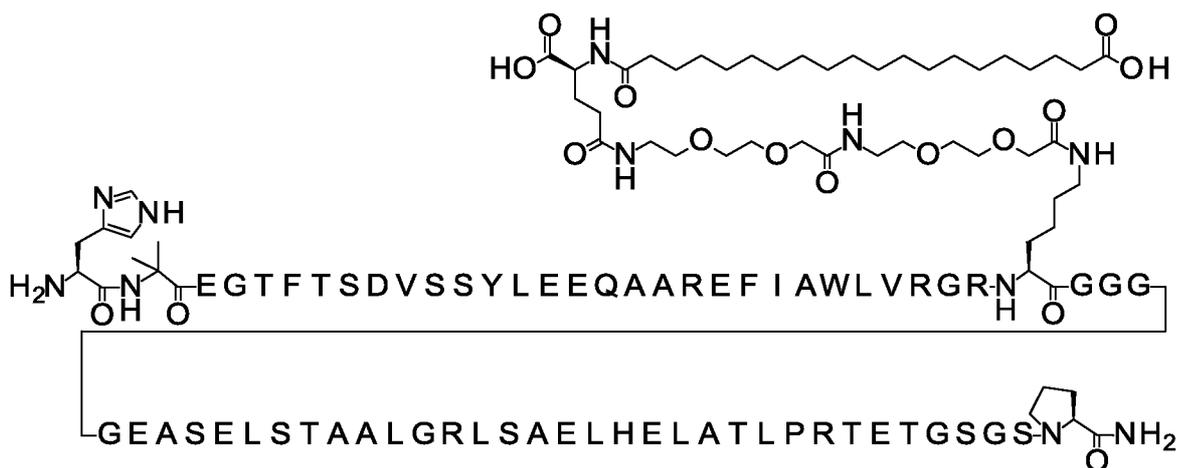
или

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-

карбокси-4-(19-

карбоксинадеканоиламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил])-GGGG

15 GEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид:



13. Фармацевтический состав, содержащий коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из предыдущих пунктов.

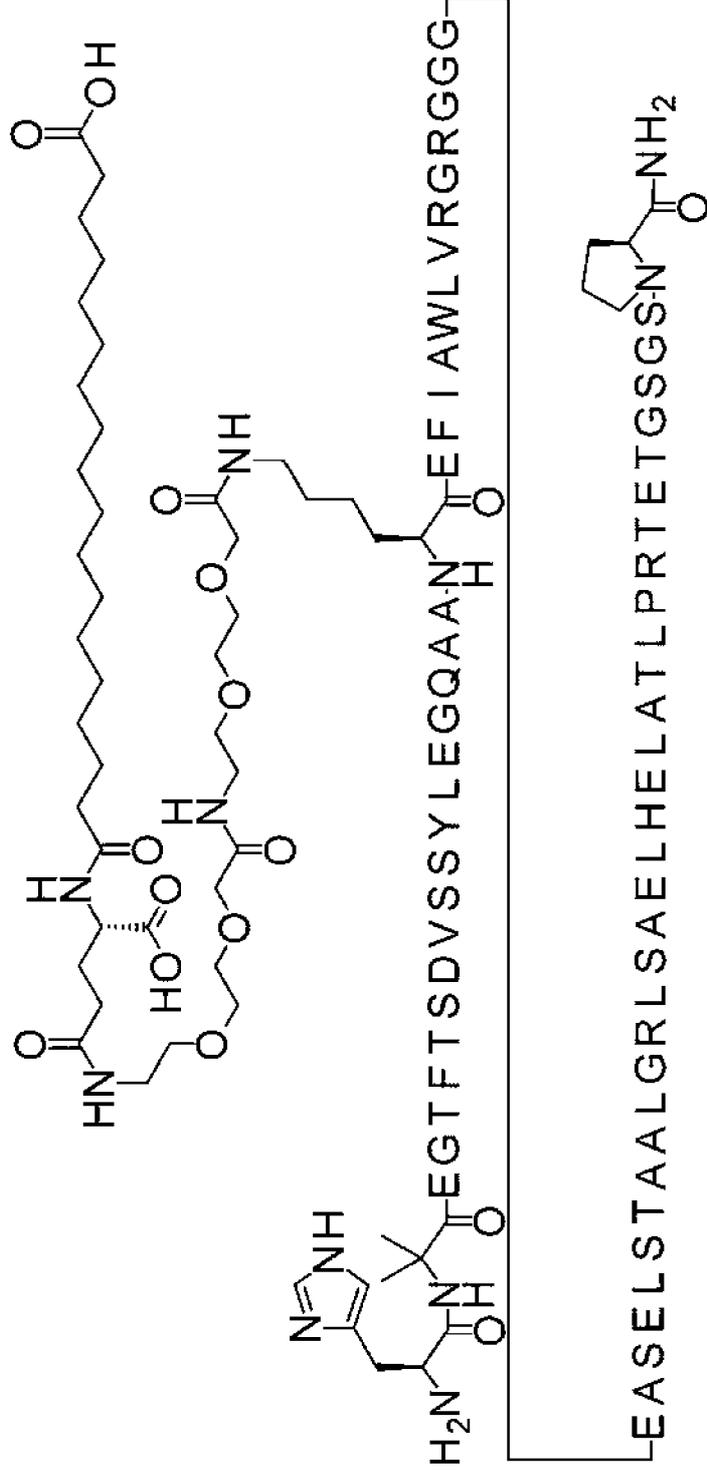
5 14. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из пп. 1—12 или фармацевтический состав по п. 13 для применения в качестве лекарственного препарата.

10 15. Коагонист рецептора GLP-1-рецептора амилина по любому из пп. 1—12 или состав по п. 13 для применения в лечении субъектов с начальным индексом массы тела (BMI) 27 или больше, как, например, 30 или больше, необязательно в присутствии по меньшей мере одной сопутствующей патологии, связанной с весом; диабетом, необязательно в присутствии по меньшей мере одной сопутствующей патологии, связанной с весом; сердечно-сосудистым заболеванием, нестероидным стеатогепатитом и/или когнитивным нарушением,  
15 таким как вызванное болезнью Альцгеймера.

Соединение 0007

**Фигура 1**

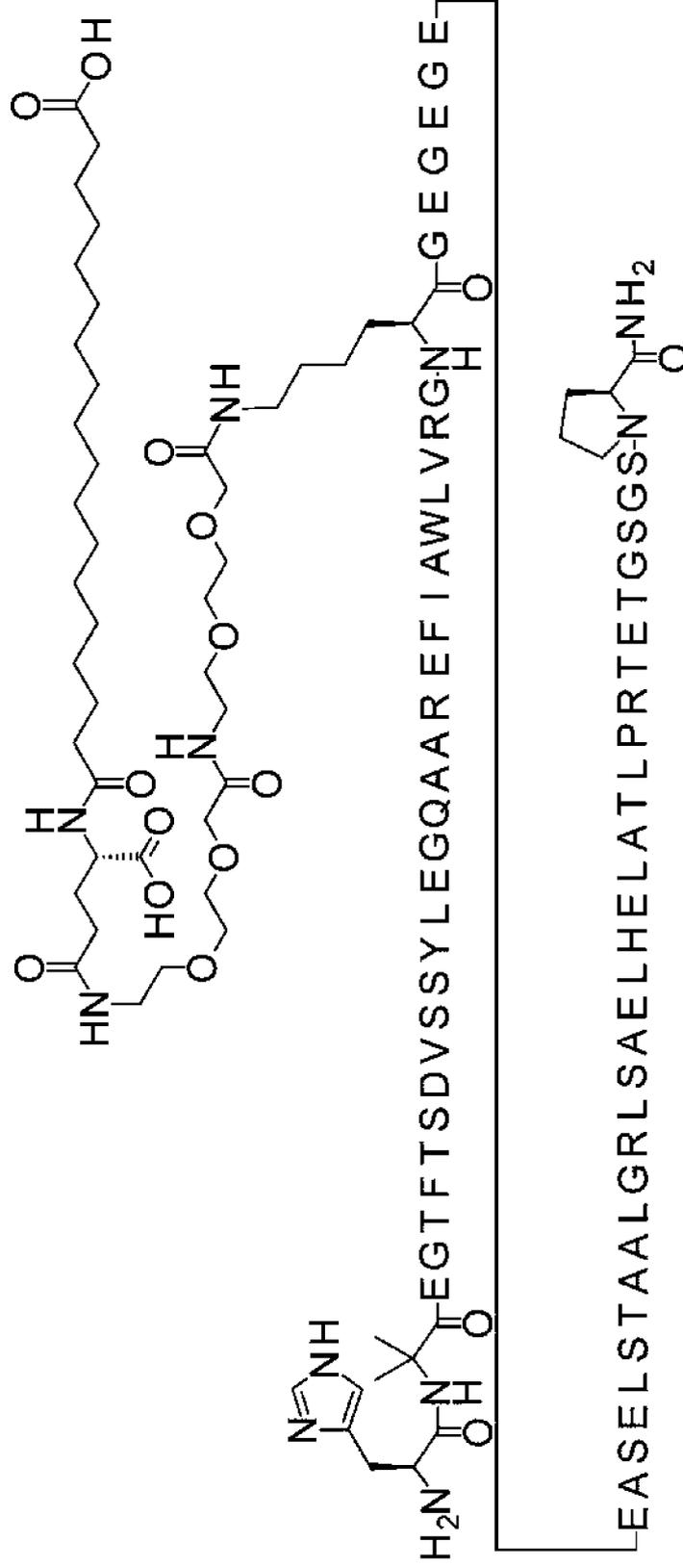
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканоиламино)бутанонл]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-EFLVLRGRGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Соединение 0009

**Фигура 2**

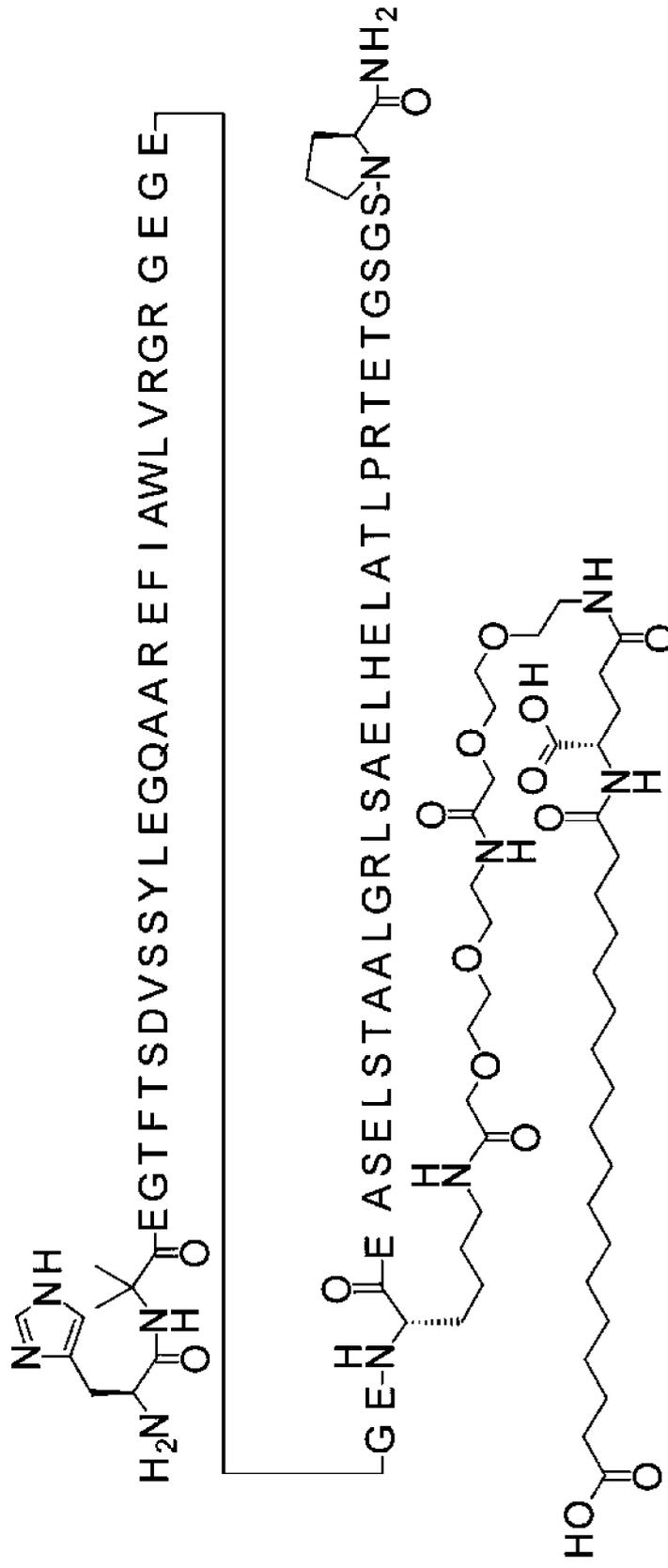
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканониламино)бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]->GEGEEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Соединение 0010

Фигура 3

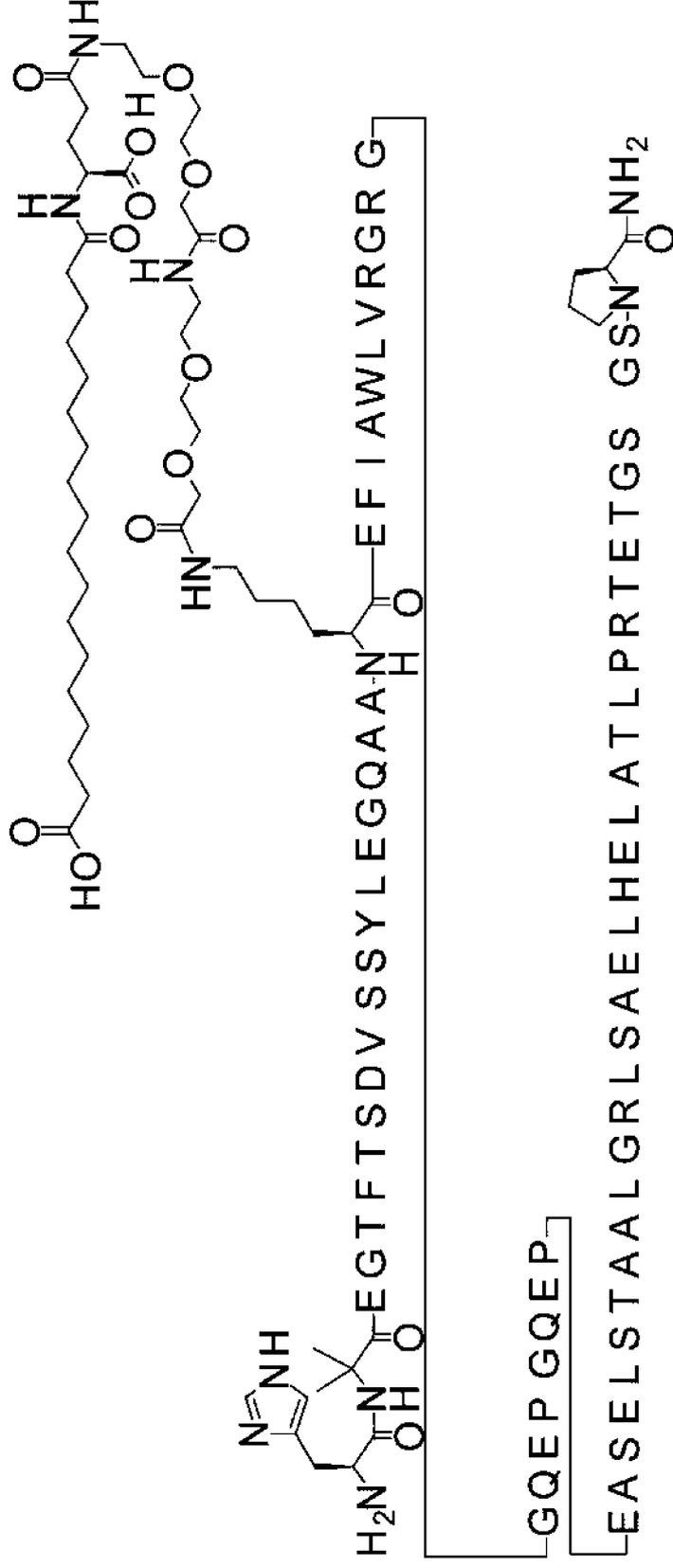
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVGRGECEGE-K(2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканониламино)бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид



Соединение 0019

Фигура 4

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканололамино)бутаноил]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)амино]этокси]ацетил)-  
EFLVLRGRGGQEPQPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



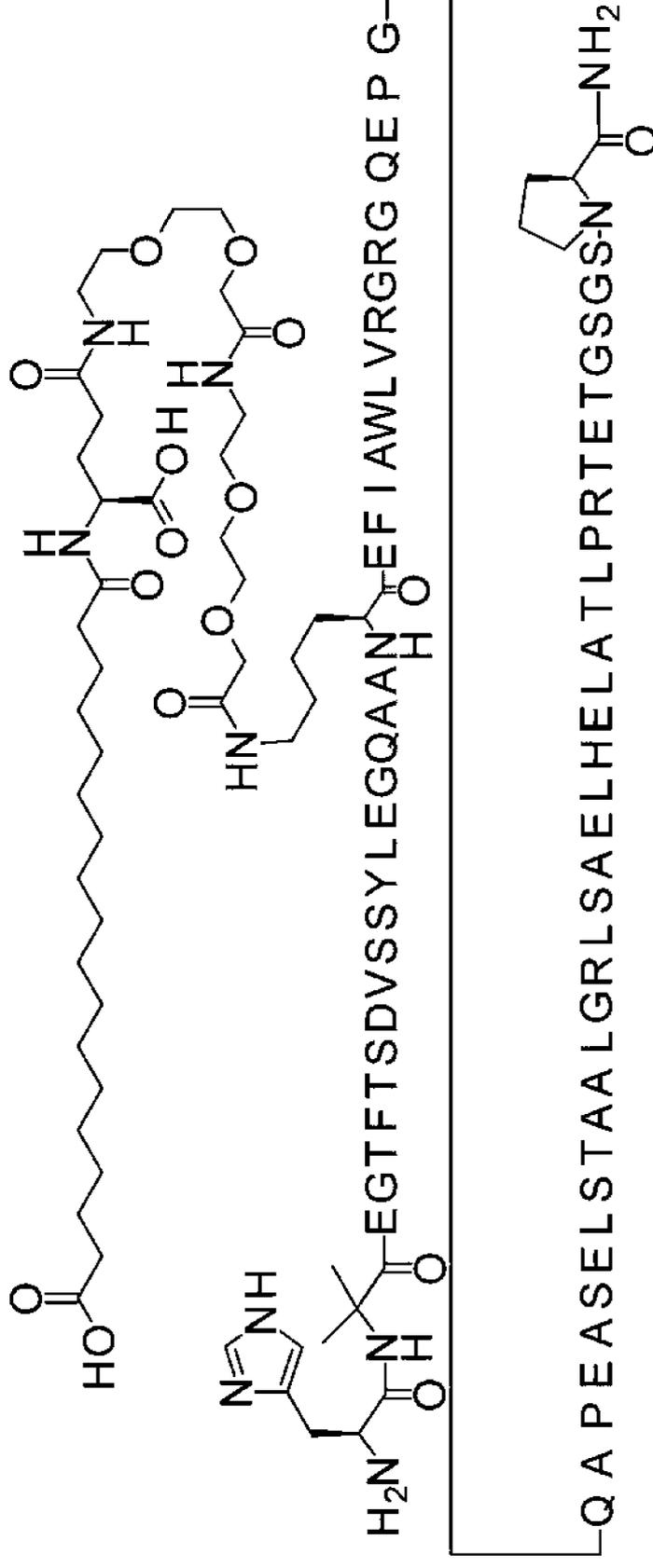
Соединение 0026

**Фигура 5**

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-I2-I2-I2-I2-I2-[(4S)-4-карбоксни-4-(17-

карбокситегптадеканоламино)бутаноил]амино|этокси|этокси|ацетил|амино|этокси|этокси|этокси|ацетил)

EFIAWLVRGRGQEPGQAPEASELSTAA LGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид







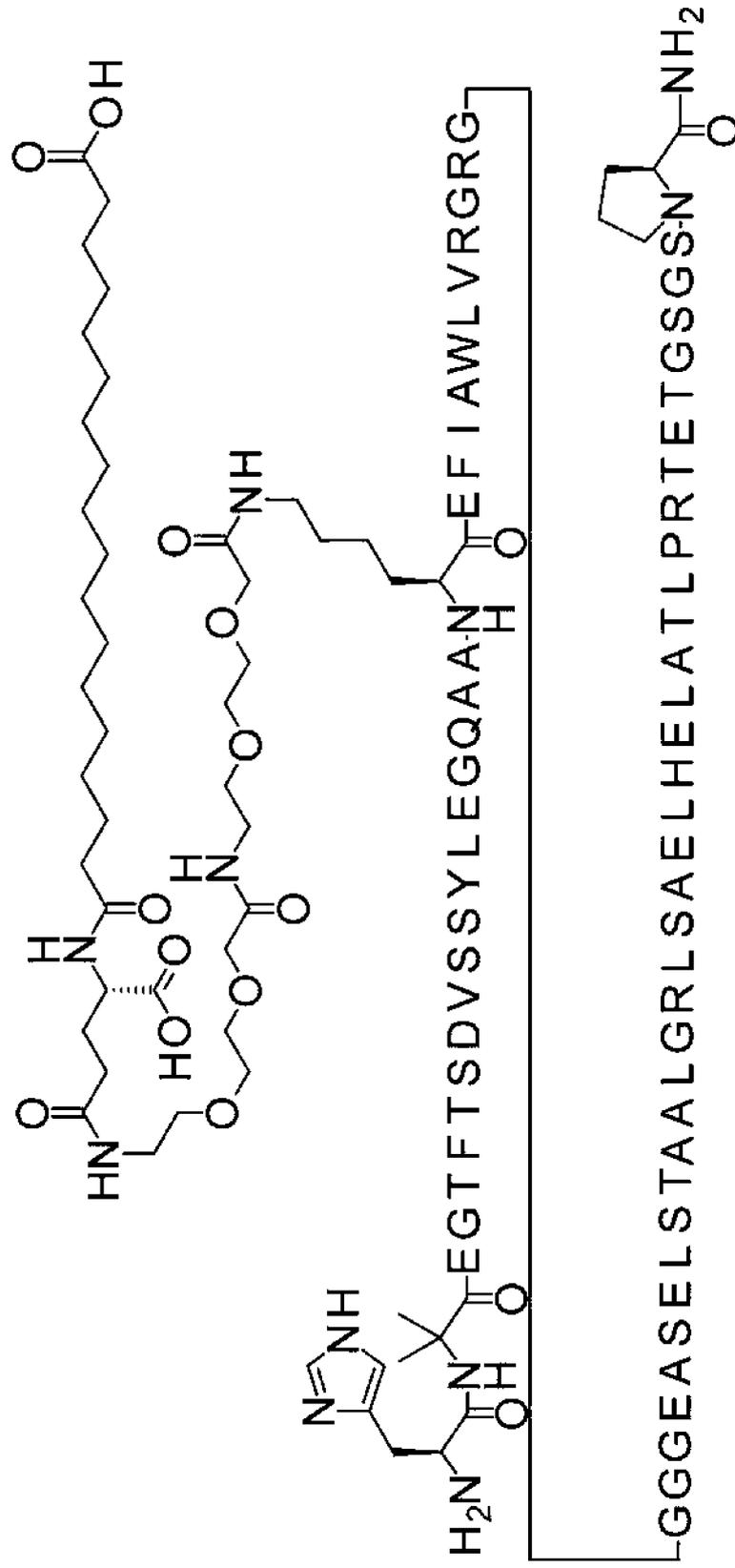
Соединение 00/40

**Фигура 8**

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-(17-

карбокситептатдеканоламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-

EFIAWLVRGRGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



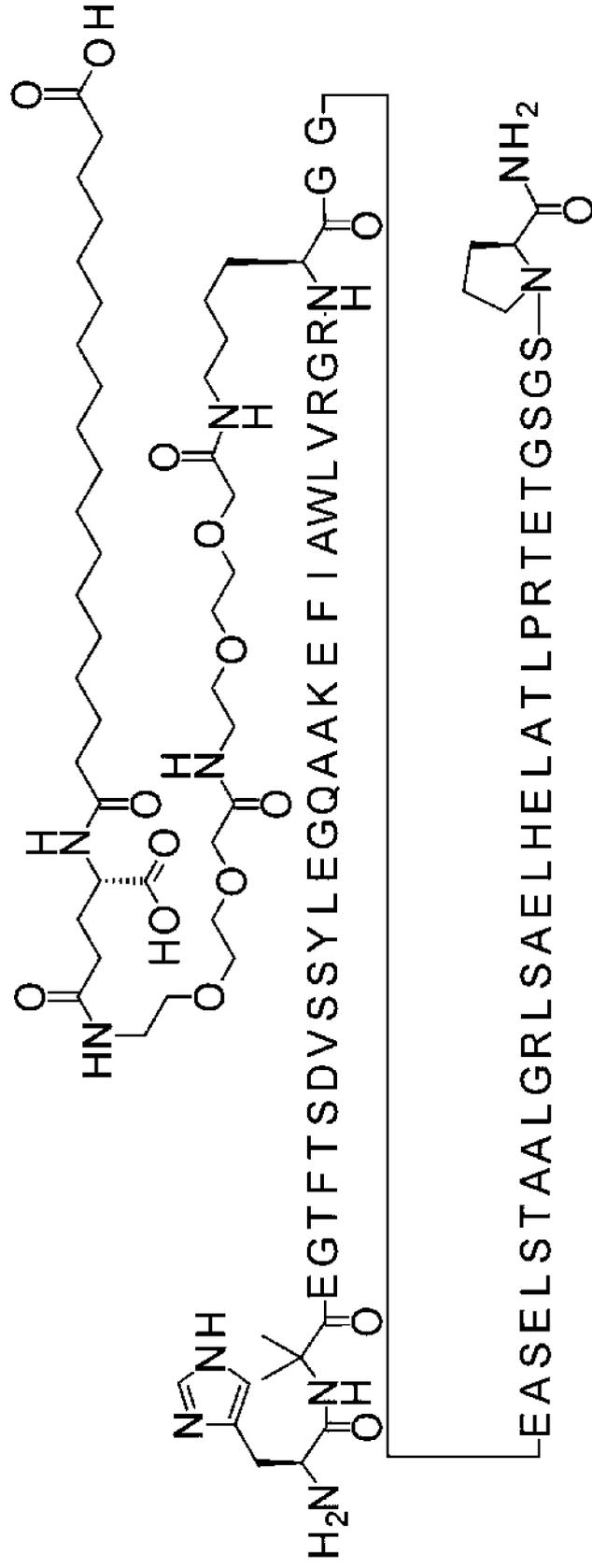
Соединение 0042

Фигура 9

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVGRGR-K(12-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксих-4-(17-

карбоксихептадеканоламино)бутаноил]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил)-

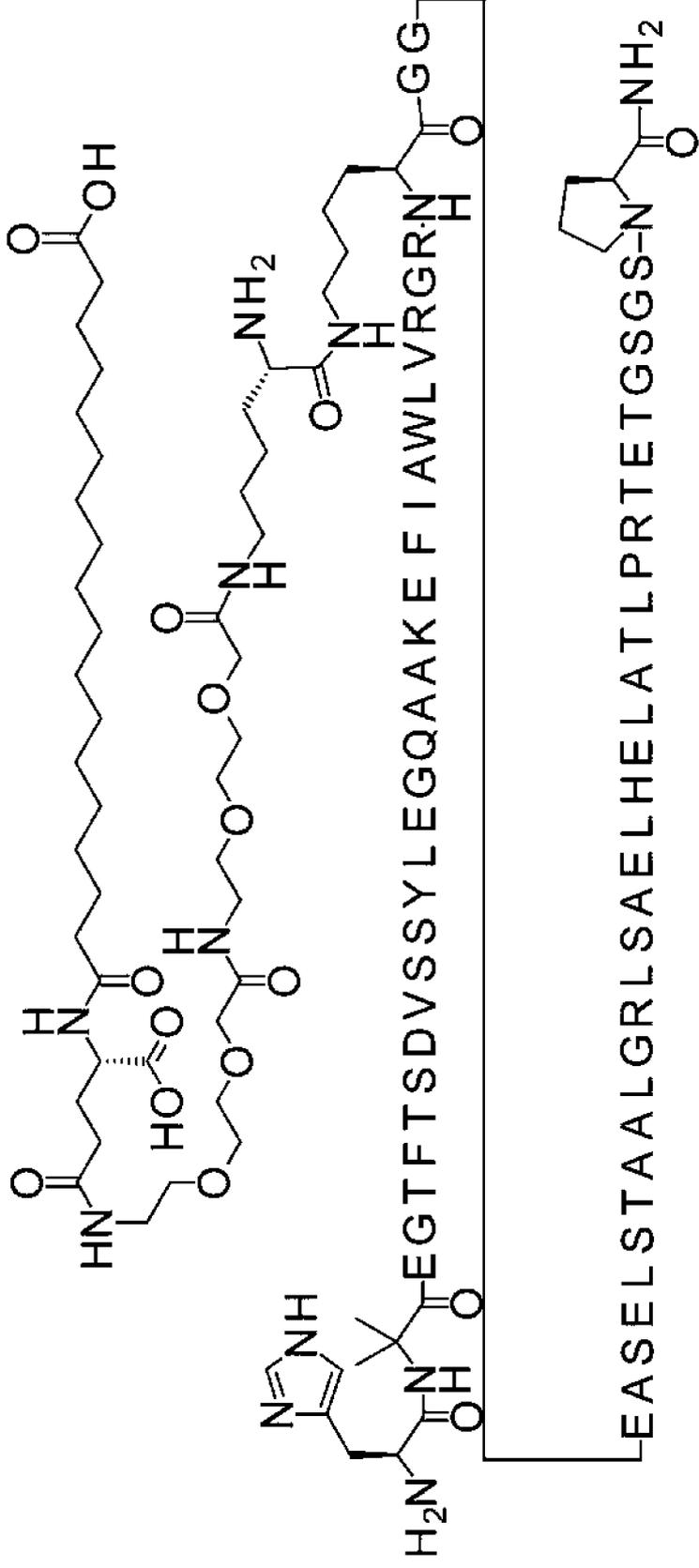
GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Фигура 11

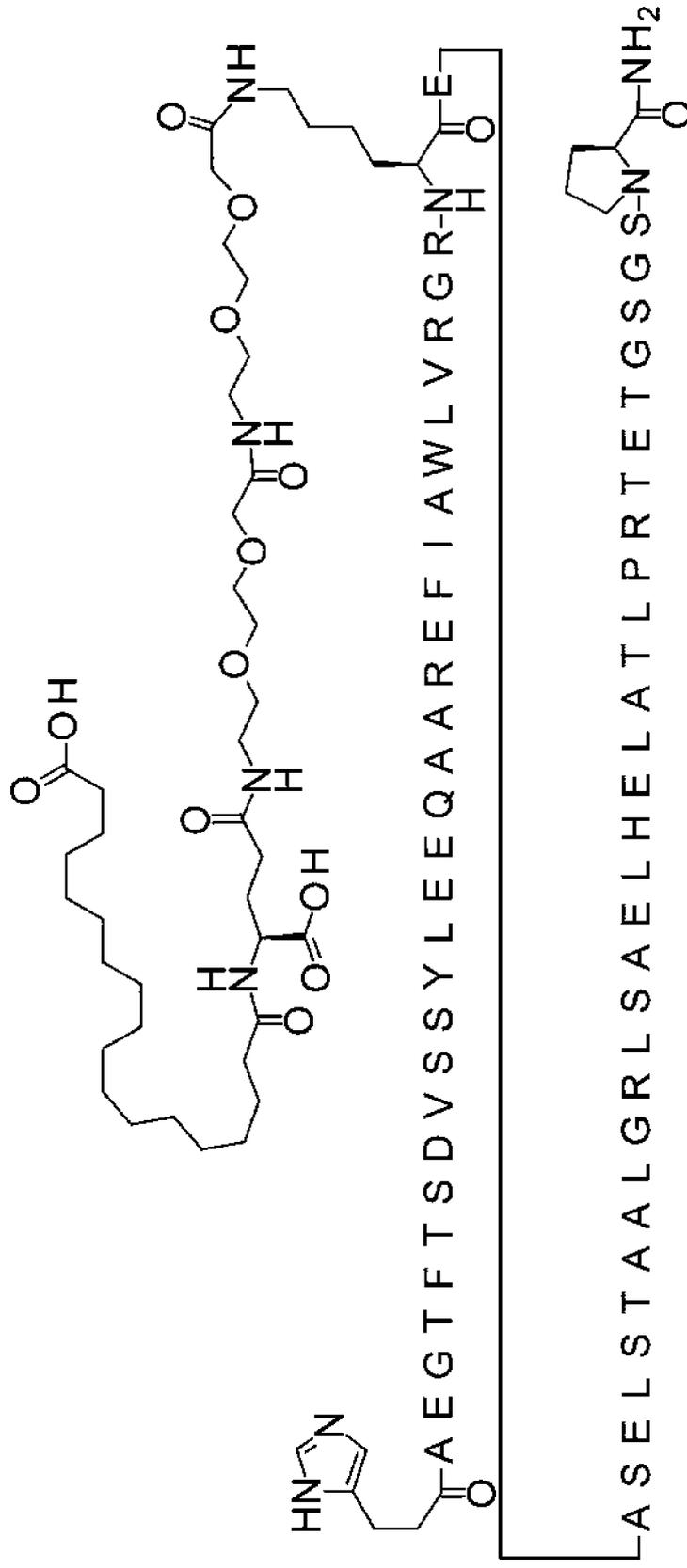
Соединение 0045  
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR-K((2S)-2-амино-6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканололамино)бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси|-этокси]ацетил]амино]гексанонил)]-)-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Фигура 12

Соединение 0051

Imr-AEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканололамино)бутаноил]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил)-EASELSTALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид



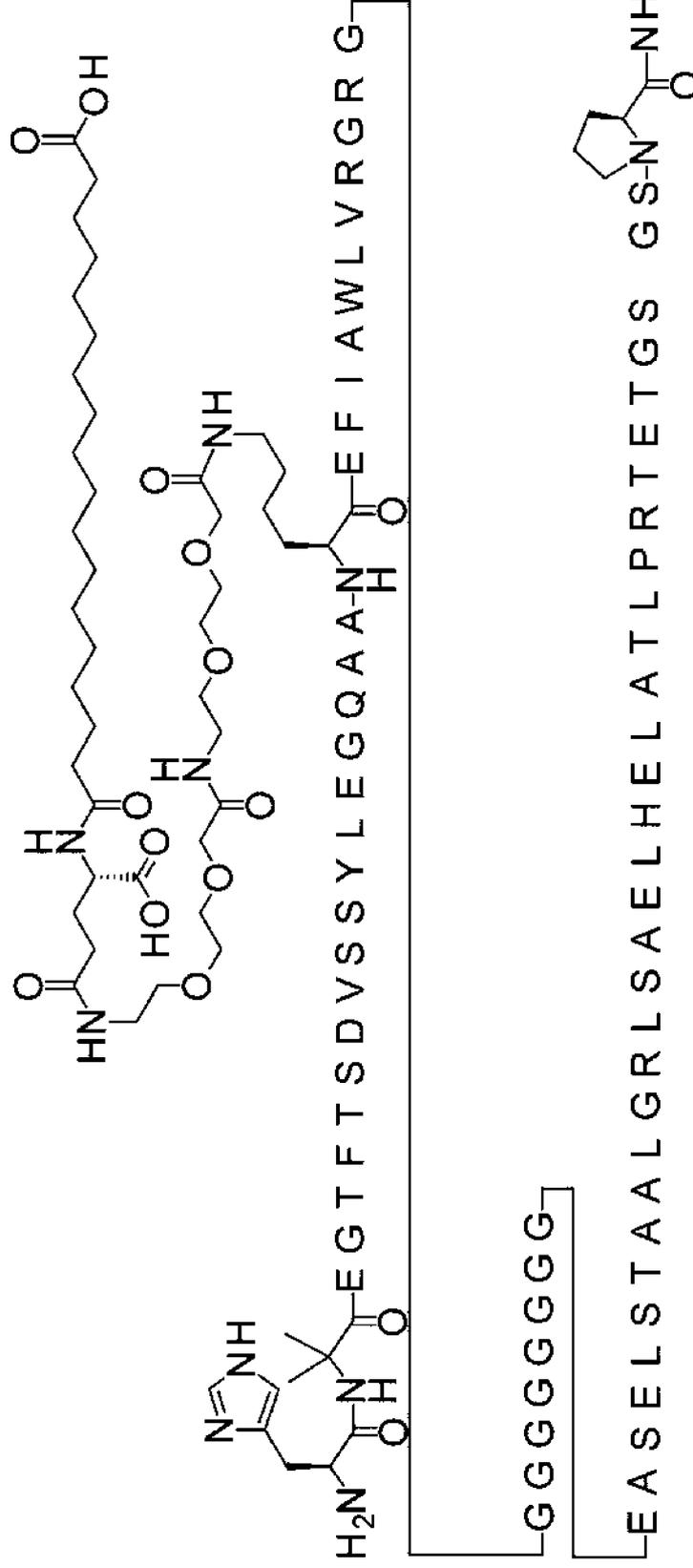
Фигура 13

Соединение 0052

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбокситептадеканоламино)бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-

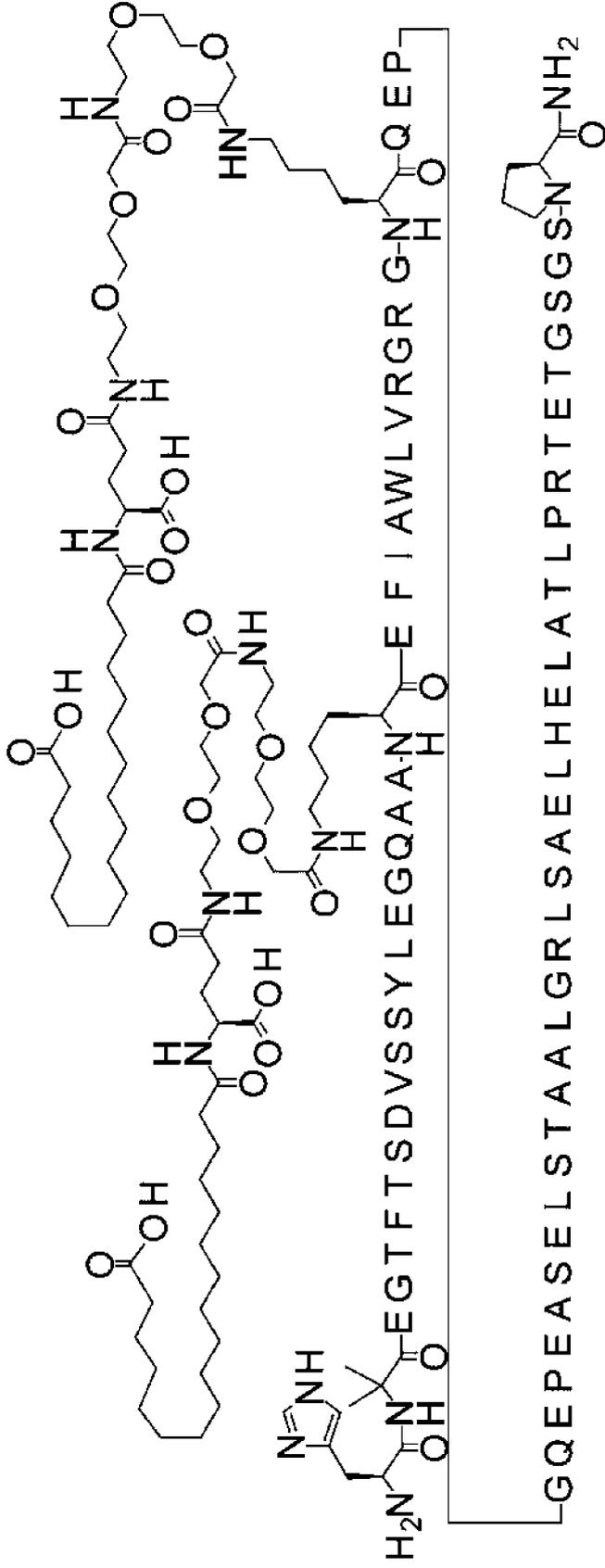
EFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



Фигура 14

Соединение 0056

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокситетрадеканойламино]бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-EFIAWLVVRGRG-K(I2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокситетрадеканойламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-  
QEPGQPEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид



Фигура 15

Соединение 00/57

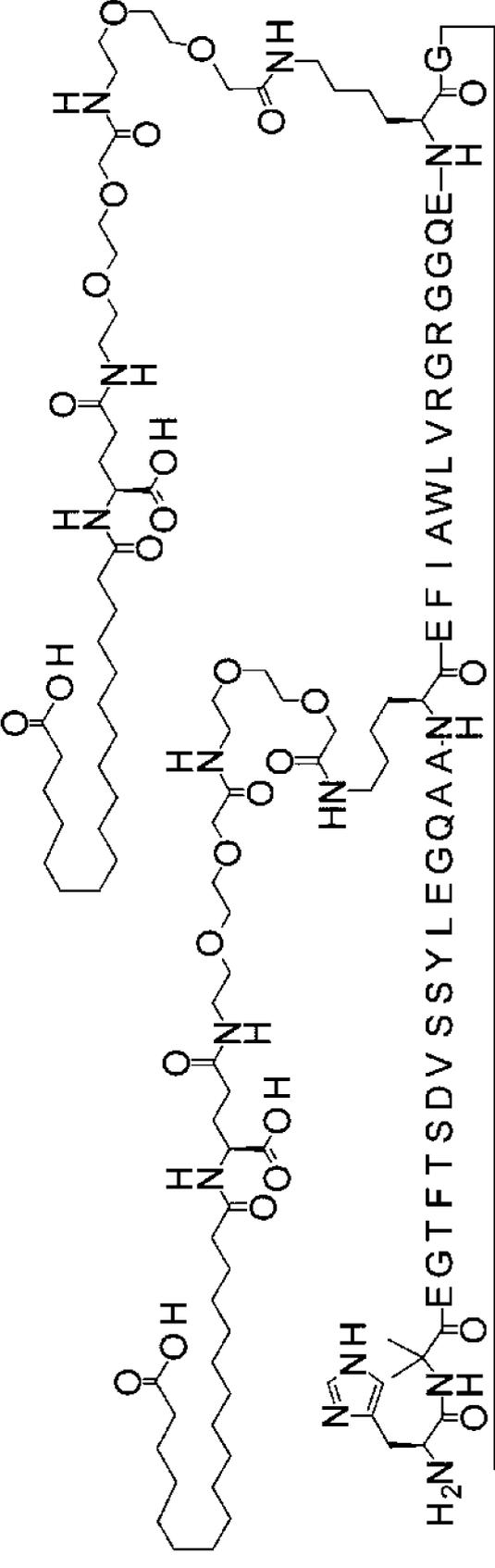
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксил-4-(17-

карбокситептадеканойламино)бутанонил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил)-EFLAWLVGRGGQ-E-K(I2-[2-

[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксил-4-(17-

карбокситептадеканойламино)бутанонил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-

GGPEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

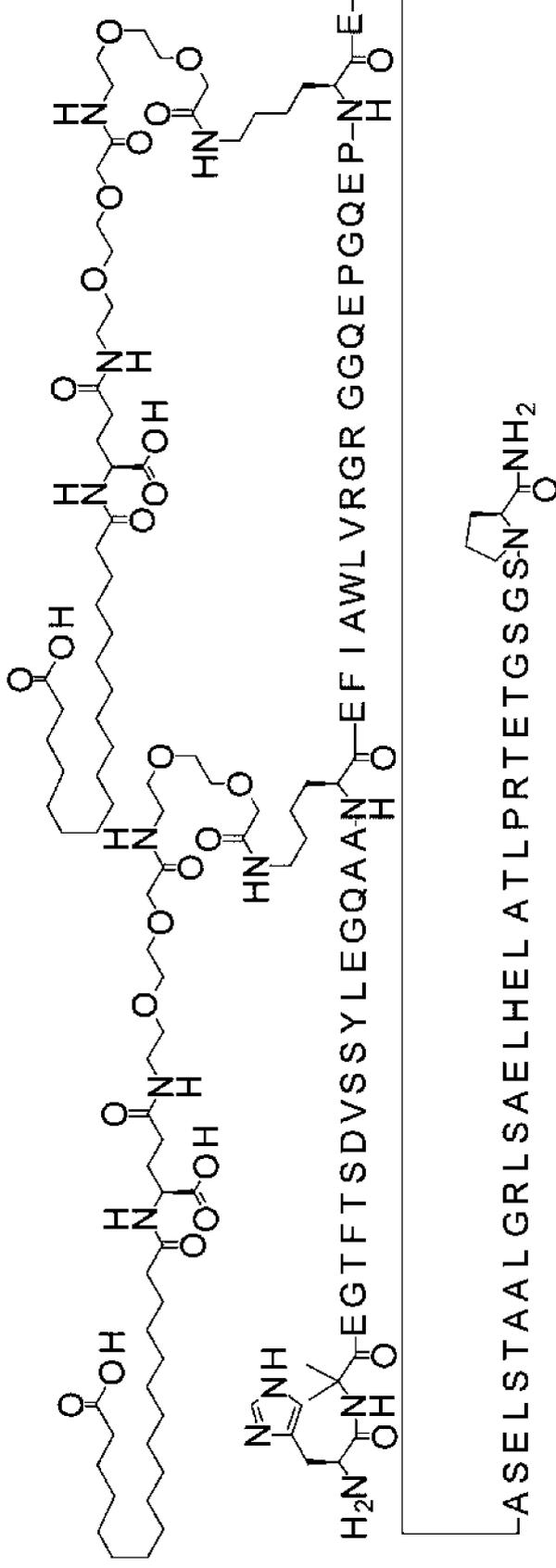


-QPEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSN-CONH<sub>2</sub>

Фигура 16

Соединение 0071

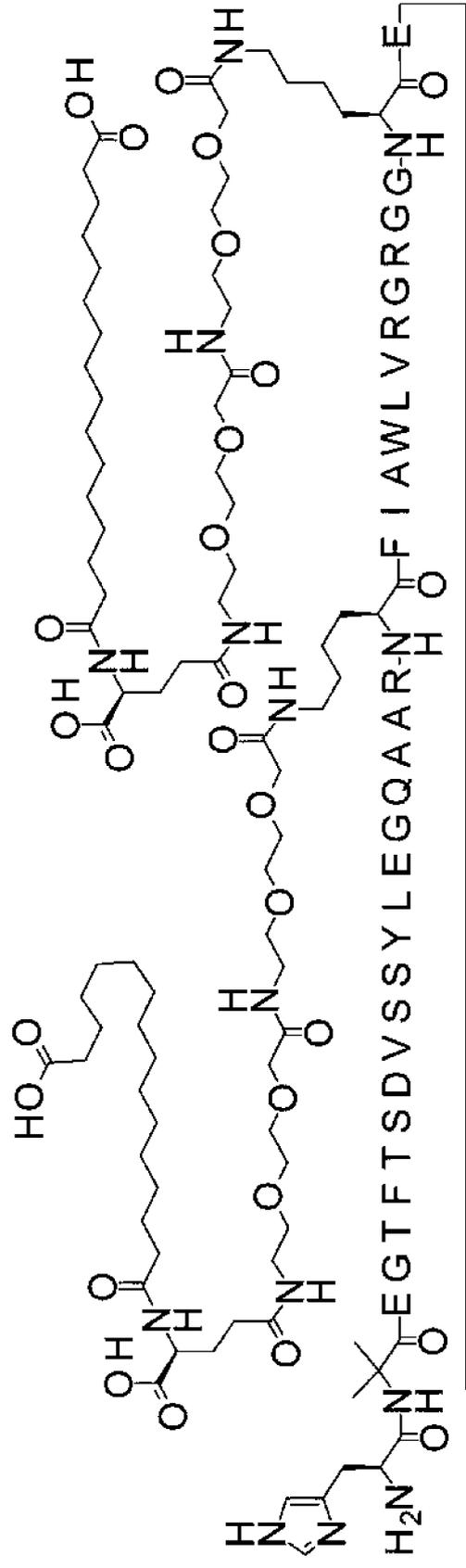
Н-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-I2-[2-I2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксивептaideканойламино)бутаноил]амино]этокси]этокси|ацетил|амино|этокси|этокси|этокси|ацетил|ацетил|амино|этокси|этокси|ацетил|)EFIAWLVRGGQ-EPGQEP-K(I2-I2-[2-I2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксивептaideканойламино)бутаноил]амино]этокси]этокси|ацетил|амино|этокси|этокси|этокси|ацетил|амино|этокси|этокси|ацетил|ацетил)EASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Фигура 18

N-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбокспентадеканонламино)бутанол]амино]этоксил]этоксил]ацетил]амино]этоксил]этоксил]ацетил)-FIAWLVRGRGG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбокспентадеканонламино)бутаноил]амино]этоксил]этоксил]ацетил]амино]этоксил]этоксил]ацетил)]-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид

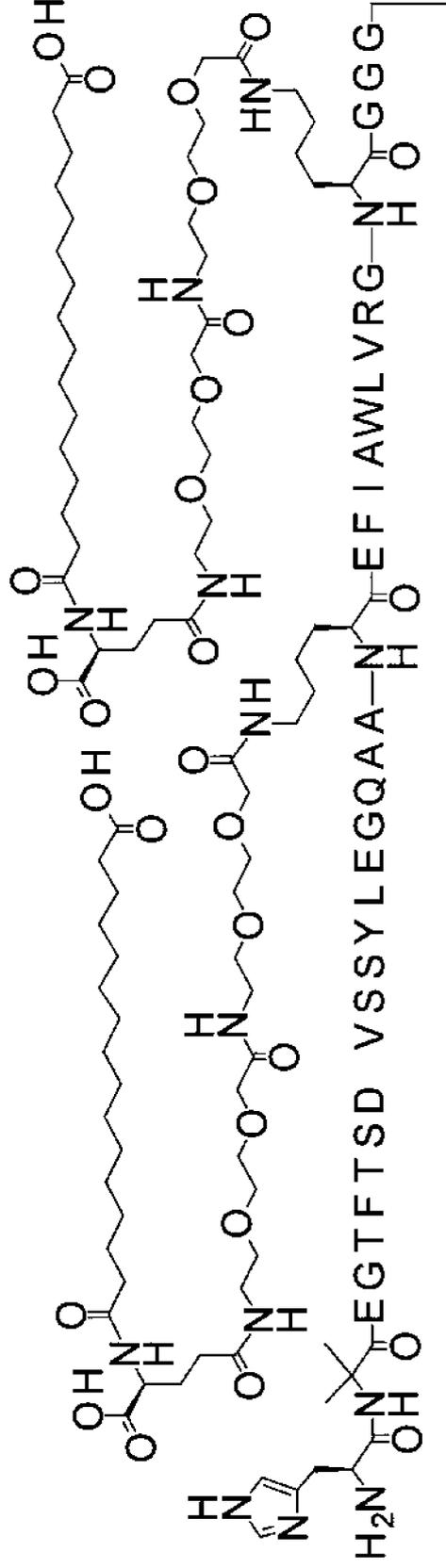




Фигура 20

Соединение 0075

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбокспентадеканонламино)бутанол]амино]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил)-EFIAWLVRG-K(I2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбокспентадеканонламино)бутанонил]амино]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил)]-GGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

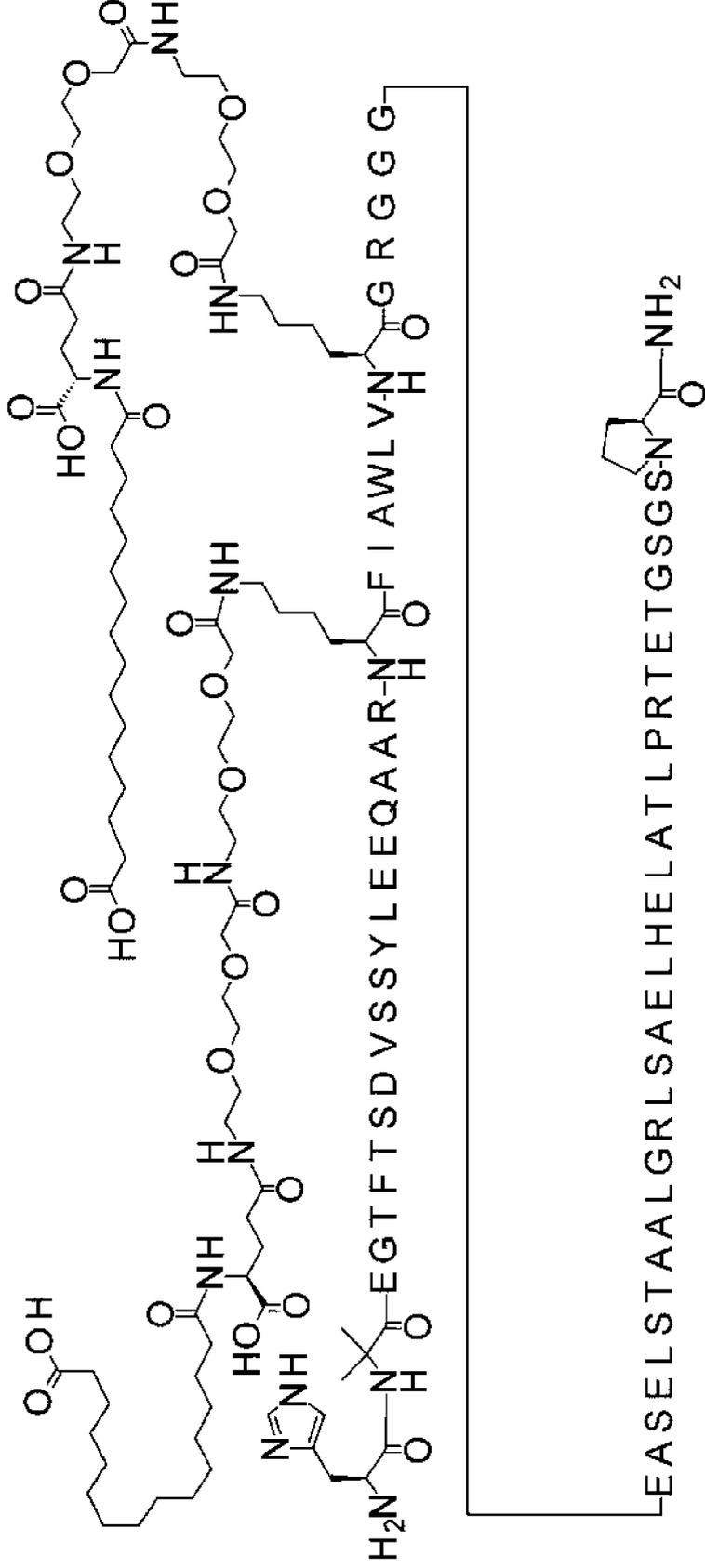




Фигура 22

Соединение 0077

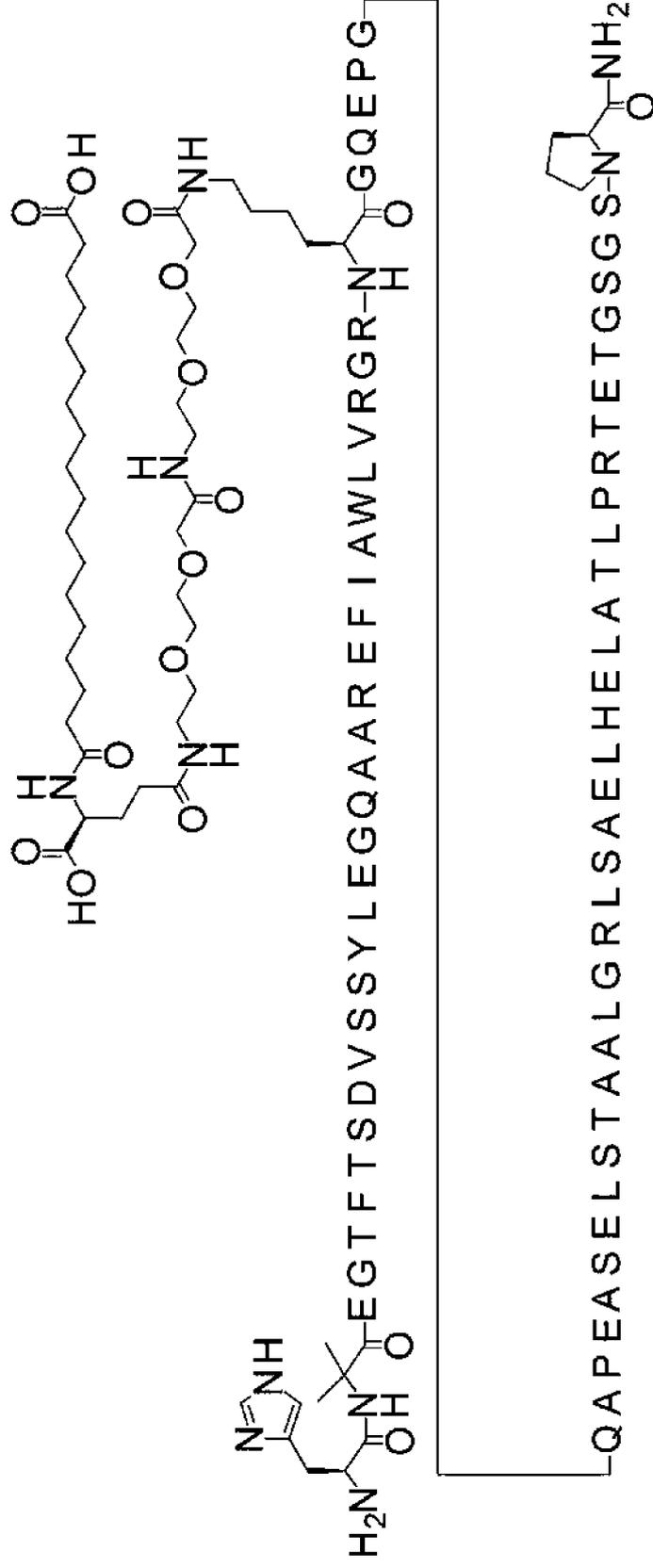
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканонламино)бутанол]амино]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил)-FIAWLV-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканонламино)бутанол]амино]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил])-(GRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTE)TGSGSP-амид



Соединение 0083

Фигура 23

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксихи-4-(17-карбоксивептадеканололамино)бутаноил]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-GQEPG)APEASELSTAALGRLSAELHELAATLPRTETGSGSP-амид

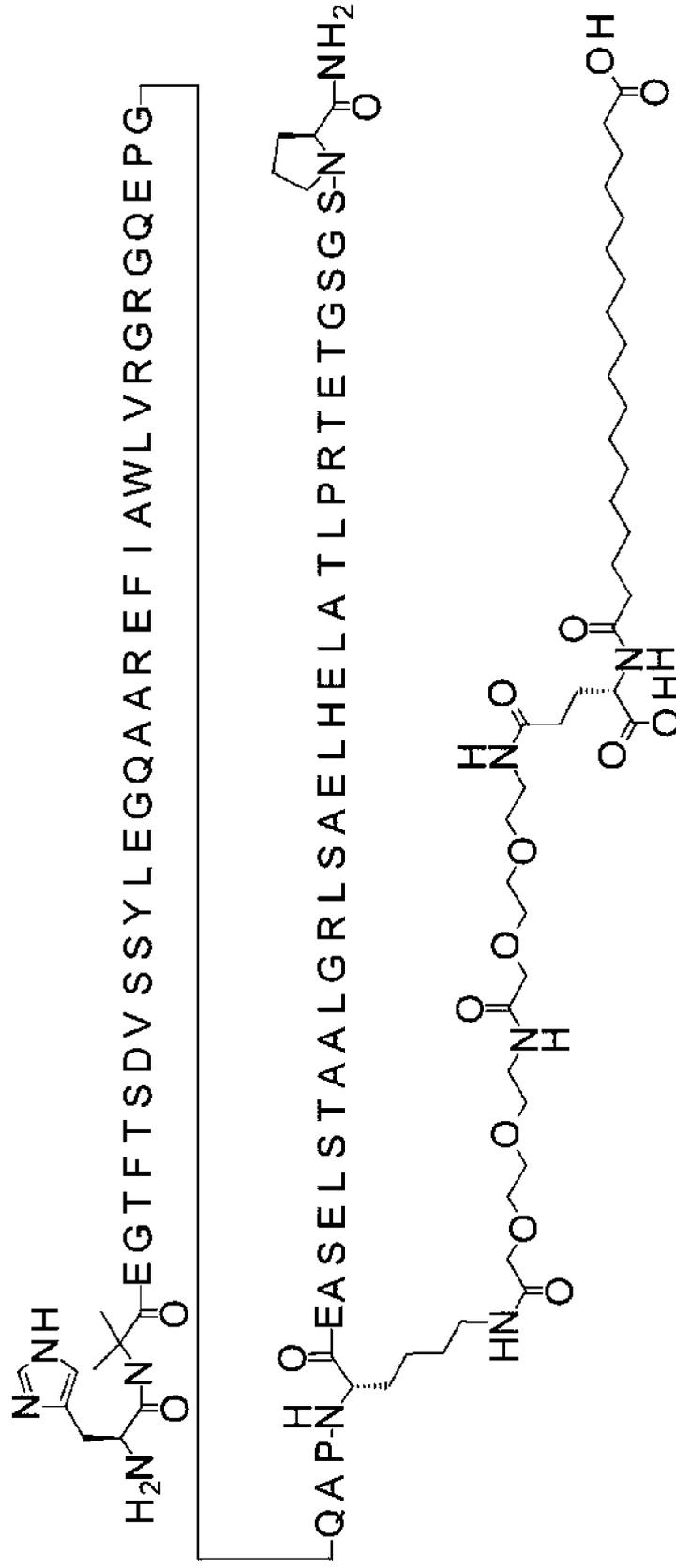




Фигура 25

Соединение 0085

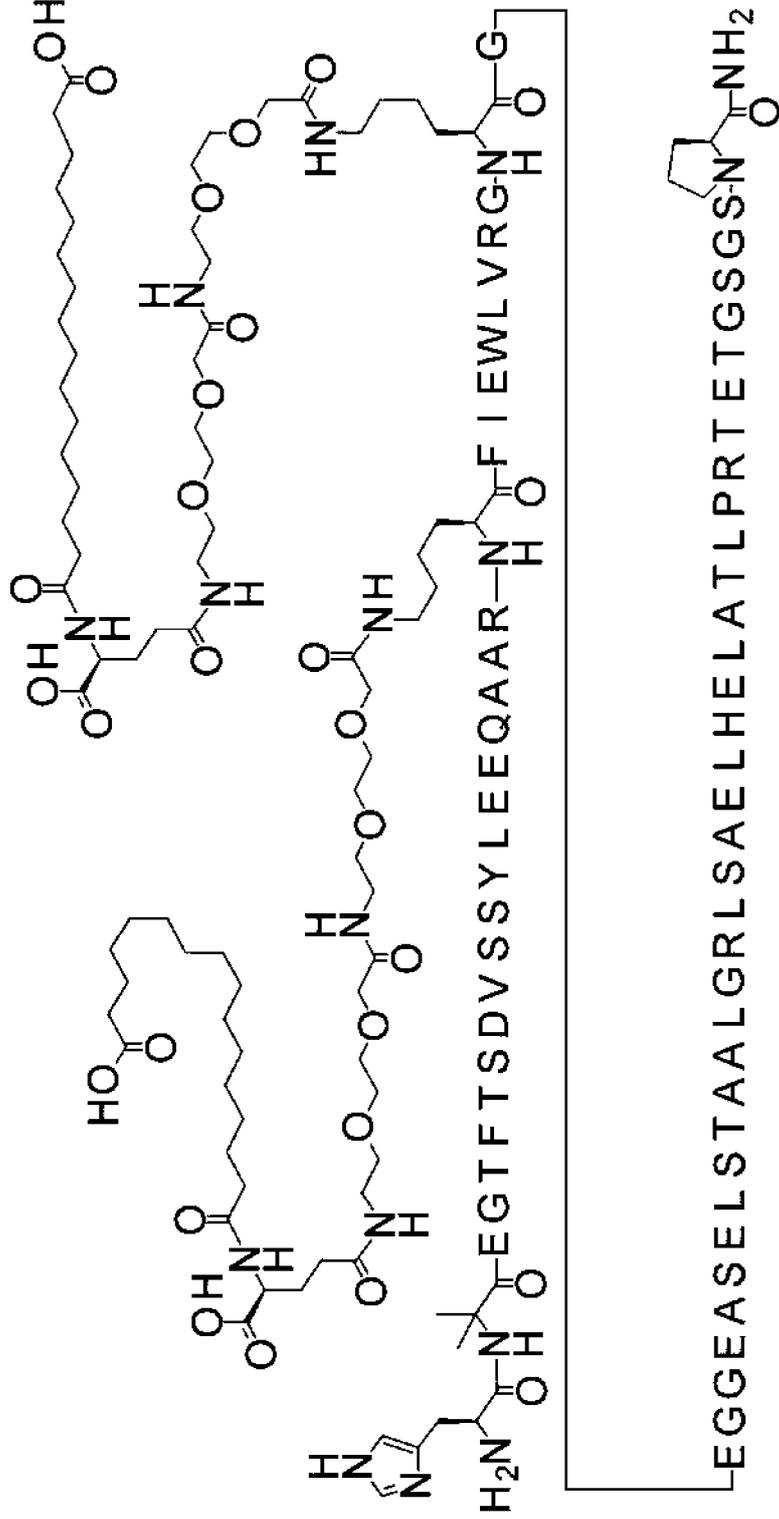
N-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRRGQERCGQAP-K(2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканойламино)бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



Фигура 26

Соединение 0086

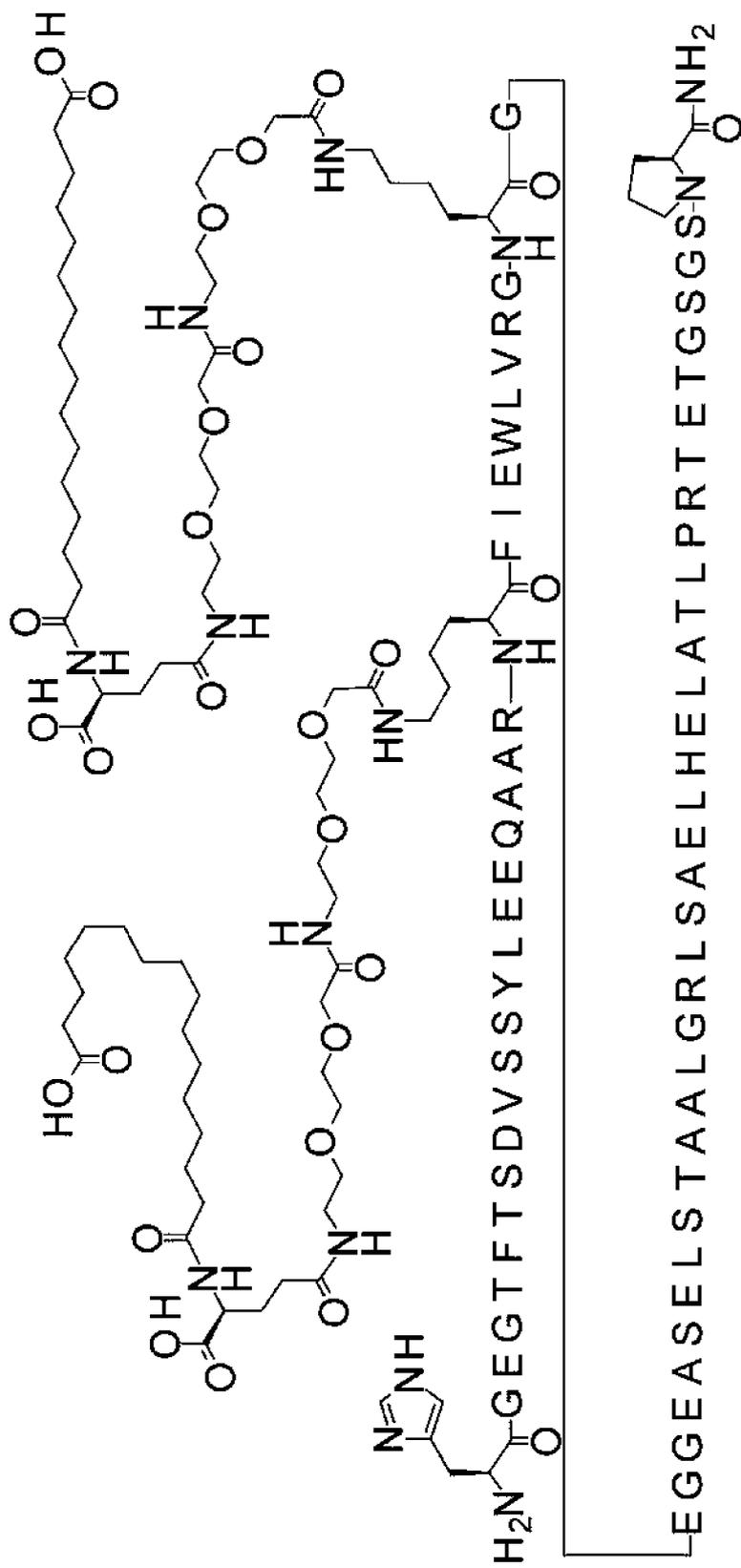
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K(12-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканонламино)бутанол]амино]этоксил]этоксил]ацетил]амино]этоксил]этоксил]этоксил]ацетил)-FIEWLVRG-K(12-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканонламино)бутанол]амино]этоксил]этоксил]ацетил]амино]этоксил]этоксил]ацетил))-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Фигура 27

Соединение 00087

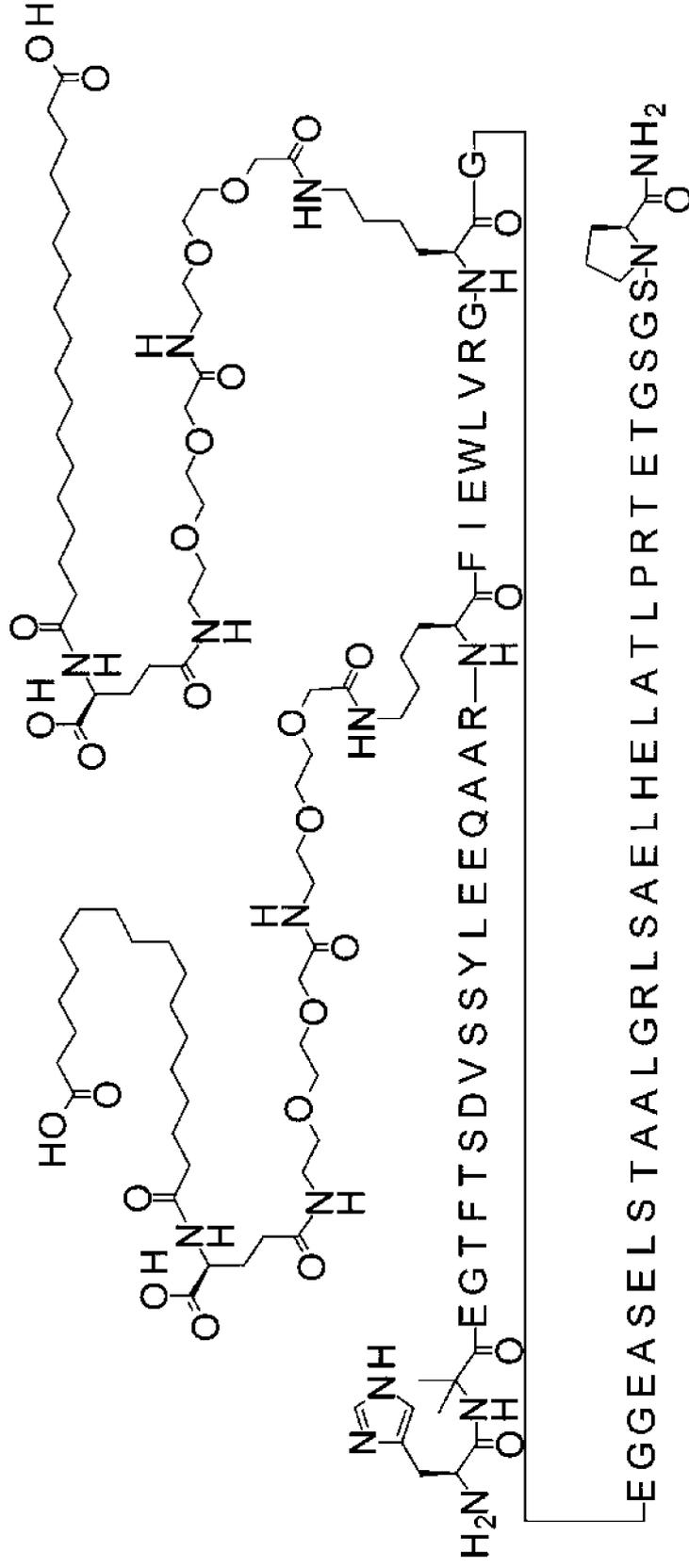
HGECTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-карбоксих-4-(15-карбокиспентадеканонламино)бутанол]амино]этоксис]ацетил]амино]этоксис]этоксис]этоксис]этоксис]ацетил)-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-карбоксих-4-(15-карбокиспентадеканонламино)бутанол]амино]этоксис]ацетил]амино]этоксис]этоксис]этоксис]ацетил))-GEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-амид



Фигура 28

Соединение 0089

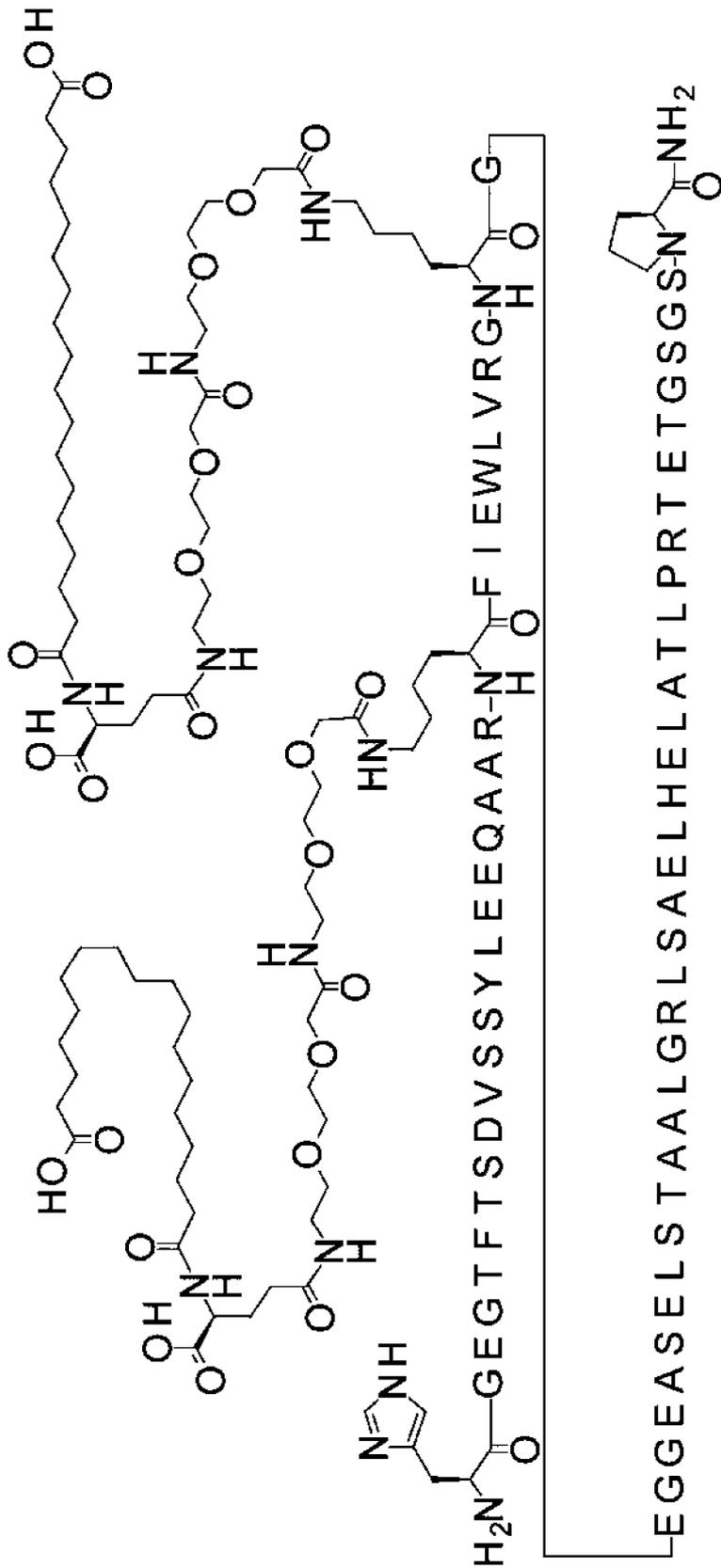
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокситетрагидрофуран-3-ил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-FIEWLVIRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокситетрагидрофуран-3-ил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-GEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



NGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканойламино)бутанойл]амино]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-  
[[ (4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоламино)бутаноил]амино]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил])-

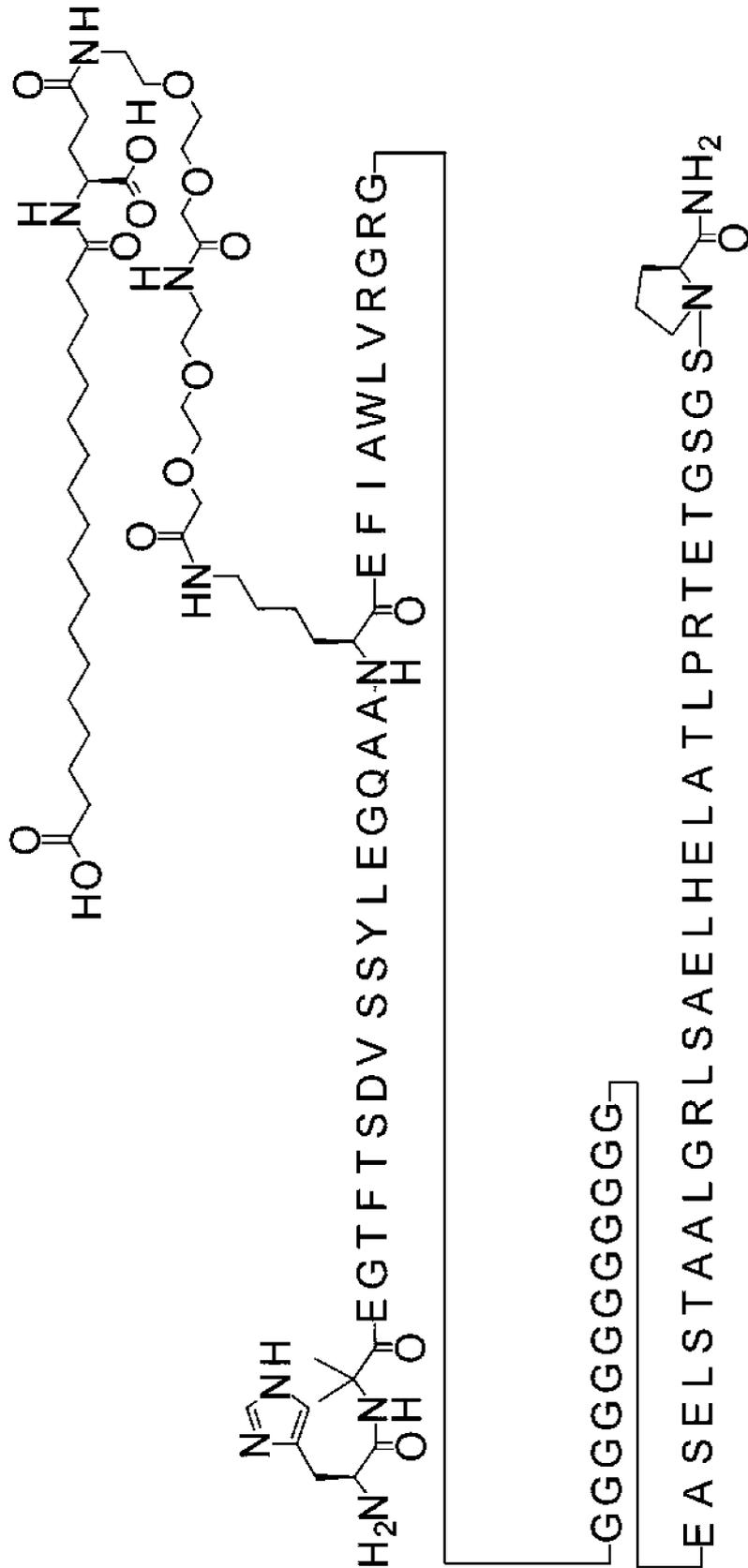
GEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTE TGSGSP-амид



Фигура 30

Соединение 0092

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканололамино)бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-EFLVLRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид

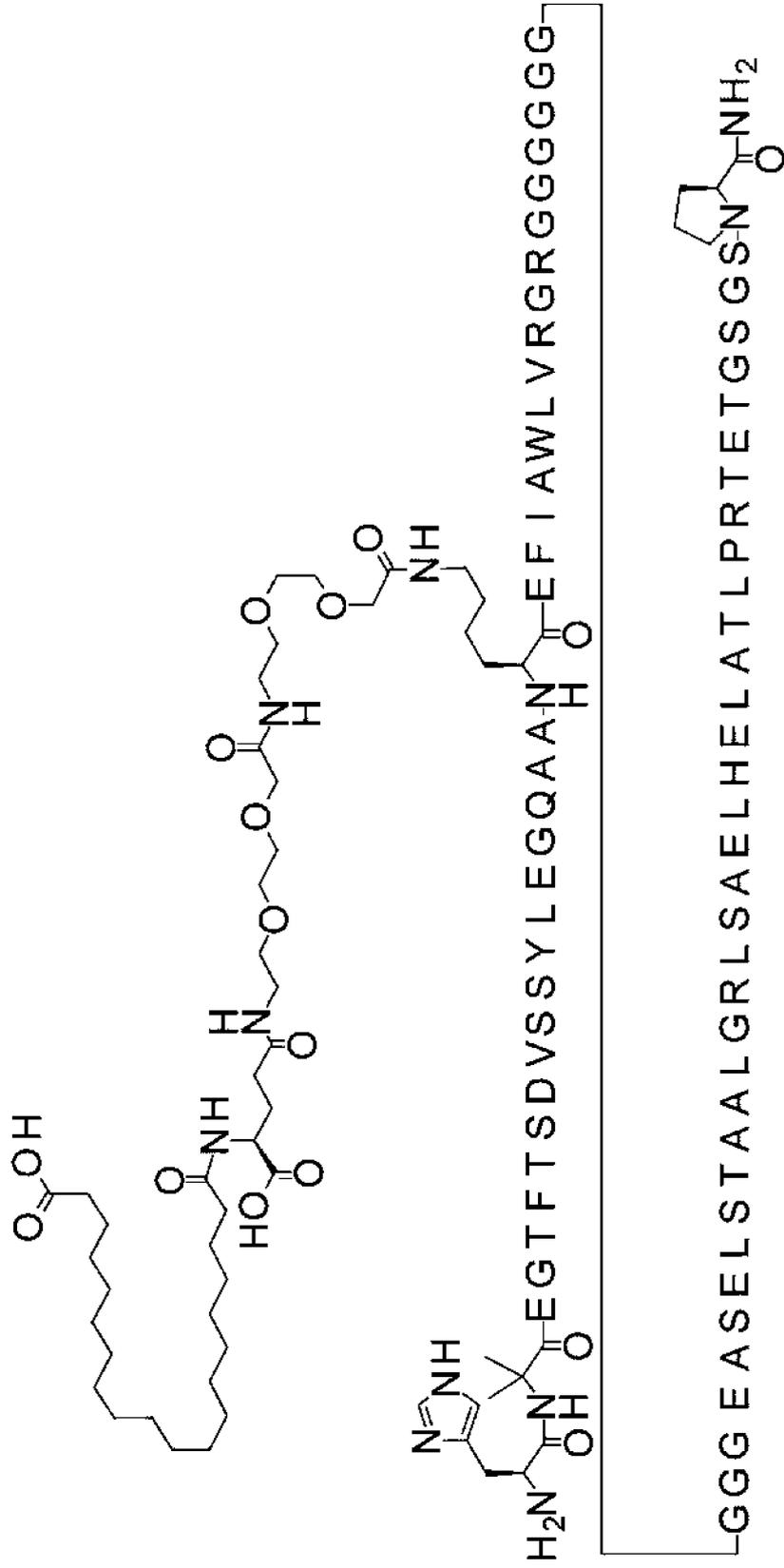




Фигура 32

Соединение 0094

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(19-карбоксихидеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]ацетил)-EFIAWLVRGRGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид



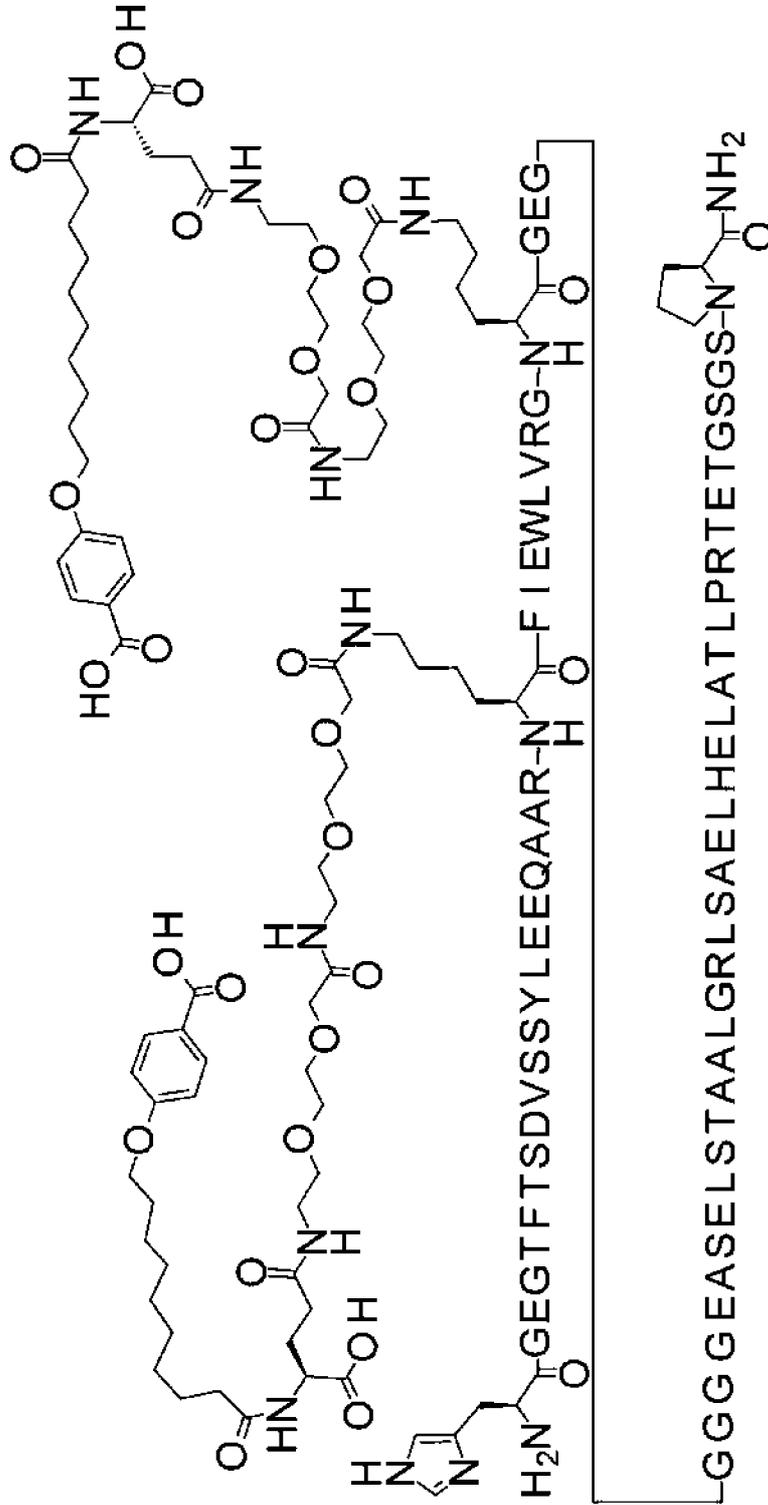




Фигура 35

Соединение 0097

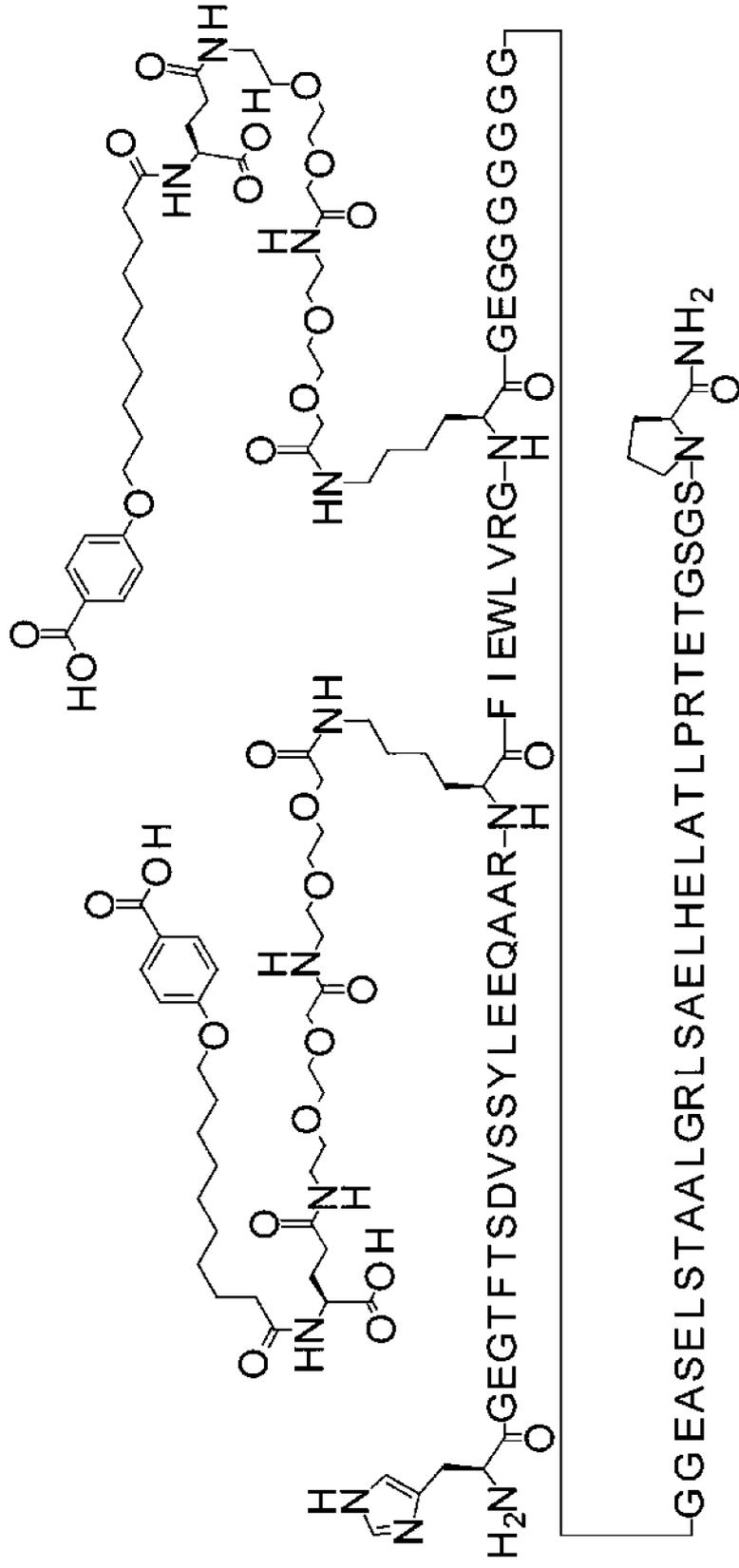
NGECTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[10-(4-карбоксифенокси)деканойламино]бутанойл]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[10-(4-карбоксифенокси)деканойламино]бутанойл]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил))-GEGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Фигура 36

Соединение 0098

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-карбокси-4-[10-(4-  
 карбоксифенокси)деканойламино]бутанойл]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-  
 [2-[2-[[[4S]-4-карбокси-4-[10-(4-карбоксифенокси)деканойламино]бутанойл]амино]этокси]этокси]  
 ацетил]амино]этокси]ацетил))-GEGGGGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

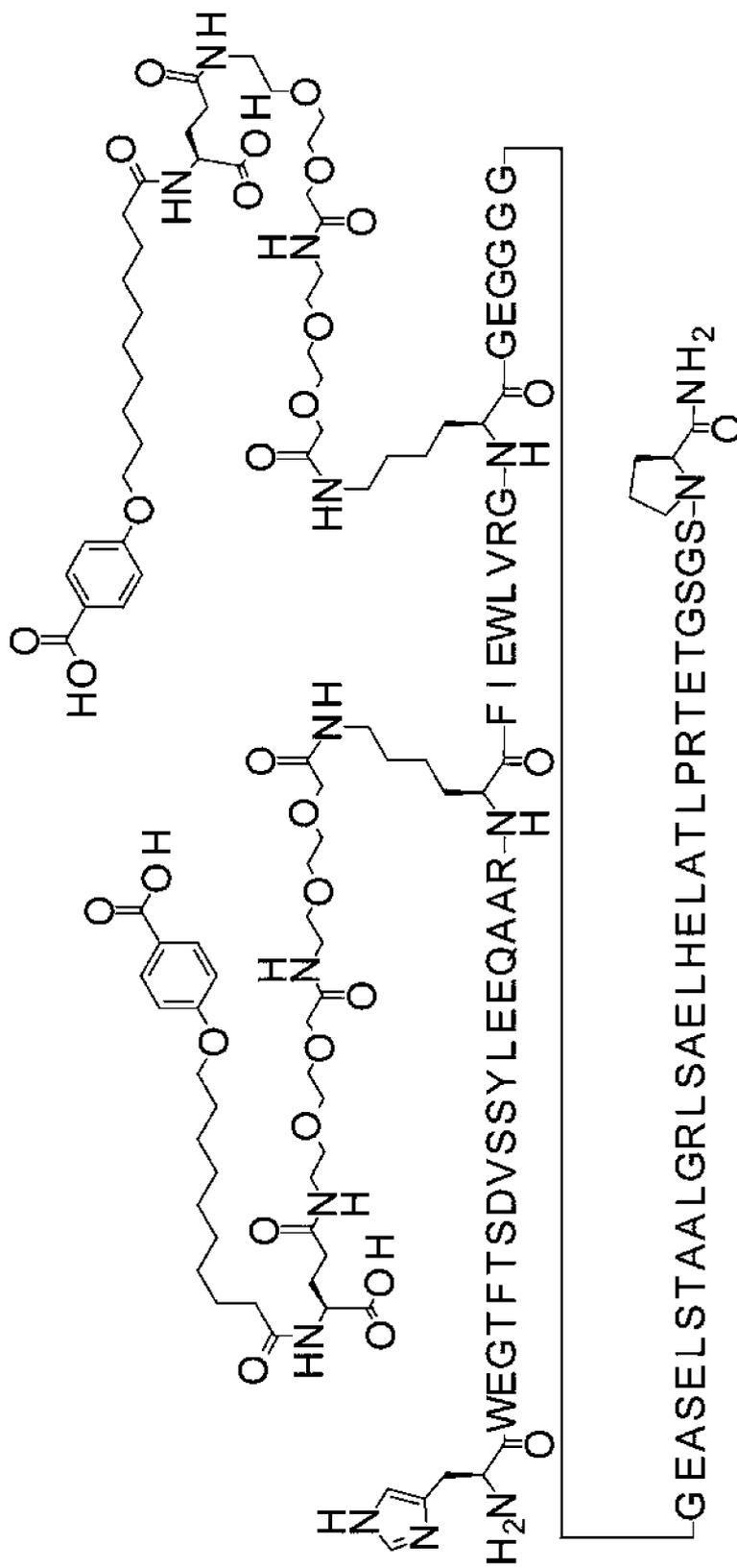




Фигура 38

Соединение 0100

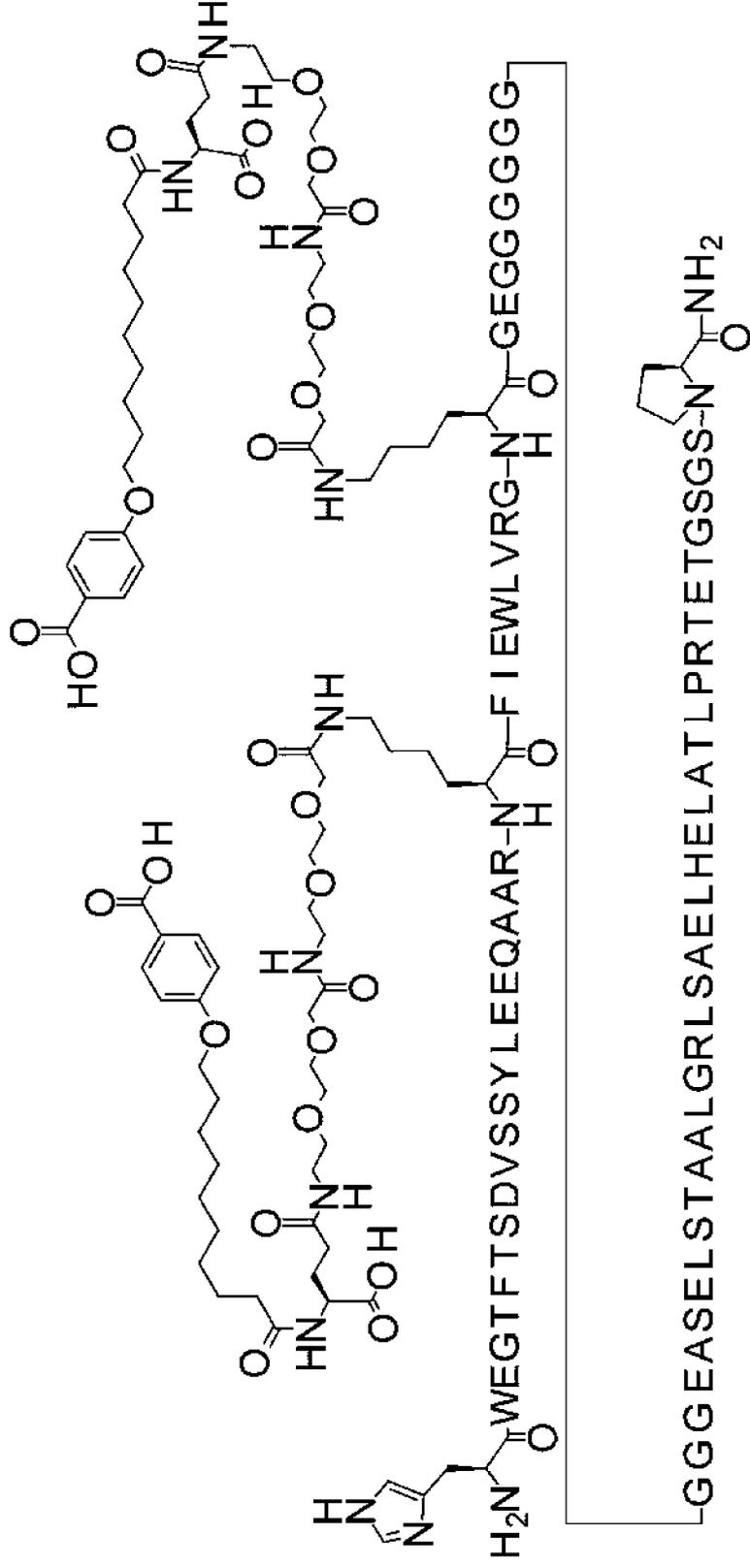
HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксии-4-[10-(4-карбоксиифенокси)деканойламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил[амино]этокси]этокси)-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксии-4-[10-(4-карбоксиифенокси)деканойламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил[амино]этокси]этокси])-(GEGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Фигура 39

Соединение 0101

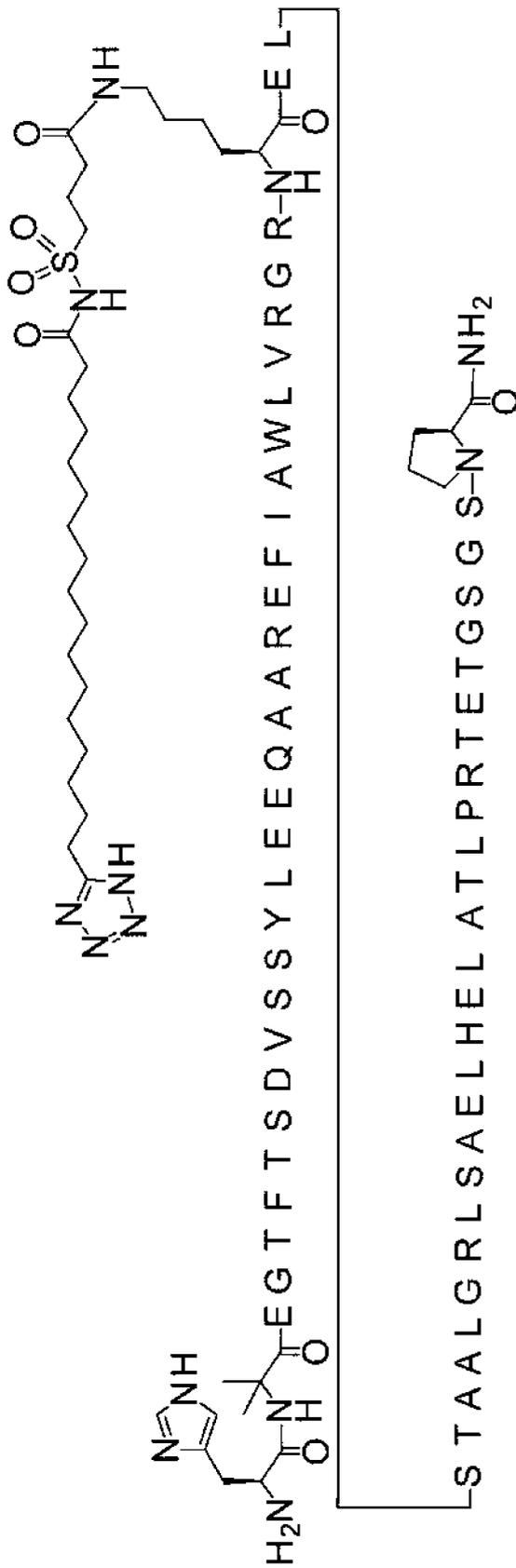
HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксии-4-[10-(4-карбоксиифенокси)деканоиламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксии-4-[10-(4-карбоксиифенокси)деканоиламино]буаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]ацетил)-GEGGGGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Фигура 40

Соединение 0102

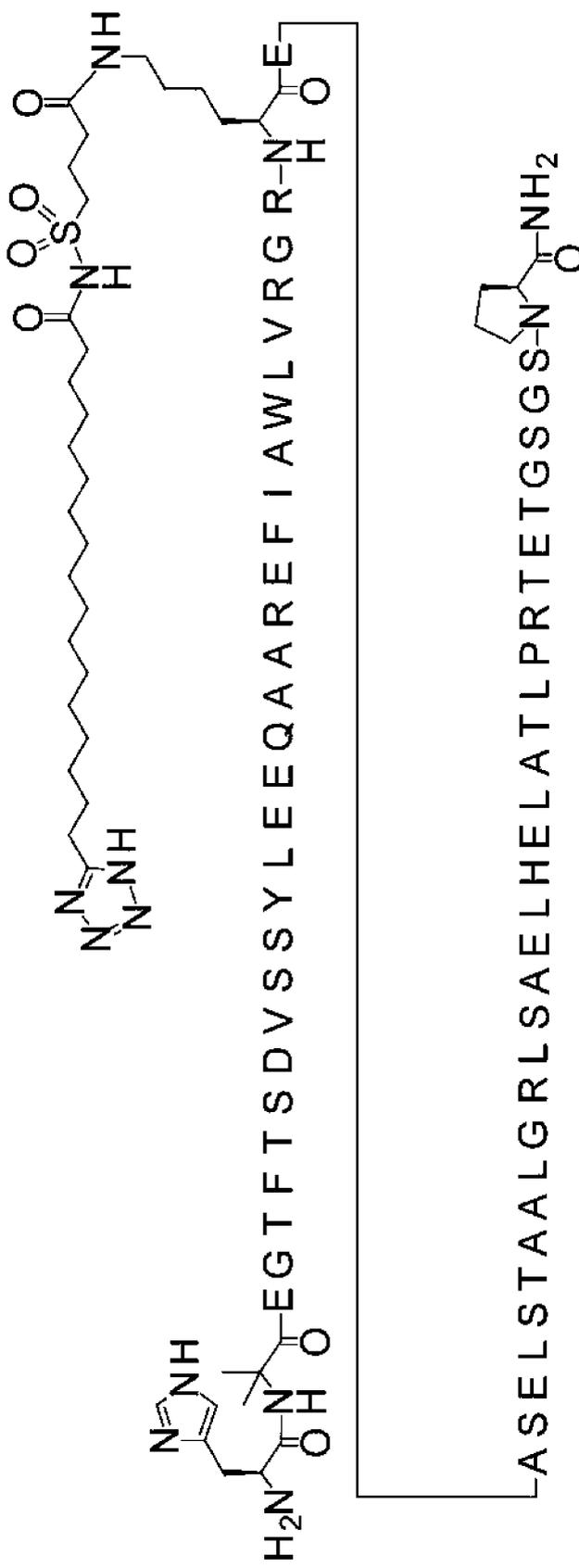
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-тетразол-5-ил)гептадеканонилсульфамонил]бутаноил)-ELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Фигура 41

Соединение 0103

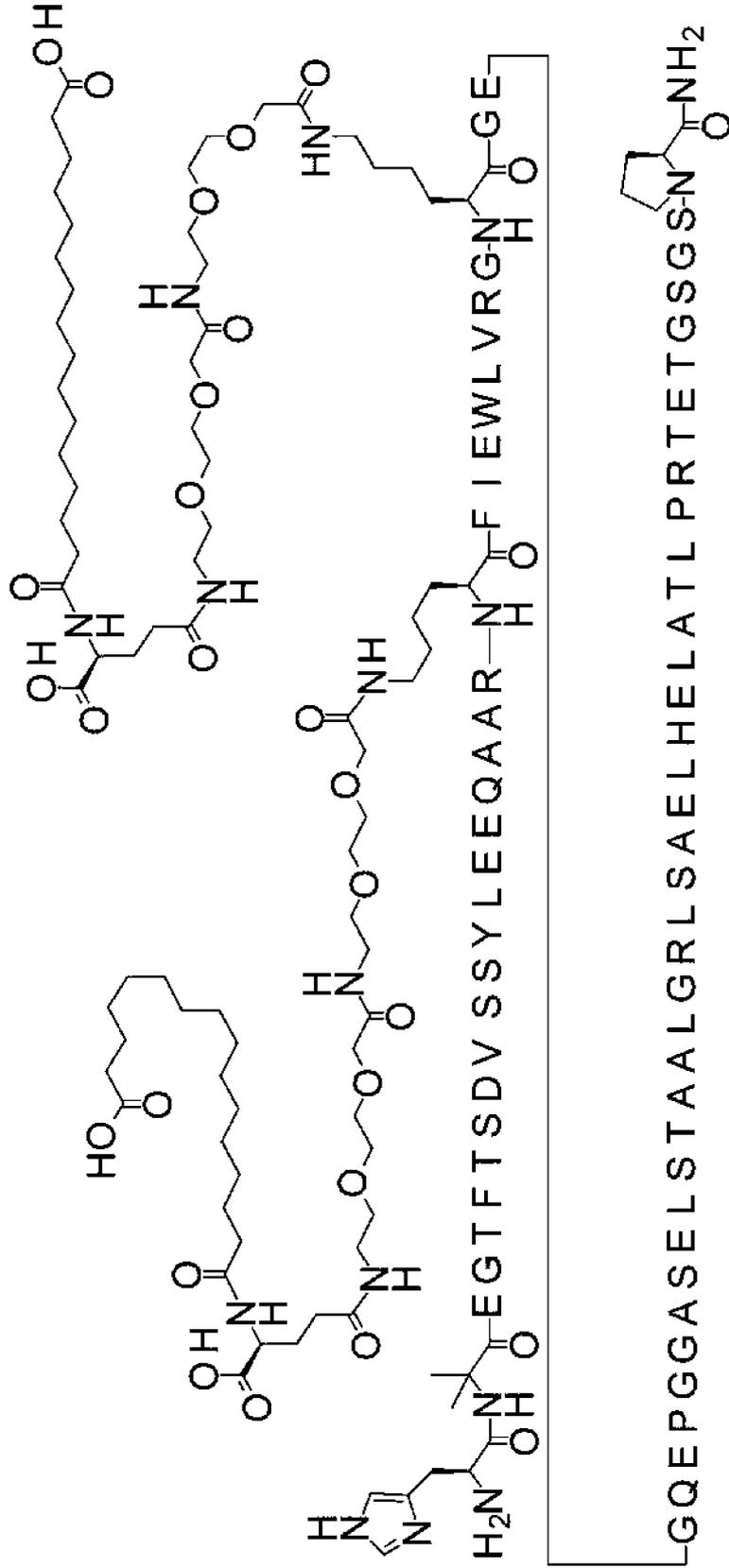
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-тетразол-5-ил)гептадеканоилсульфамонил]бутаноил)-EASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



Фигура 42

Соединение 0105

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокситетрагидрофуран-2-ил]амино]этоксин]этоксин]этоксин]этоксин]ацетил)]-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокситетрагидрофуран-2-ил]амино]этоксин]этоксин]этоксин]этоксин]ацетил)]-бутаноил]амино]этоксин]этоксин]ацетил)]-ацетил))-GEGQEPGGASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

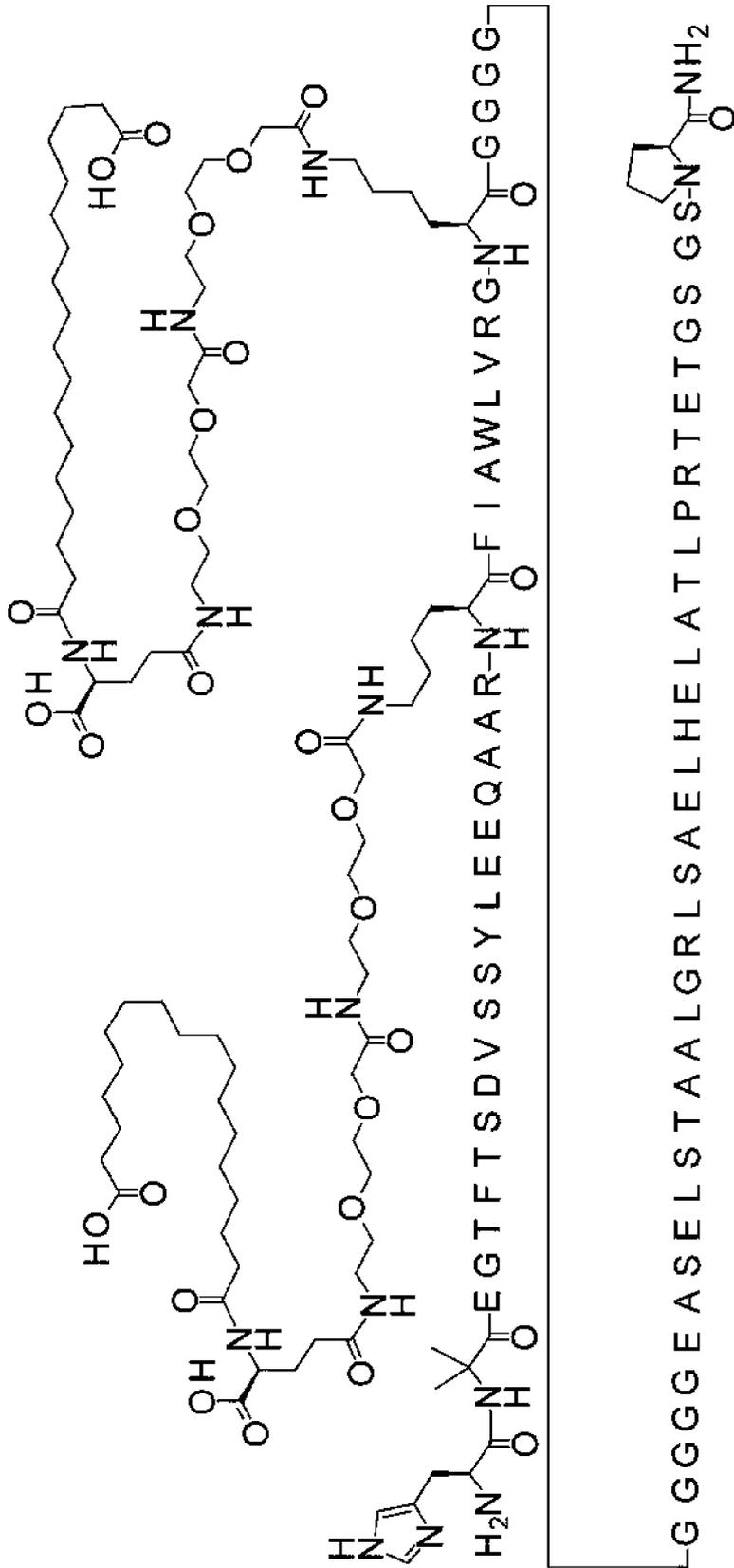




Фигура 44

Соединение 0109

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K((2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксии-4-(17-карбоксихептадеканололамино)]бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-FIAWLVRG-K((2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксии-4-(17-карбоксихептадеканололамино)]бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-GGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





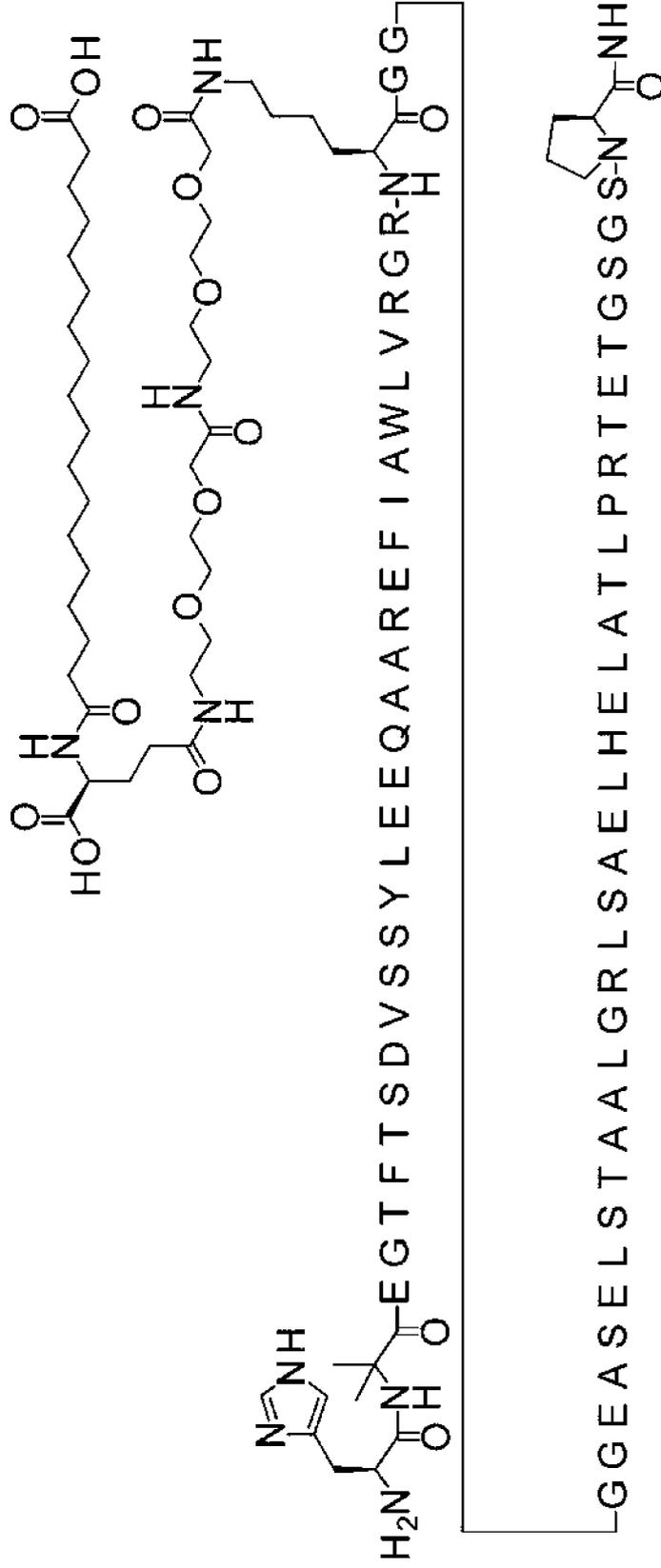
Фигура 46

Соединение 0111

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбокситегптадеканоламино)бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-

GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



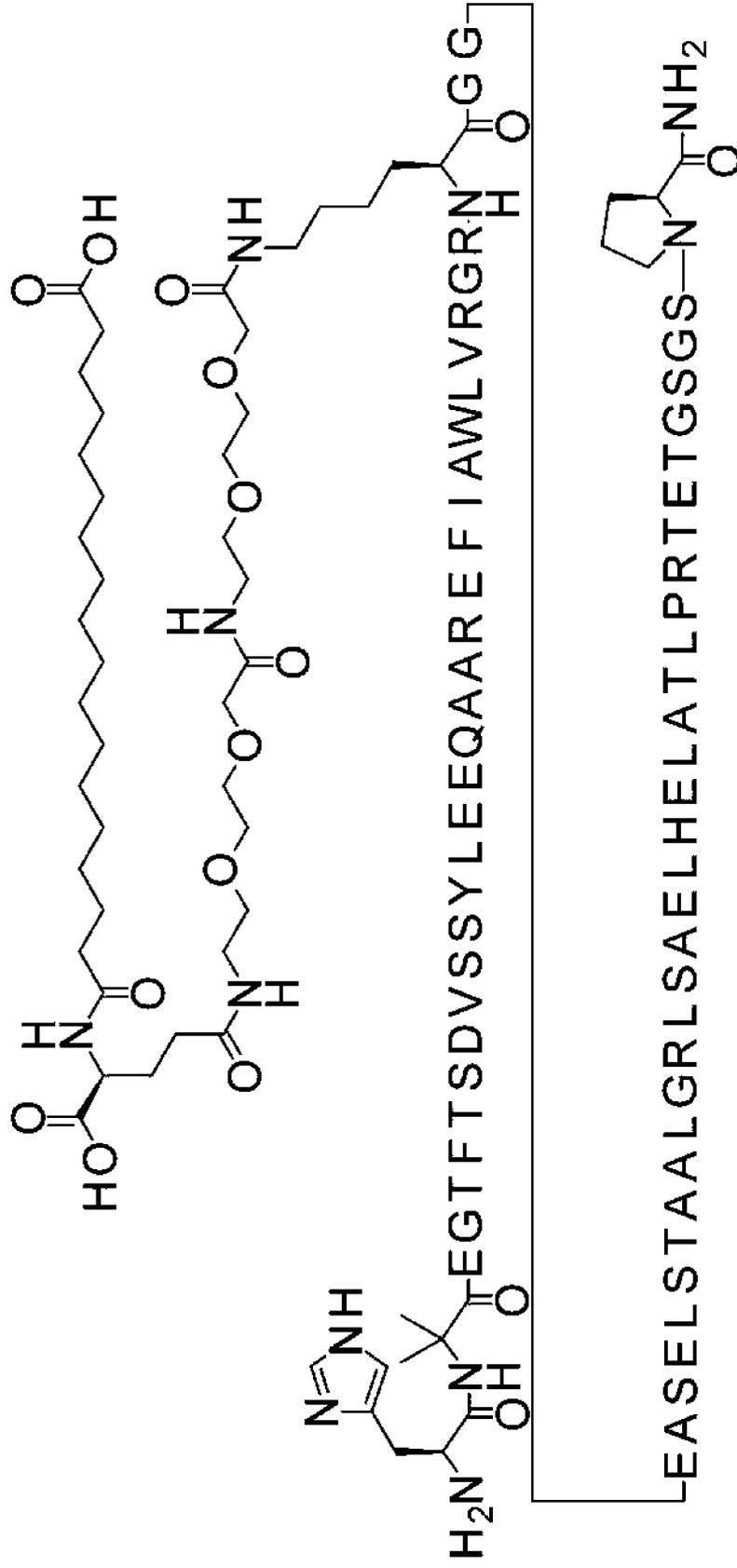
Фигура 47

Соединение 0114

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVGRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканояламино)]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-)

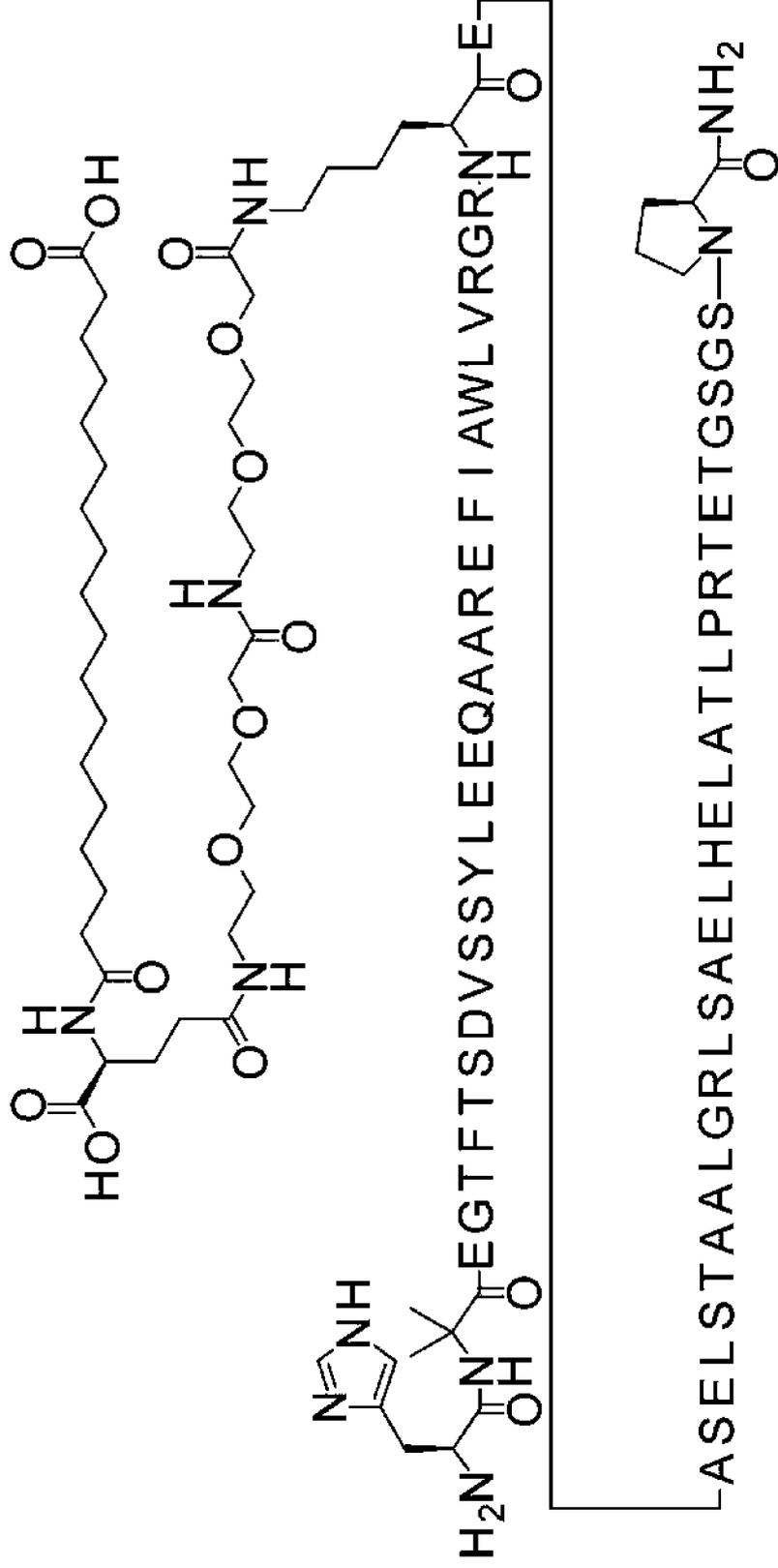
GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид



Фигура 48

## Соединение 0115

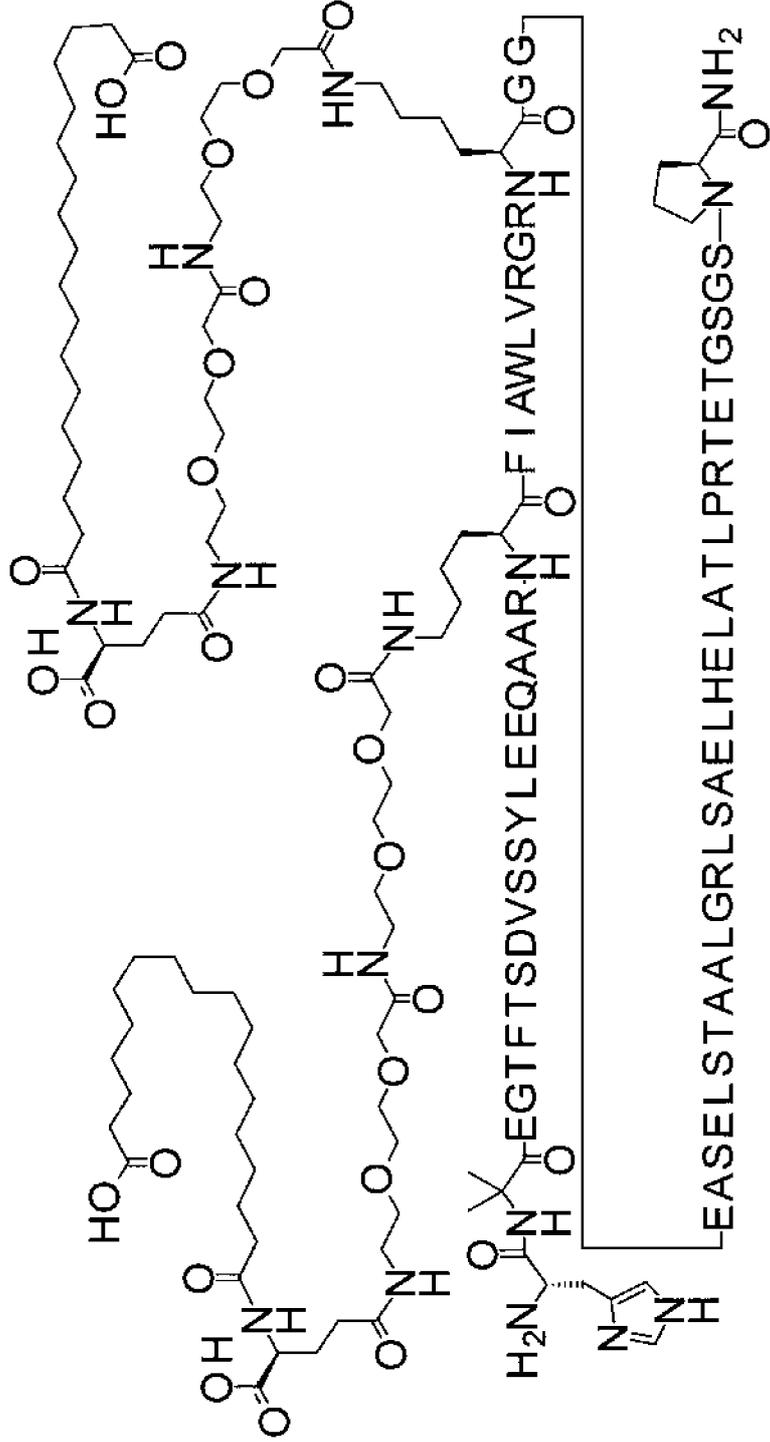
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVGRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканойламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-EASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Фигура 49

Соединение 0116

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K(12-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокситетрадеканоламино]бутанонил]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-FIAWLVGRG-K(12-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокситетрадеканоламино]бутанонил]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]этокси]ацетил)-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид





Фигура 51

Соединение 0124

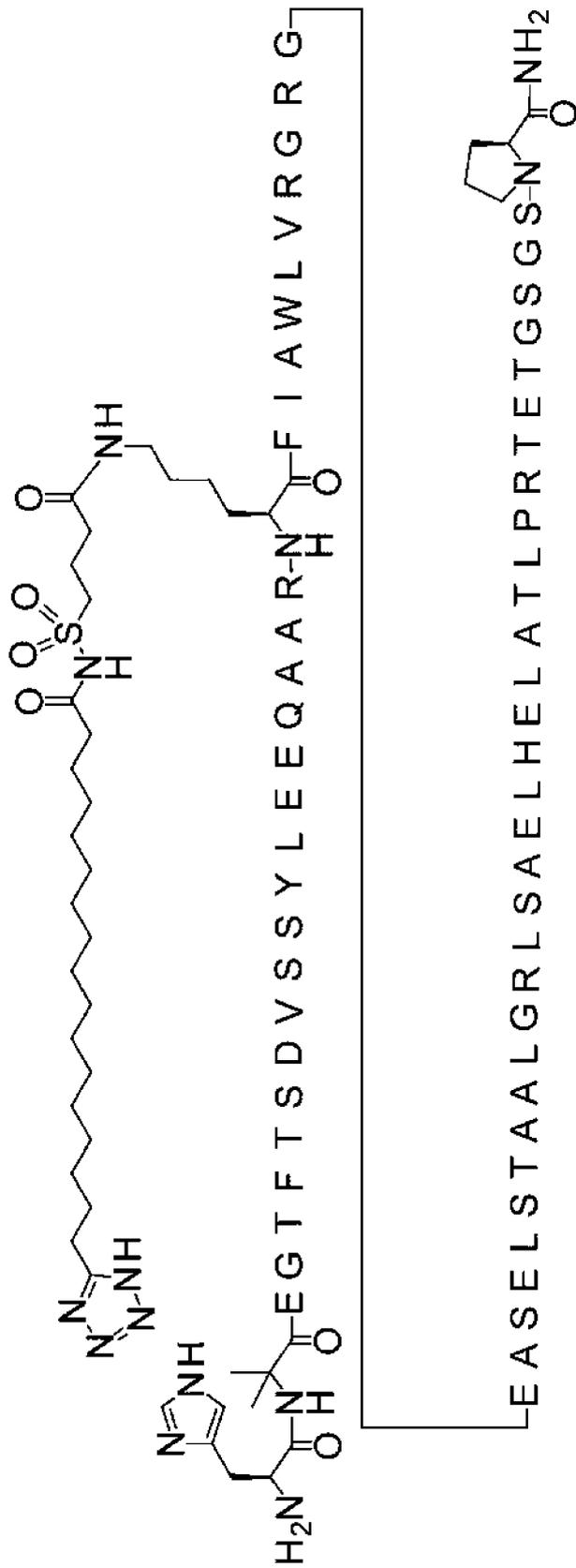
Imp-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVGR-K(4-[17-(1H-тетразол-5-ил)гептадеканоилсульфамонил]бутаноил)-EASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



Фигура 52

Соединение 0125

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K(4-[17-(1H-тетразол-5-ил)гептадеканоилсульфамонил]бутанонил)-  
 FIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид

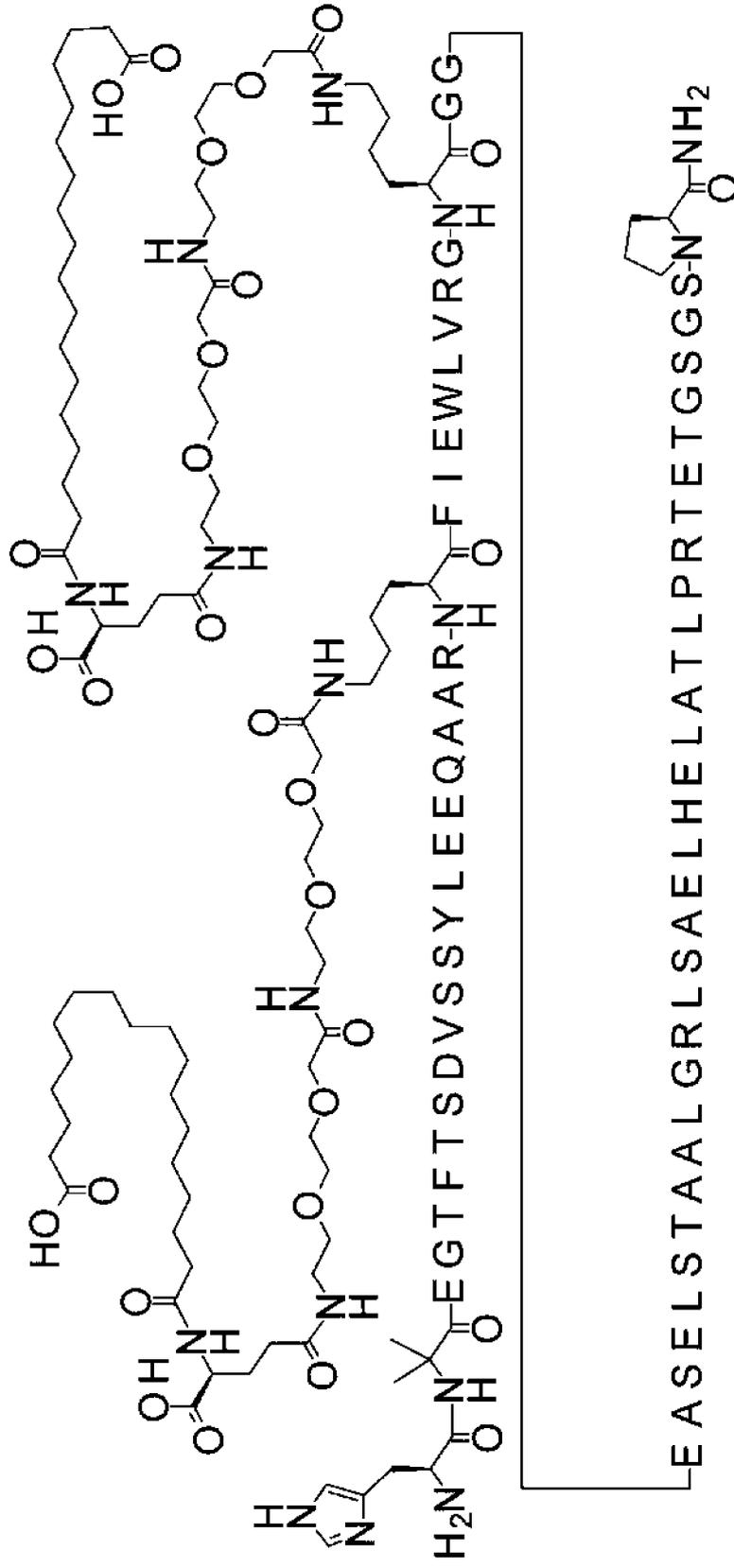




Фигура 54

Соединение 0128

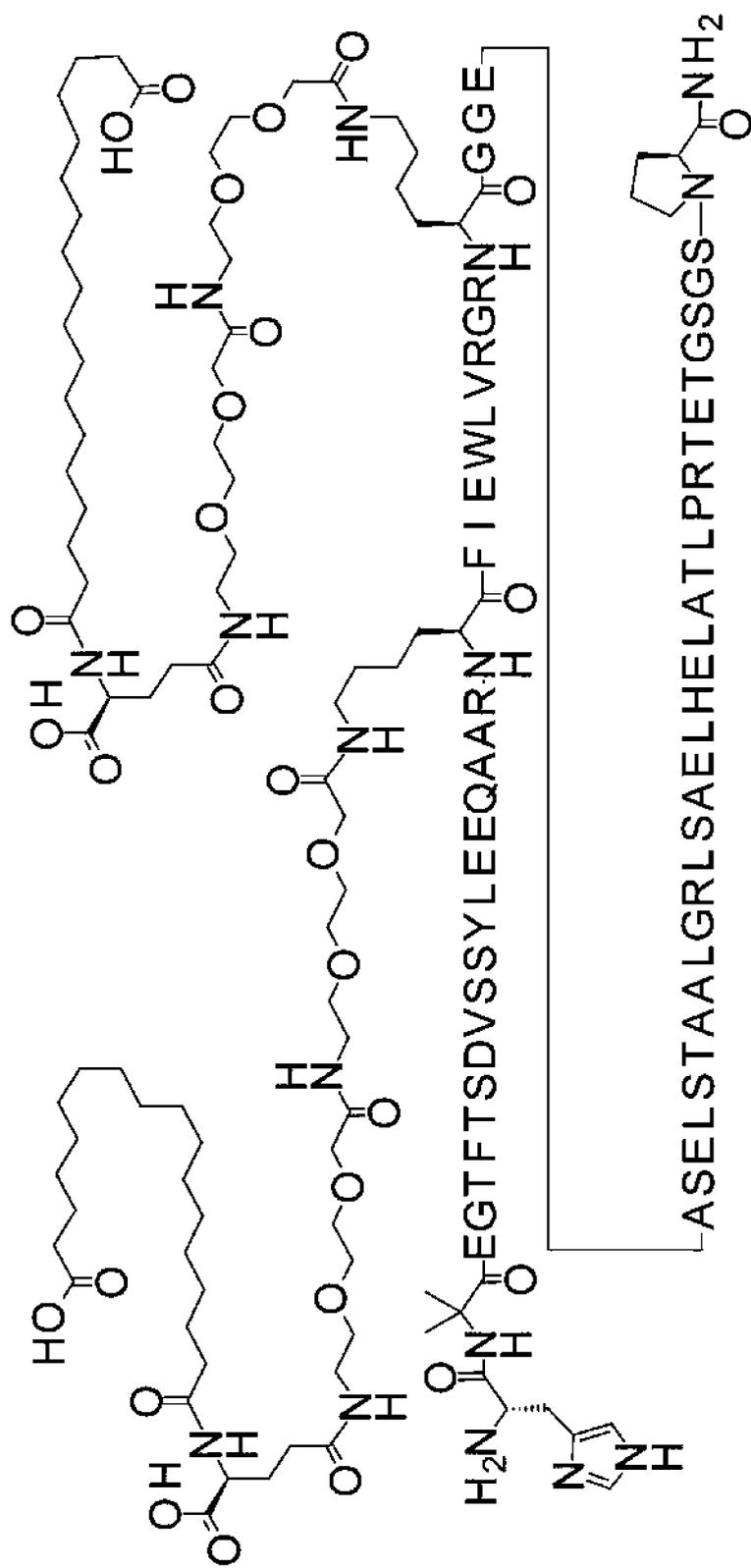
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]>FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил))-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид



Фигура 55

Соединение 0129

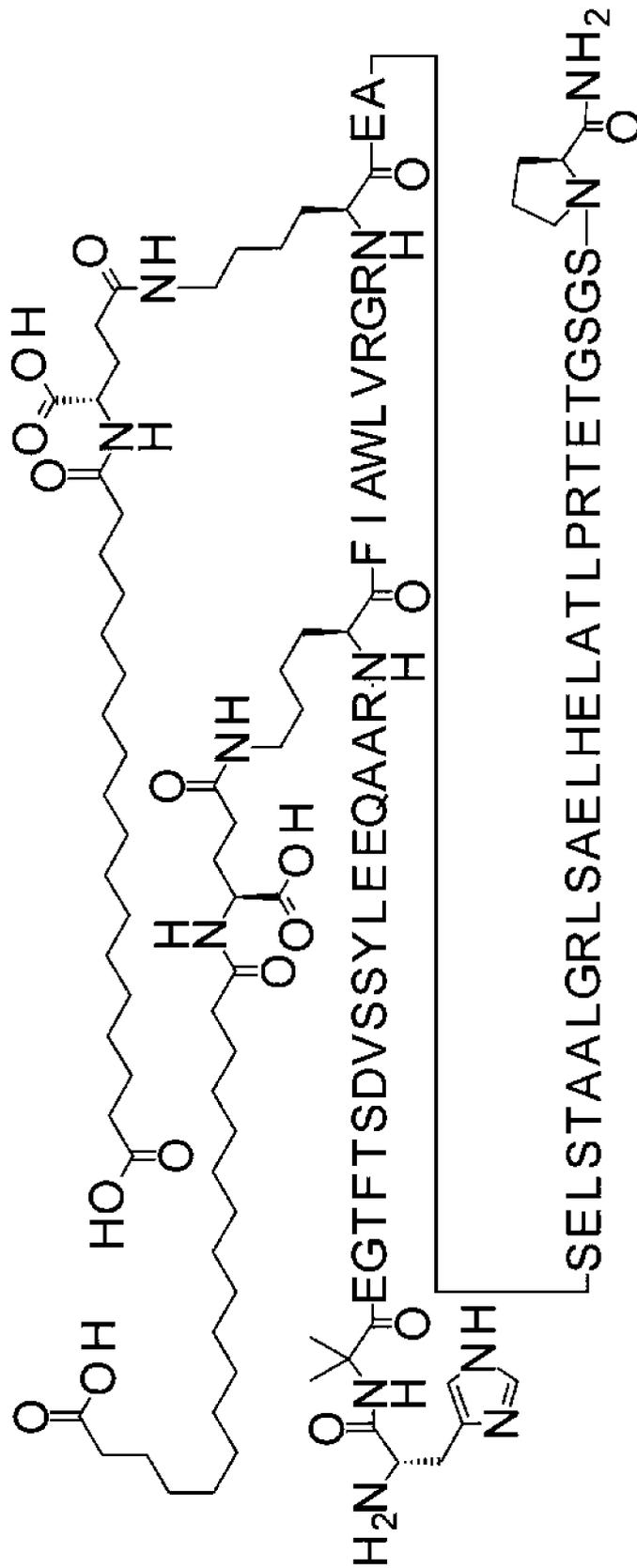
N-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K((2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокситетрадеканолламино)бутаноил]амино]этоксил]этоксил]этоксил]ацетил]амино]этоксил]этоксил]этоксил]этоксил]ацетил]этоксил]этоксил]этоксил]ацетил]-[2-[[[(4S)-4-карбокситетрадеканолламино)бутаноил]амино]этоксил]этоксил]этоксил]этоксил]ацетил]этоксил]этоксил]этоксил]ацетил]-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



Фигура 56

Соединение 0131

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K(I(4S))-4-карбокситетрадеканоламино(бутаноил)-FLAWLVRGR-K(I(4S))-4-карбокситетрадеканоламино(бутаноил)-EASELSTAALGRLSAEELHELATLPRTETGSGSP-амид



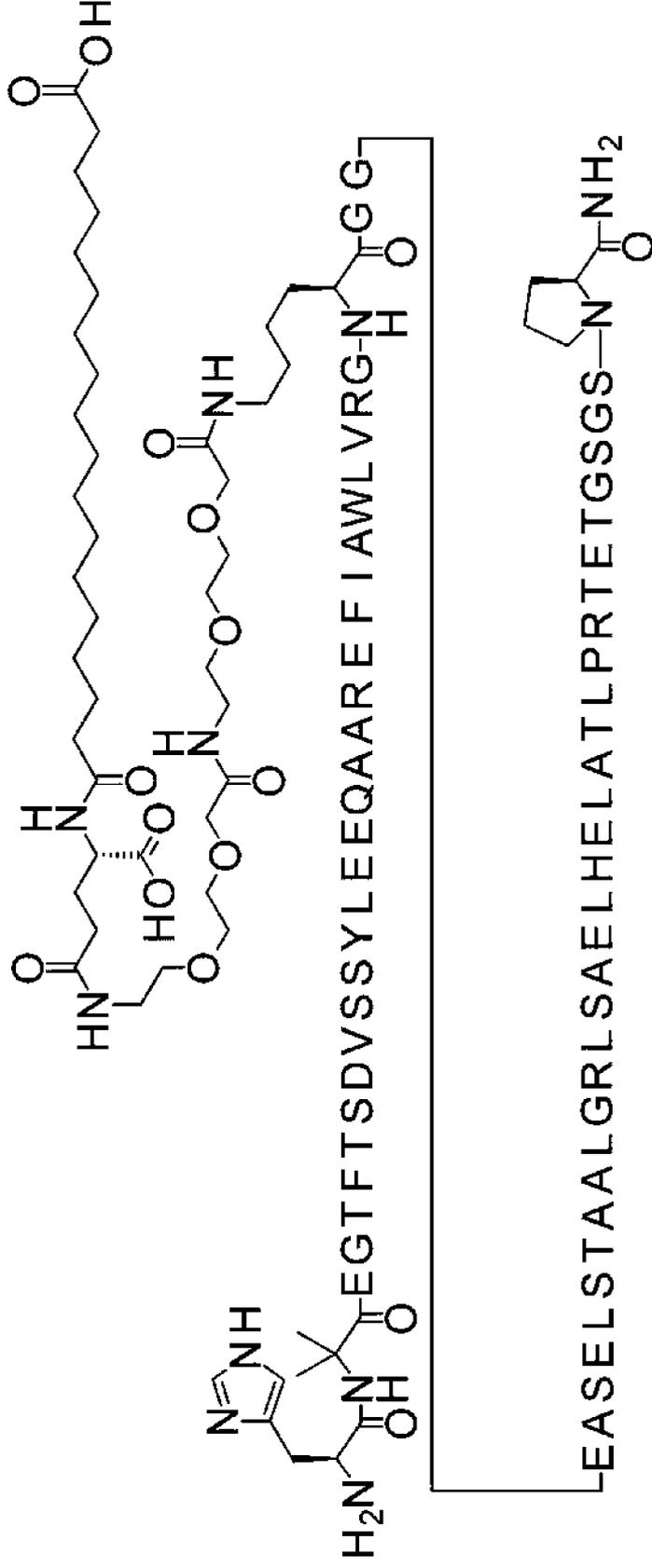
Фигура 57

Соединение 0132

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксни-4-(17-

карбокситегептадеканойламино)бутаноил]амино]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-

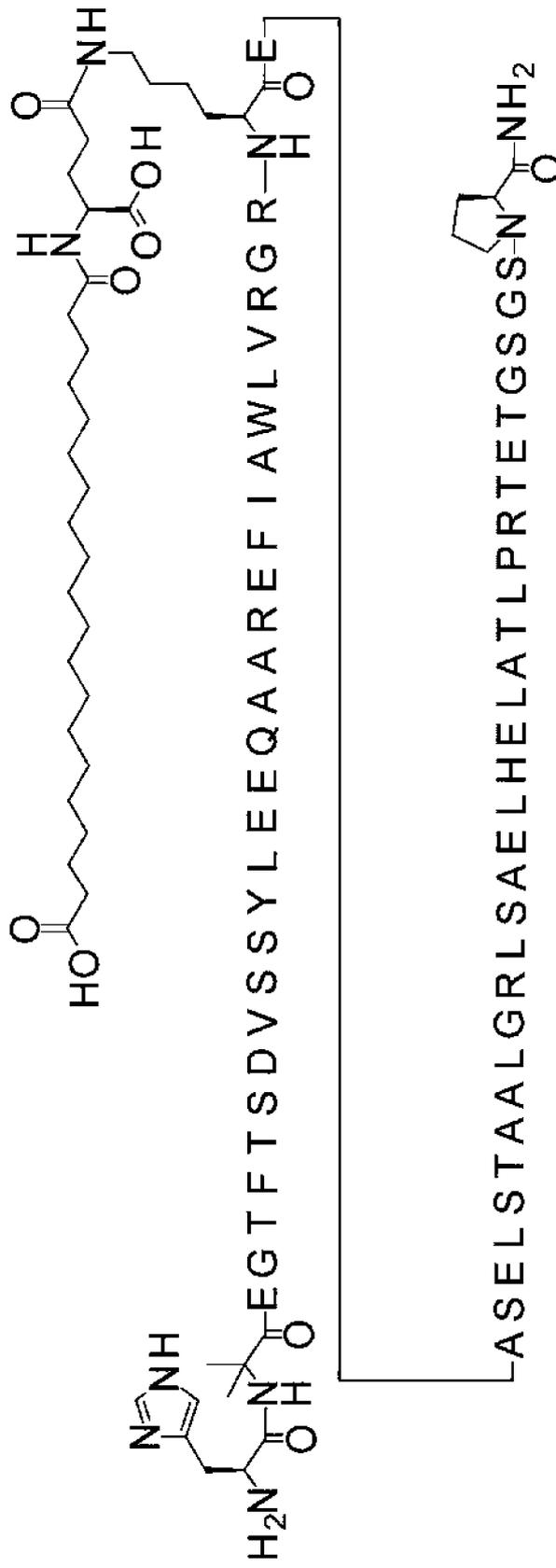
GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



Фигура 58

Соединение 0141

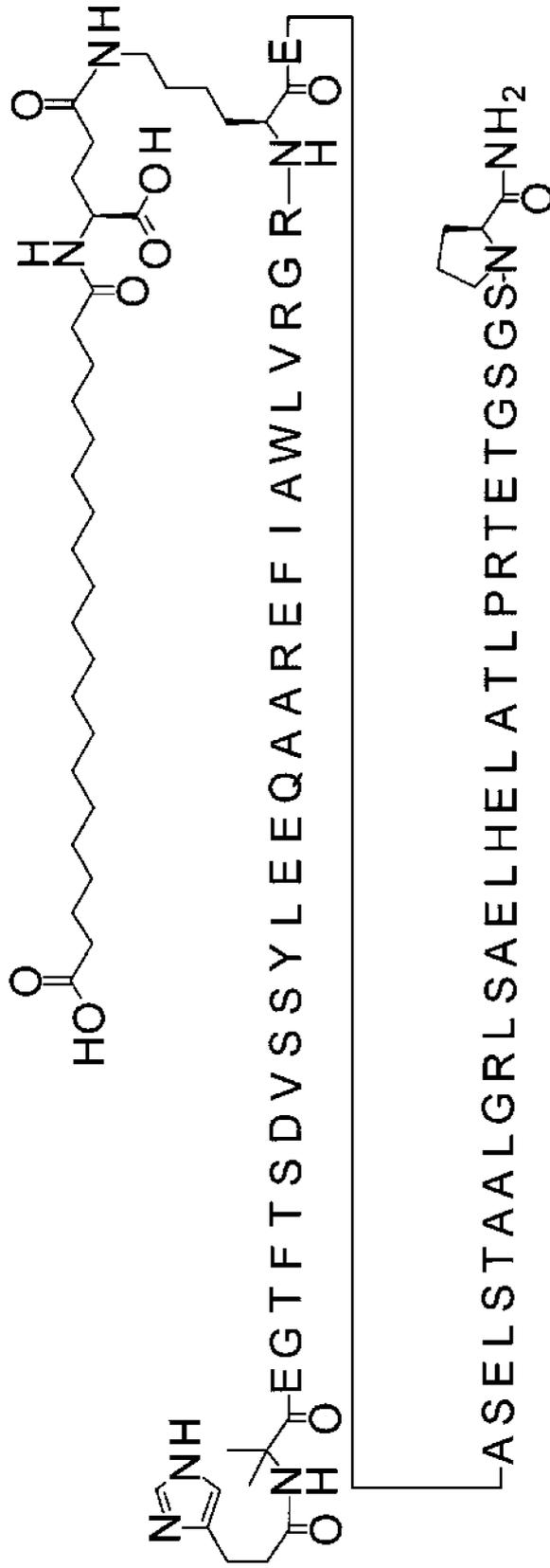
N-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([4S)-4-карбоксинонадеканоиламино)бутанонл)-EASELSTAAALGRLSAELHELA TLPRTE TGS GSP-амид



Соединение 0142

Фигура 59

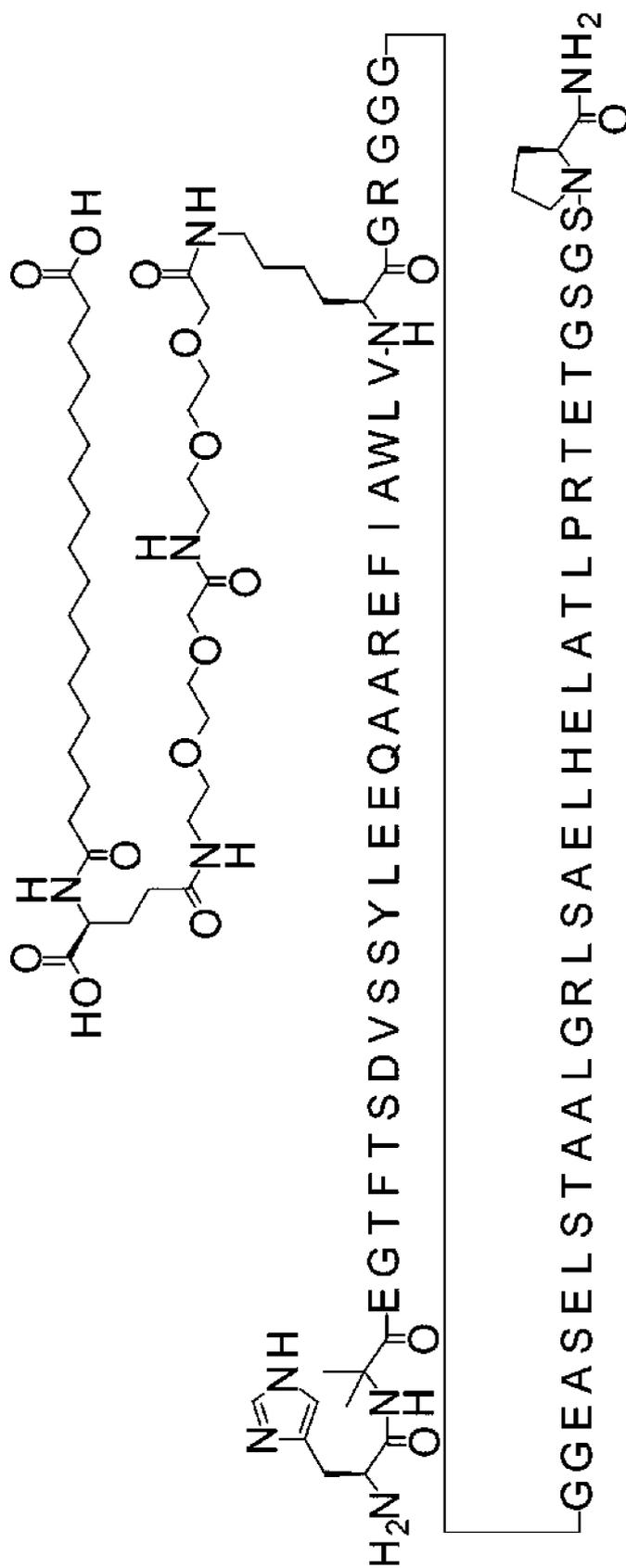
Imp-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([4S)-4-(19-карбоксинонадеканиламино)бутанонил]-EASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



Фигура 60

Соединение 0144

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWL-V-K([2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканолоамино)бутаноил]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-GRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

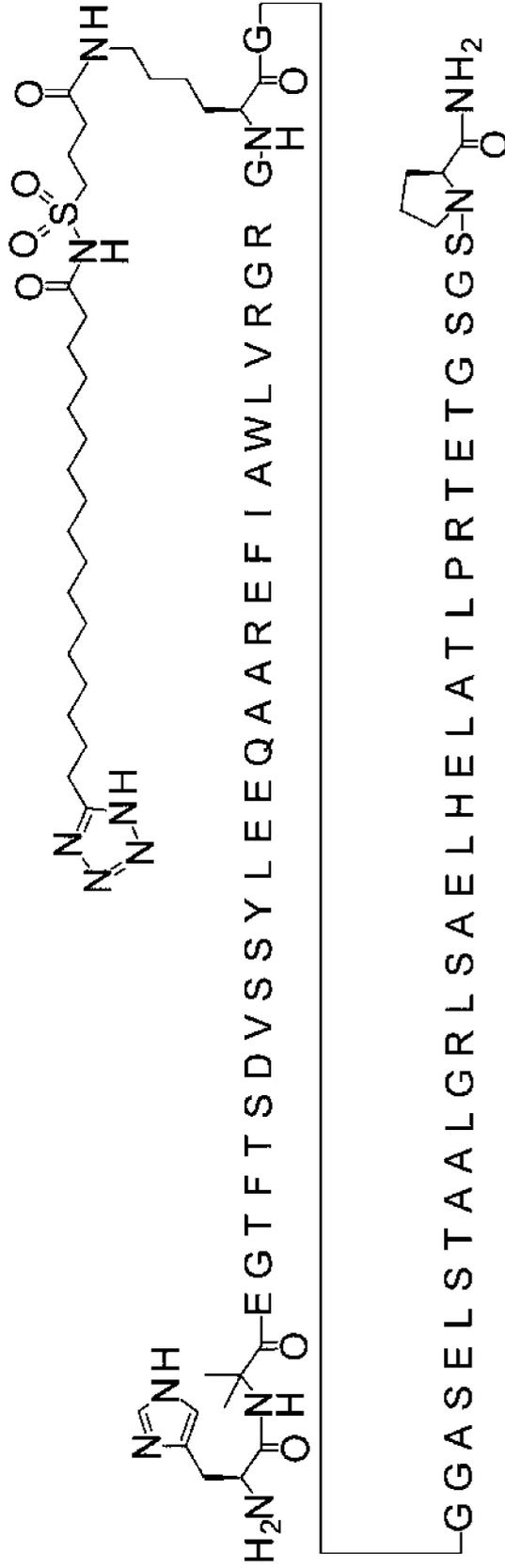


Соединение 0145

Фигура 61

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRG-K(4-[17-(1H-тетразол-5-ил)гептадеканоилсульфамонил]бутанонл)-

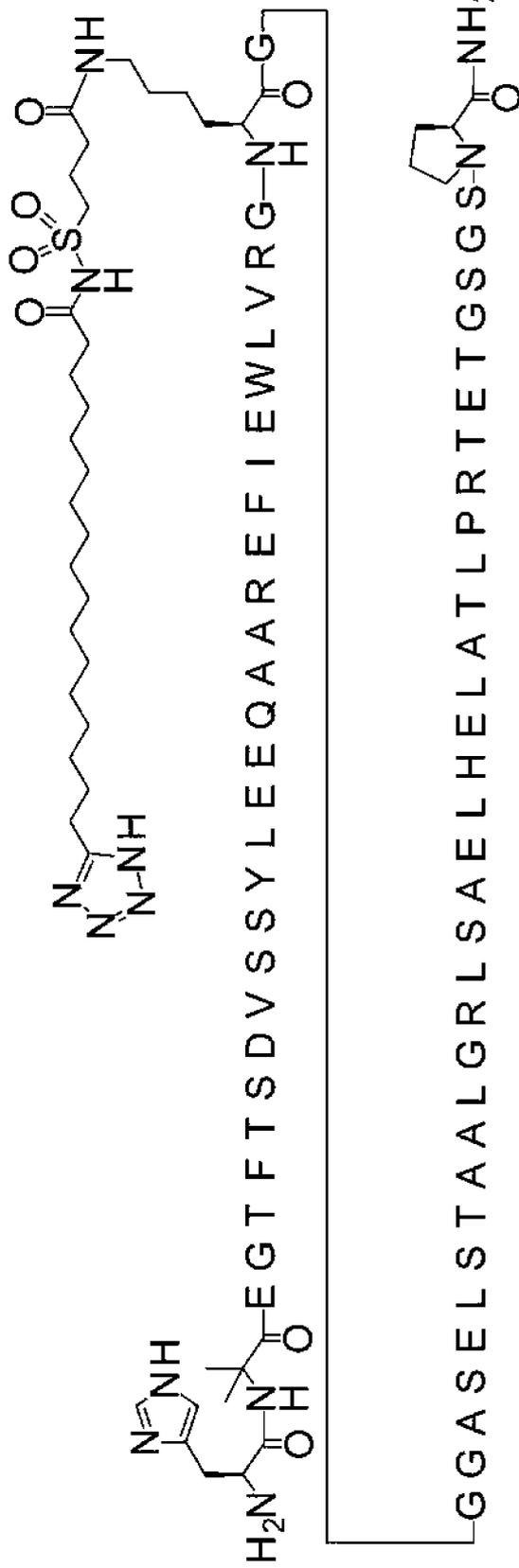
GGGASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-амид



Фигура 62

Соединение 0146

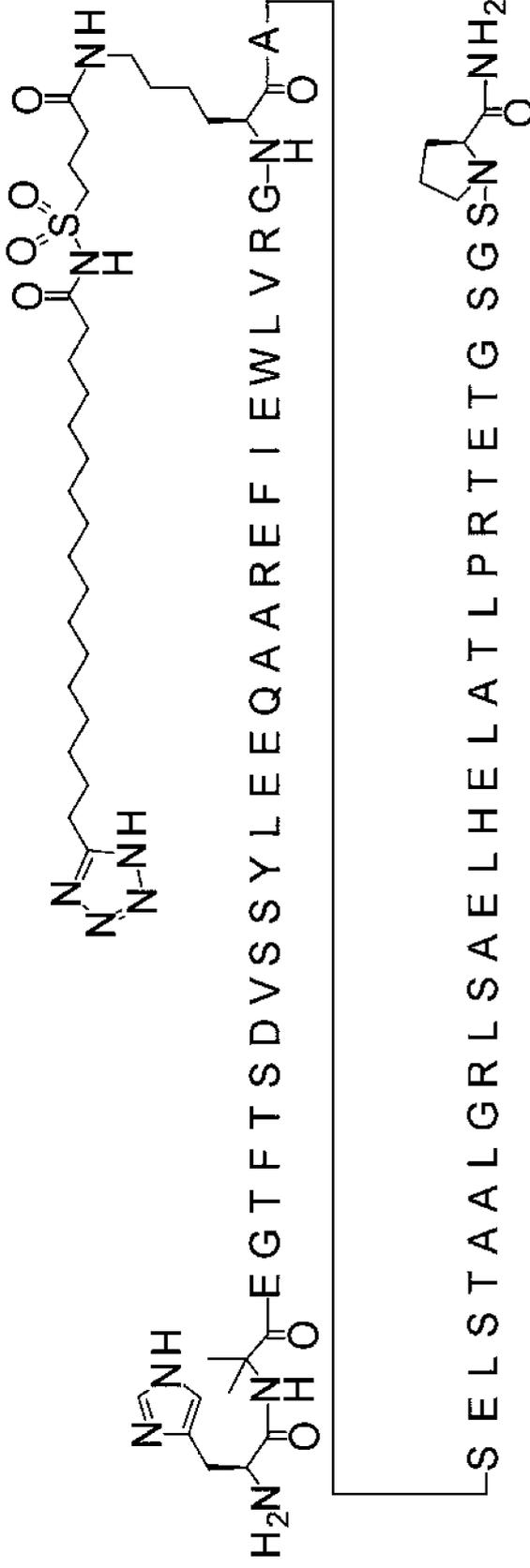
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K(4-[17-(1H-тетразол-5-ил)гептадеканоилсульфамонил]бутаноил)-  
GGGASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



Соединение 0147

Фигура 63

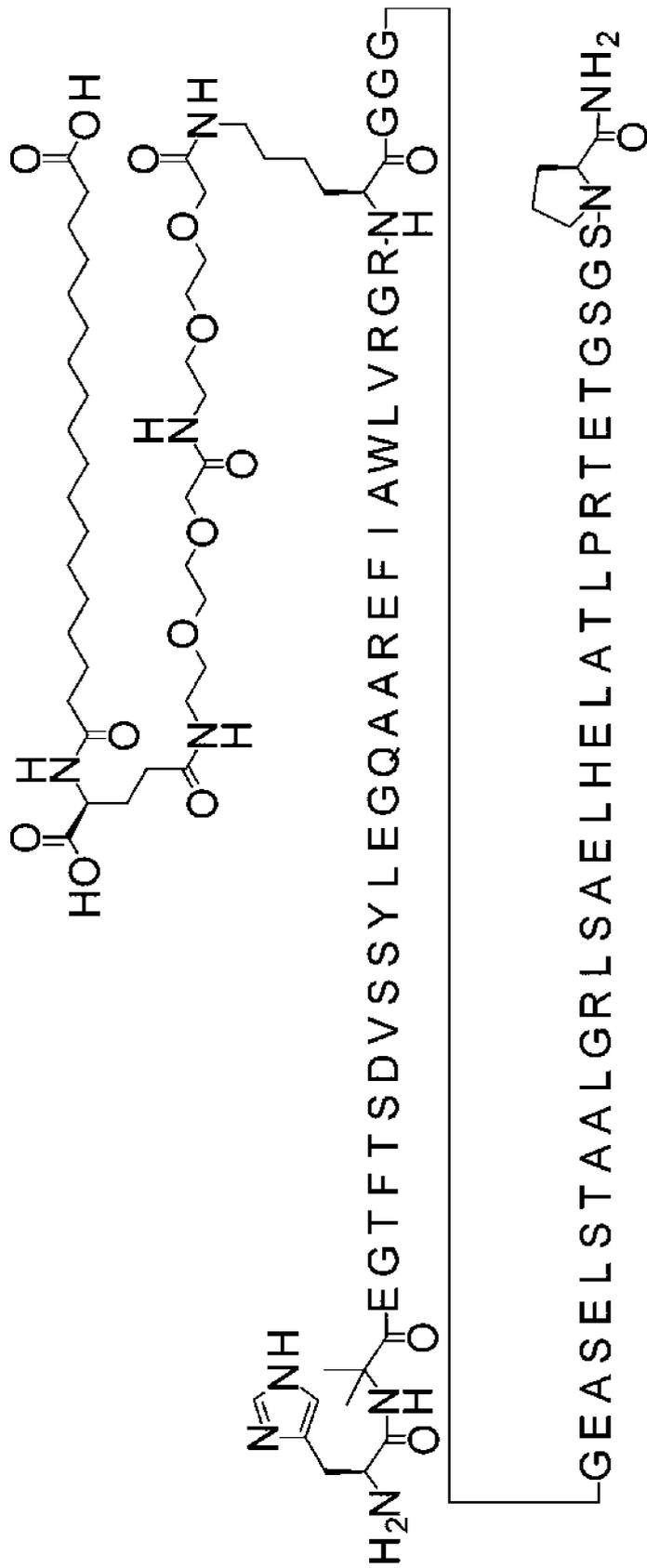
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIEWLVRG-K(4-[17-(1H-тетразол-5-ил)гептадеканонилсульфамонил]бутаноил)-  
ASELSTAALGRLSAELHELATLPRTE TGSGSP-амид



Фигура 64

Соединение 0151

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGR-K(12-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксы-4-(17-карбокситептадеканололамино)бутаноил]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил)-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-амид



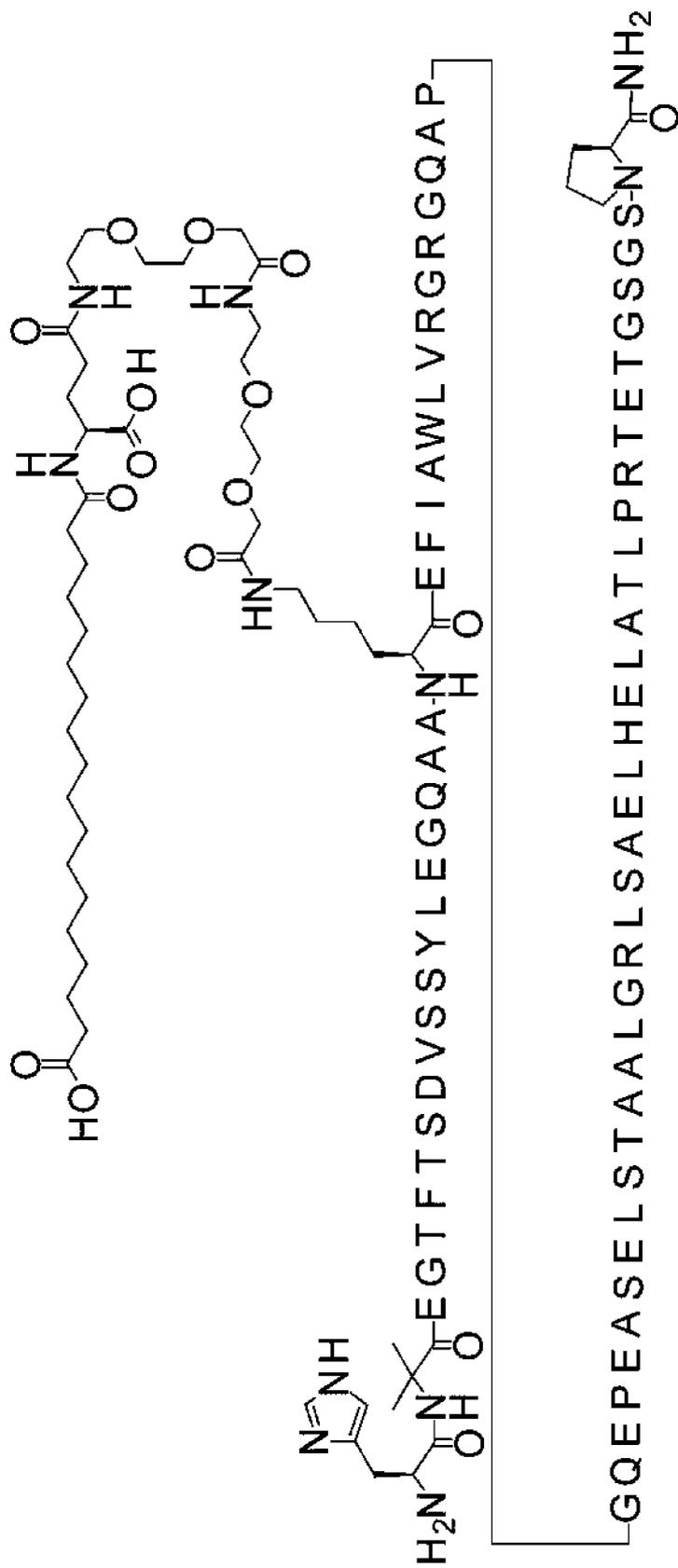
Соединение 0156

**Фигура 65**

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксипептадеканоламино)бутанонил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил)-

EFIAWLVRGRGQAPGQPEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



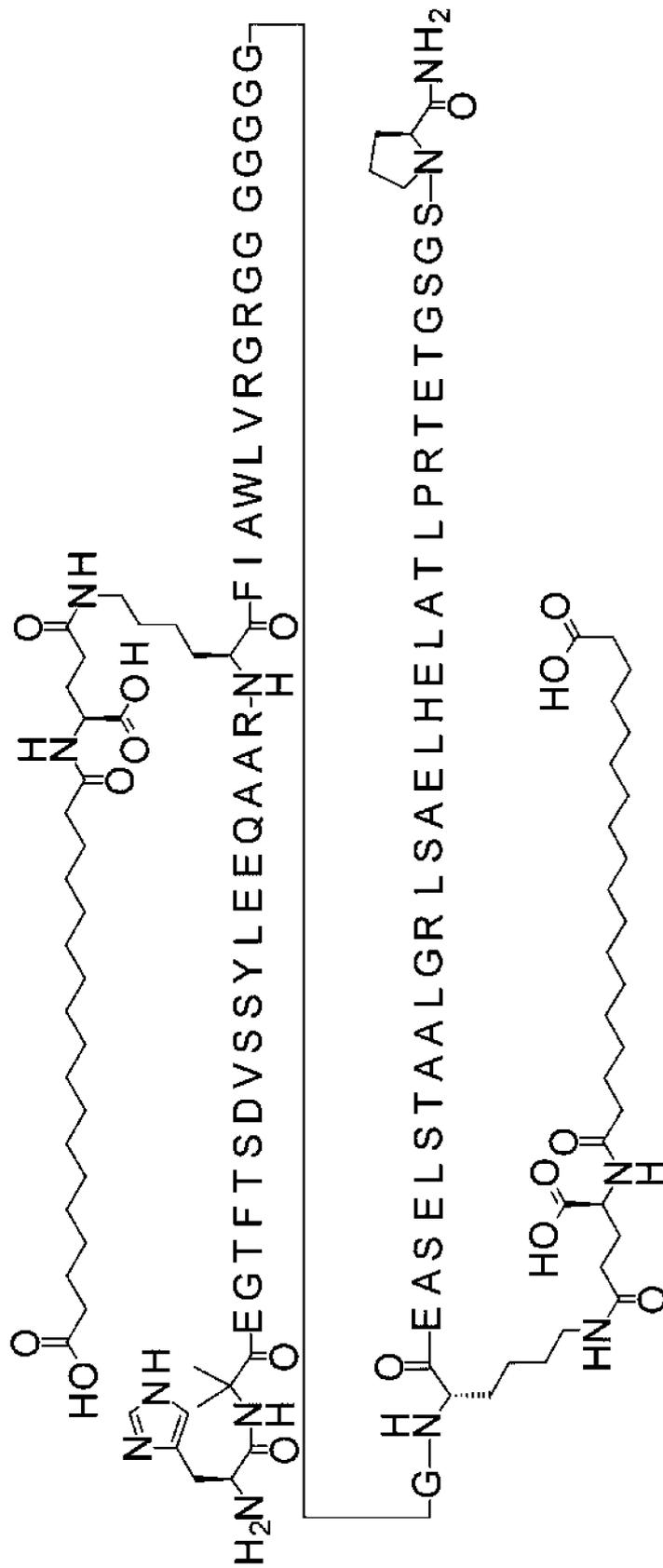




Фигура 68

Соединение 0160

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K(I(4S)-4-карбокситетрадеканоламино)бутаноил)-FlAWLVRGRGGGGGGGG-  
K(I(4S)-4-карбокситетрадеканоламино)бутаноил)-EASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



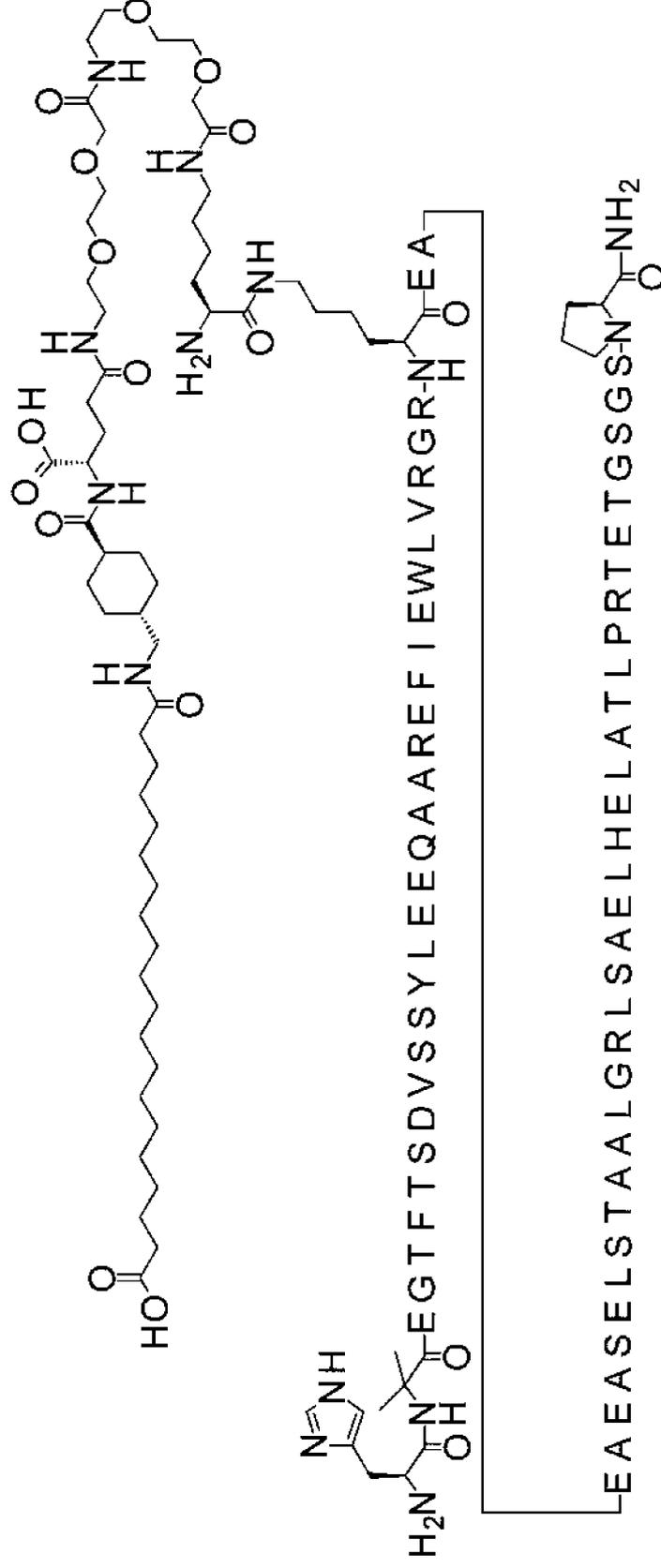


Фигура 70

Соединение 0180

N-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIEWLVRGR-K([ (2S)-2-амино-6-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[[4-[(19-

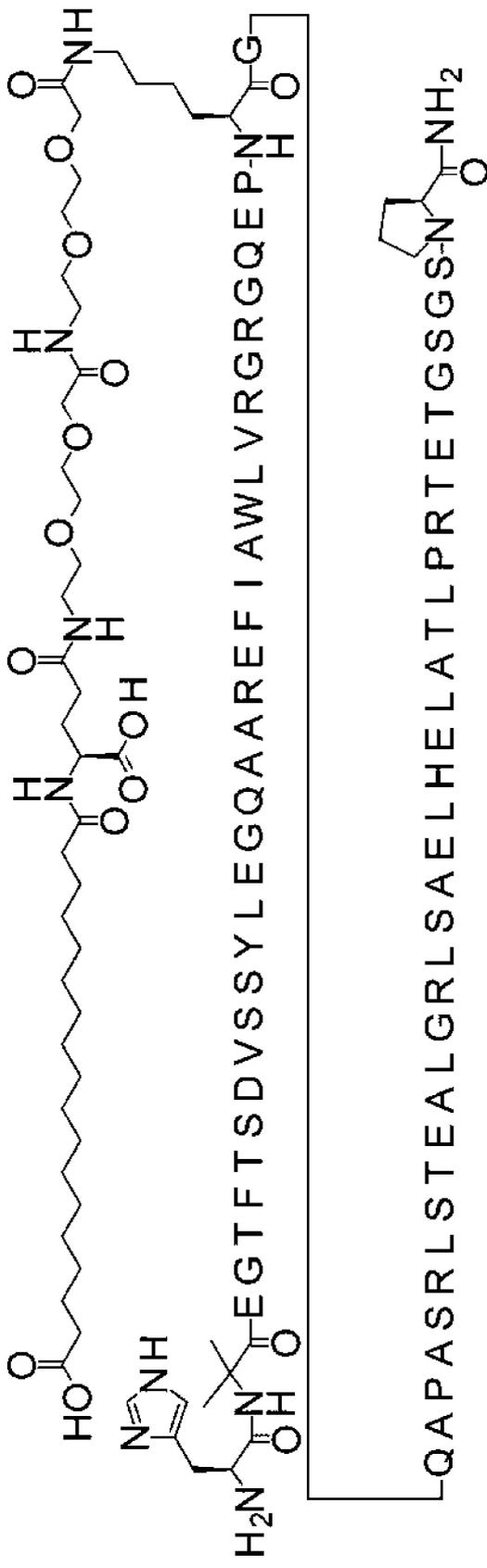
карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацети  
л]амино]гексаноил))-EAEAESELSTAALGRLSAEELHELATLPRTEGTSGSGP-амид



Соединение 0191

Фигура 71

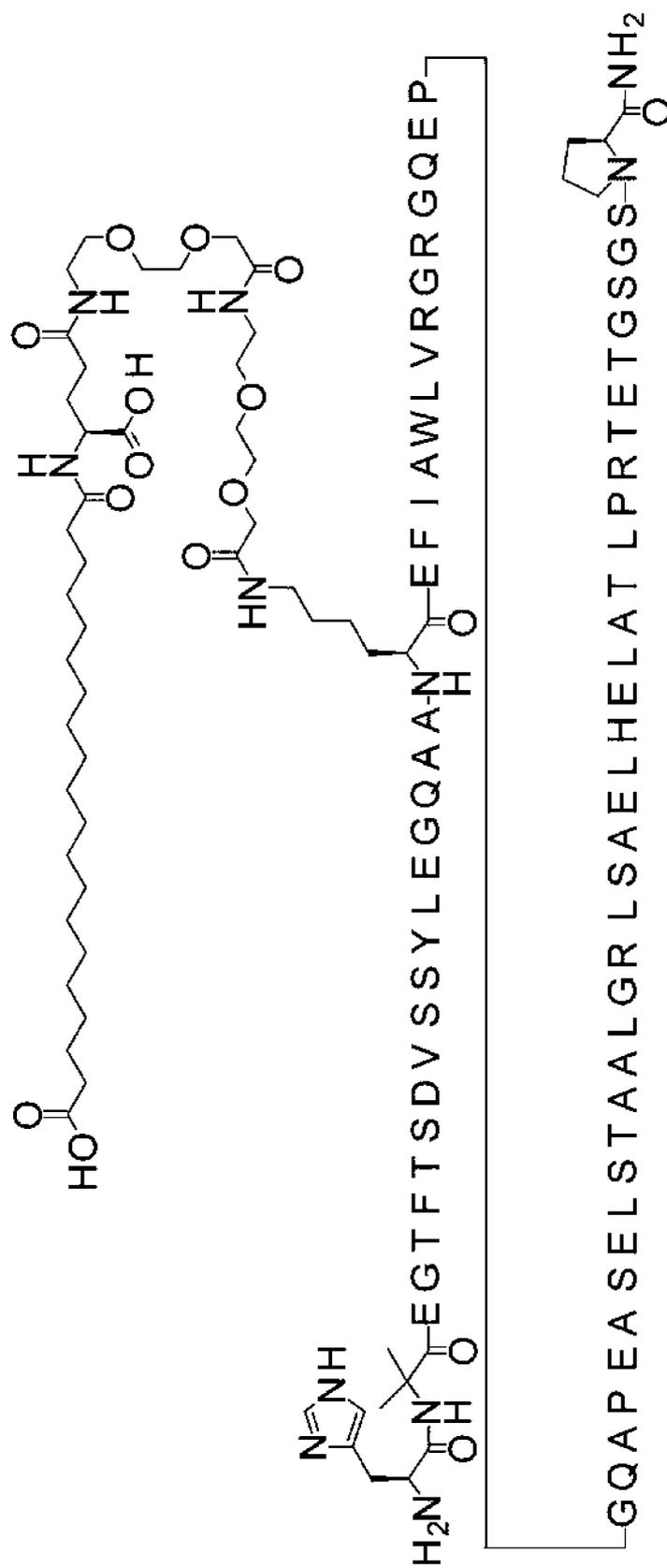
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксы-4-(17-карбокситептатдеканоламино)бутаноил|амино|этоксил|ацетил|амино|этоксил|этоксил|ацетил])])])])])])])])])])])])]-GQPASRLSTEALGRLSAELHELATLPRTETGSGSN-амид



Фигура 72

Соединение 0202

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(19-карбоксивнадеканогламино)бутанонил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]ацетил)-EFIAWLVRGRGQPEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



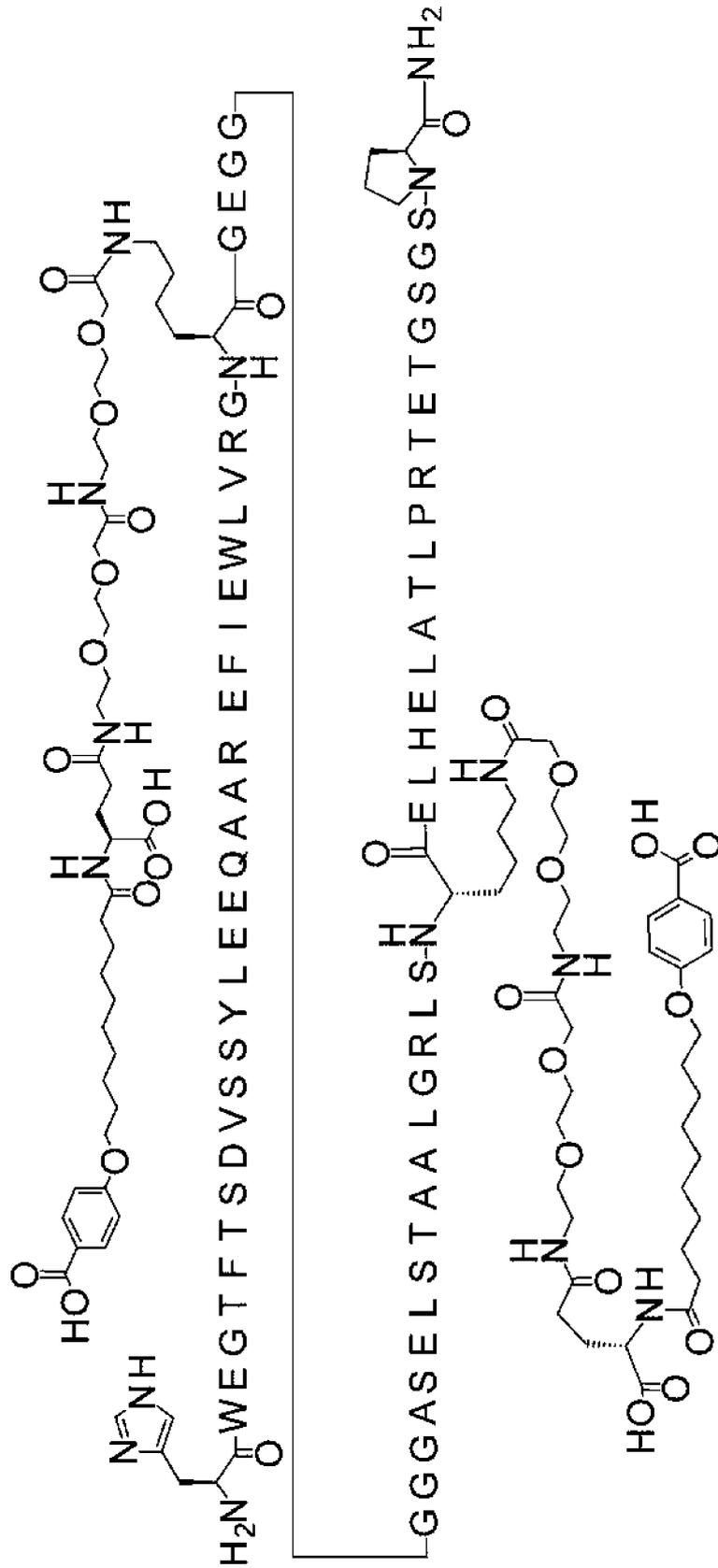




Фигура 75

Соединение 0233

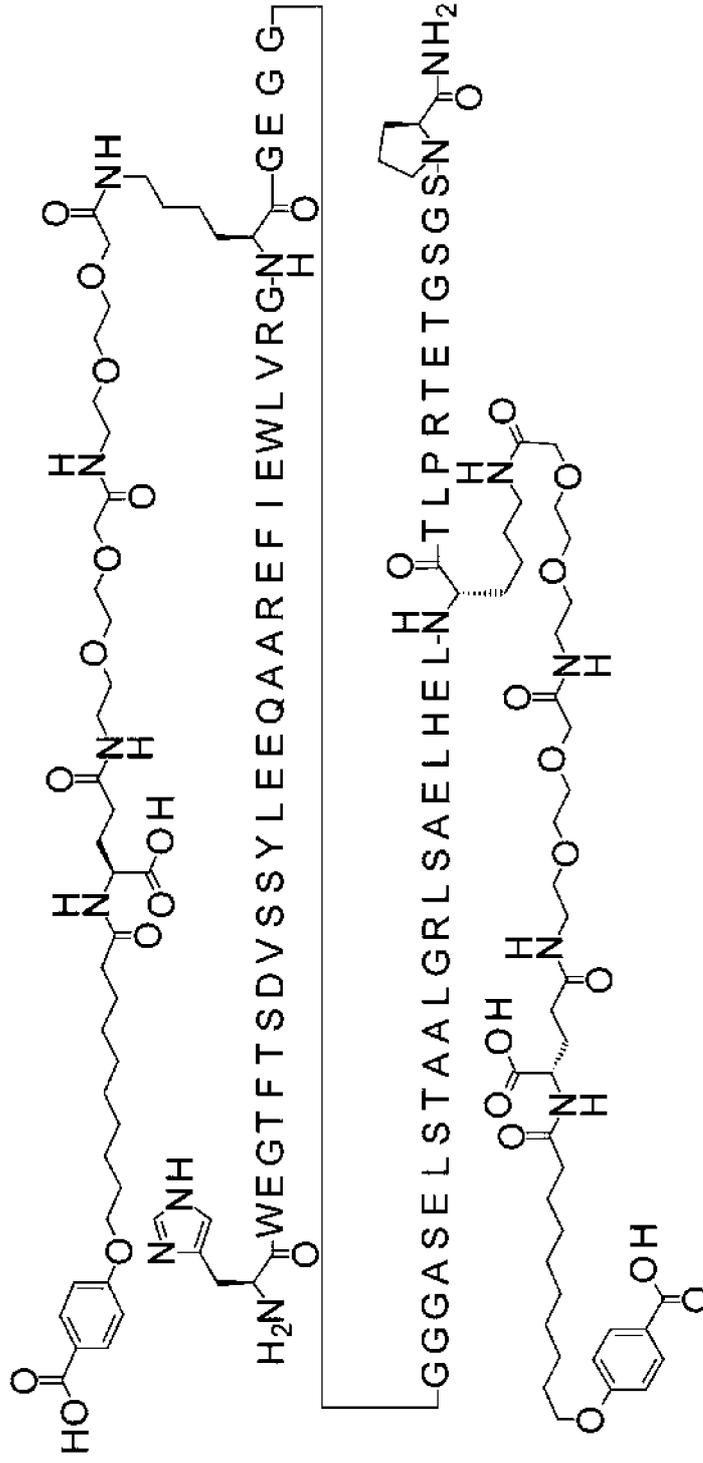
HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIEWLVRG-K(2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксивинокси]деканоламино]бутаноил]амино]этоксил]ацетил]этоксил]амино]ацетил]-GEGGGGGAELSTAAALGRLS-K(2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксивинокси]деканоламино]бутаноил]амино]этоксил]ацетил]этоксил]амино]этоксил]ацетил]-ELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



Фигура 76

Соединение 0234

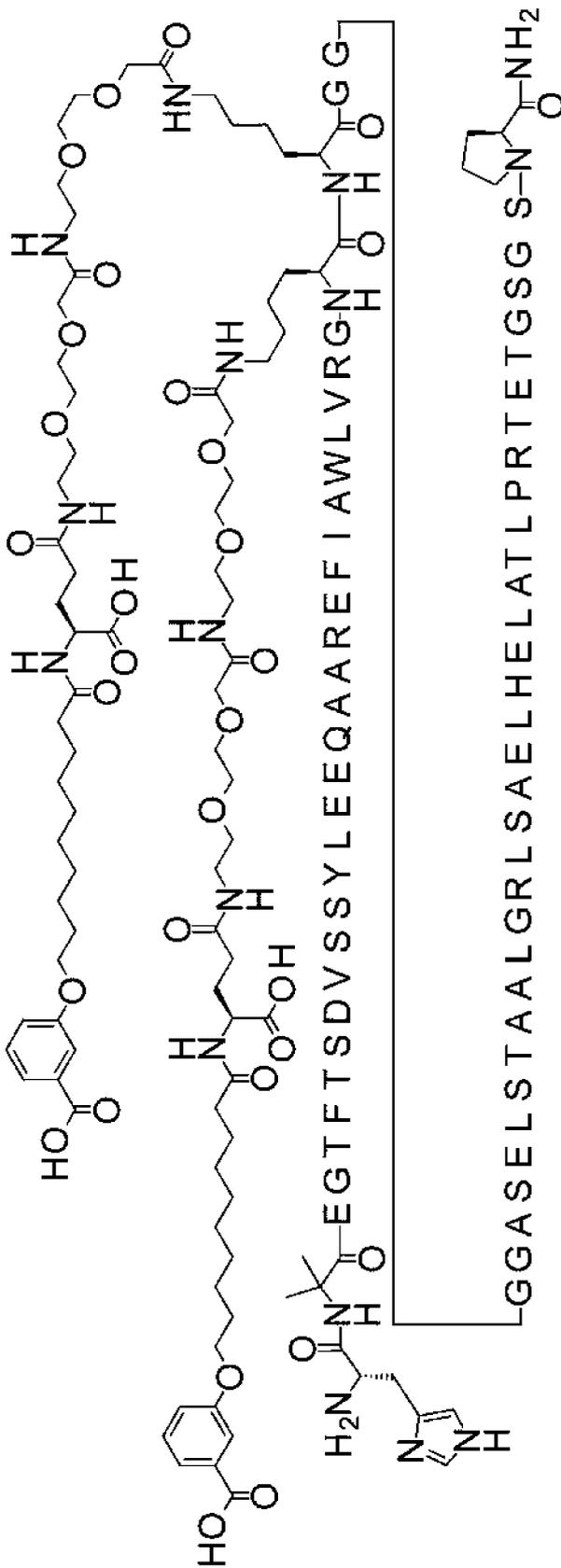
HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксивинокси]деканоиламино]бутаноил]амино]этокси]ацетил]этокси]ацетил])-GEGGGGGASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксивинокси]деканоиламино]бутаноил]амино]этокси]ацетил]этокси]этокси]этокси]ацетил])-TLPRTEGSGSP-амид



Фигура 77

Соединение 0235

N-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFI<sup>AWLVRG</sup>-K([2-|2-|2-|2-|2-|2-|2-|2-|2-|2-|(4S)-4- карбокси-4-[10-(3- карбоксифенокси)деканоиламино]бутаноил]амино]этокси]ацетил|амино]этокси]ацетил)--K([2-|2-|2-|2-|2-|2-|2-|2-|(4S)-4- карбокси-4-[10-(3- карбоксифенокси)деканоиламино]бутаноил]амино]этокси]ацетил|амино]этокси]ацетил))-GGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGP-амид

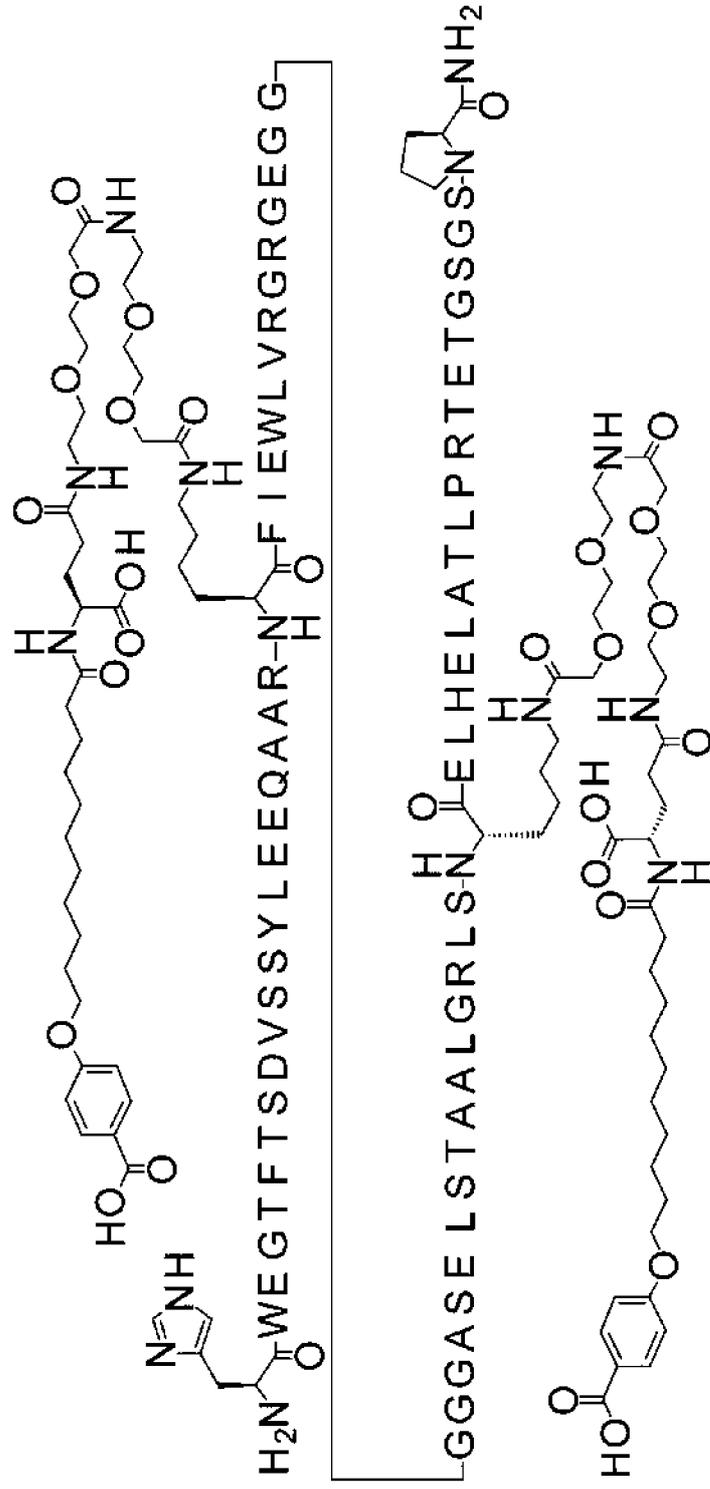




Фигура 79

Соединение 0255

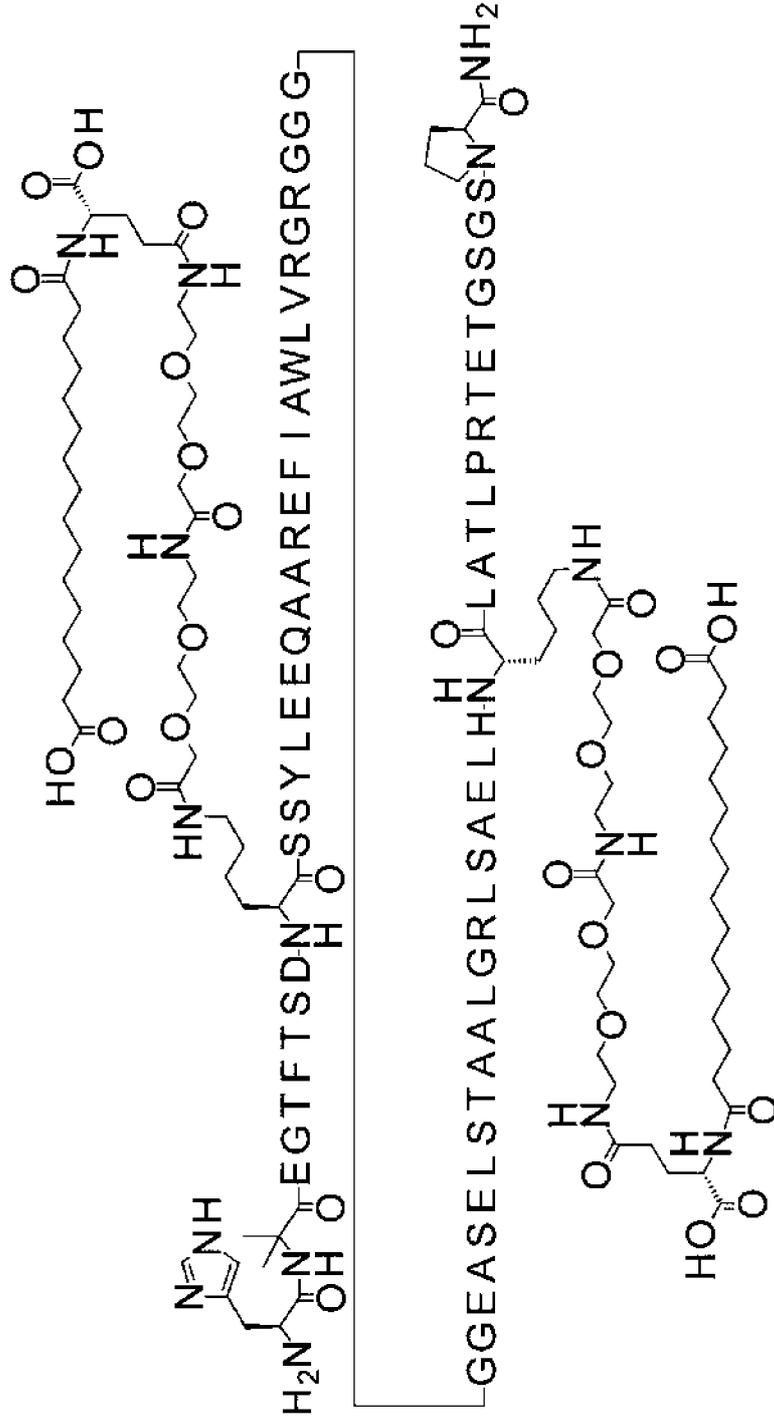
HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксиифенокси]ундеcanoламино]бутаноил]амино]этокси]ацетил]этокси]этокси]ацетил)-FIEWLVVRRGEGGGASELSTAAALGRLS-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксиифенокси]ундеcanoламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил]этокси]ацетил)-ELHELATLPRTEGSGSP-амид



Фигура 80

Соединение 0259

H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксил-4-(15-карбокспентадеканонламино)бутанонил]амино]этоксил]этоксил]ацетил]амино]этоксил]этоксил]этоксил]этоксил]ацетил)-L-ATLPRTETGSGSP-амид

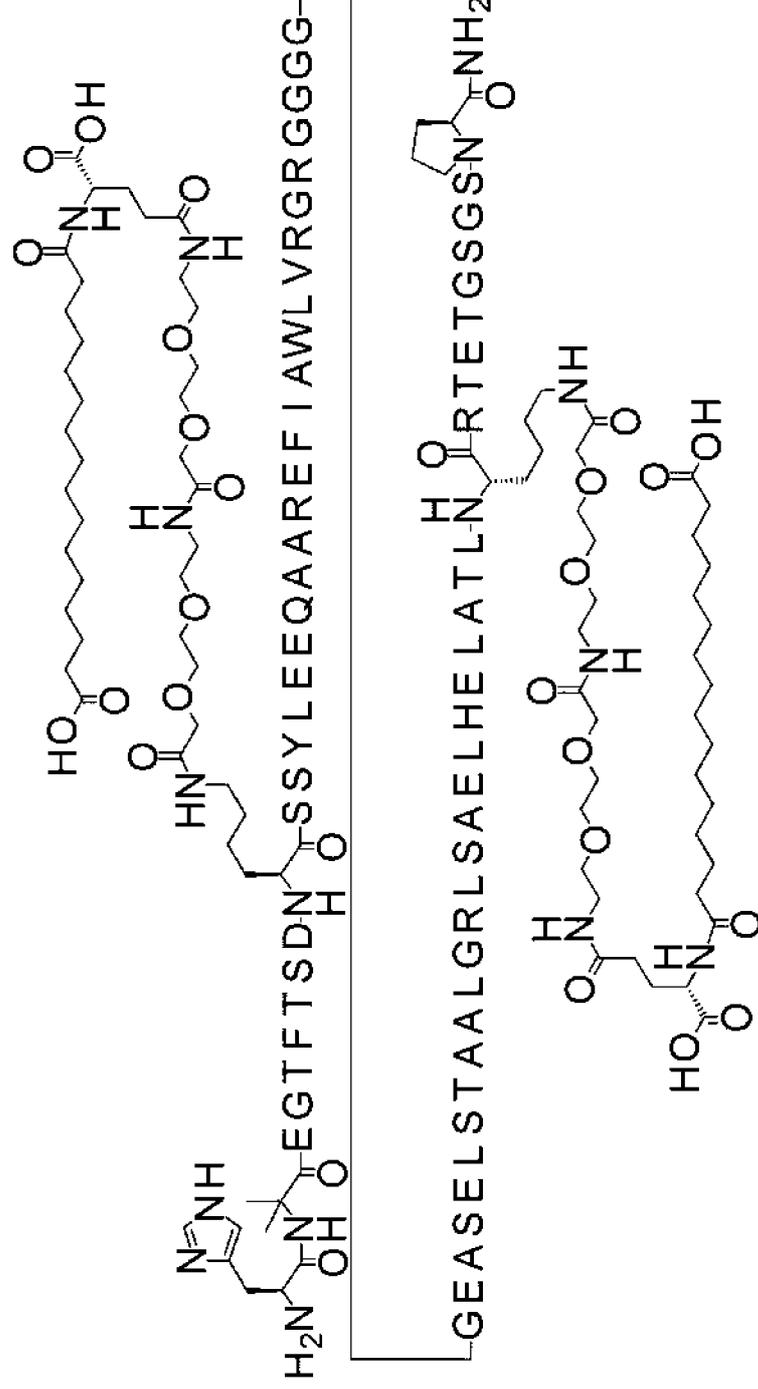




Соединение 0261

Фигура 82

H-Aib-EGTFTSD-K(I2-[2-[2-II2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокситетрагидропиримидин-2-ил]метил]амино]этокси]этокси]ацетил[амино]этокси]этокси]ацетил[амино]этокси]этокси]ацетил)-SSYLEEQAAREFIAWLVRGGGGGEASELST AALGRLSAELHELATL-K(I2-[2-[2-II2-[2-[[[(4S)-4-карбокситетрагидропиримидин-2-ил]метил]амино]этокси]этокси]ацетил[амино]этокси]этокси]ацетил)-RTETGSGSP-амид

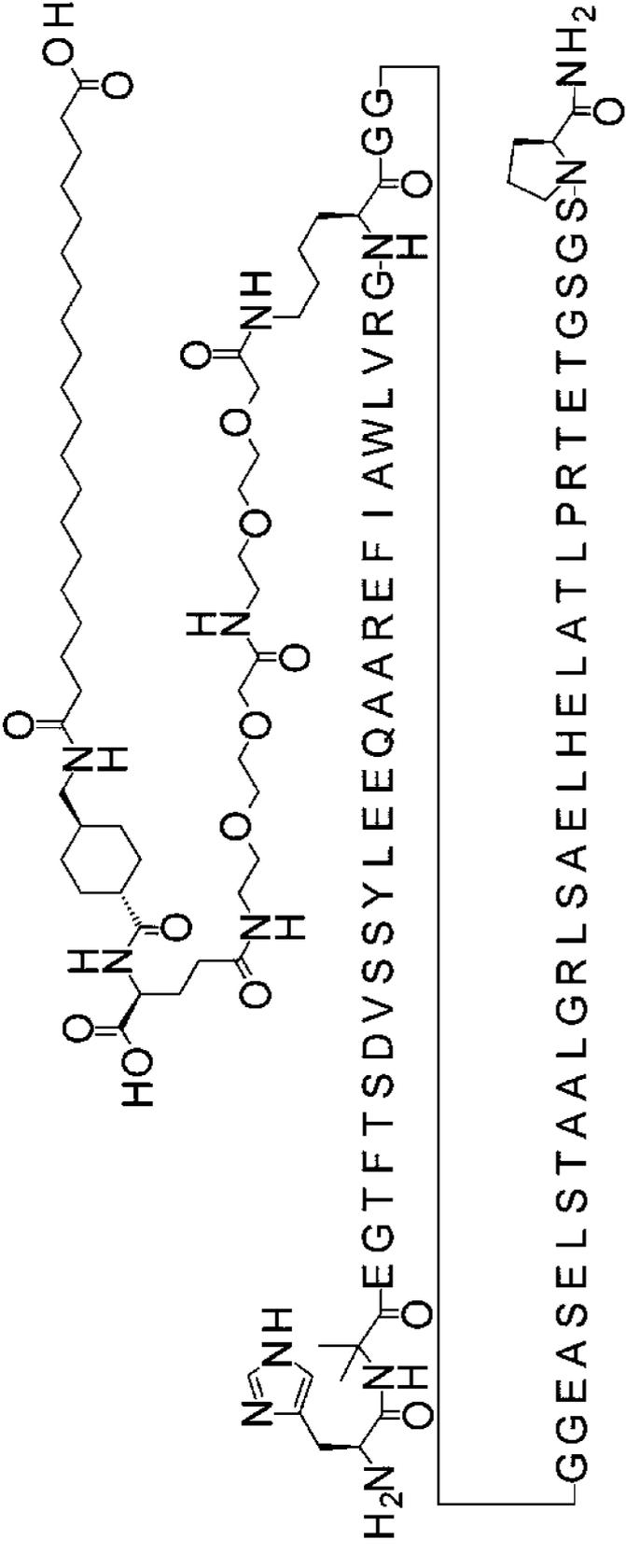




Фигура 84

Соединение 0264

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[[([4S)-4-карбоксихи-4-[[4-[(19-карбоксихидеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацети-л)]-GGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид

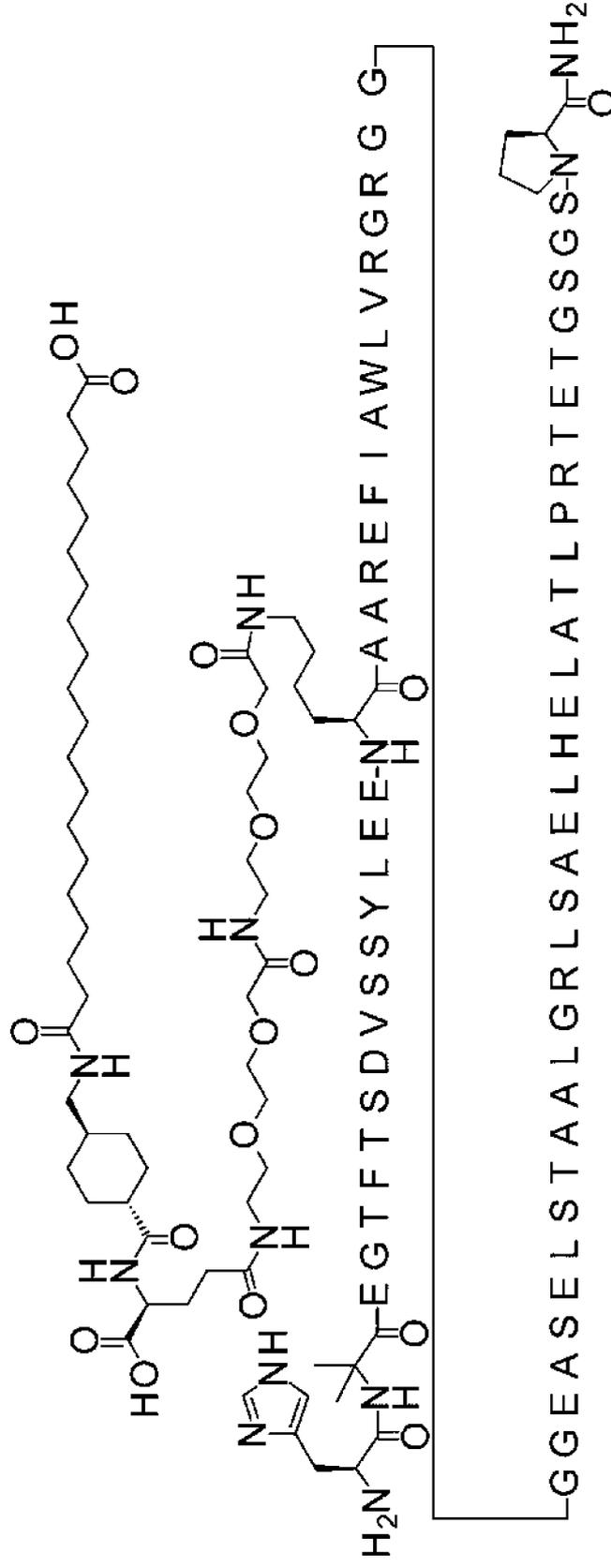


Фигура 85

Соединение 0265

N-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокситетрагидропиримидин-5-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси)ацетил)ацети-

л)-AAREFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRRETGSGSP-амид

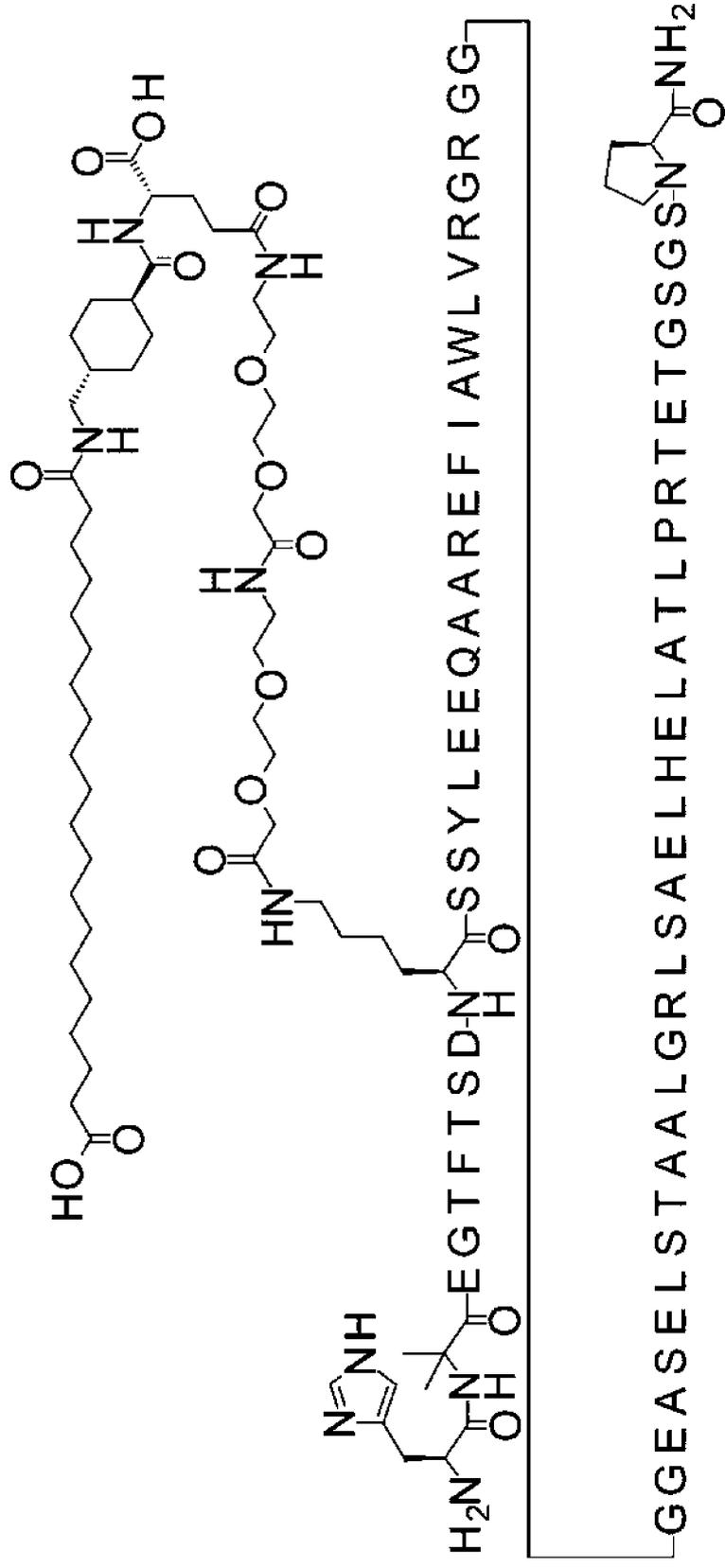


Фигура 86

Соединение 0266

N-Aib-EGTFTSD-K(I2-I2-I2-I2-I2-[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-

карбоксинонадеканогиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацети  
л)]-SSYLEEQAREFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид

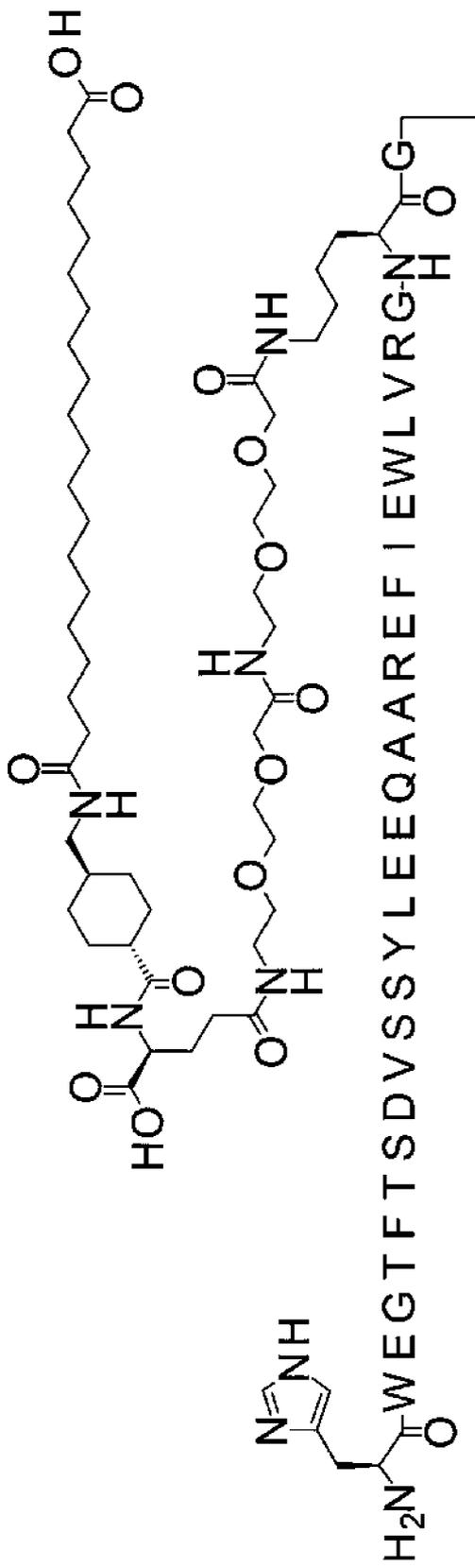


Фигура 87

Соединение 0267

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[4-[(19-

карбоксинадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этоксип]этоксип]этоксип]ацети  
л)]-GEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

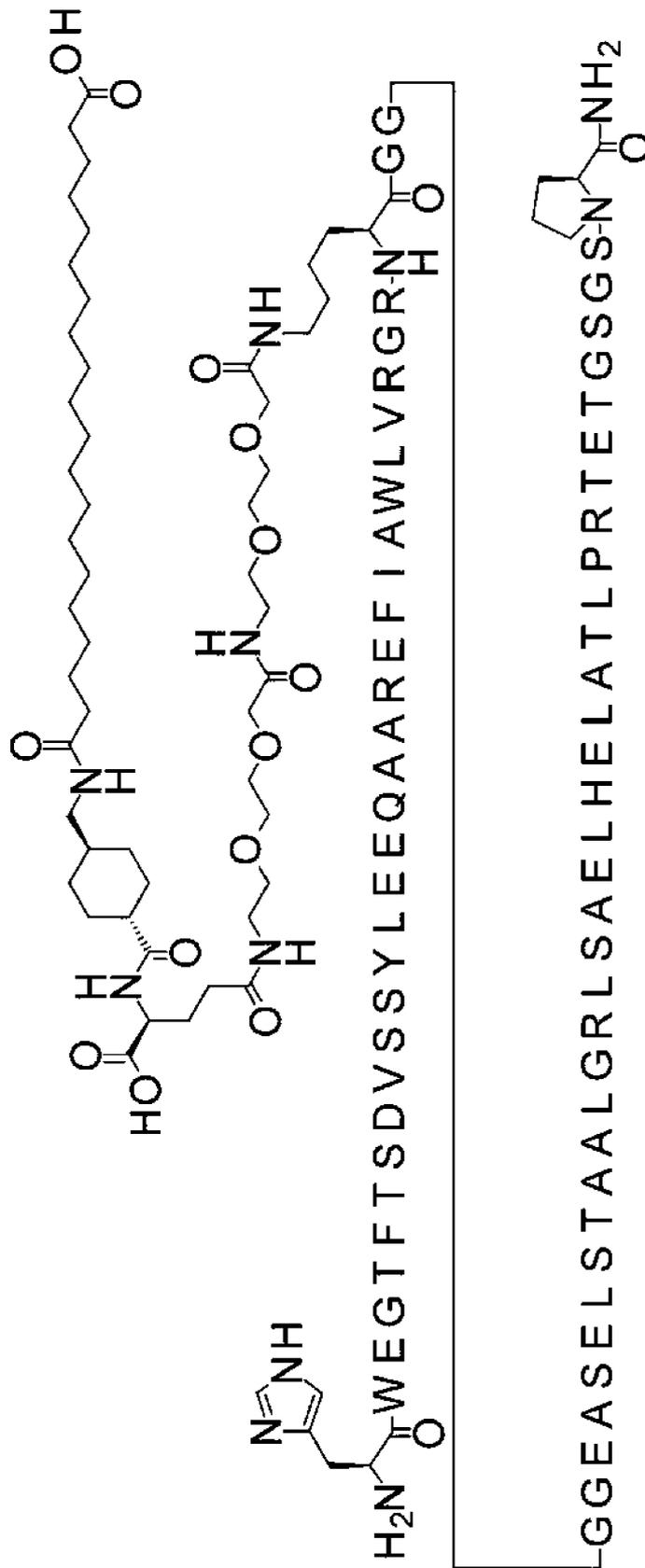


Фигура 88

Соединение 0268

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокситетрагидро-2H-пиримидин-2-ил]-метил]-амино]-этокси]-этокси]-этокси]-этокси)-амино-этокси]-ацетил)-L-пролин-1-ил)-GGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

карбокситетрагидро-2H-пиримидин-2-ил]-метил]-амино]-этокси]-этокси]-этокси]-этокси)-амино-этокси]-ацетил)-L-пролин-1-ил)-GGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид







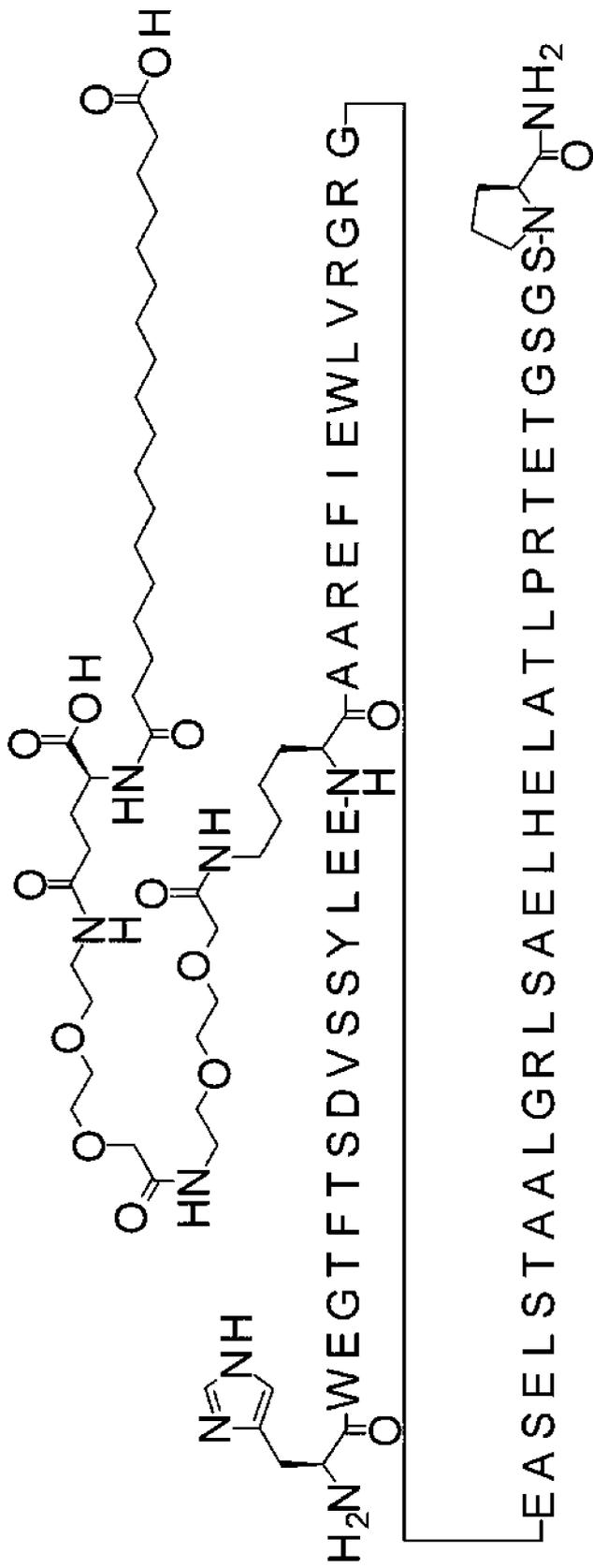
Фигура 91

Соединение 0271

HWEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксих-4-(17-

карбокситетрадеканололамино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-

AAREFIEWLVGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид

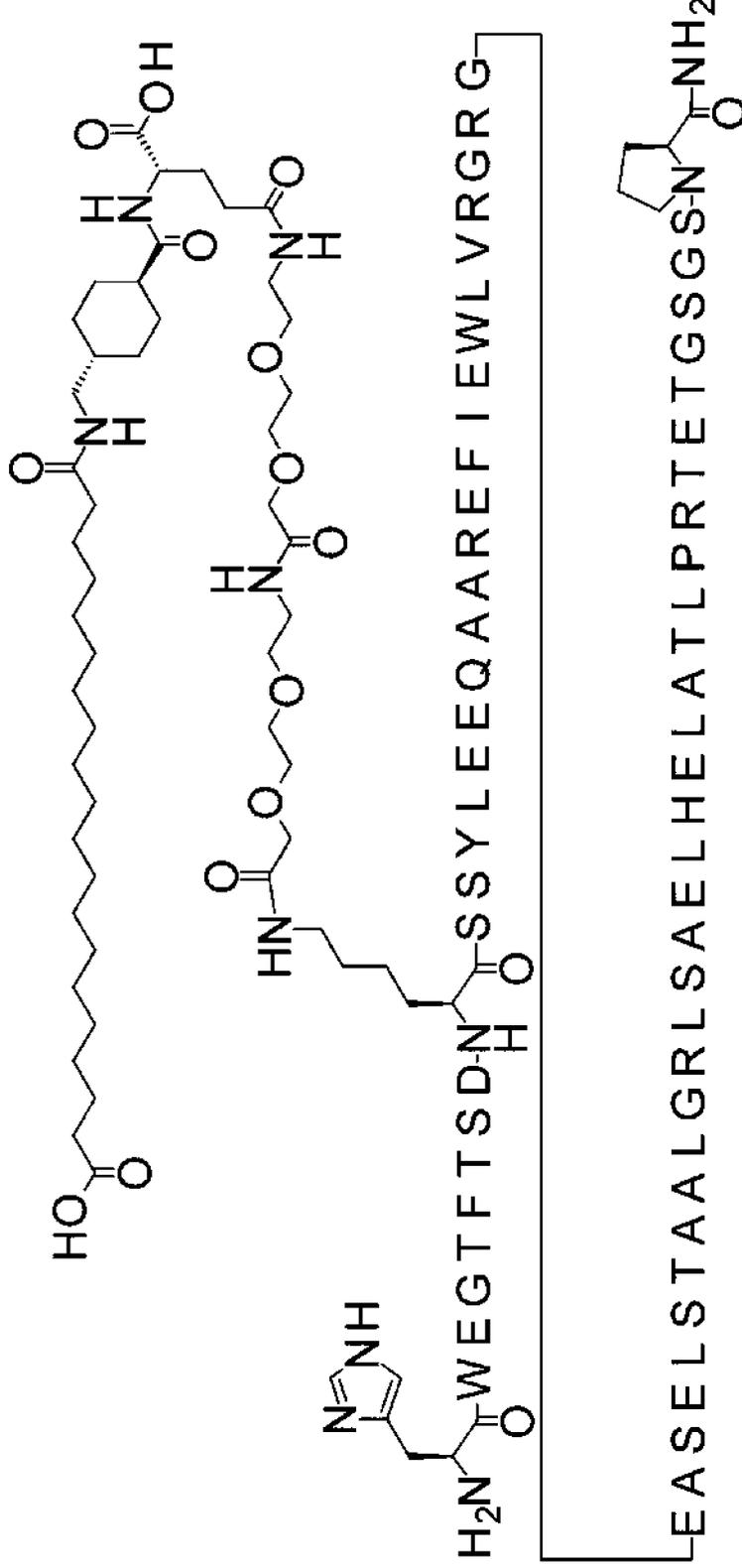


Фигура 92

Соединение 0272

HWEGTFTSD-K([2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[4-[(19-

карбоксинонадеканоглиаминно)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацети  
л)]-SSYLEEQAREFIEWLVGRGAESELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид





Фигура 94

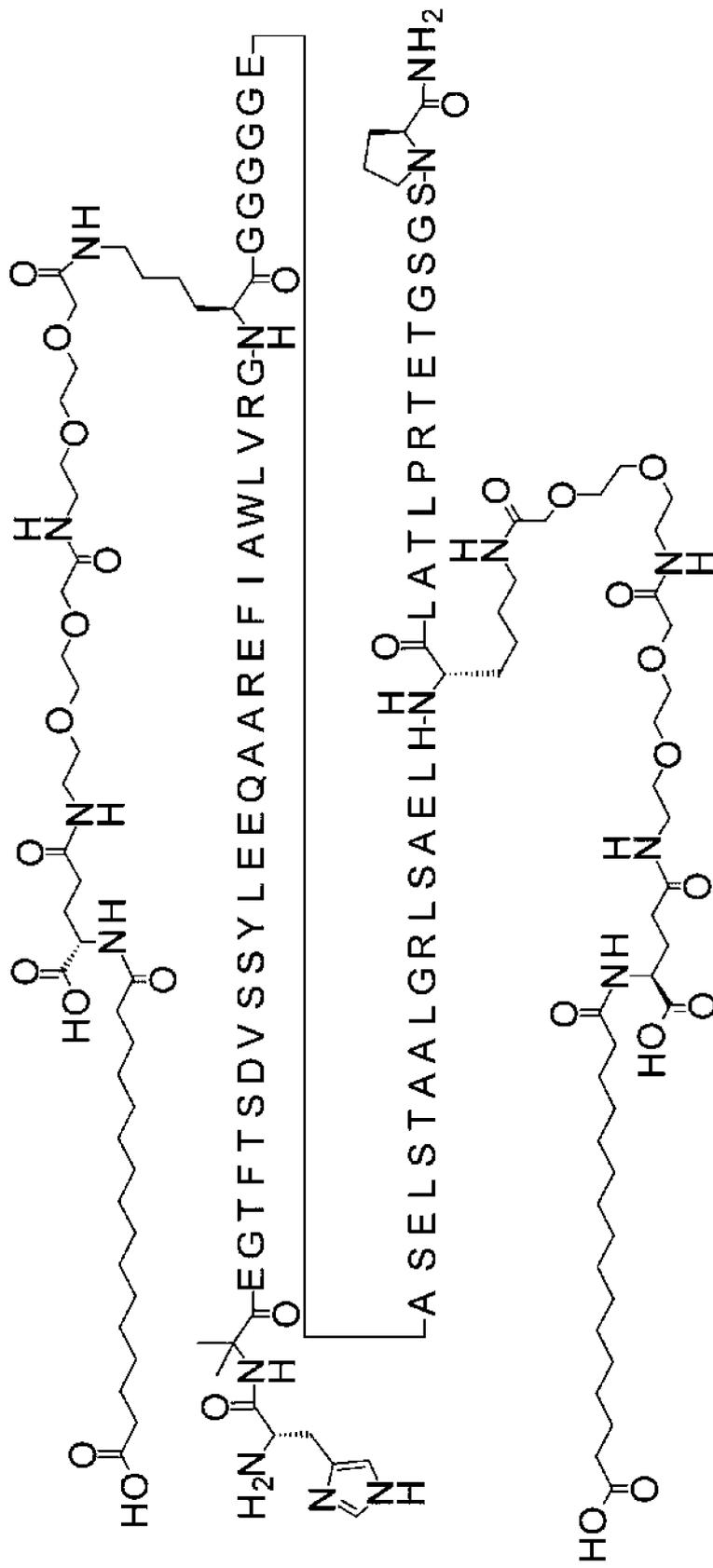
Соединение 0280

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-

карбокспентадеканонламино)бутанол]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-

GGGGEASELSTAAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-

карбокспентадеканонламино)бутанол]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-LALPRTETGSGSP-амид



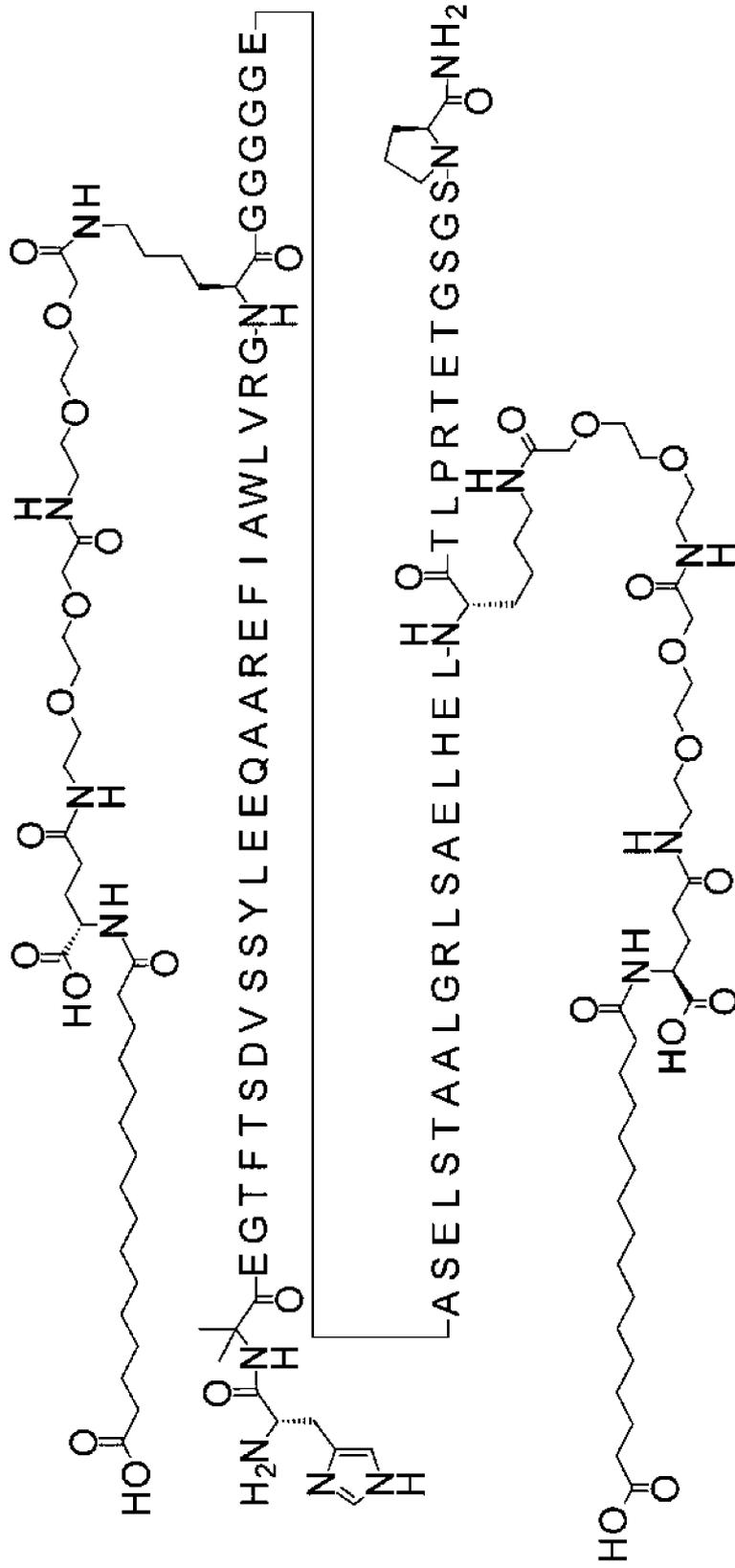
Фигура 95

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-

карбокспентадеканонламино)бутанол]амино]этокси]ацетил]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-

GGGGEASELSTAAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-

карбокспентадеканонламино)бутанол]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-TLPRTEITGSGSP-амид



Фигура 96

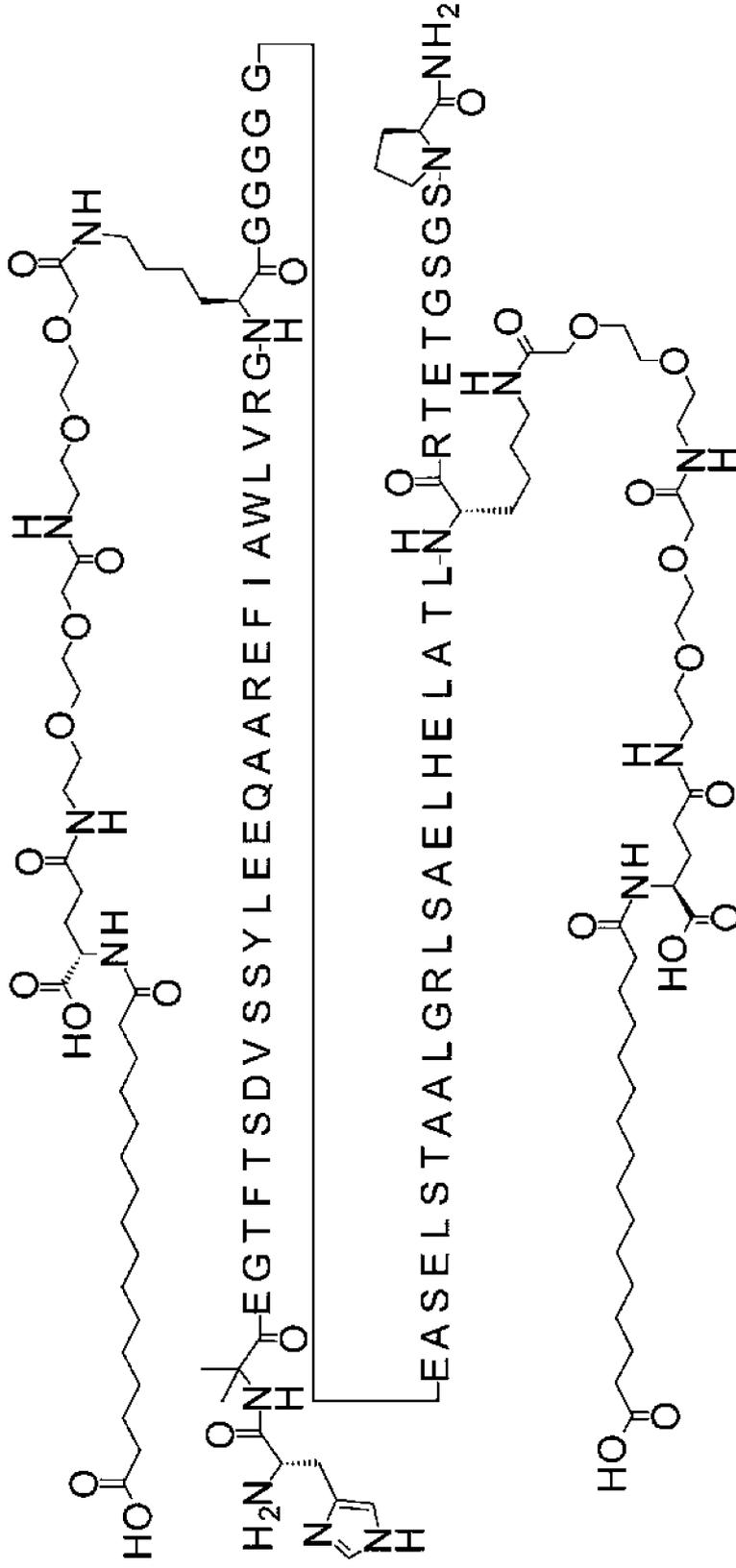
Соединение 0284

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[([4S)-4-карбокси-4-(15-

карбокспентадеканонламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]этоксид]этоксид]ацетил)-

GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATL-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[([4S)-4-карбокси-4-(15-

карбокспентадеканонламино)бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]этоксид]этоксид]ацетил)-RTEETGSGSP-амид



Фигура 97

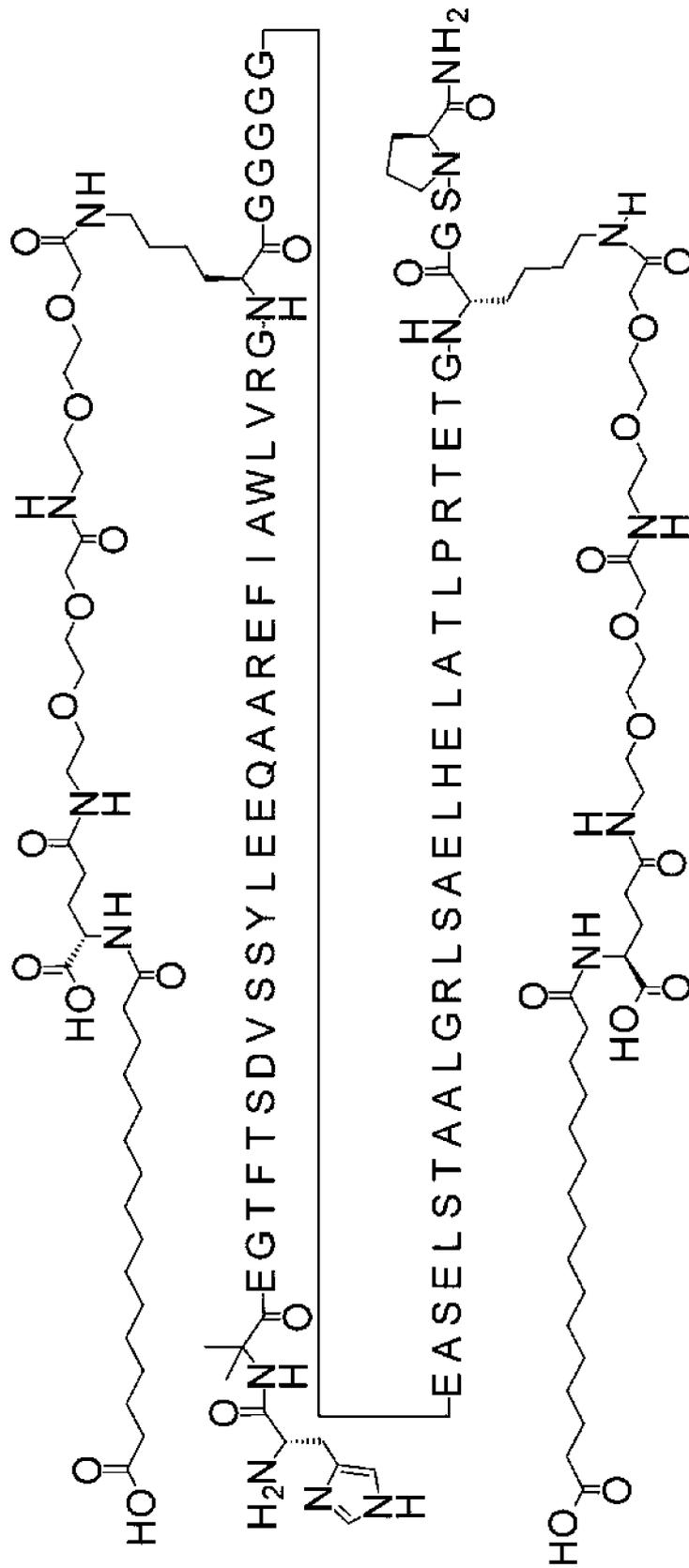
Соединение 0285

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокситетрагидро-2H-1,4-бензоксазин-3-ил]окси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-GSP-амид

карбокситетрагидро-2H-1,4-бензоксазин-3-ил]окси]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-GSP-амид

GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокситетрагидро-2H-1,4-бензоксазин-3-ил]окси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-GSP-амид

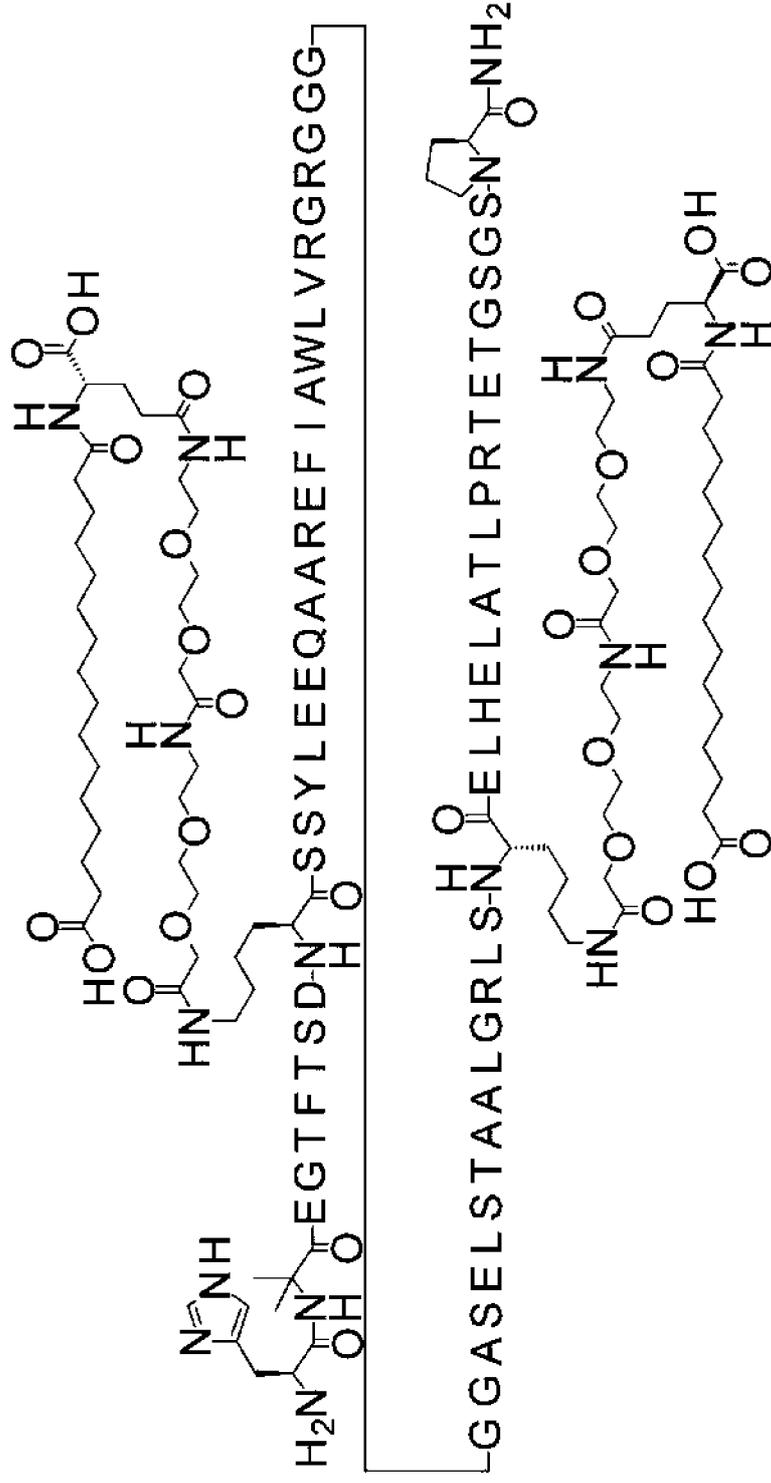
карбокситетрагидро-2H-1,4-бензоксазин-3-ил]окси]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-GSP-амид



Фигура 98

Соединение 0292

N-Aib-EGTFTSD-K(I2-I2-I2-I2-I2-[[[(4S)-4-карбоксих-4-(15-карбокспенптадеканонламино)бутанол]амино]этоксид]этоксид]ацетил[амино]этоксид]этоксид]этоксид]этоксид]ацетил)-SSYLEEQAAREFIAWLVRRGGGGASELSTALGRLS-K(I2-I2-I2-I2-I2-[[[2-I2-[[[2-I2-[[[2-I2-[[[(4S)-4-карбоксих-4-(15-карбокспенптадеканонламино)бутанол]амино]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]этоксид]этоксид]этоксид]ацетил)-ELHELATLPRTE TGSGSP-амида





Фигура 100

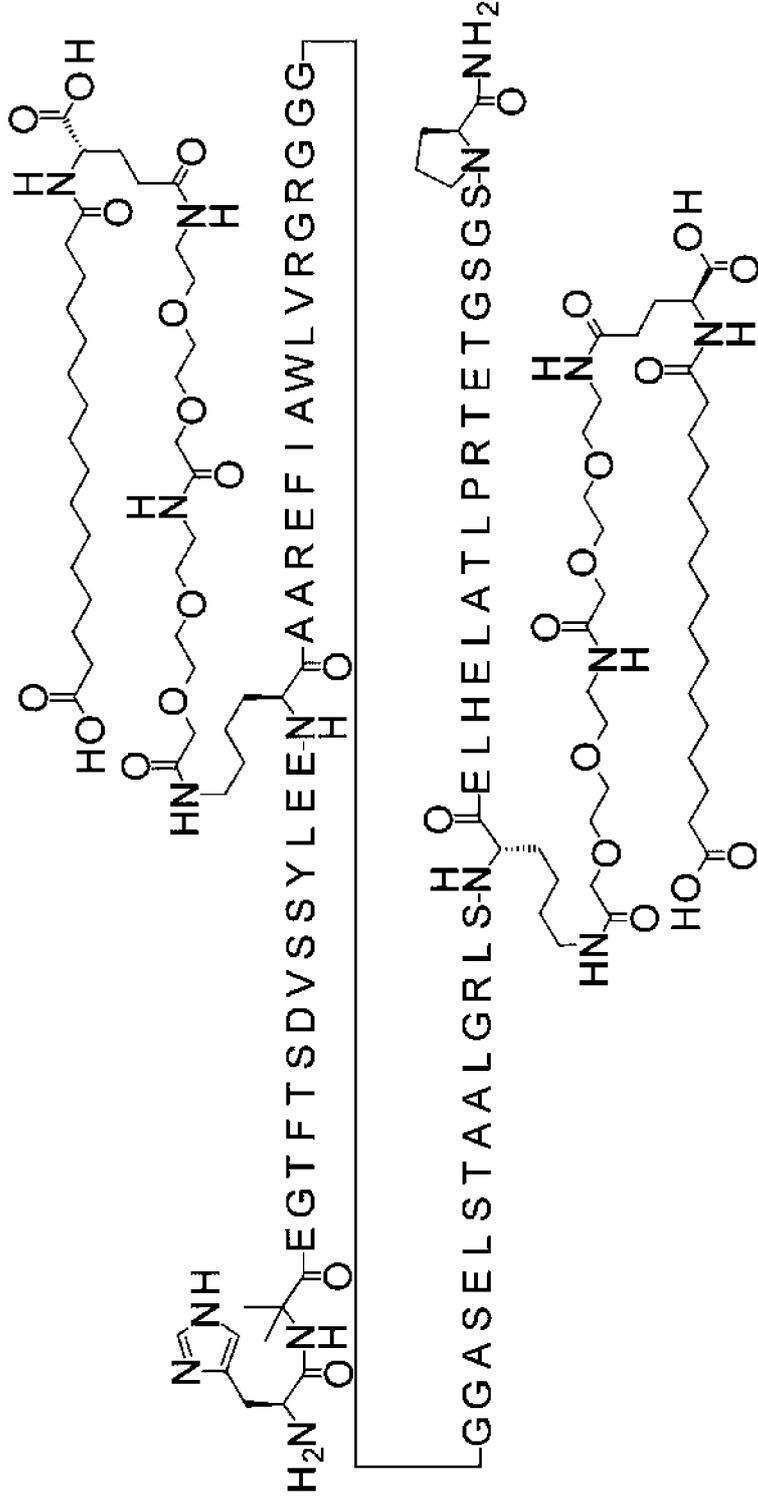
Соединение 0295

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксни-4-(15-

карбокситепентадеканонламино)бутанол]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]ацетил]ацетил]ацетил]-

AAREFIAWLVRGRGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксни-4-(15-

карбокситепентадеканонламино)бутанол]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]ацетил]ацетил]ацетил]-ELHELATLPRTE TGSGSP-амида

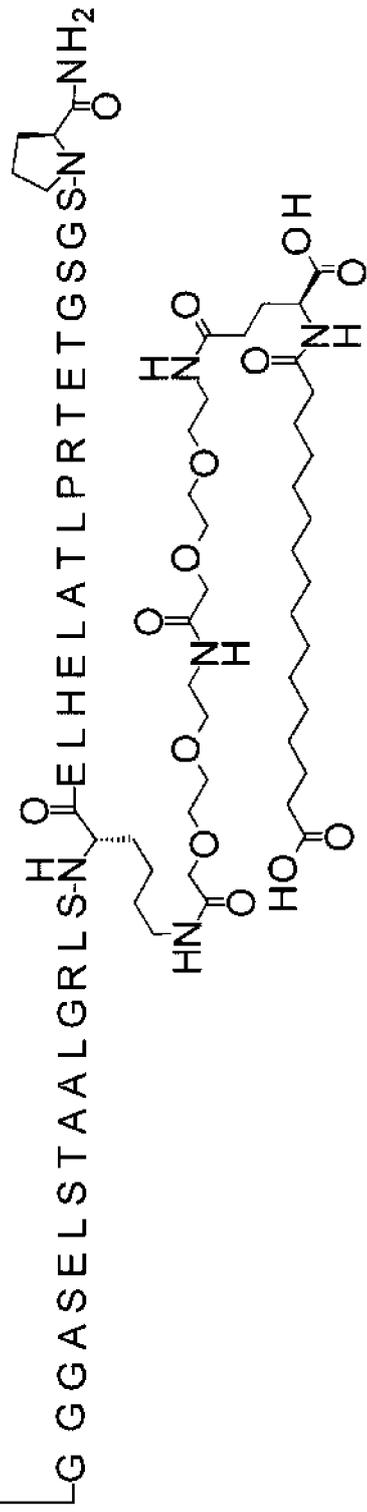
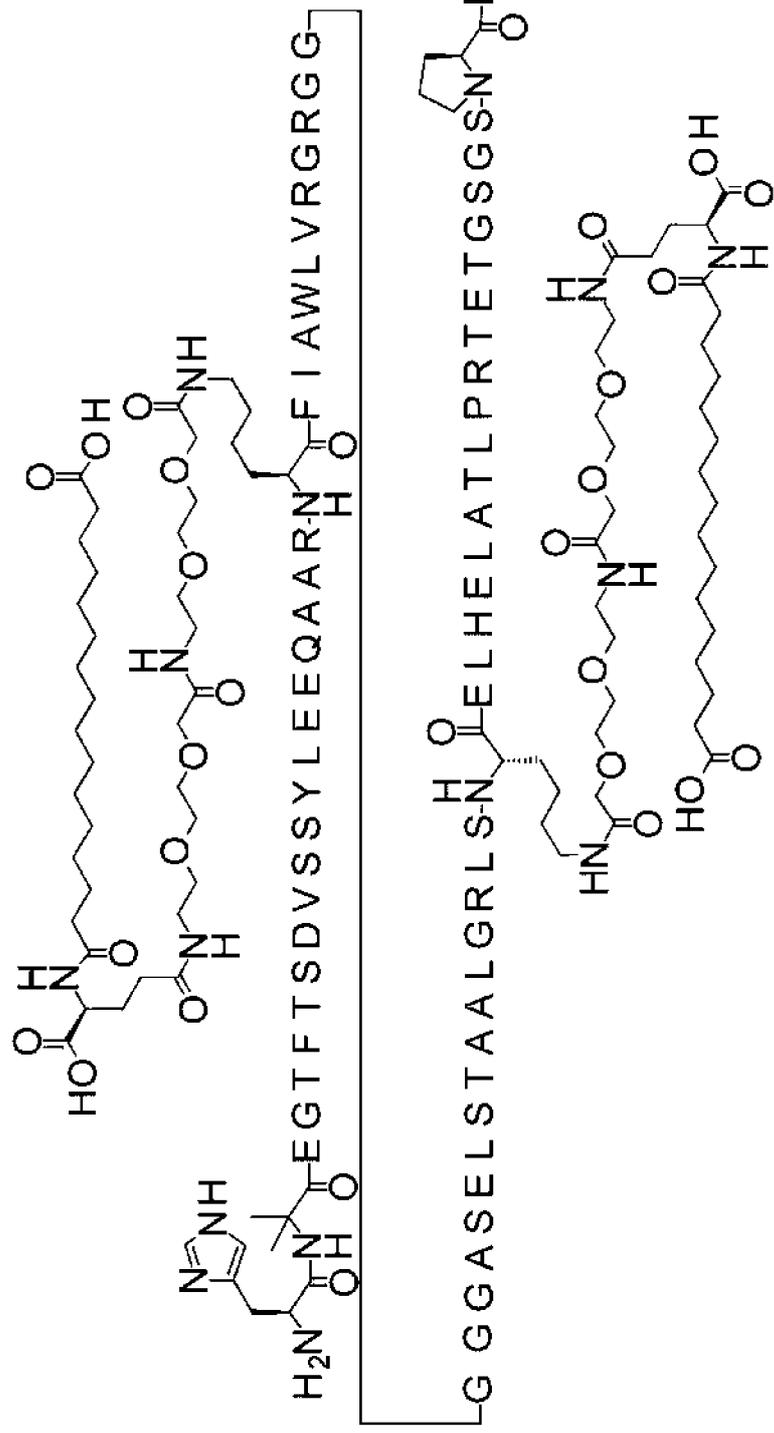


Фигура 101

Соединение 0296

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксит-4-(15-карбокситетрадеканонламино)бутаноил]амино]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]этоксид]этоксид]ацетил]-ELHELATLPRTE TGSGSP-амида

FIAWLVRGRGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксит-4-(15-





Фигура 103

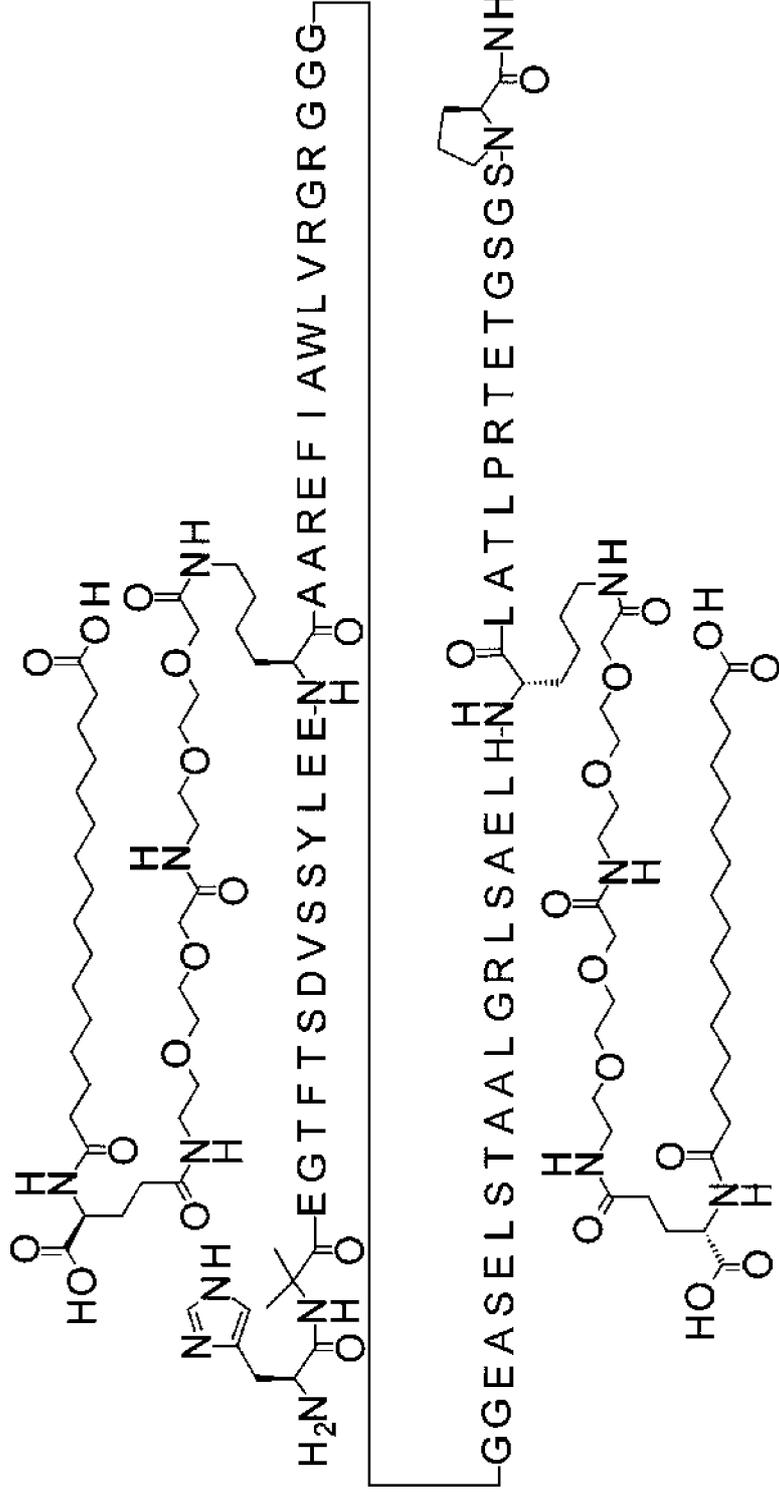
Соединение 0299

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-карбокситетрагидропиримидин-2-ил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-

карбокситетрагидропиримидин-2-ил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-

AAREFIAWLVGRGGGGEASELSTALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-карбокситетрагидропиримидин-2-ил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-

карбокситетрагидропиримидин-2-ил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-L<sub>1</sub>ATLPRTEETGSGSP-амид



Фигура 104

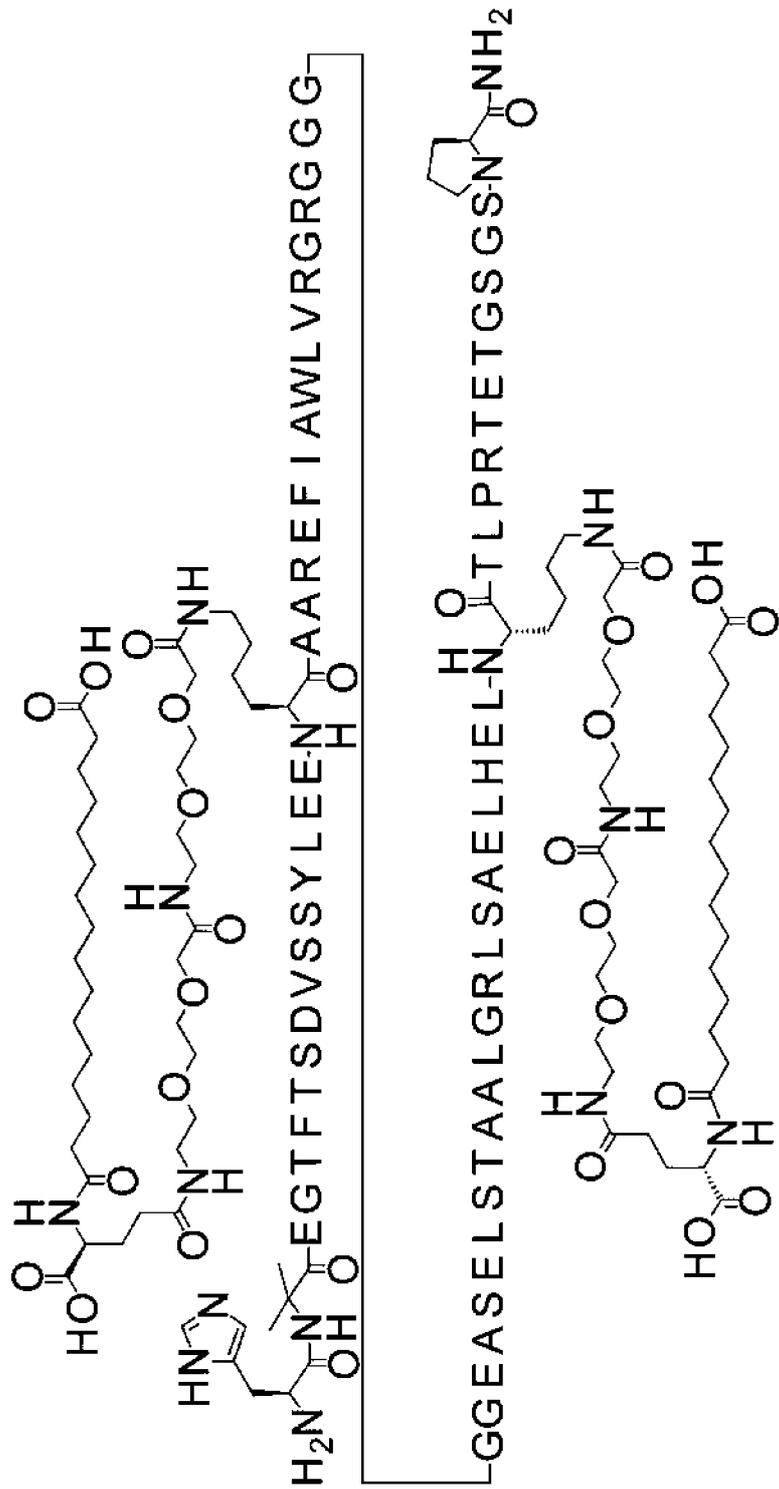
Соединение 0396

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(15-

карбоксипентадеканонламино)бутанонил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил)-

AAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(15-

карбоксипентадеканонламино)бутанонил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил)-TLPRTEITGSGSP-амид

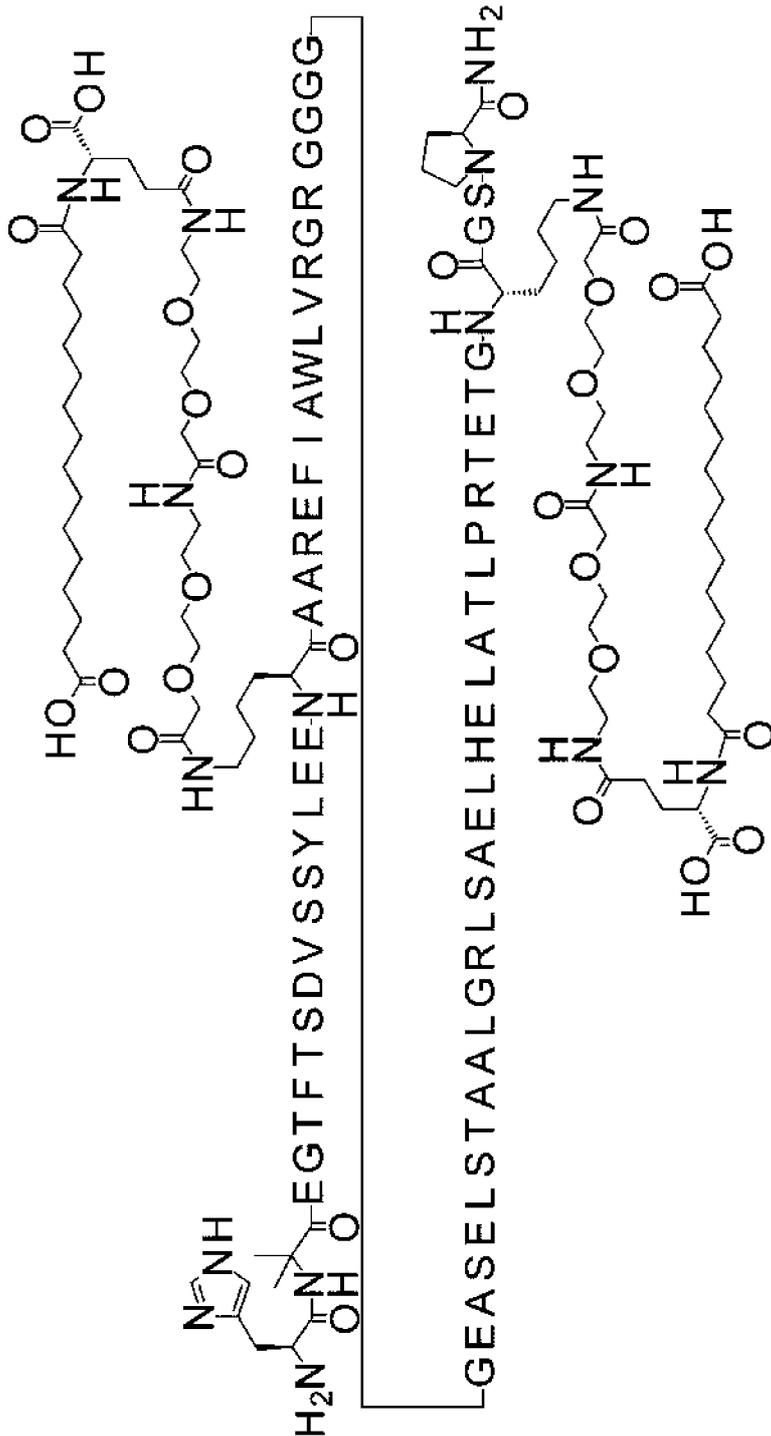




Фигура 106

Соединение 0411

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканонламино)бутанол]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил)-  
 AAREFIAWLVRGRGGGEASELSTALGRLSAELHELATLPRTEG-K([2-[2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-(15-  
 карбоксипентадеканонламино)бутанол]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил)-GSP-амид



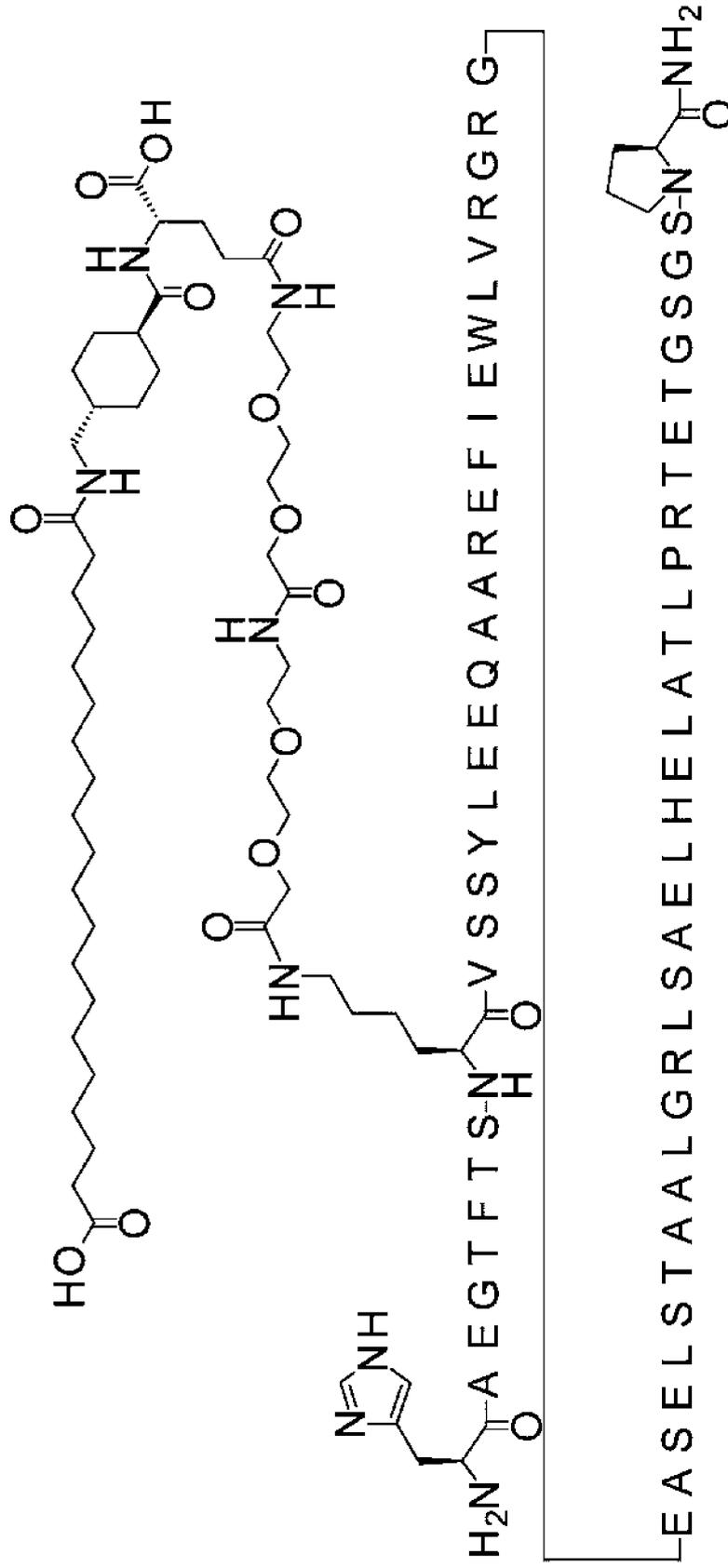




Фигура 109

Соединение 0416

НАЕСТТFTS-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-карбокситридеканониламино)метил]циклогексанкарбонил]  
 амино]бутанонил]амино]этоксил]этоксил]ацетил]амино]этоксил]этоксил]ацетил]-  
 VSSYLEEQAAAREFIEWLVRCRGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид

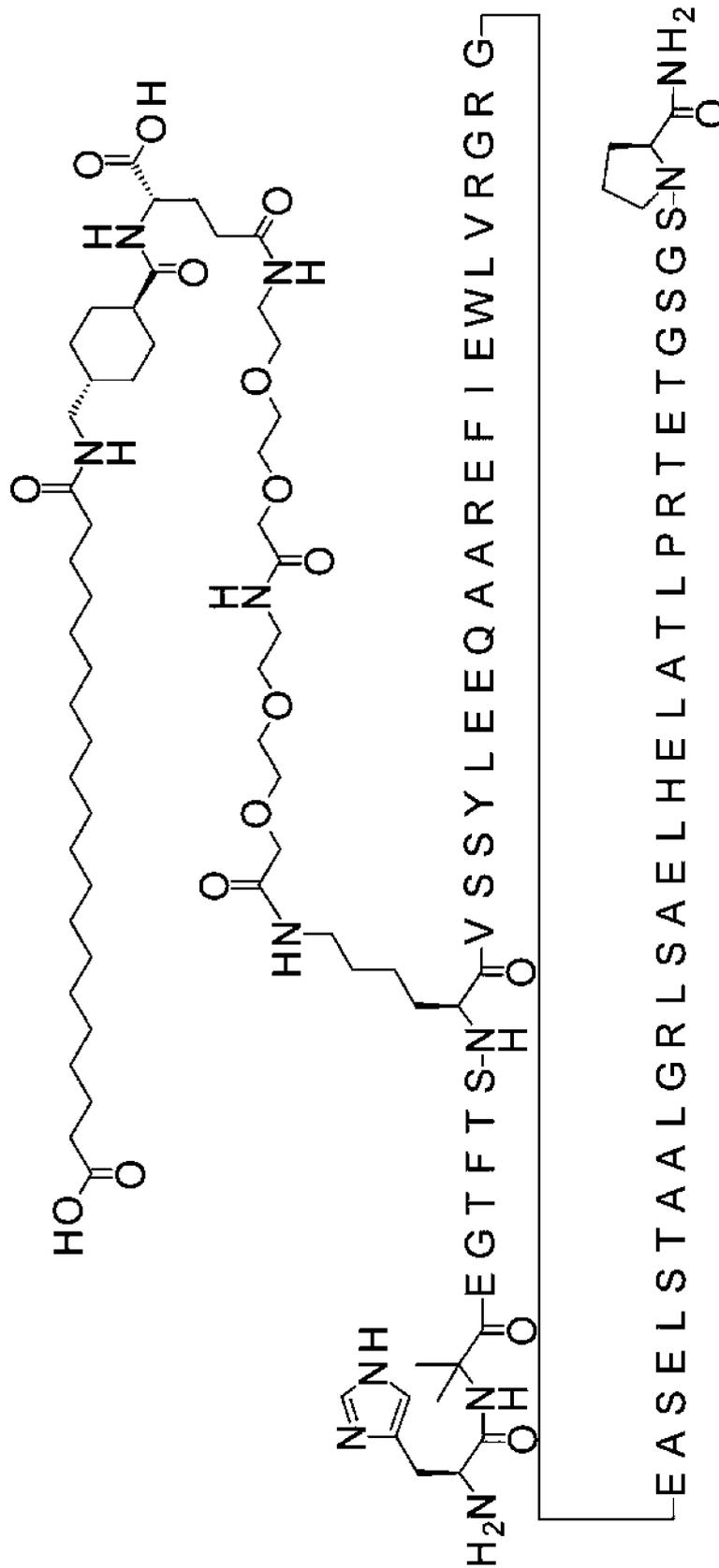


Фигура 110

Соединение 0417

H-Aib-EGTFTS-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-

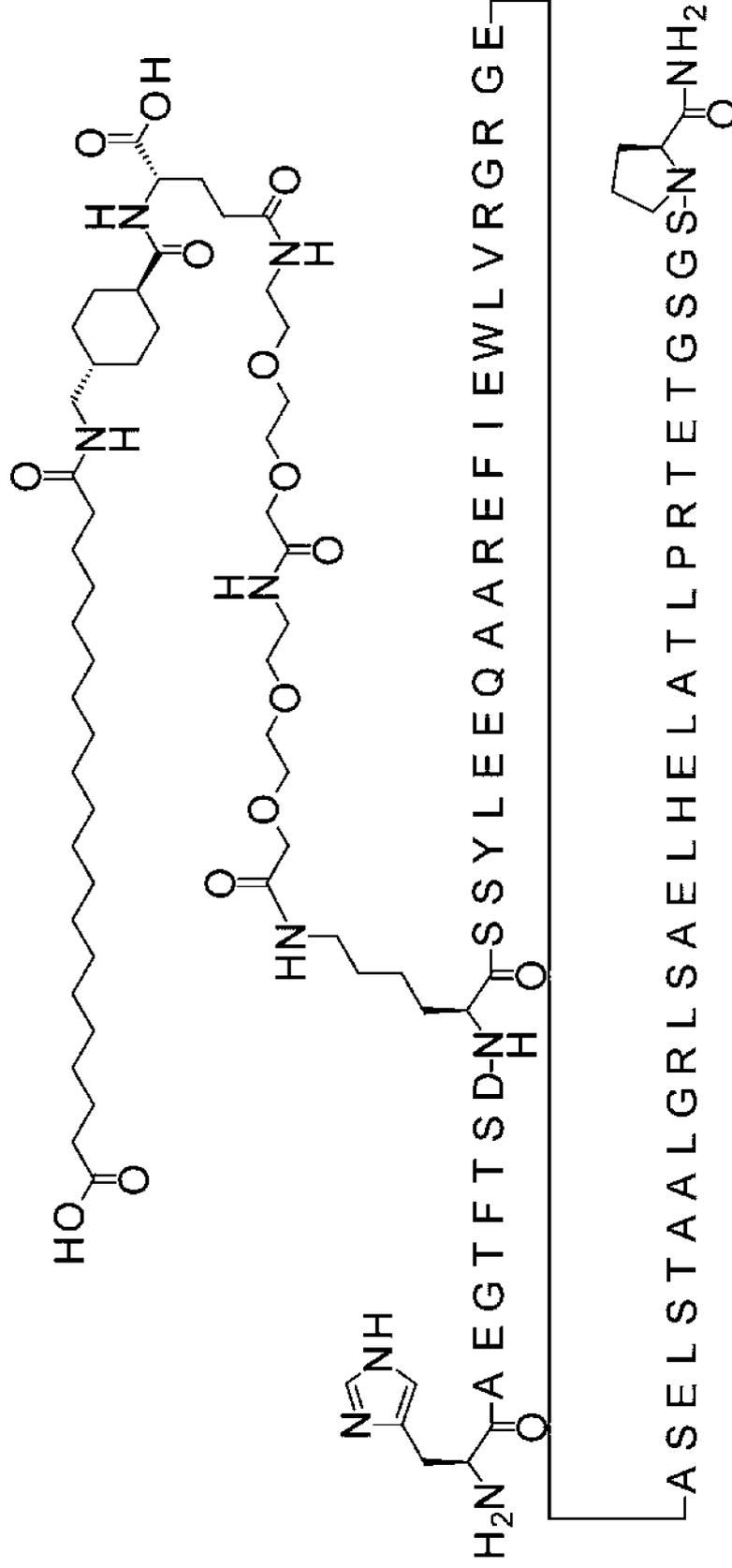
карбоксинонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацети  
л])-VSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTE TGSGSP-амид



Фигура 111

Соединение 0431

NAECTFTSD-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[4-[(19-карбоксинадеканоилламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутанонил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-SSYLEEQAAREFIWLVRGRGSELSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



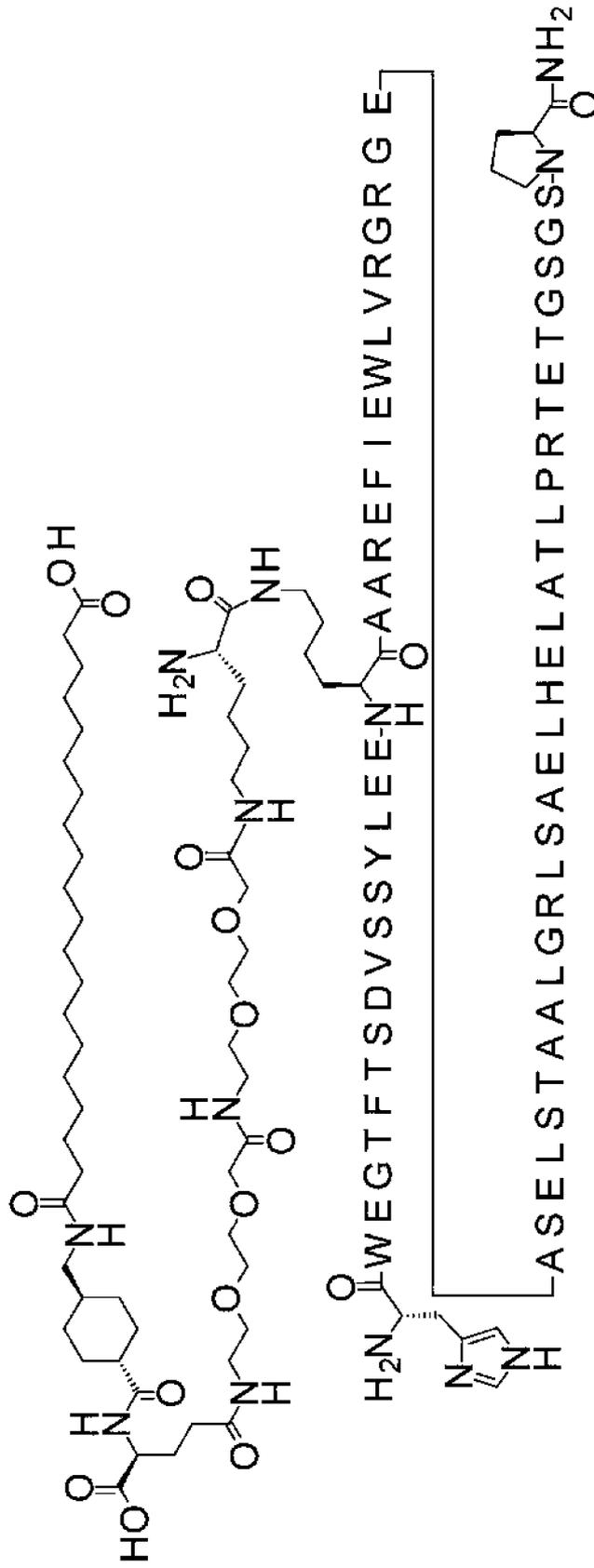


Фигура 113

Соединение 0434

HWEGTFTSDVSSYLEE-K((2S)-2-амино-6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[4-[(19-

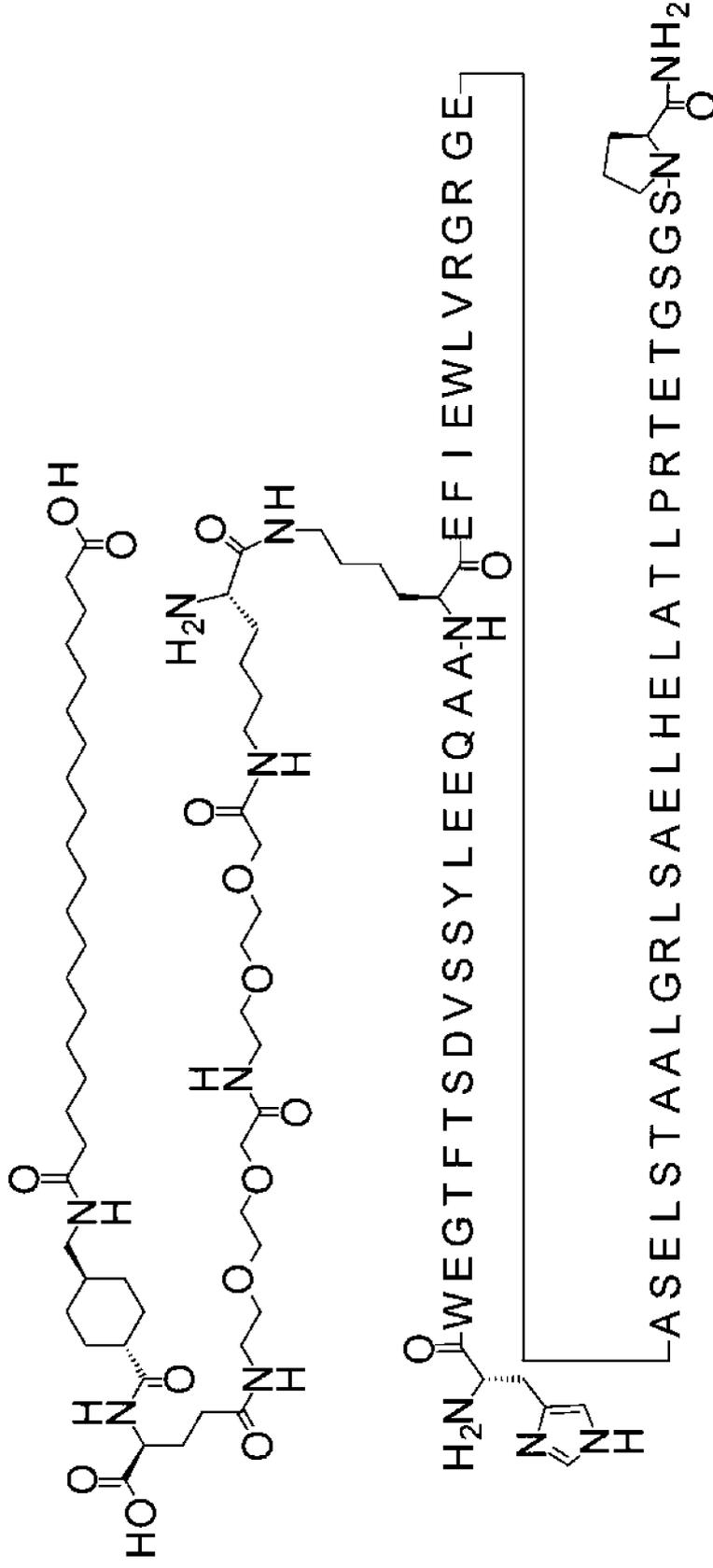
карбокситридеканогил)амино]метил]циклогексанкарбонил]амино]бутанол]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]ацети  
л]амино]гексанол)]-AAREFIEWLVGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSGSP-амид



## Фигура 114

Соединение 0435

NWEGTFTSDVSSYLEEQAA-K((2S)-2-амино-6-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-[[4-[[19-карбокситионадеканогилламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутанол]амино]этоксид]этоксид]этоксид]этоксид]амино]гексанол])-EFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид

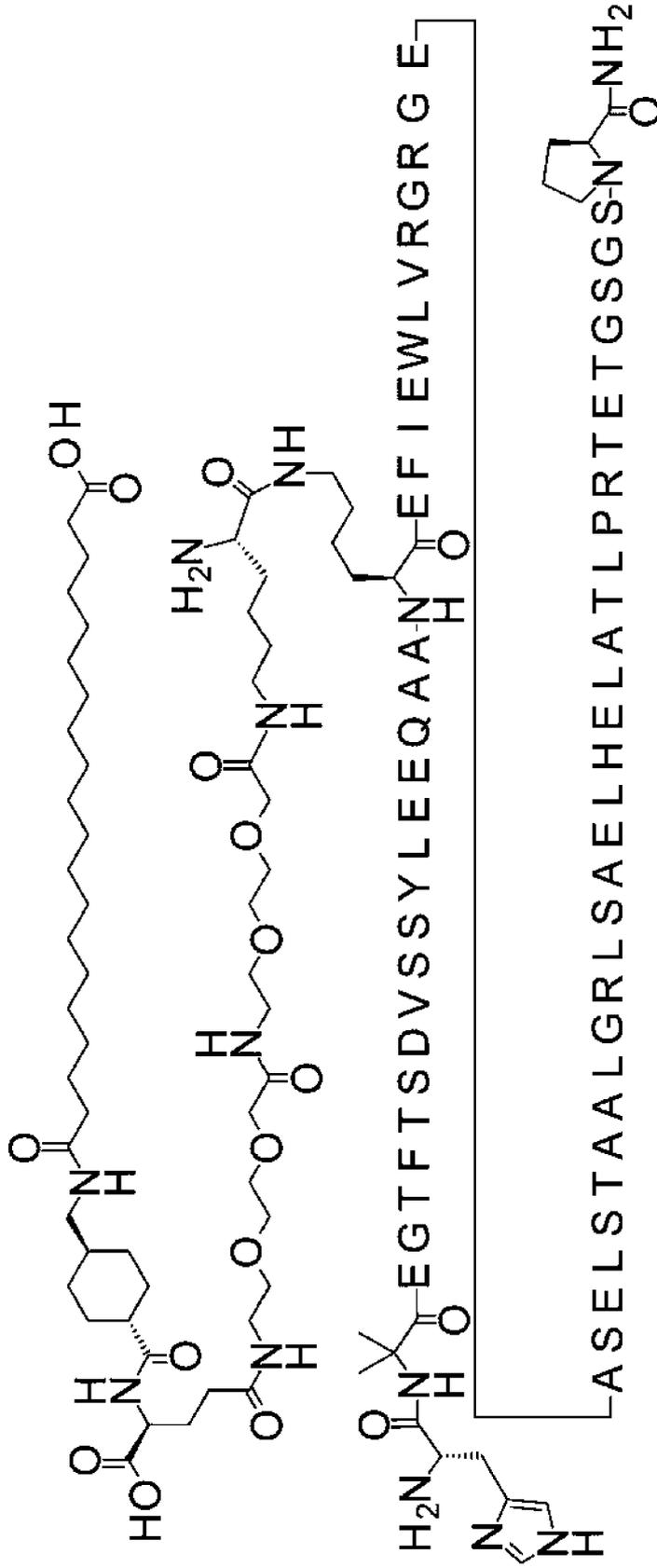


Фигура 115

Соединение 0436

N-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAA-K((2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[2-[[4-(19-

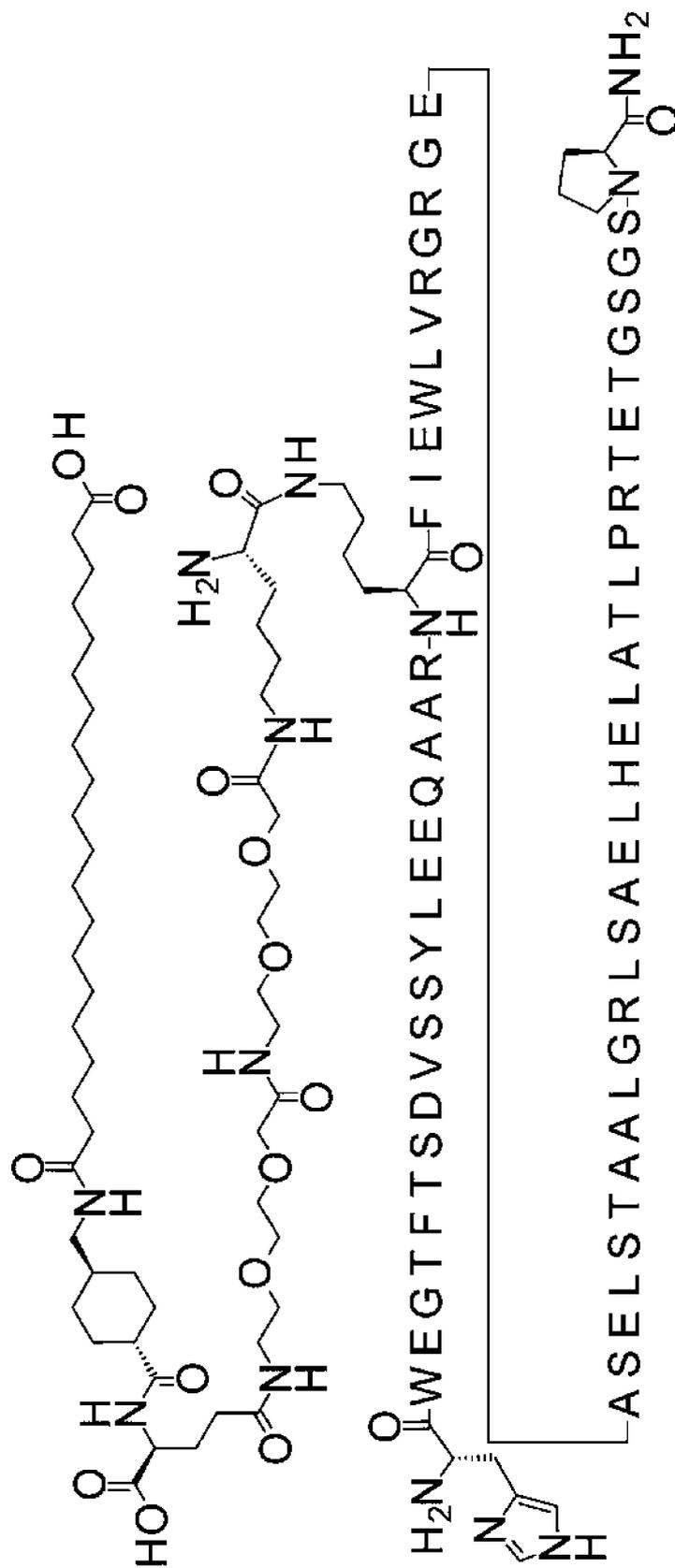
карбоксихидрокси)амино]метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]ацетил]амино]гексанонил)]-EFIEWLVGRGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



Фигура 116

Соединение 0437

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K((2S)-2-амино-6-[12-[2-[2-[12-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[4-[(19-карбоксихидрогенадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]этокси]амино]этокси]этокси]ацетиламино]гексанол])-FIEWLVVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELAATLPRTETGSGSP-амид

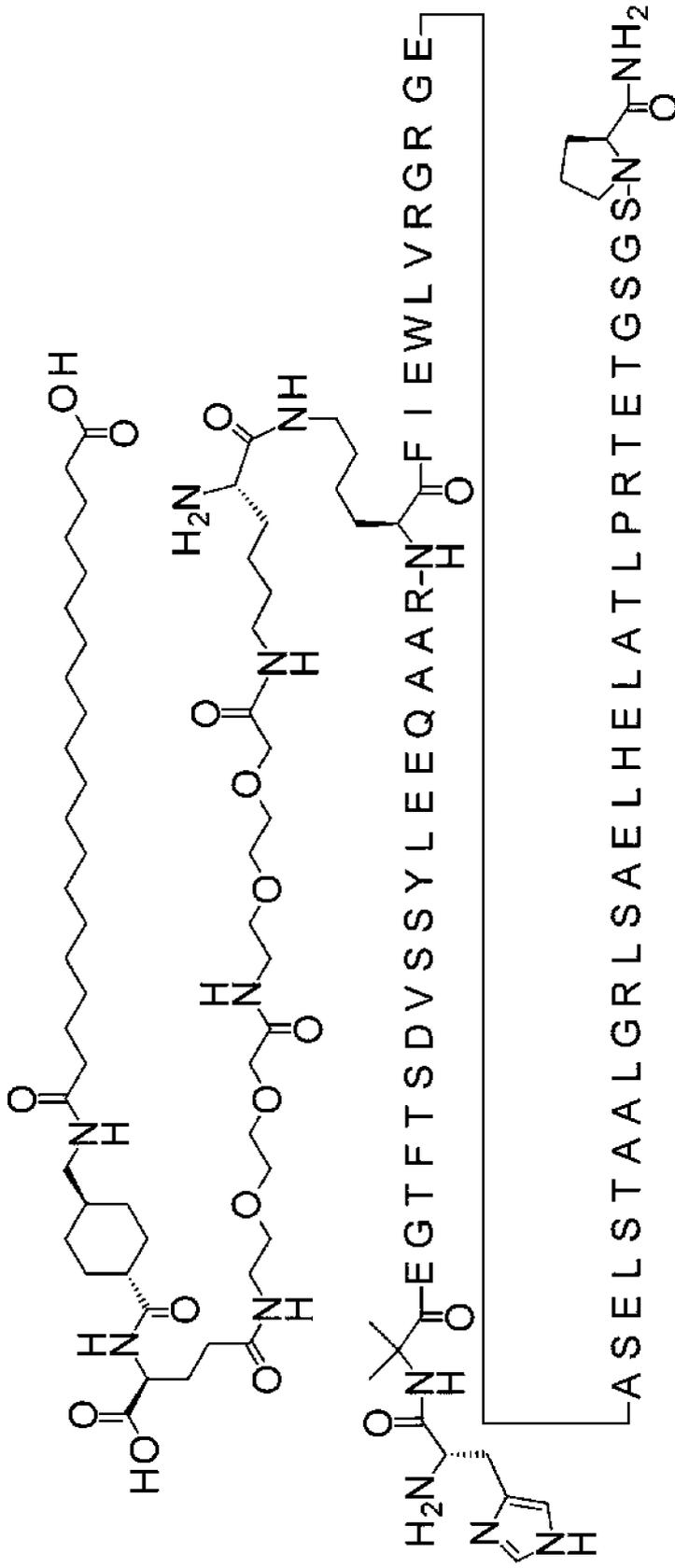




Фигура 118

Соединение 0439

N-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K(I(2S))-2-амино-6-[[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[[4-(19-карбоксихонадеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]ацетил]амино]гексаноил)]-FIEWLVGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

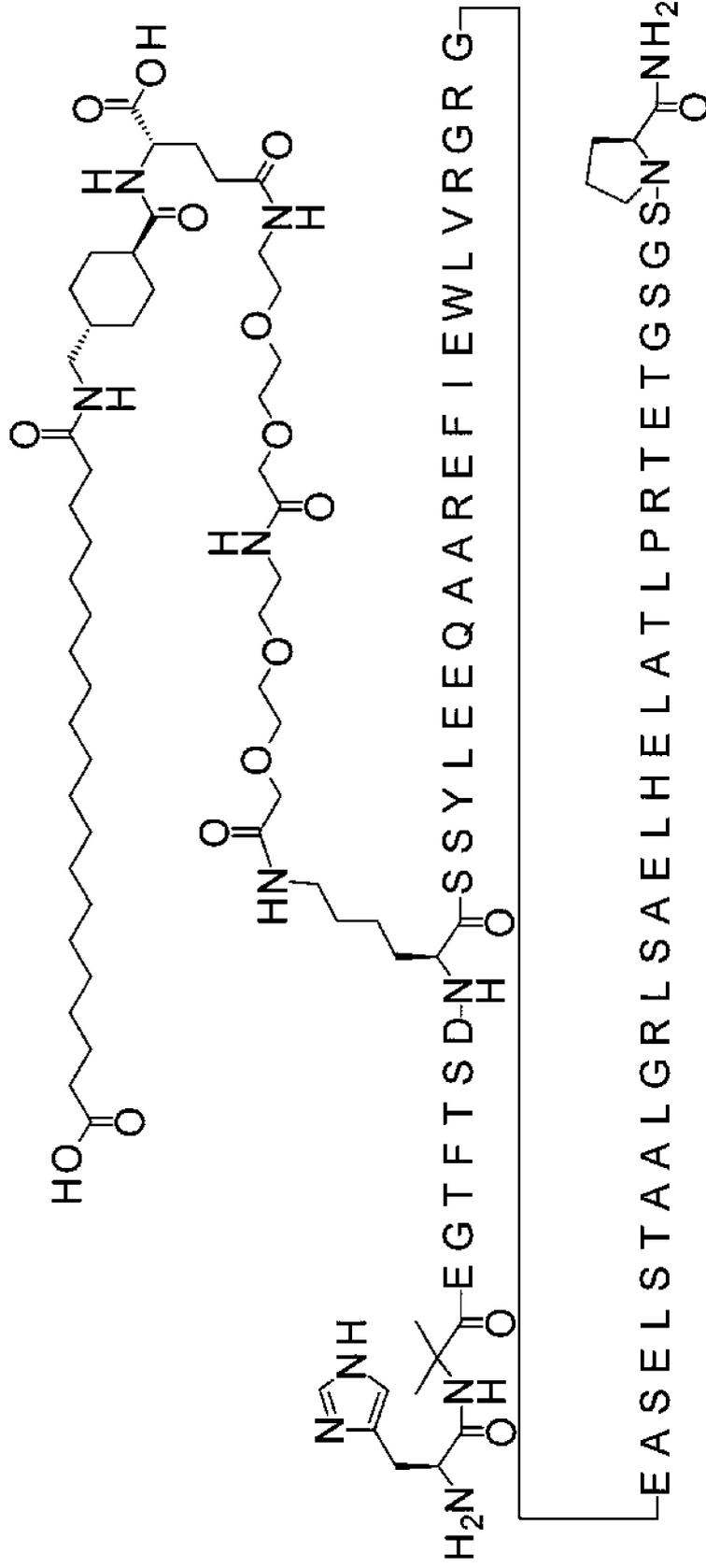


Фигура 119

Соединение 0440

H-Aib-EGTFTSD-K(I2-I2-I2-I2-I2-[[[(4S)-4-карбокситетрагидропиримидин-2-ил]циклогексанкарбонил]амино]этокси]этокси]этокси]ацети-

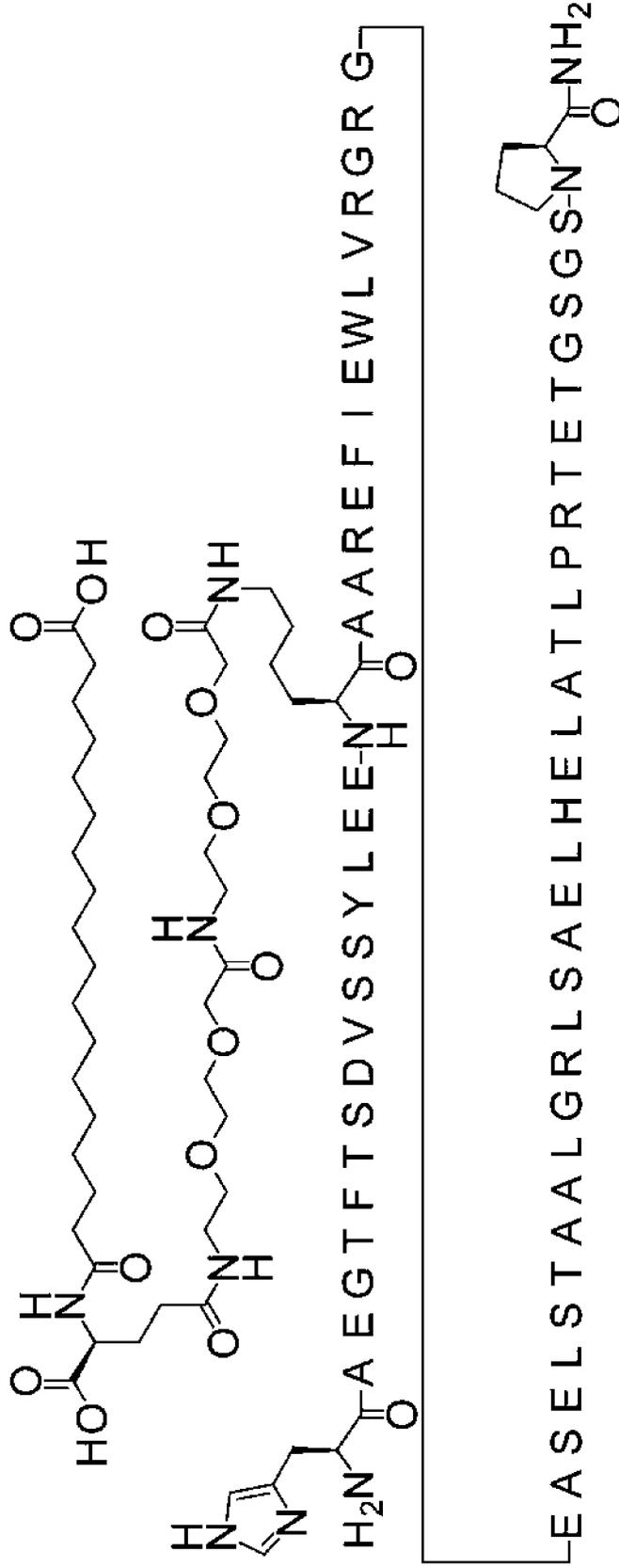
л)-SSYLEEQAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



Фигура 120

Соединение 0472

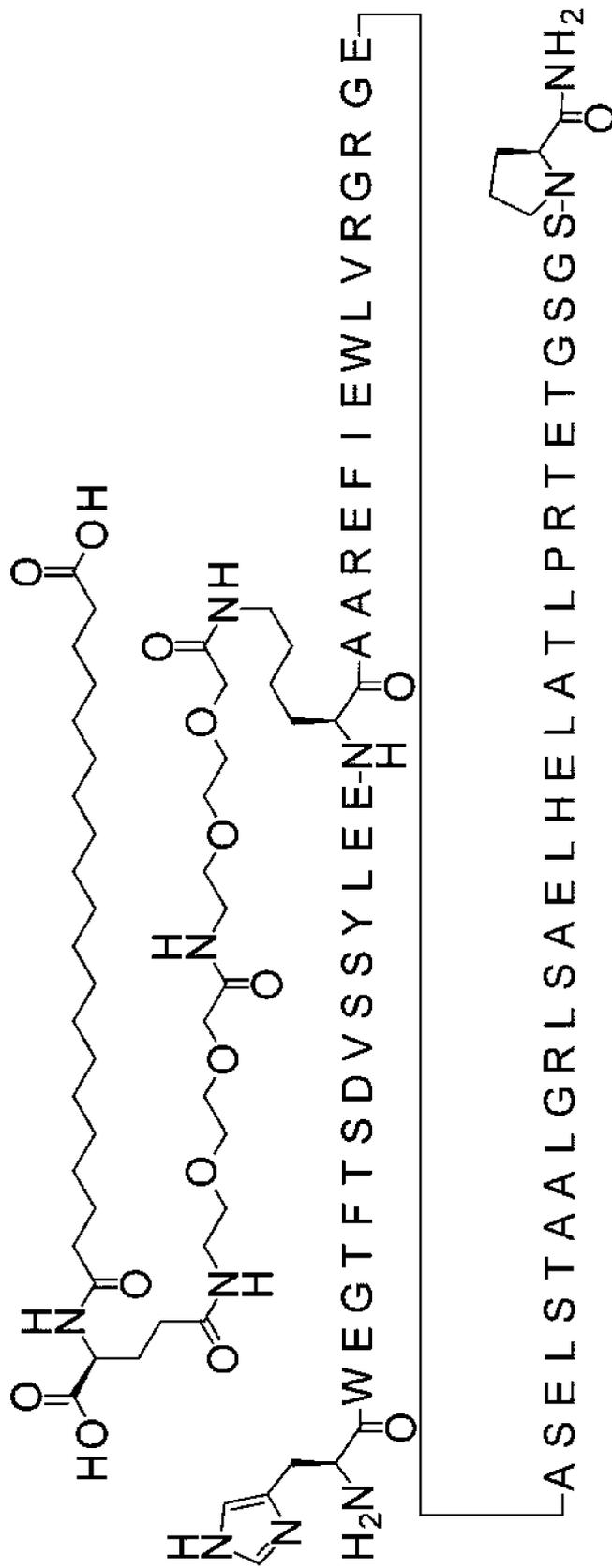
HAEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксихептадеканойламино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-AAREFIEWLVGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



Фигура 121

Соединение 0473

HWEGTFTSDVSSYLEE-K(2-[2-[2-[2-[[((4S)-4-карбоксих-4-(19-карбоксихидеканоиламино)бутанолил]амино[этокси]этокси]ацетил[амино]этокси]этокси]ацетил)-  
AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELA TLPRTE TGSGSP-амид



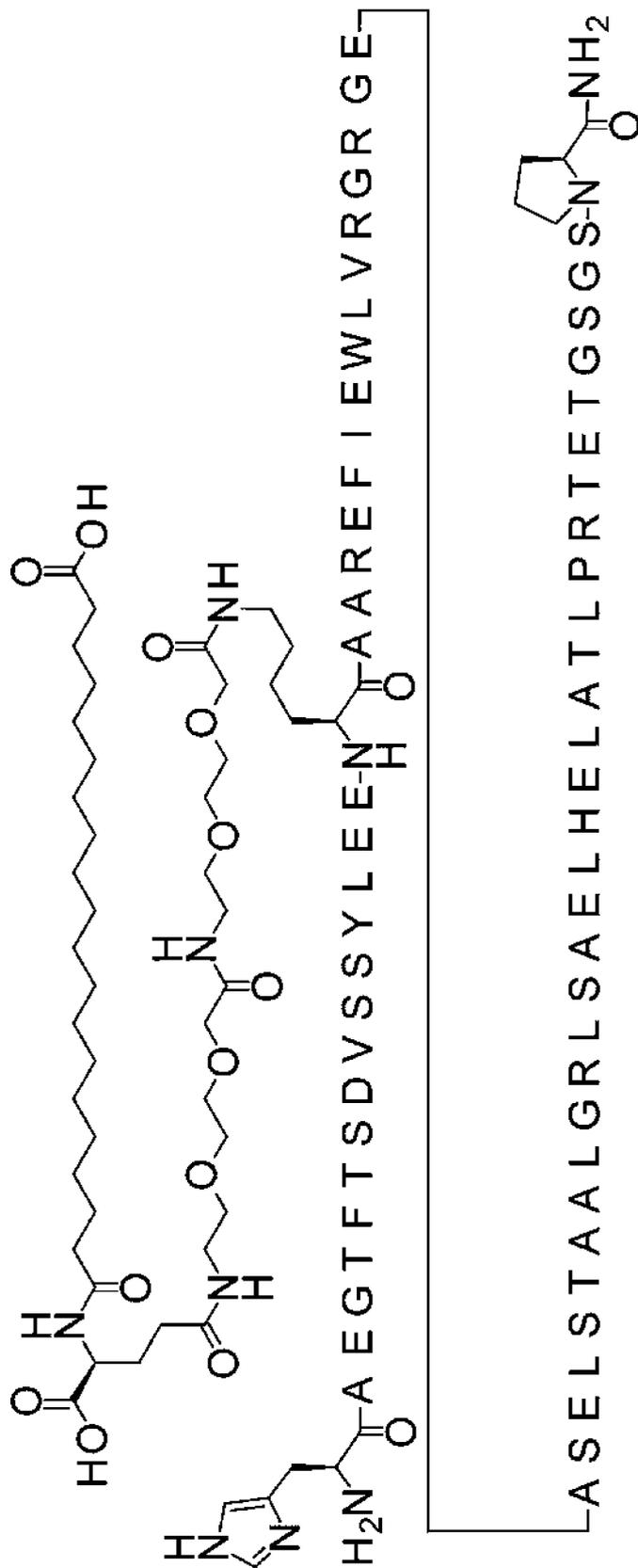
**Фигура 122**

Соединение 0474

HAEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбокси-4-(19-

карбокситридеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-

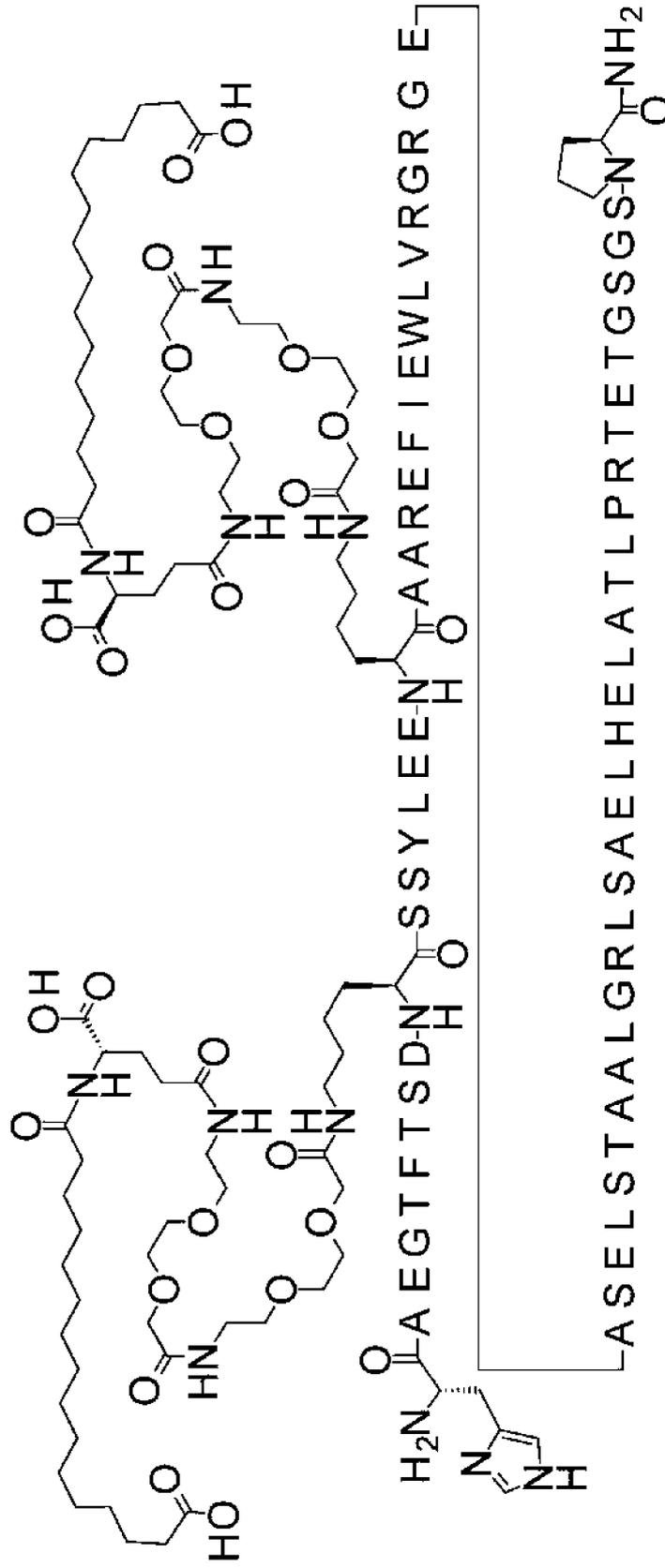
AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



Фигура 123

Соединение 0475

НАЕGТFTSD-К([2-|2-|2-|[[(4S)-4-карбоксиямино]этокси]ацетил]аминно]этокси]этокси]ацетил)бутаноил]амино]этокси]ацетил)бутаноил]амино]этокси]ацетил)бутианоил]амино]этокси]ацетил)этокси]ацетил)-  
 [[(4S)-4-карбоксиямино]этокси]ацетил)бутаноил]амино]этокси]ацетил)бутианоил]амино]этокси]ацетил)этокси]ацетил)этокси]ацетил)этокси]ацетил)-  
 ААРЕFIEWLVRGЕASELSTAALGRLSAELHELATLPRТЕТGSGSP-амид

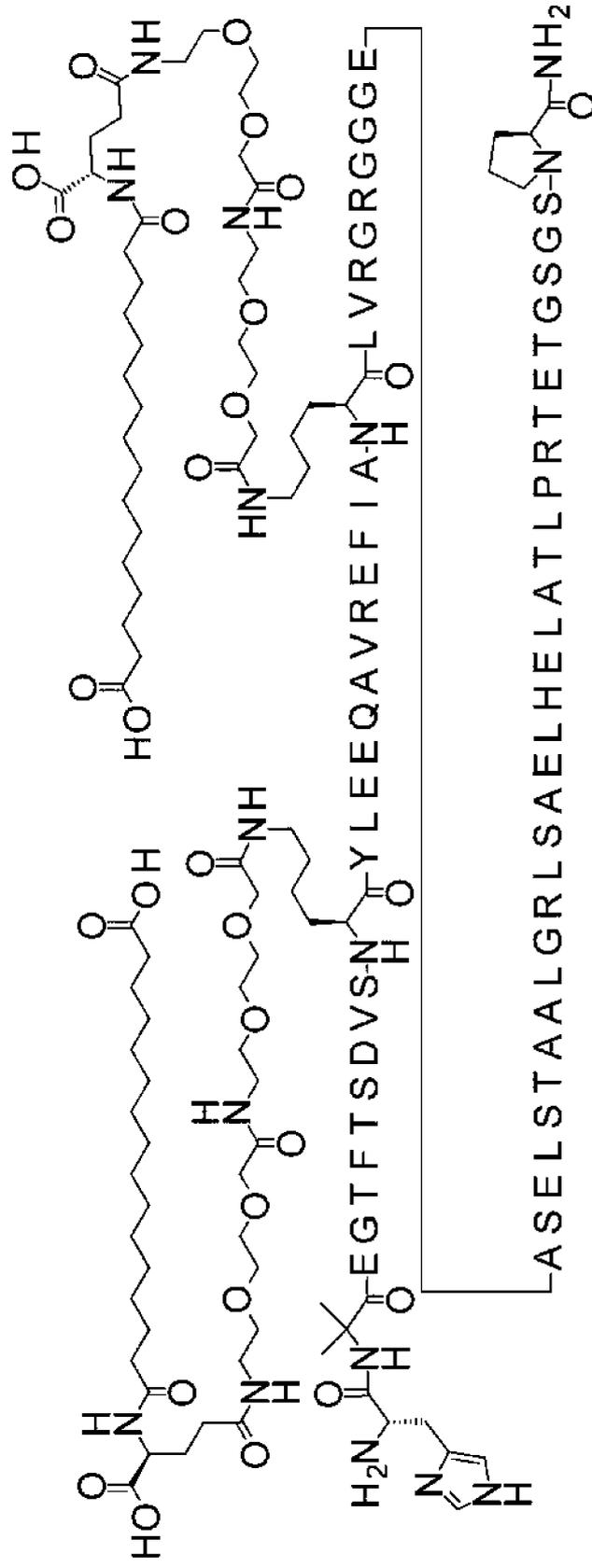




Фигура 125

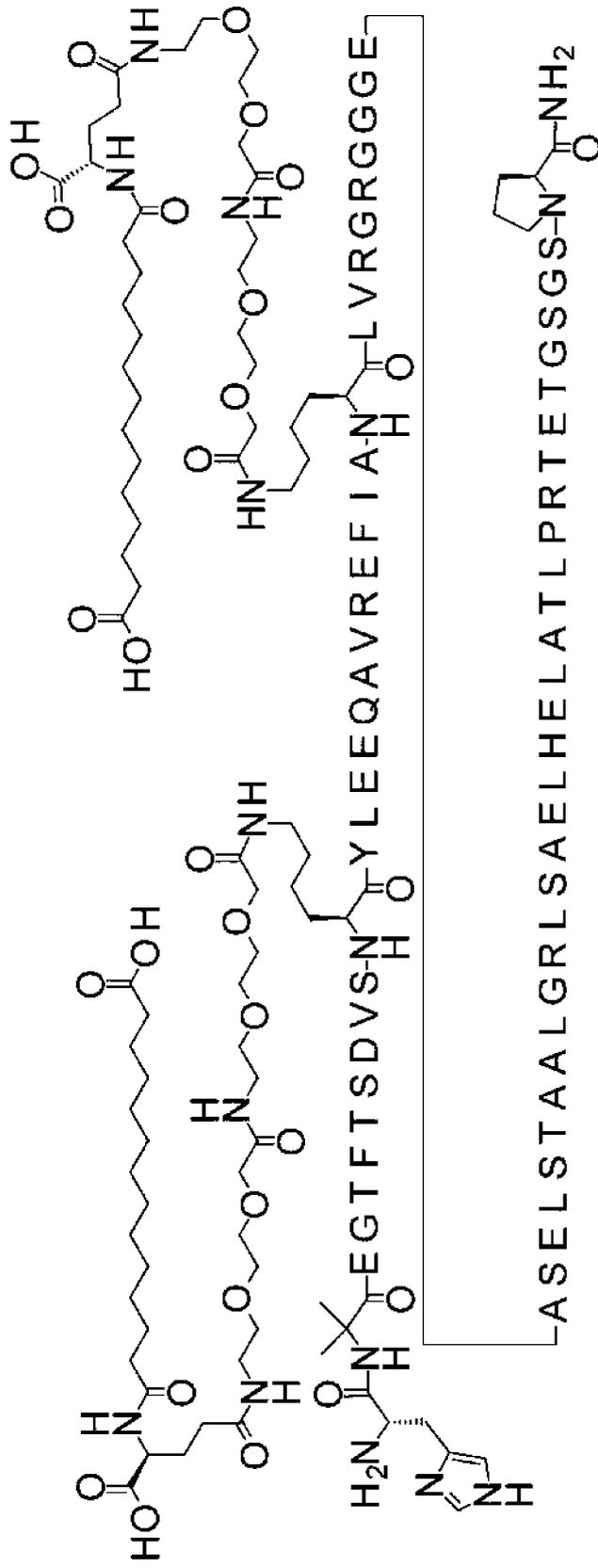
Соединение 0483

N-Aib-EGTFTSDVS-K(12-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксни-4-(15-карбокспентадеканонламино)бутанол]амино]этоксин]ацетил]амино]этоксин]этоксин]ацетил)-YLBEQA VREFIA-K(12-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксни-4-(15-карбокспентадеканонламино)бутаноил]амино]этоксин]ацетил]амино]этоксин]этоксин]ацетил))-LVRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид



Фигура 126

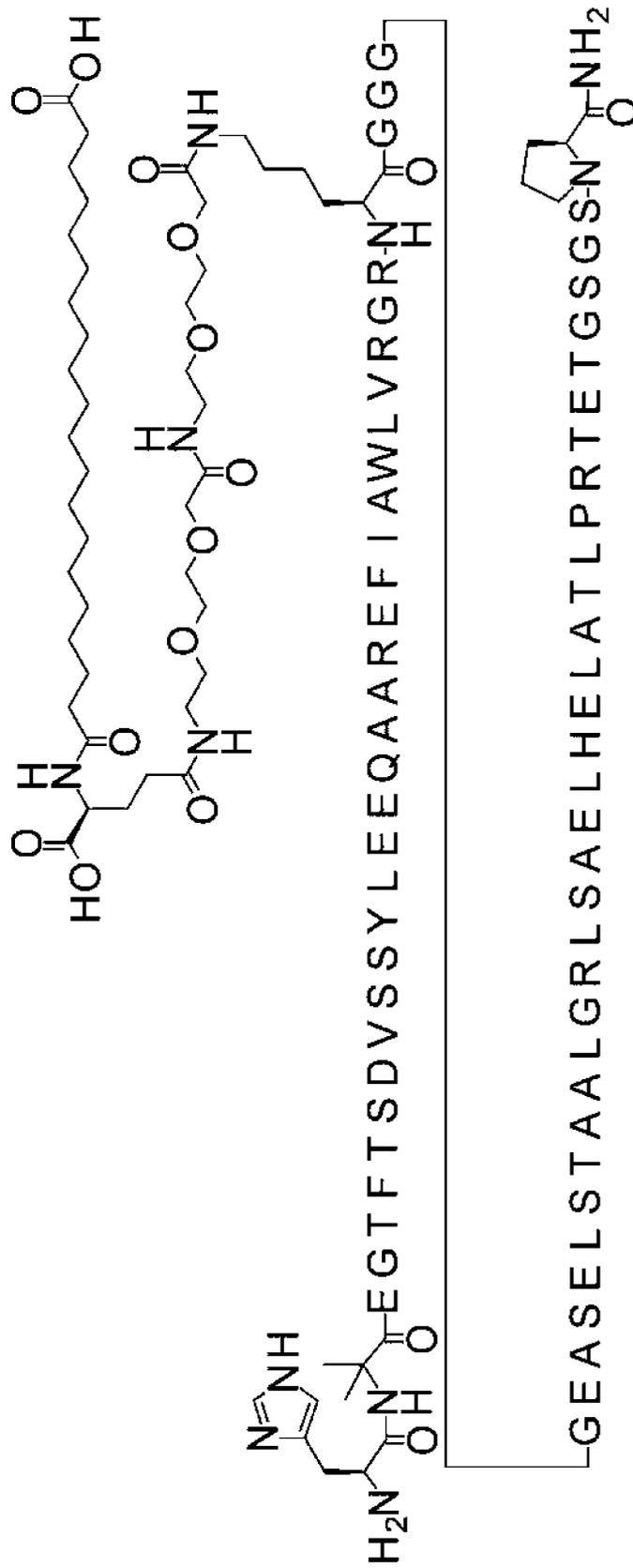
Соединение 0484  
 N-Aib-EGTFTSDVSK(I2-I2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(13-карбокситридеканоламино)бутаноил]амино]этоксин]ацетил]амино]этоксин]этоксин]этоксин]ацетил)-YLEEQAVREFIA-K(I2-I2-[2-[2-[2-[[2-[[4S)-4-карбокси-4-(13-карбокситридеканоламино)бутаноил]амино]этоксин]ацетил]амино]этоксин]этоксин]этоксин]ацетил)]-LVRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид



Фигура 127

Соединение 0502

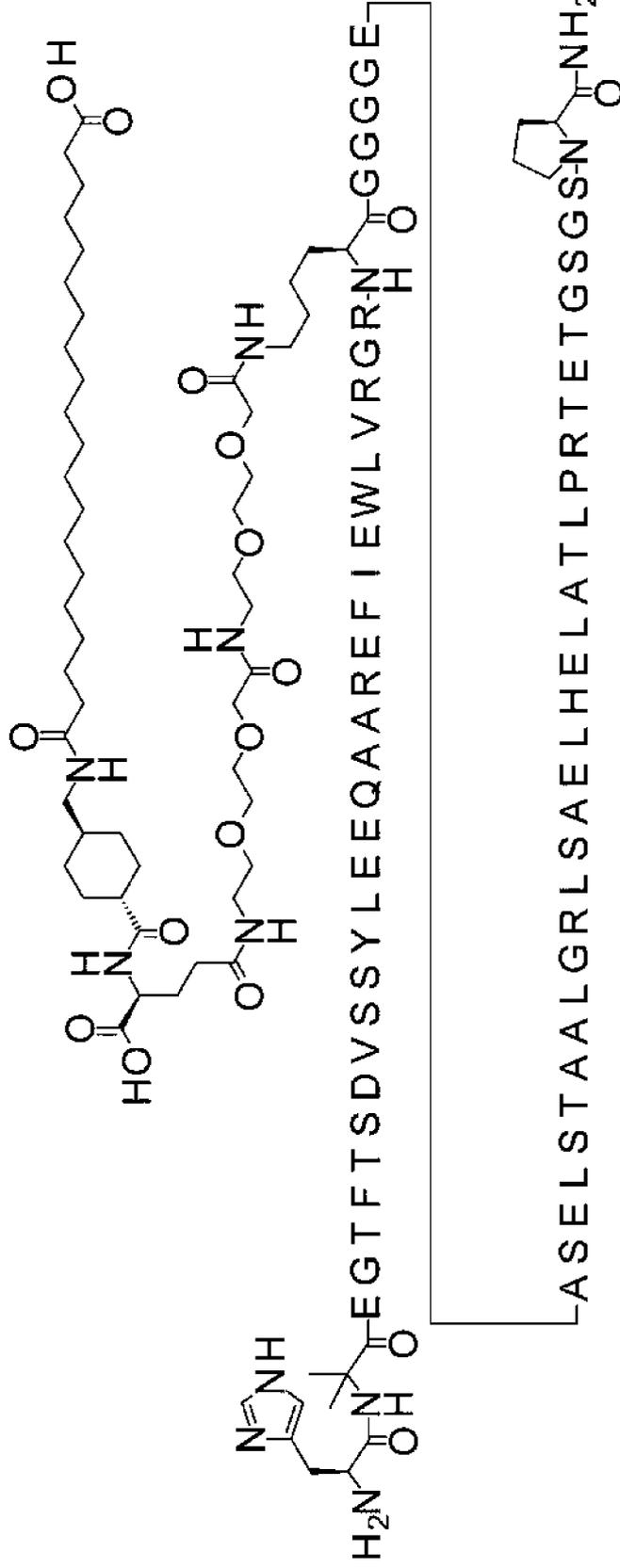
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(19-карбоксивонадеканойламино)бутанонил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



Фигура 128

Соединение 0503

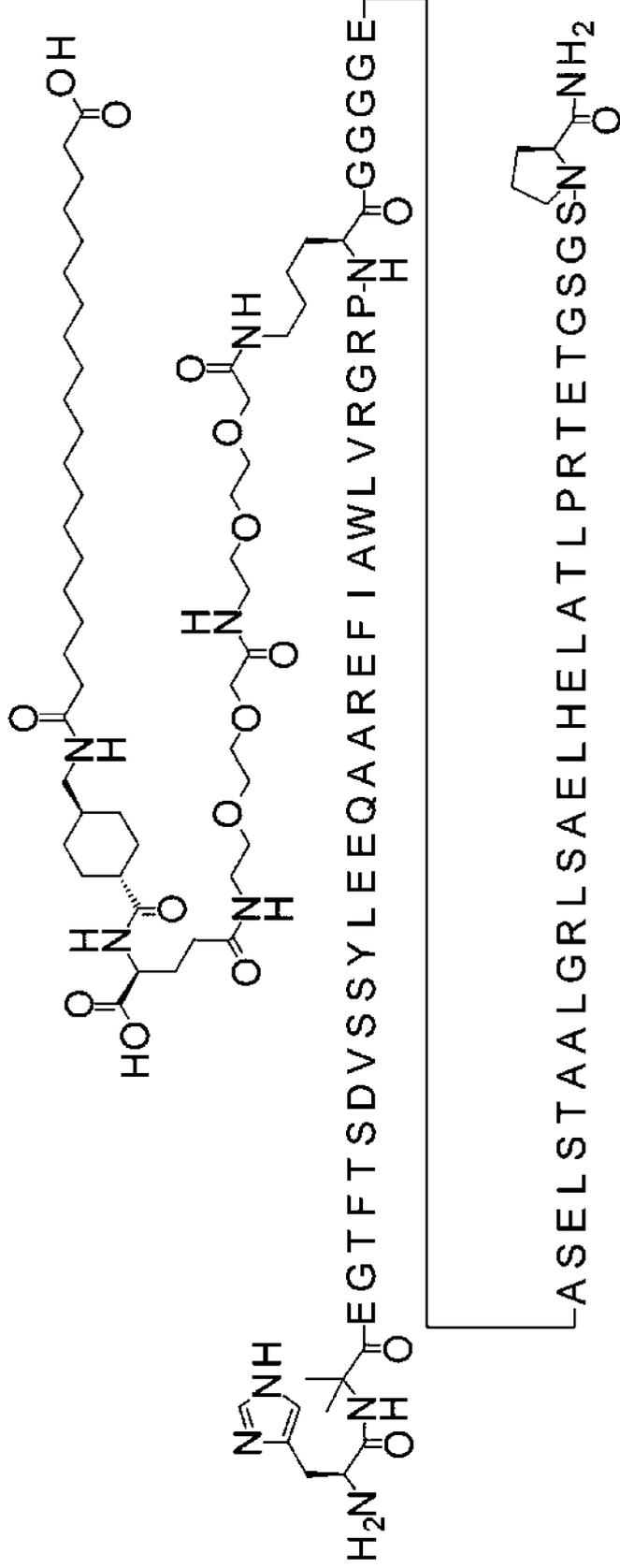
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-карбокситридеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацети-л))-GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Фигура 129

Соединение 0504

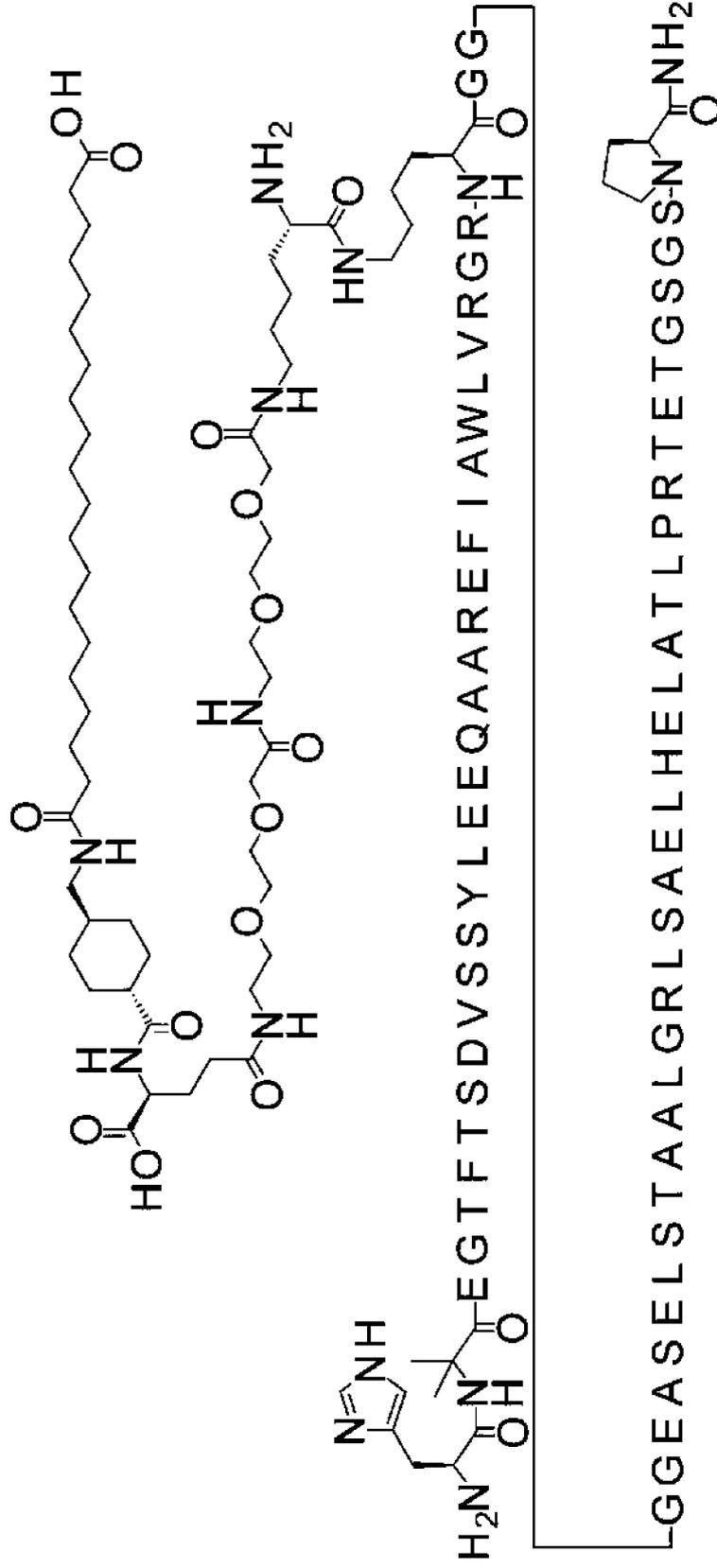
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRP-K([2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-карбокситридеканолоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]ацети  
л)]-GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Фигура 130

Соединение 0506

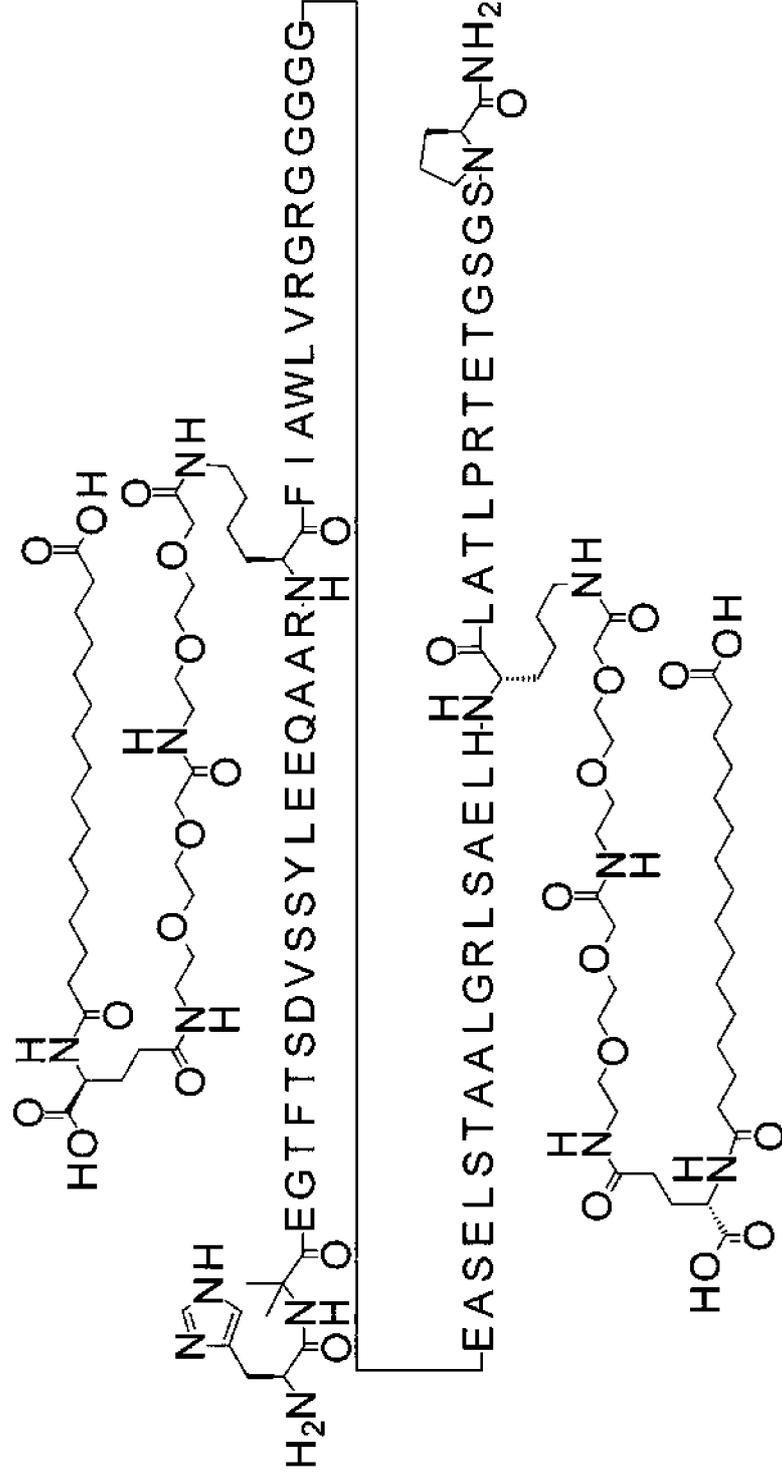
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-амино-6-[12-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[4-(19-карбокситридеканоглицино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацети]амино]гексаноил)]-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид



Фигура 131

Соединение 0509

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксивалериановую]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил)-  
 FIAWLVRRGGGGGEASELSTAAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксивалериановую]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил)-LALPRTETGSGSP-амид

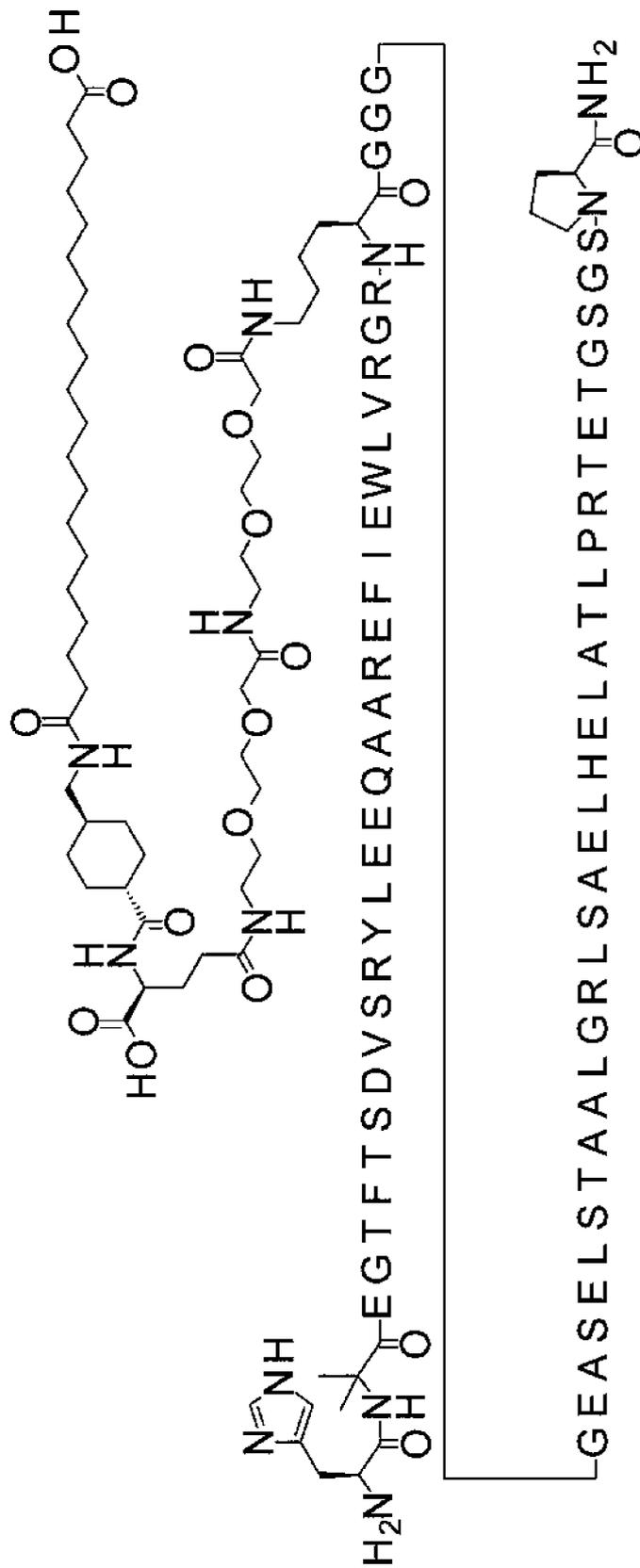


Фигура 132

Соединение 0511

H-Aib-EGTFTSDVSRYLEEQAAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-

карбокситридеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]ацети  
л)]-GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид

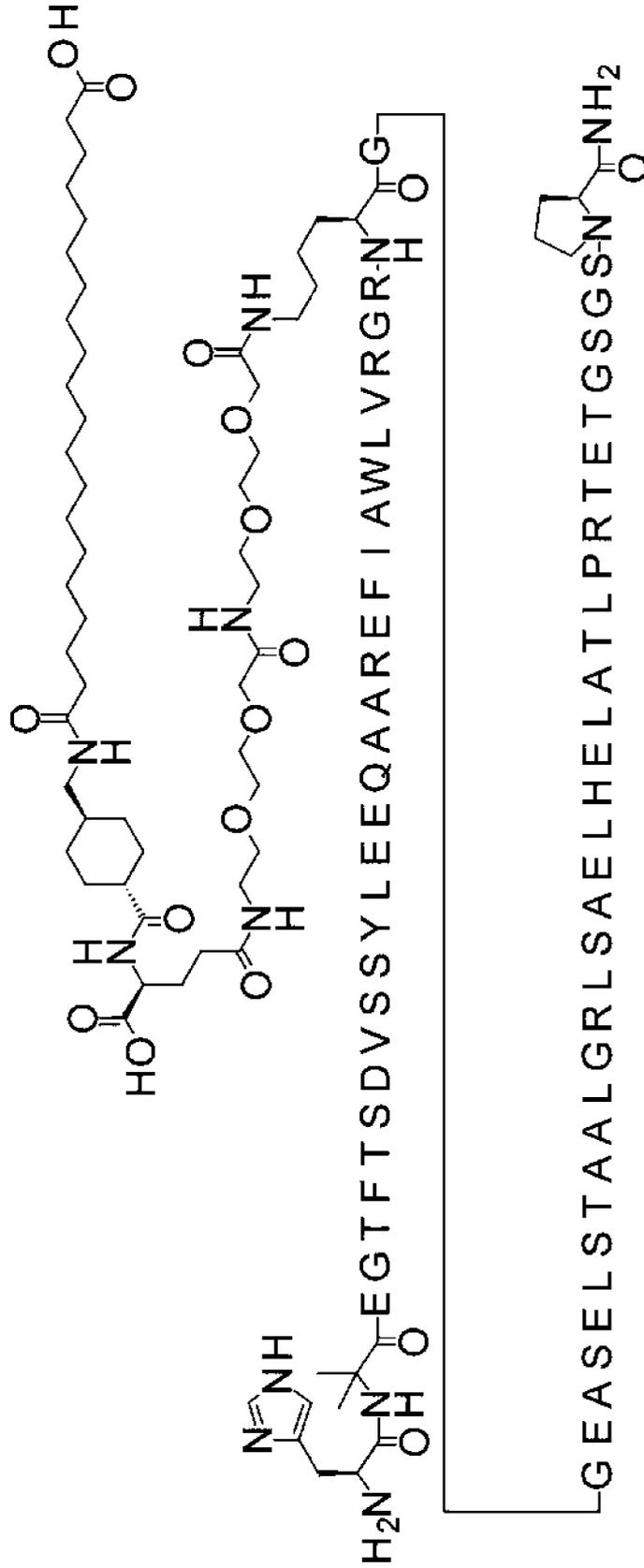


Фигура 133

Соединение 0512

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-

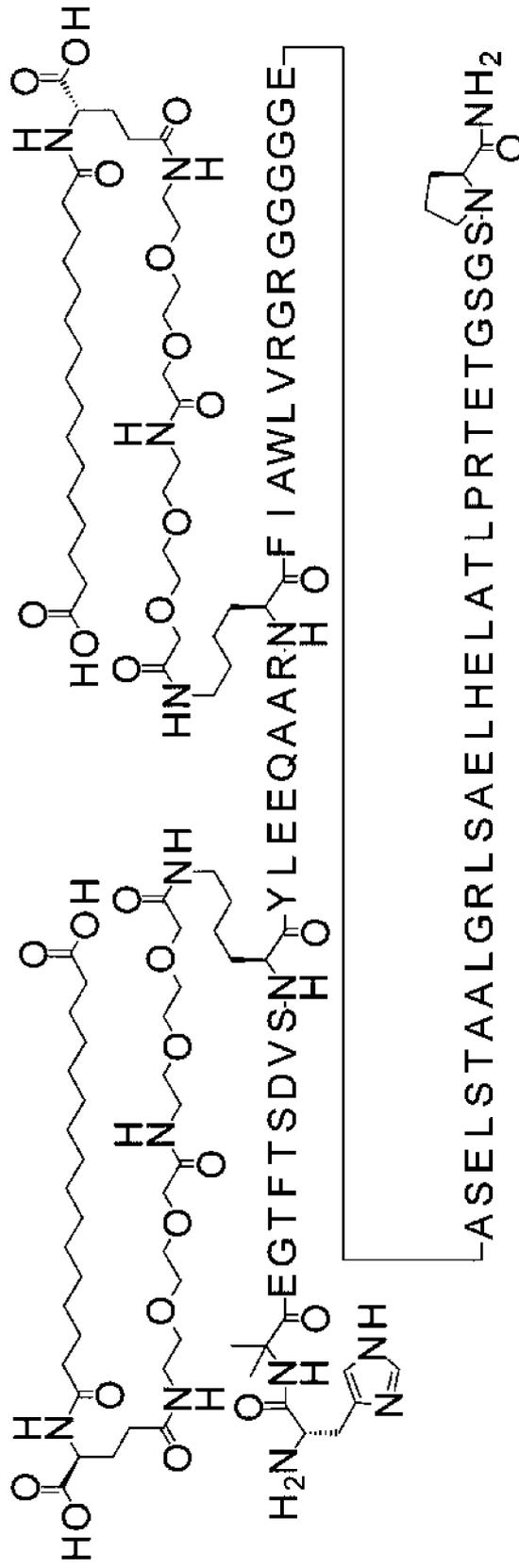
карбокситридеканоиламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]ацети  
л)]-GGAESELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Фигура 134

Соединение 0516

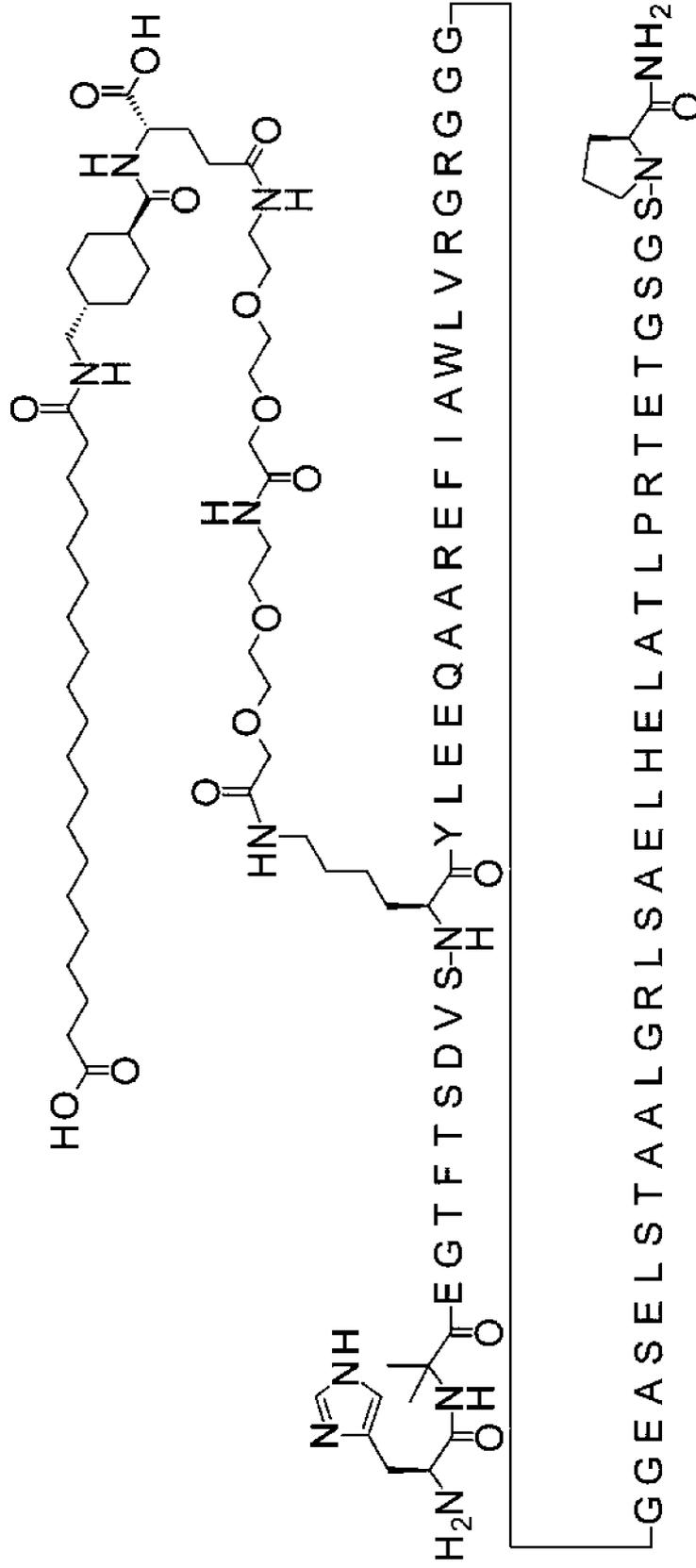
N-Aib-EGTFTSDVSK(I2-I2-I2-[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканоламино)бутаноил(амино)этоксипентил]ацетил)-YLBEQAAAR-K(I2-I2-I2-[(2-I2-2-[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканоламино)бутаноил(амино)этоксипентил]ацетил)амино]этоксипентил)ацетил)-  
 FIAWLVRGRGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Фигура 135

Соединение 0518

H-Aib-EGTFTSDVS-K(12-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-[[4-[(19-карбокситридеканойламино)метил]циклогексанкарбонил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацети-л))-YLEEQAAREFIAWLVGRGGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



Фигура 136

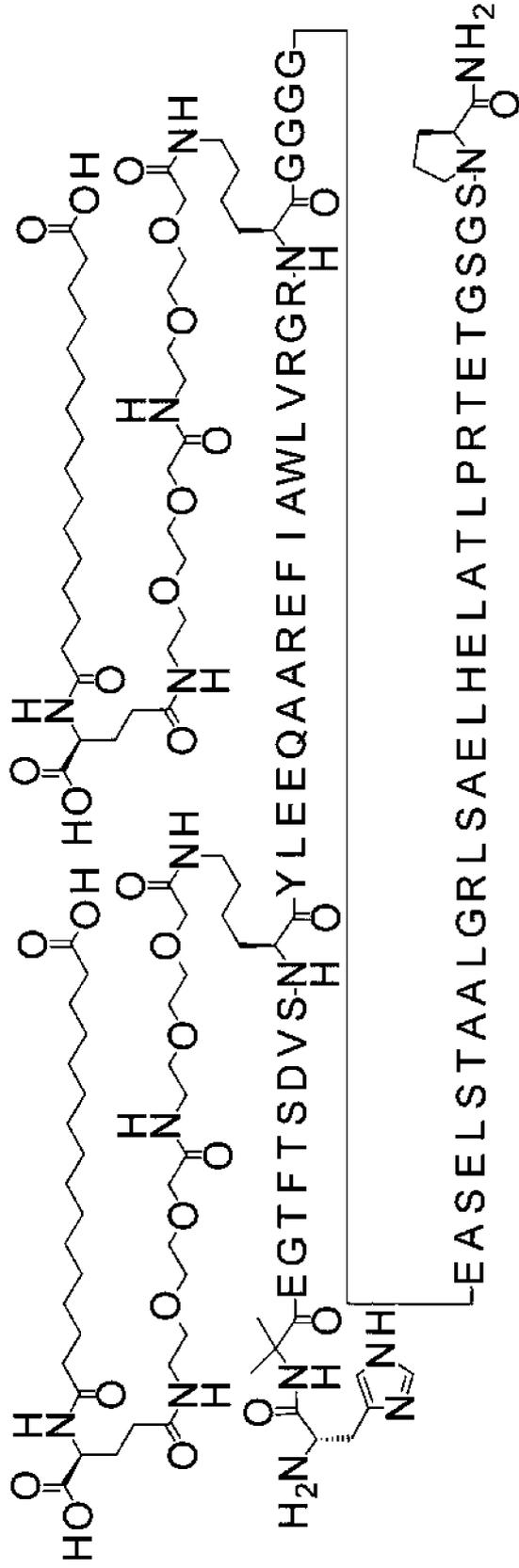
Соединение 0528

H-Aib-EGTFTSDVSK(12-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокситетрадеканонламино]бутаноил]амино]этоксил]этоксил]ацетил]ацетил]ацетил]ацетил]-YLEEQAAREFIAWLVRGR-

К(12-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокситетрадеканонламино]бутаноил]амино]этоксил]этоксил]ацетил]ацетил]ацетил]ацетил)-

карбокситетрадеканонламино)бутаноил]амино]этоксил]этоксил]ацетил]ацетил]ацетил]ацетил]-

GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSN-NH<sub>2</sub>

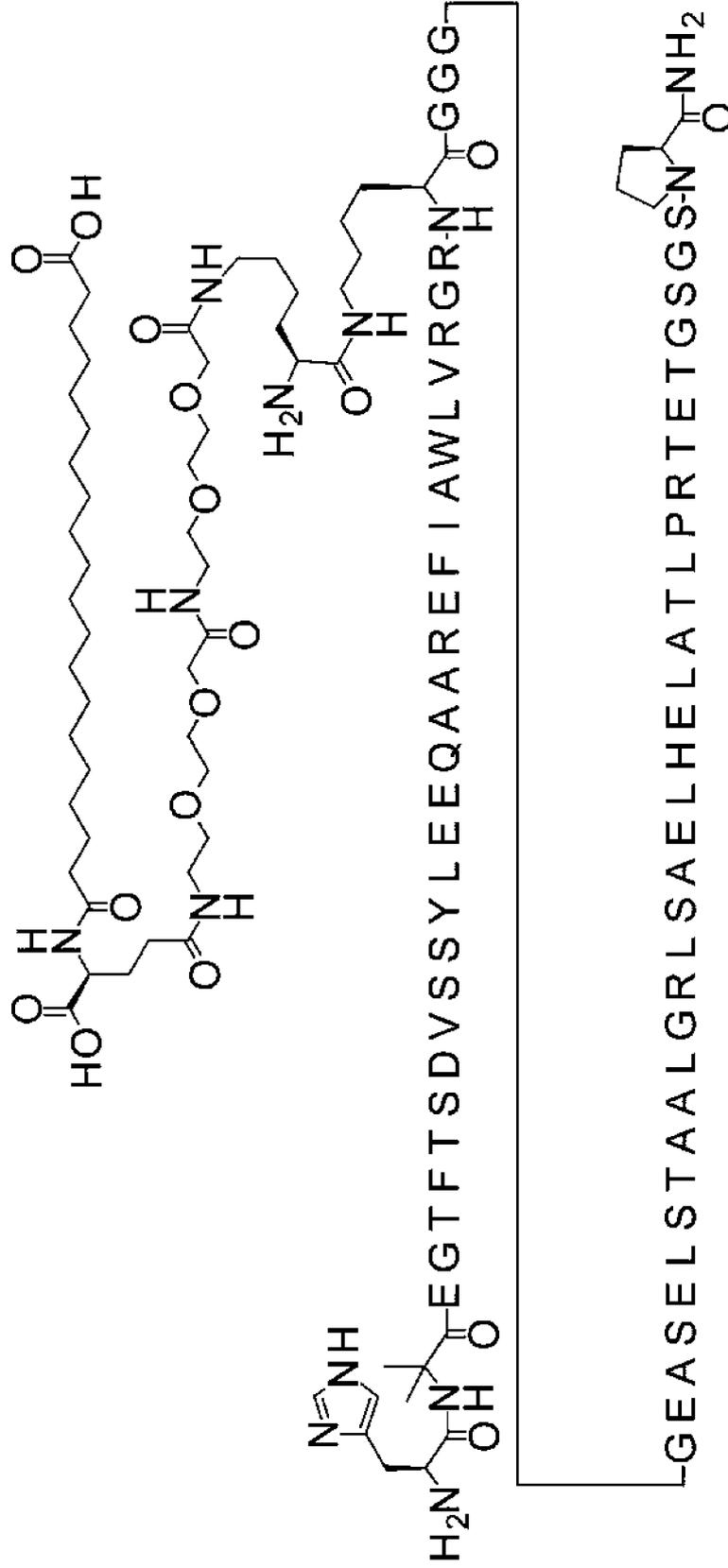




Фигура 139

Соединение 0552

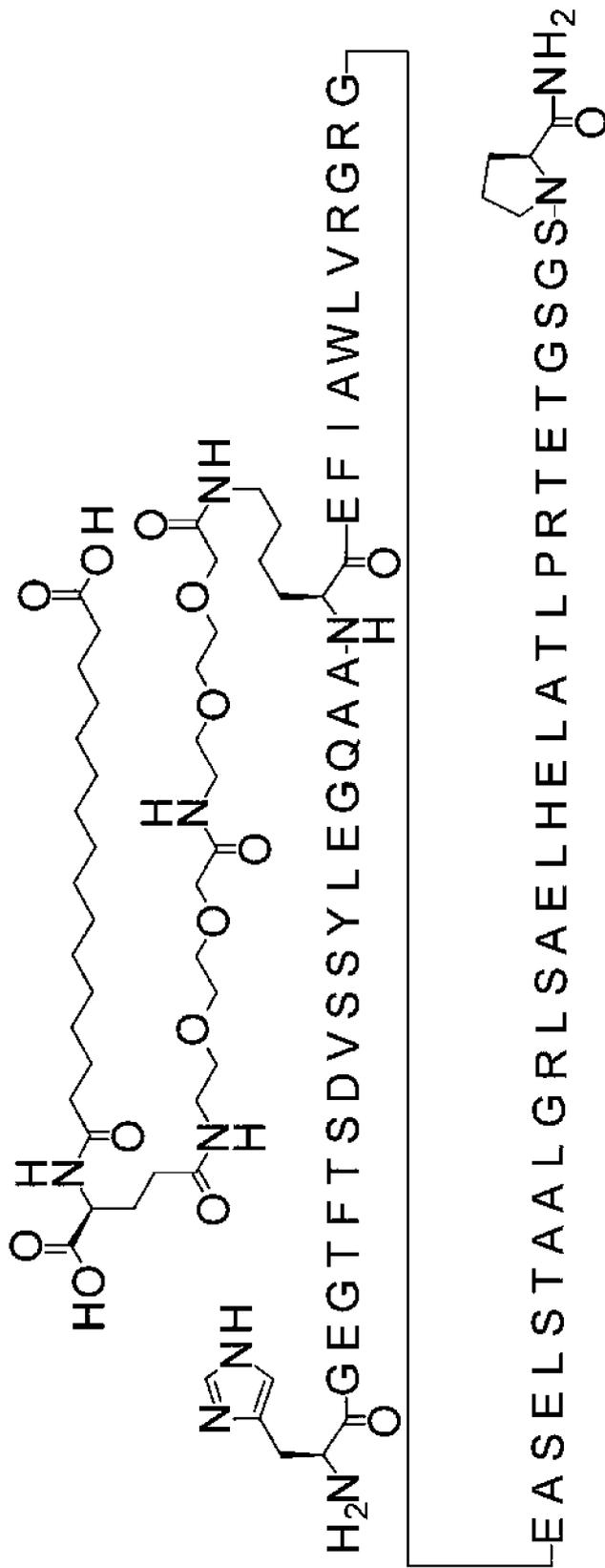
N-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-амино-6-[[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(19-карбокситридеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]ацетил]амино]гексаноил)-GGG)EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-амид



Фигура 140

Соединение 0560

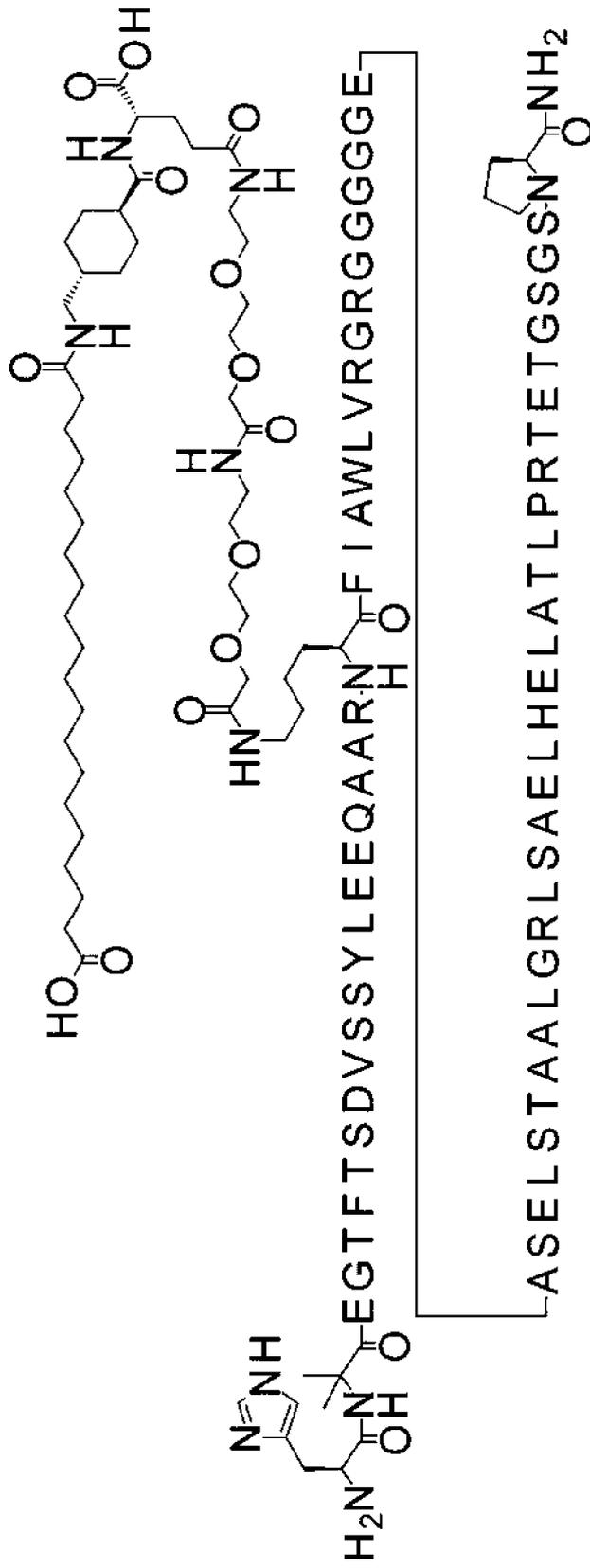
HGECTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-карбоксипентадеканоиламино]бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил)-EF(AWLV RGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTE)TGSGSP-амид



**Фигура 141**

Соединение 0561

N-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K(I2-I2-I2-I2-I2-I2-[[[(4S)-4-карбокситетрагидропиридин-2-ил]амино]этокси]этокси]ацети-  
 л)-FIAWLVRGRGGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETCSGSP-амид



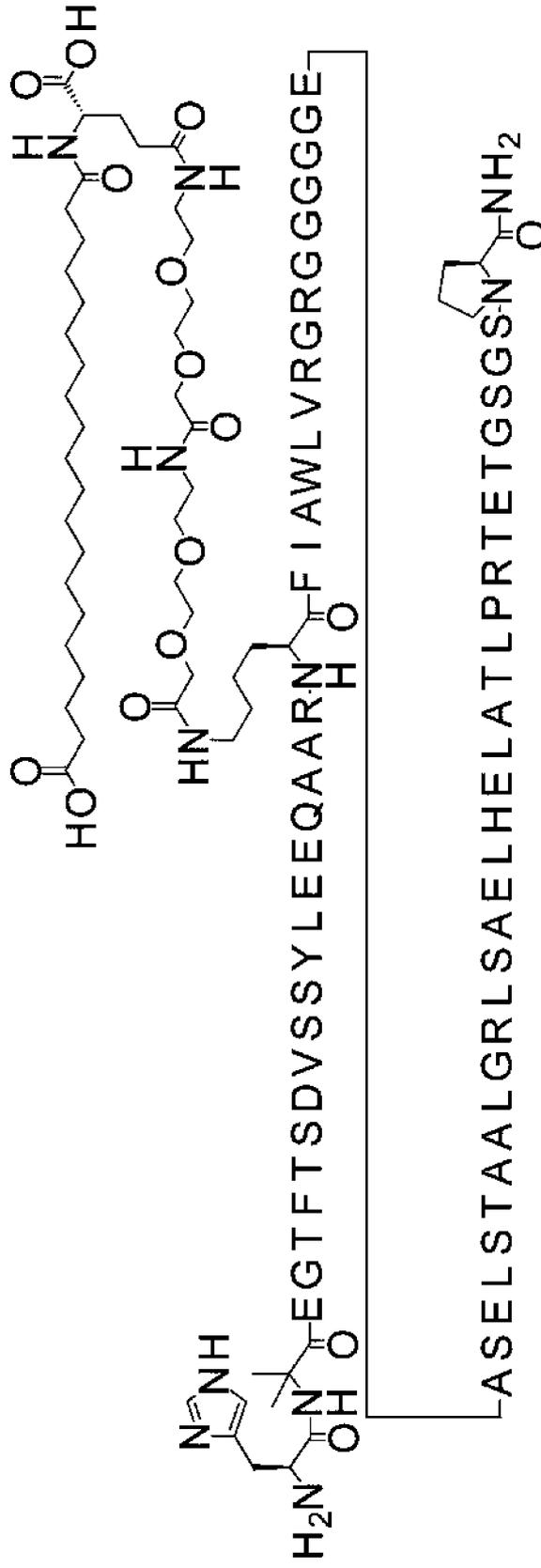
Фигура 142

Соединение 0562

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAR-K(I2-I2-I2-I2-[(4S)-4-карбокси-4-(19-

карбоксинонадеканололамино)бутанонол]амино[этокси]этокси[ацетил]амино[этокси]этокси[ацетил]-

FIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



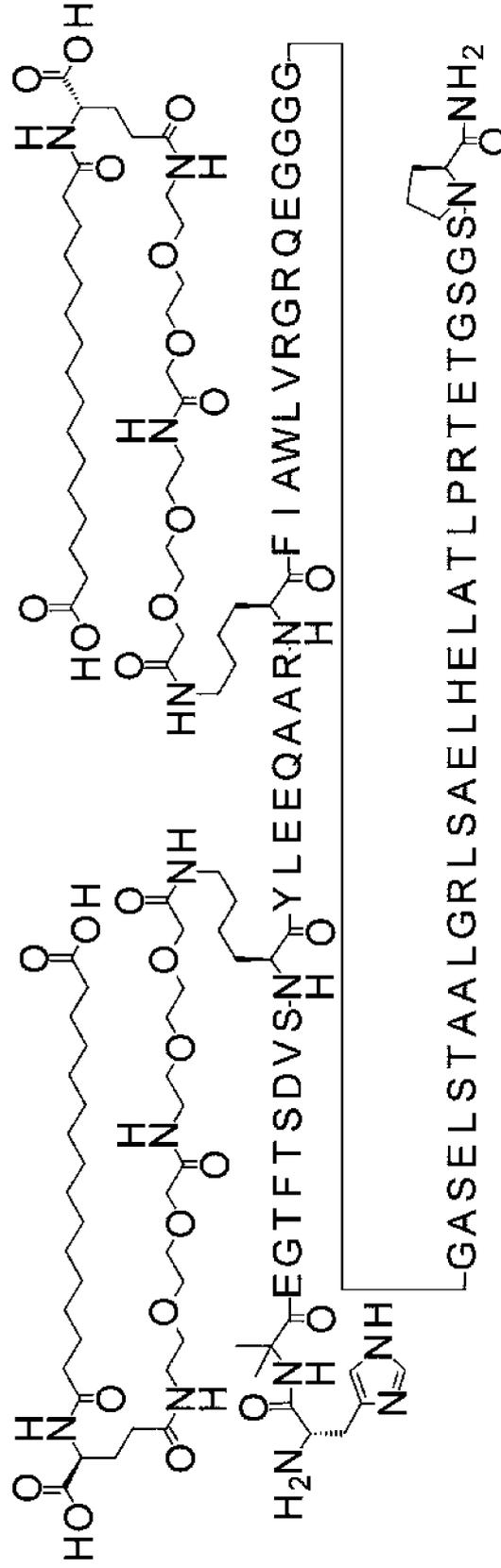




Фигура 145

Соединение 0575

N-Aib-EGTFTSDVSK(12-12-[2-12-[2-12-[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксивпентадеканоламино)бутаноил]амино]этоксид]ацетил)амино]этоксид]этоксид]ацетил)-YLBEEQAAR-K(12-12-[2-12-12-[2-12-[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксивпентадеканоламино)бутаноил]амино]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил)-  
 FIAWLVRGRQEGGGGASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTE TGSGSP-амид

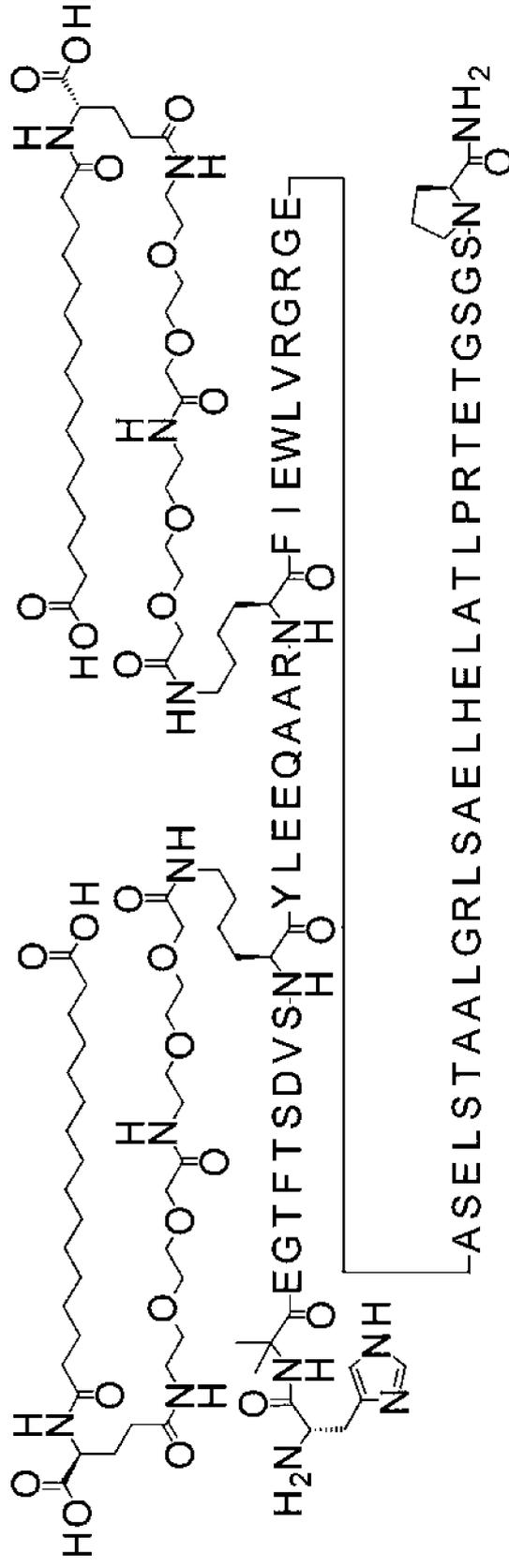




Фигура 147

Соединение 0577

N-Aib-EGTFTSDVSK(I2-I2-I2-I2-[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбокспентадеканоламино)бутаноил]амино]этоксил]ацетил]ацетил]амино]этоксил]ацетил)-YLBEEQAAR-K(I2-I2-I2-I2-[(2-I2-I2-[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбокспентадеканоламино)бутаноил]амино]этоксил]ацетил]амино]этоксил]ацетил)ацетил)-FIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид





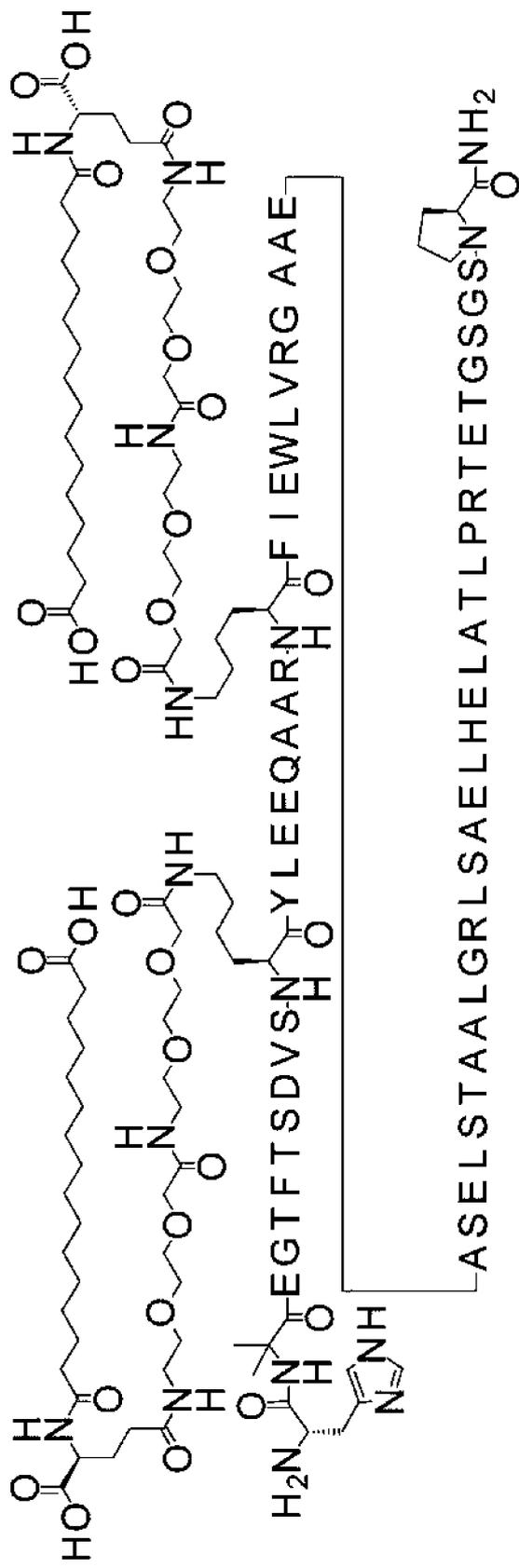




Фигура 151

Соединение 0629

N-Aib-EGTFTSDVSK(I2-I2-I2-I2-[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканонламино)бутанол(амино)этокси]ацетил)-YLEEQAAR-K(I2-I2-I2-I2-[(2-I2-I2-I2-[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканонламино)бутаноил(амино)этокси]ацетил)амино]этокси]этокси]ацетил)-FIEWLVRGAAEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид

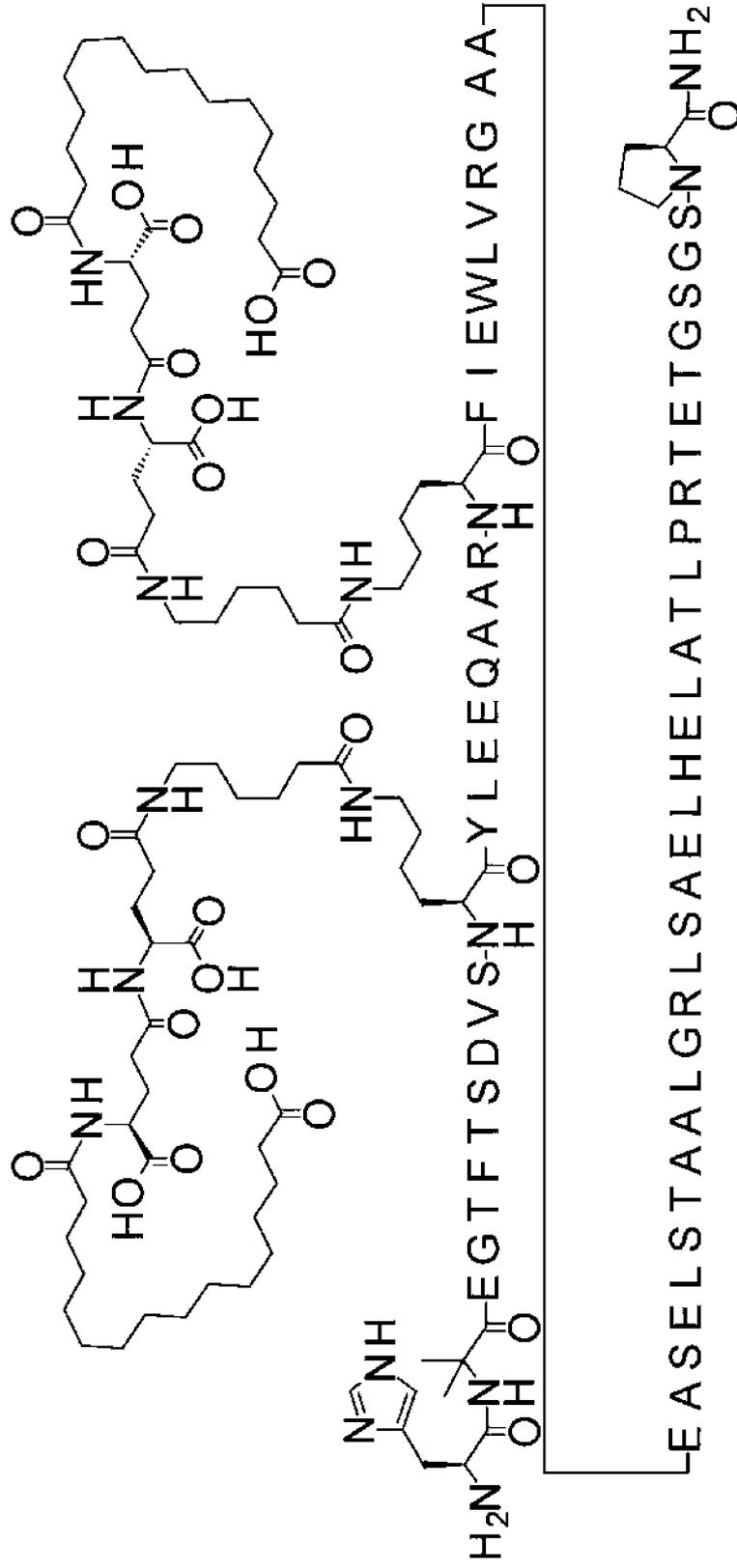


Фигура 152

Соединение 0630

H-Aib-EGTFTSDVSK(6-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксистадеканонламино)бутаноил]амино]гексаноил)-YLEEQAAR-K(6-[(4S)-4-карбокси-4-[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксистадеканонламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]гексаноил)-

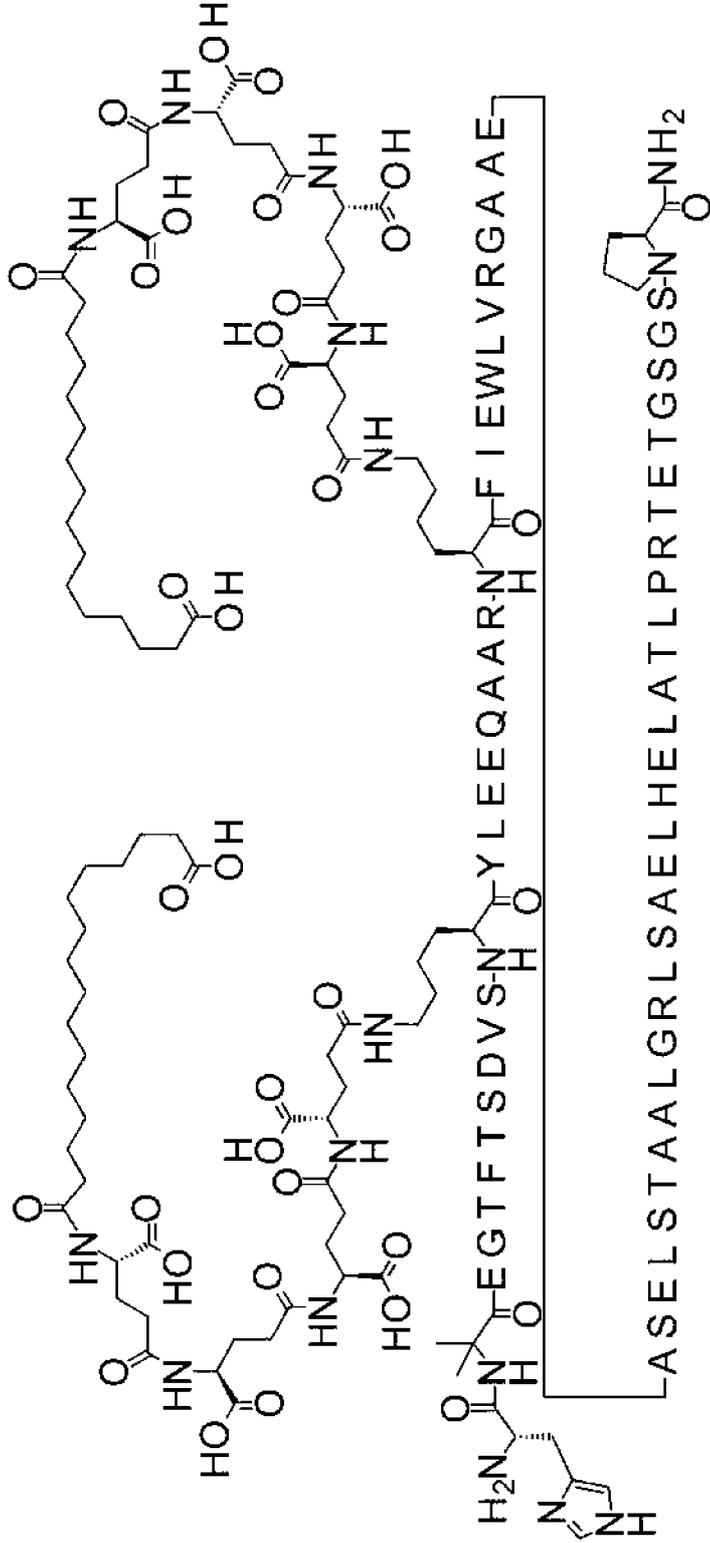
FIWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



Фигура 153

Соединение 0631

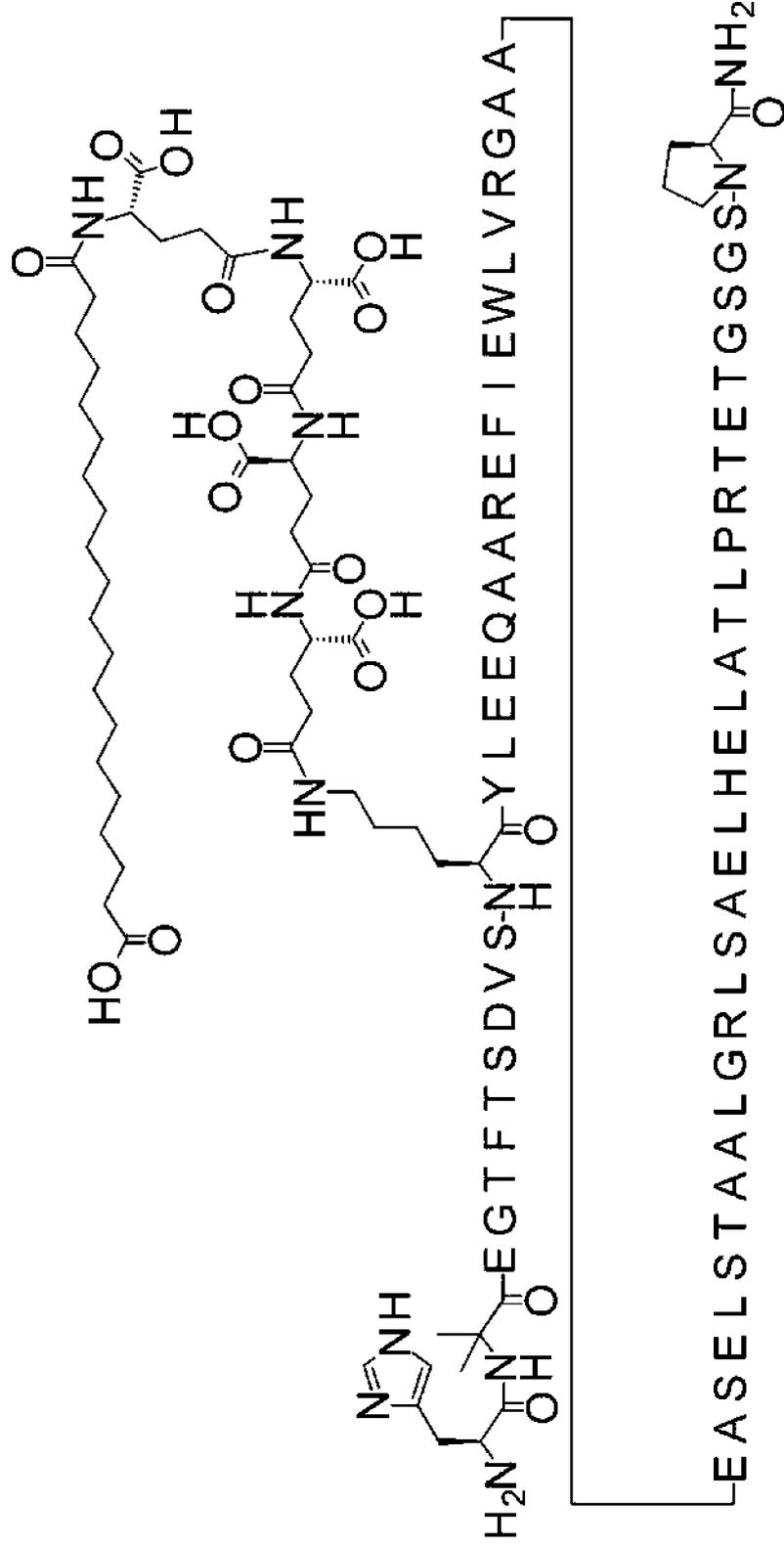
H-Aib-EGTFTSDVS-K((4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканонламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил)-YL EEQAAR-K((4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканонламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил)-амид



Фигура 154

Соединение 0632

N-Aib-EGTFTSDVS-K([(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(19-карбокситридеканойламино)бутанойл]амино]бутанойл]амино]бутанойл]-YLEEQAAREFIEWLVRGAAEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



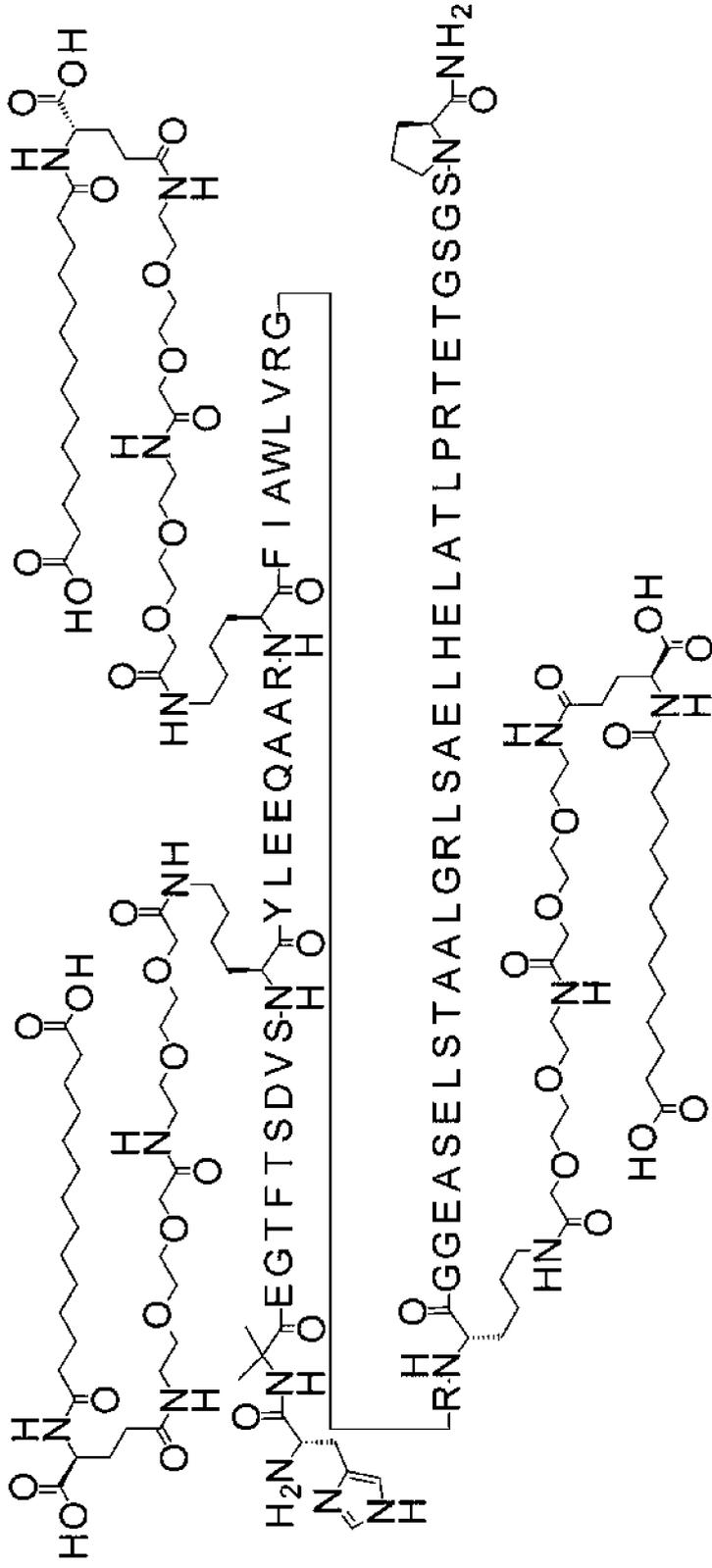




Фигура 157

Соединение 0635

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокситридеканоламино]бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[(4R)-4-карбоксы-4-(13-карбокситридеканоламино)бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-FIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбоксы-4-(13-карбокситридеканоламино)бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид





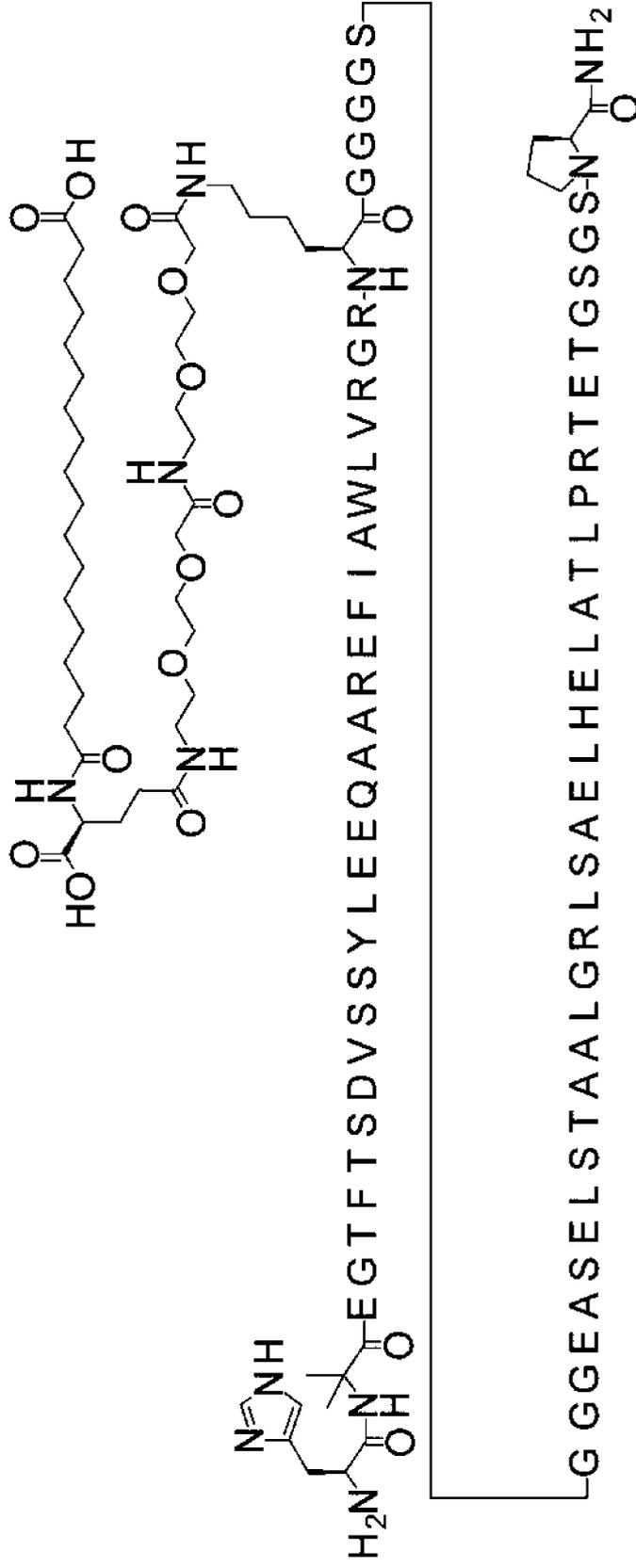
Фигура 159

Соединение 0637

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбокситетрадеканололамино)]бутаноил]амино]этоксил]ацетил]амино]этоксил]этоксил]ацетил)]-)

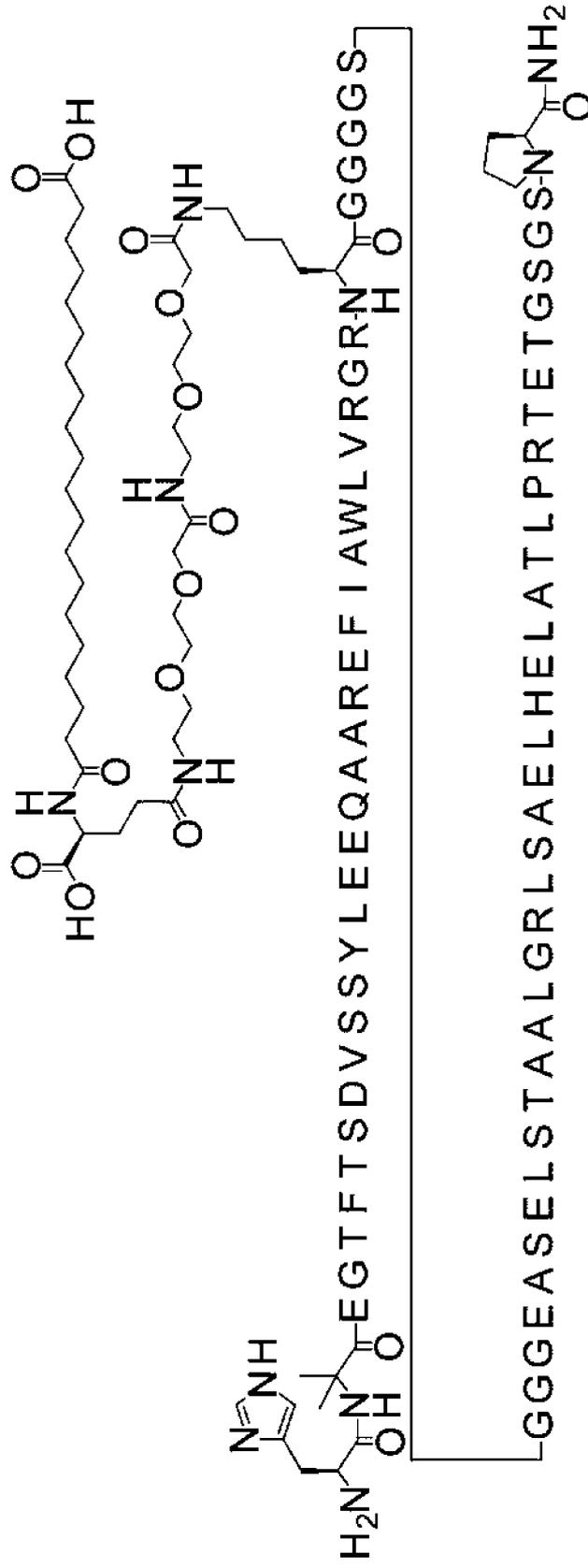
GGGSGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид



Фигура 160

Соединение 0638

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(19-карбокситридеканойламино)бутанонил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-GGGSGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид





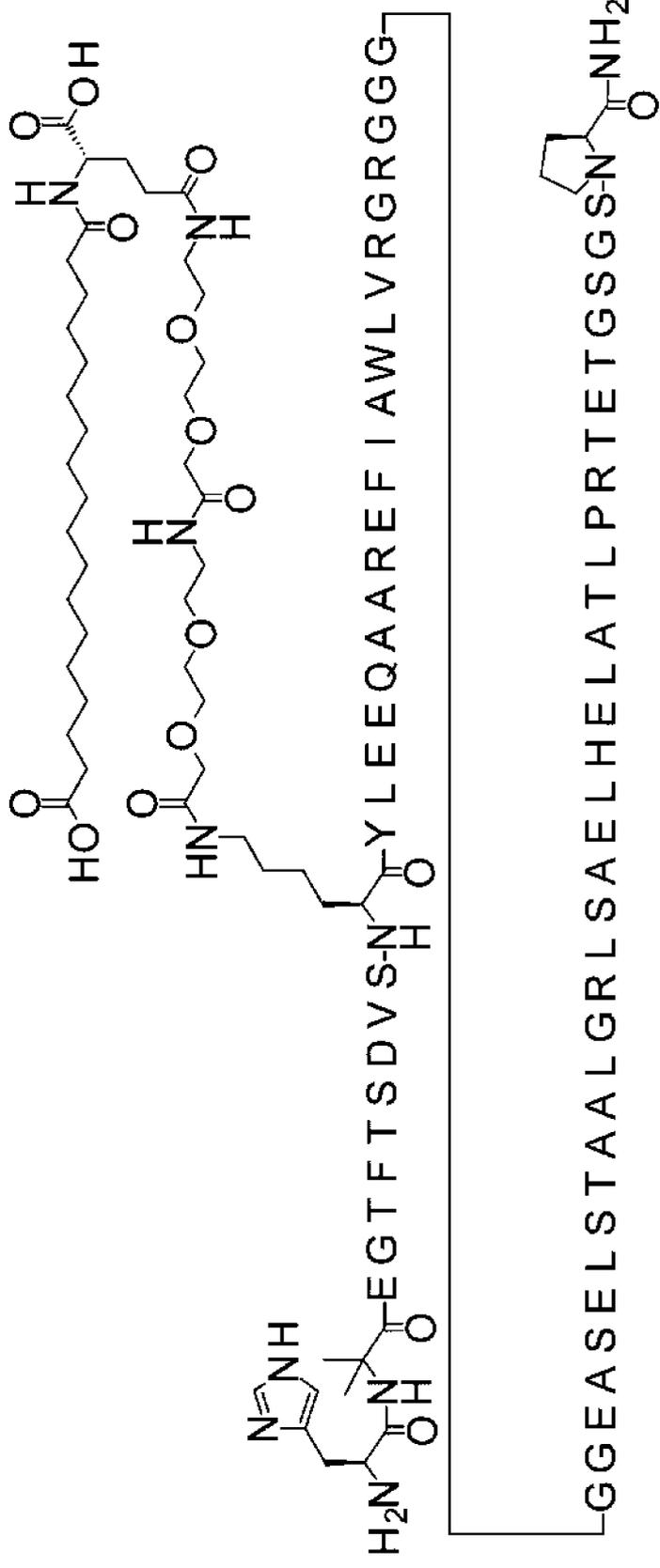
Фигура 162

Соединение 0640

**H-Aib-EGTFTSDVS-K(12-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-**

**карбокситептатеканоламино)бутаноил|амино|этоксиг|этоксиг|ацетил|амино|этоксиг|этоксиг|ацетил|)**

**YL EEQAAREFIAWLVRGRGGGEASELST AALGRLSAELHELATLPRTE TSGSGSP-амид**



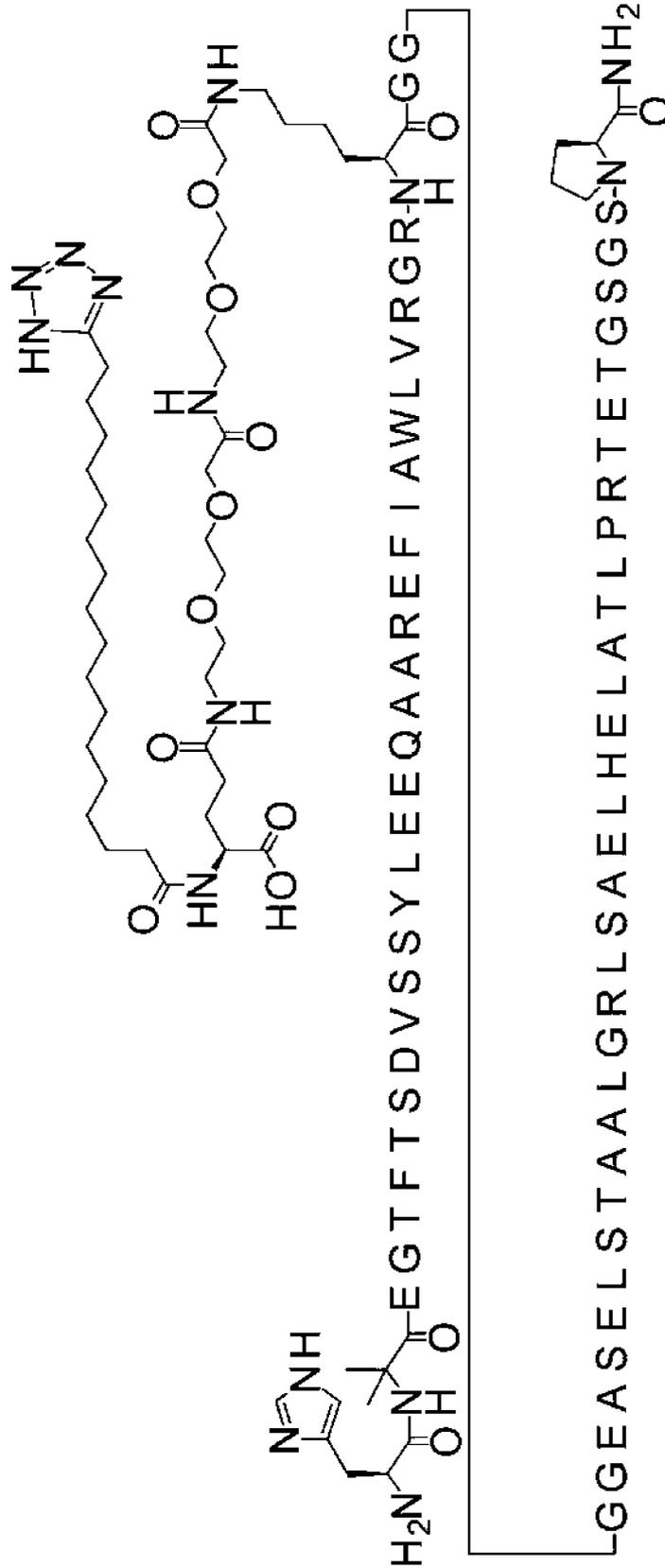




Фигура 165

Соединение 0655

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксии-4-[17-(1H-тетразол-5-ил)гептадеканоиламино]бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил)-GGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEETGSGSP-амид



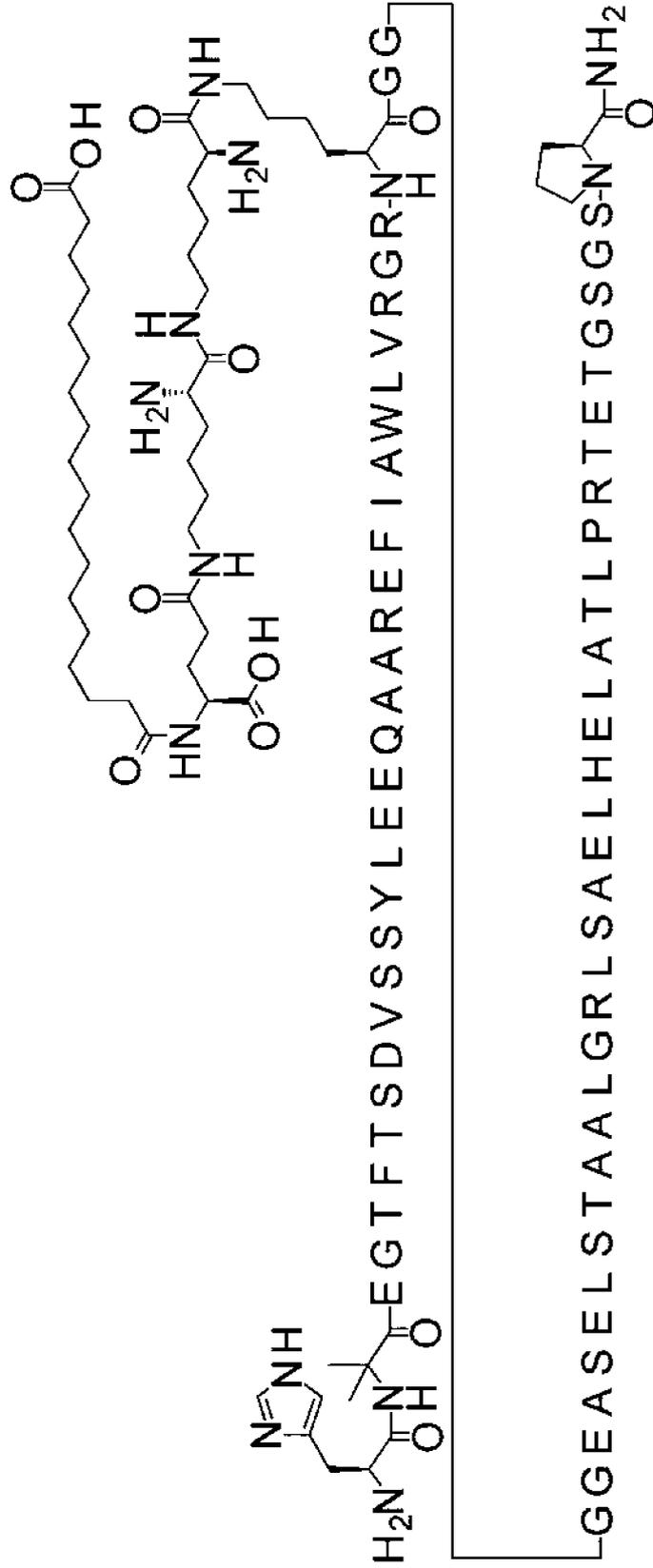
Фигура 166

Соединение 0656

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-амино-6-([(4S)-2-амино-6-([(4S)-4-карбоксит-4-(17-

карбокситгептадеканойламино)бутаноил]амино]гексаноил]амино]гексаноил])-

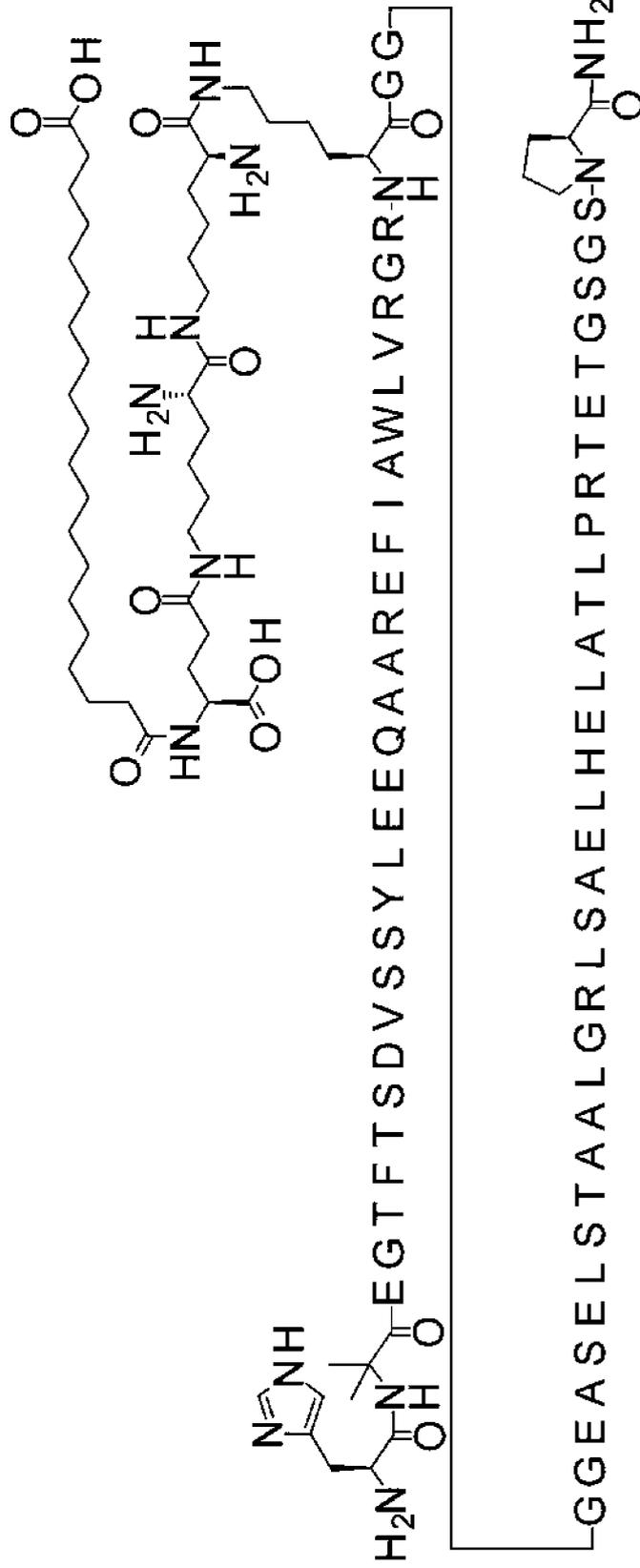
GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGSGSP-амид



Фигура 167

Соединение 0657

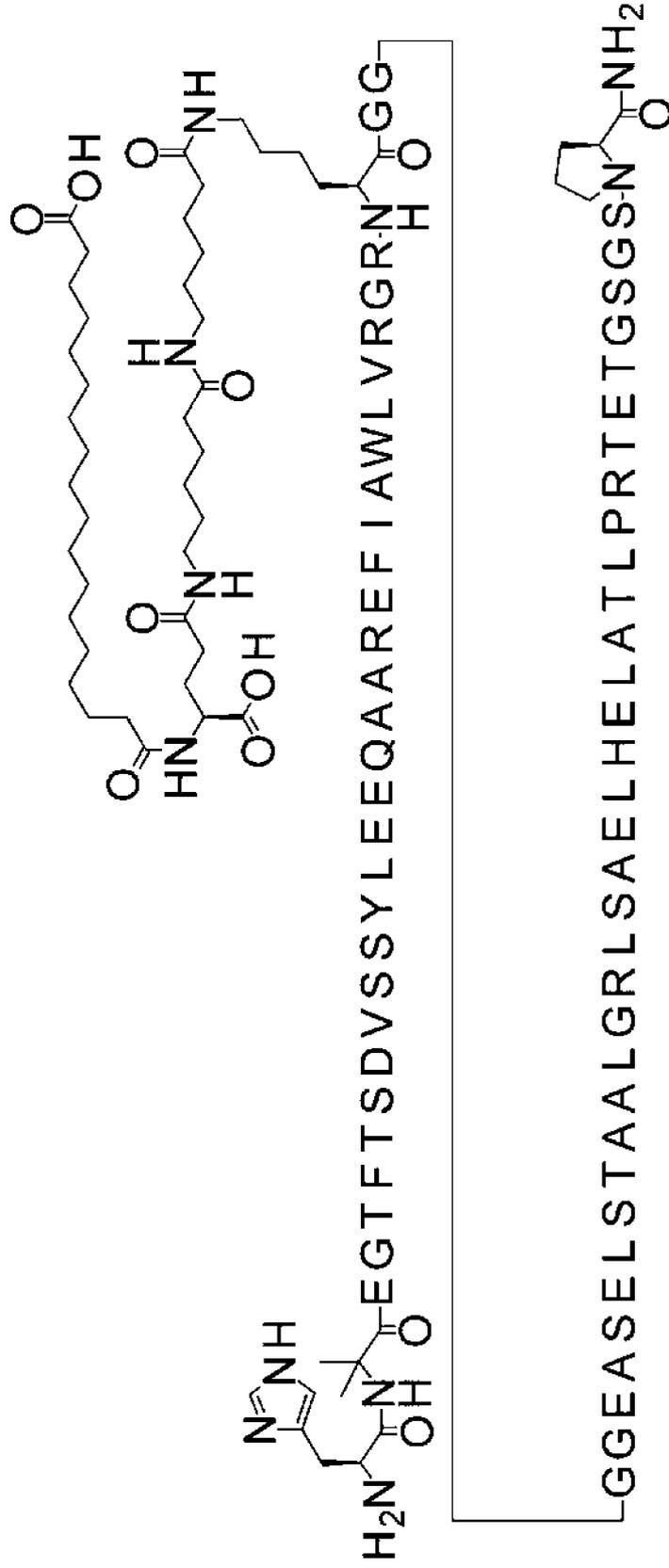
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-амино-6-([(4S)-2-амино-6-([(4S)-4-карбокситетрагидропиридин-2-ил)амино]гексанонил)амино]гексанонил)амино]гексанонил)-GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELAATLPRTEGTGGSP-амид



Фигура 168

Соединение 0658

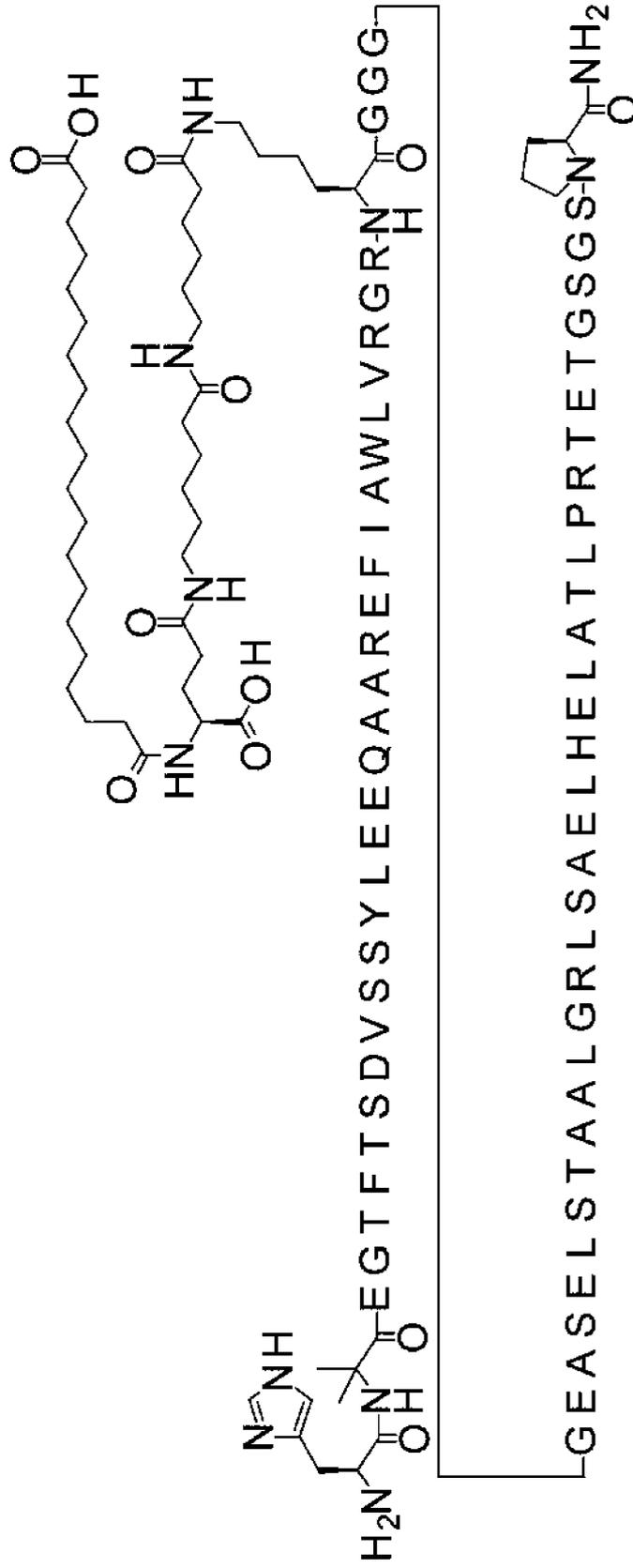
N-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K(6-[6-[(4S)-4-карбоксихи-4-(17-карбокситетрадеканолламино)бутаноил]амино]гексаноил)-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



Фигура 169

Соединение 0659

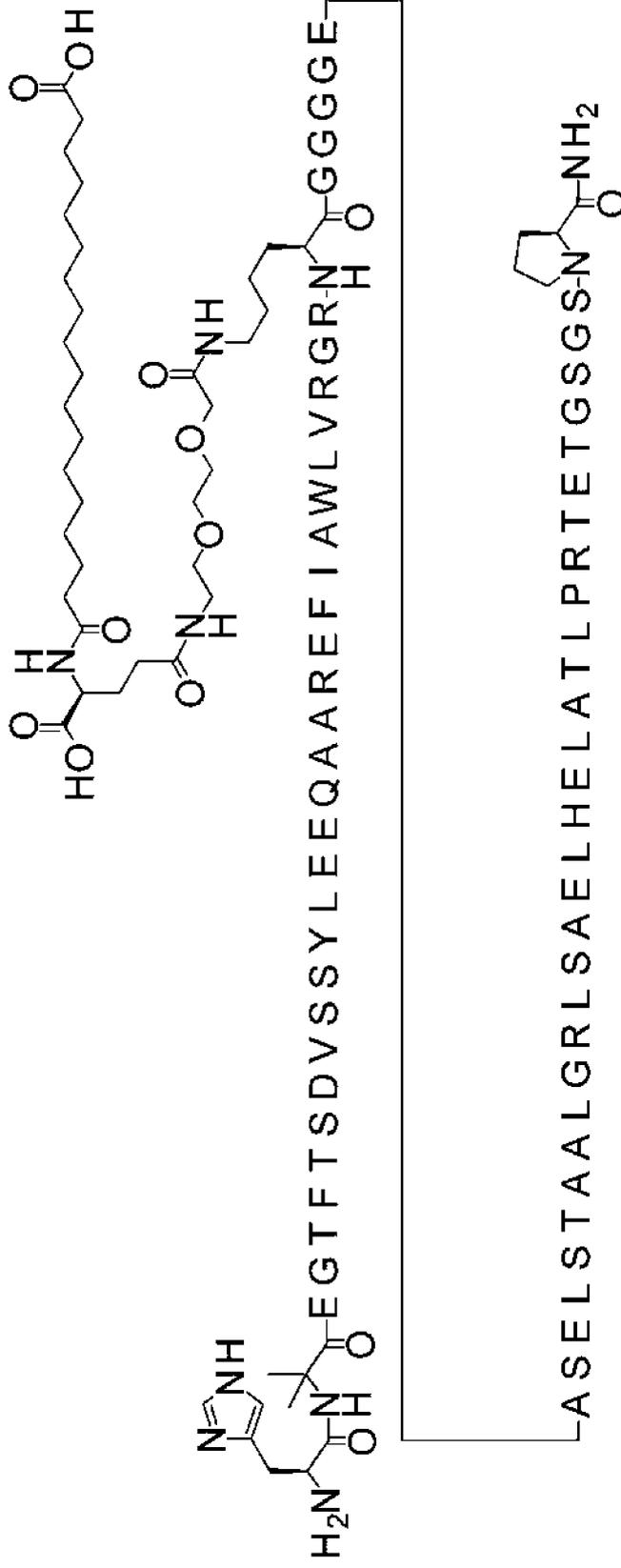
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K(6-[6-[(4S)-4-карбокси-4-(19-карбоксихинадеканониламино)бутанонил]амино]гексанонил)-GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-амид



Фигура 170

Соединение 0660

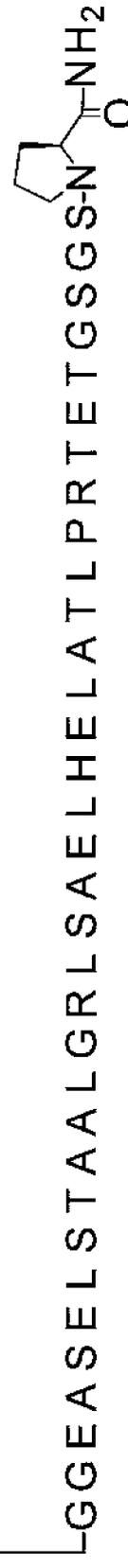
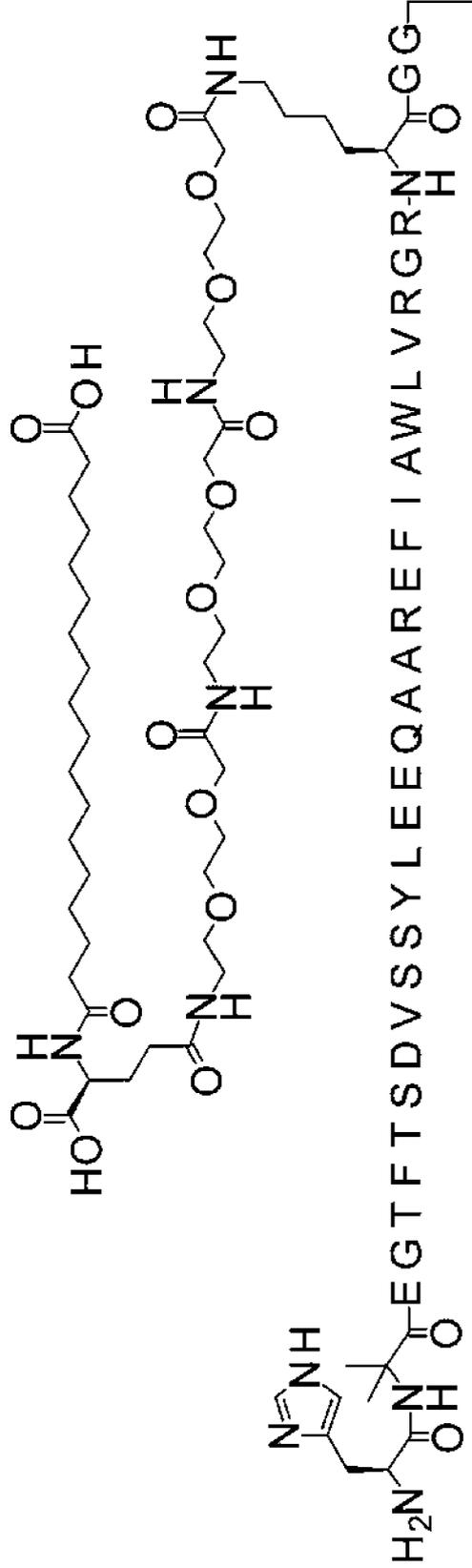
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбокситептадеканойламино)бутаноил]этокси]этокси]ацетил)]-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTSGSP-амид



Фигура 171

Соединение 0661

N-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбоксив-4-(17-карбоксивептадеканололамино)бутаноил]амино]этоксив]этоксив]ацетил]амино]этоксив]этоксив]этоксив]этоксив]этоксив]ацетил)-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид











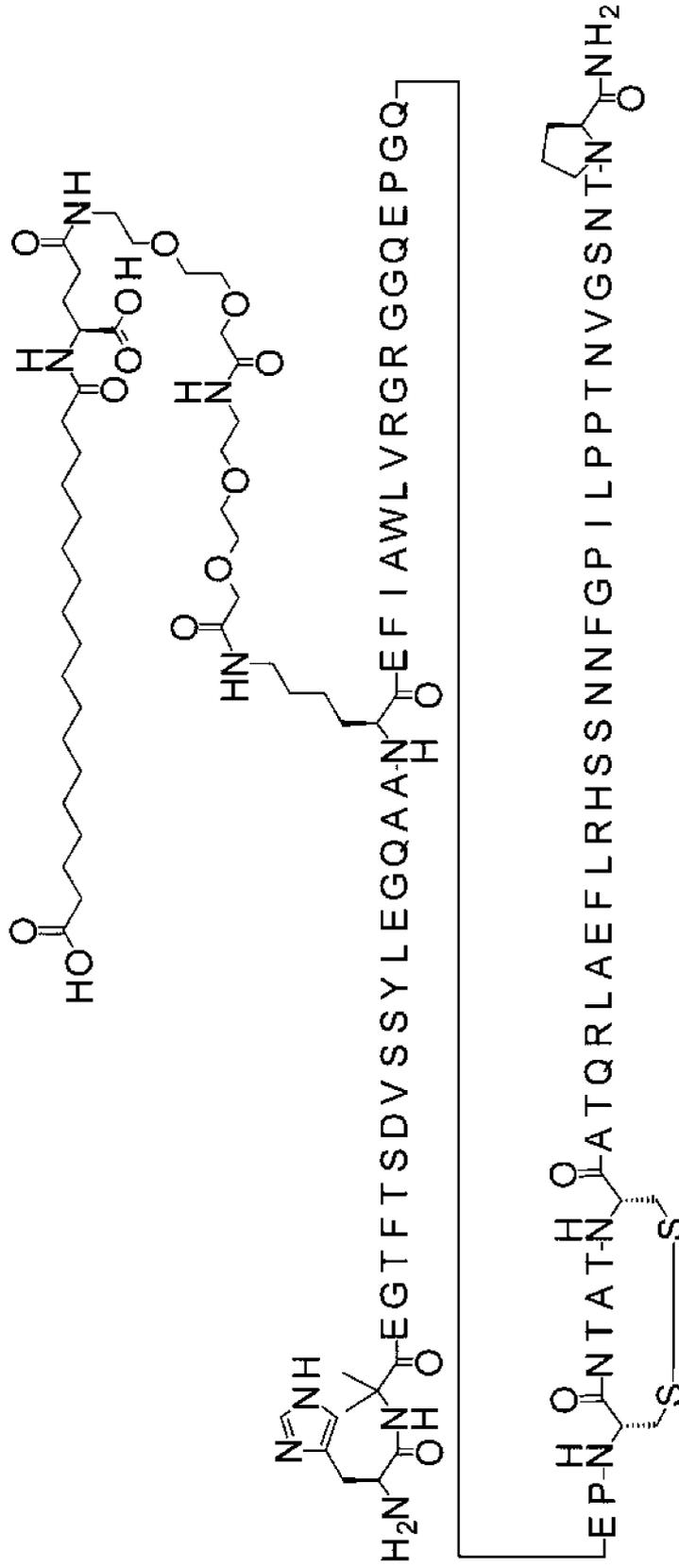
Фигура 176

Соединение-препарат сравнения 0015

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканоламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)-

EFIAWLVRRGGQEPGQPCNTATCATQRLAEFLRHSSNNFGPILPPTNVGSNTP-амид

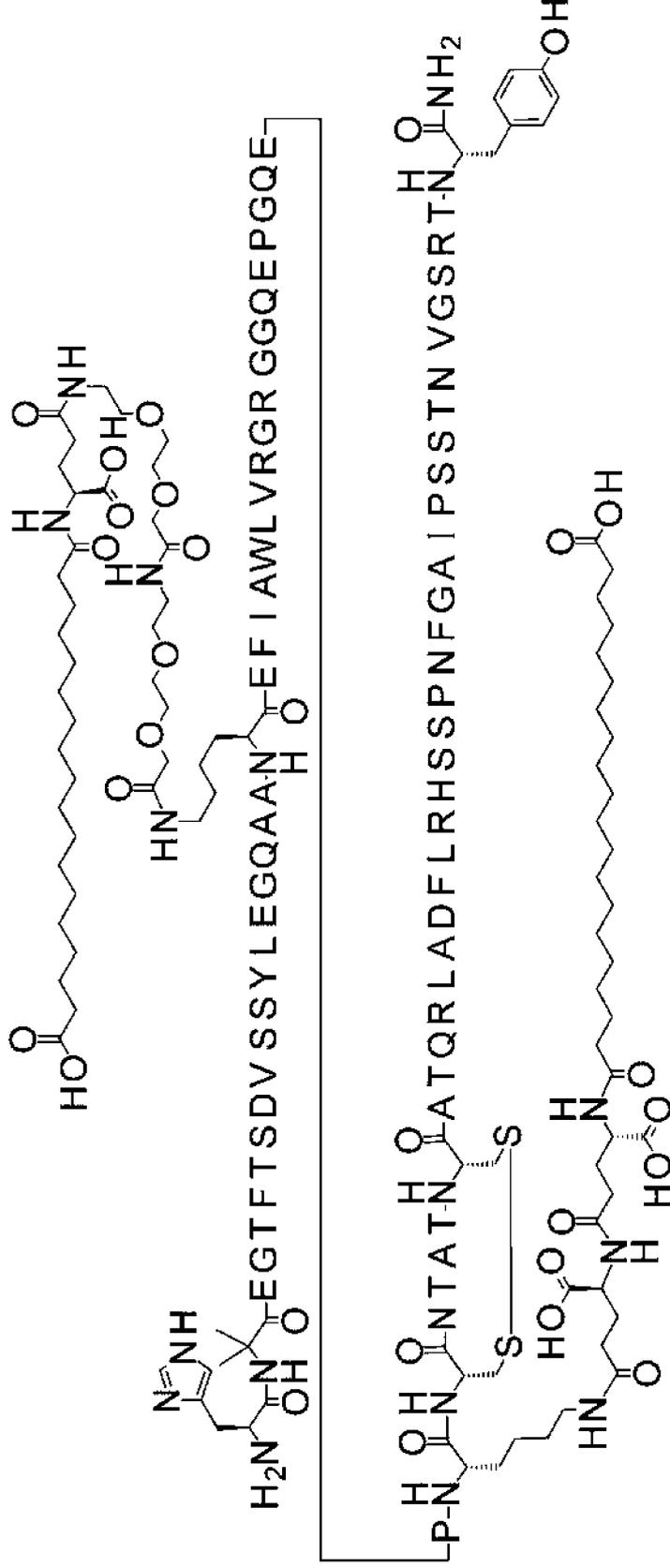




Фигура 178

Соединение-препарат сравнения 0668

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K(I2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканойламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]ацетил)-EFIAWLVRGGQGQEPER-K([(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(19-карбоксихнонадеканоламино)бутаноил]амино]буаноил])-CNTATCATQLADFLRHSSPNFGAIPSSNTNVGSRTY-амид



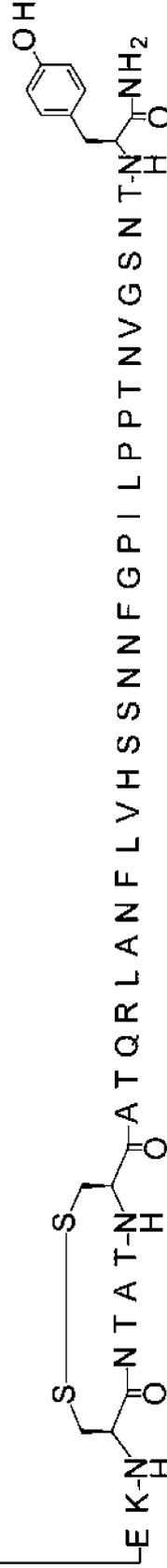
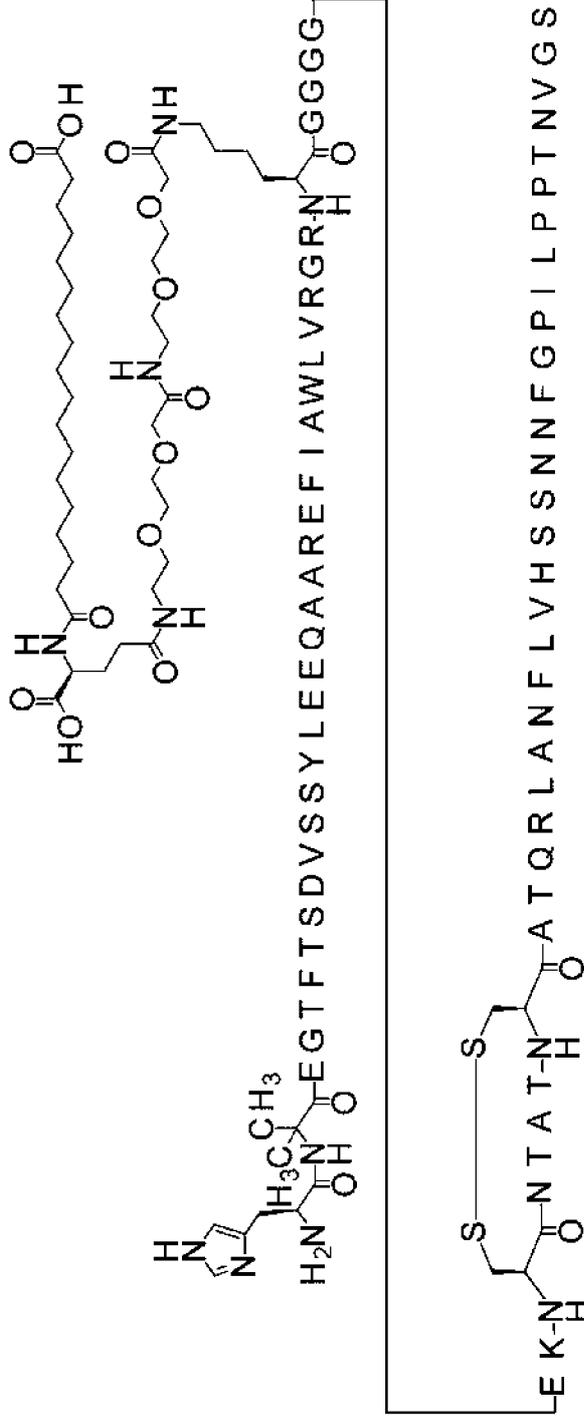
Фигура 179

Соединение-препарат сравнения 0671

N-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканоламино)]бутаноил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]амино]этоксид]этоксид]ацетил]-

GGGGEKCNATATQRLANFLVHSSNNFGPIPLPPTNVGSNTY-амид



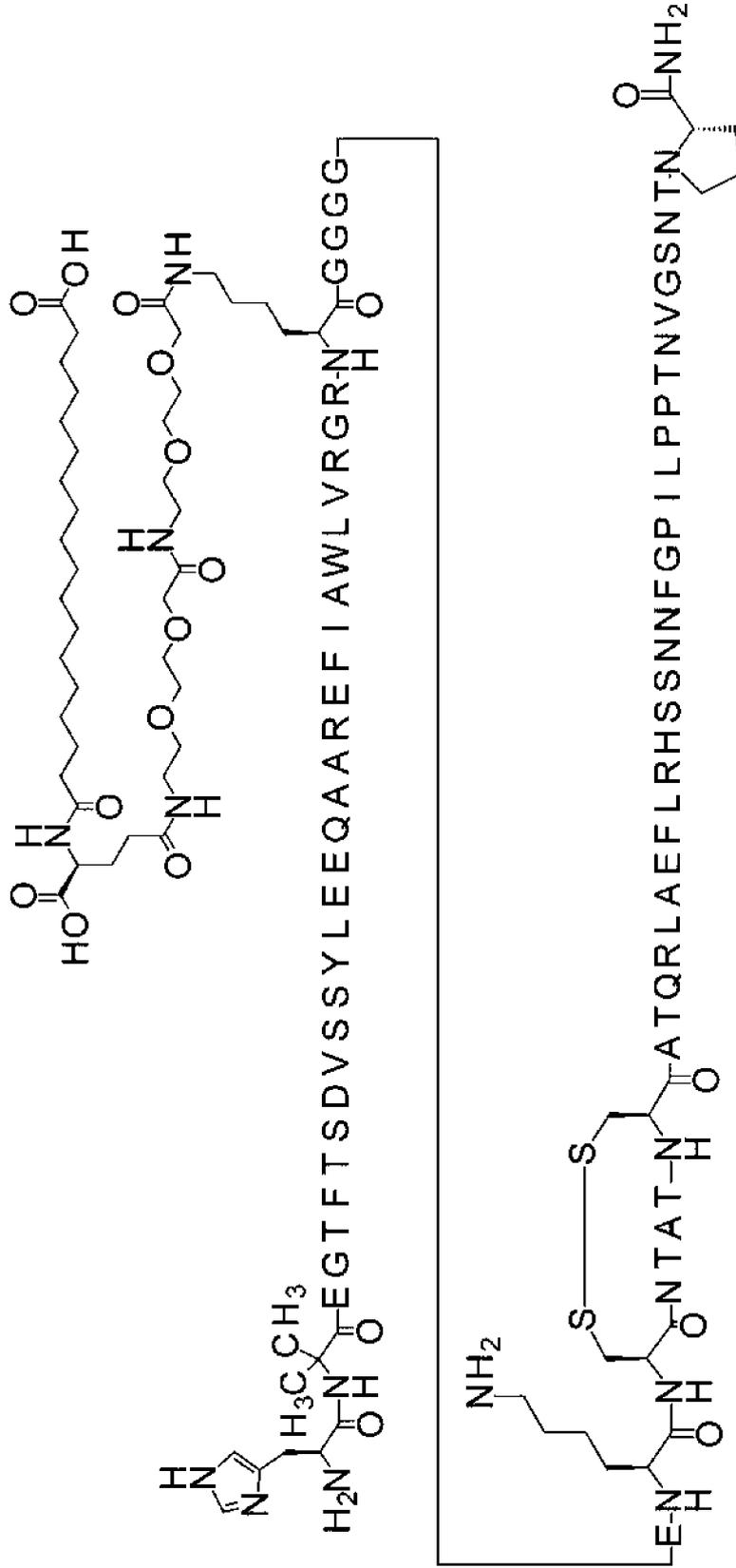
Фигура 180

Соединение-препарат сравнения 0672

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[([4S)-4-карбокси-4-(17-

карбокситетрадеканоламино)]бутаноил]амино]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил)]-амид

GGGGEKCNATATQRLAEFLRHSSNFFGPILPPTNVGSNTP-амид

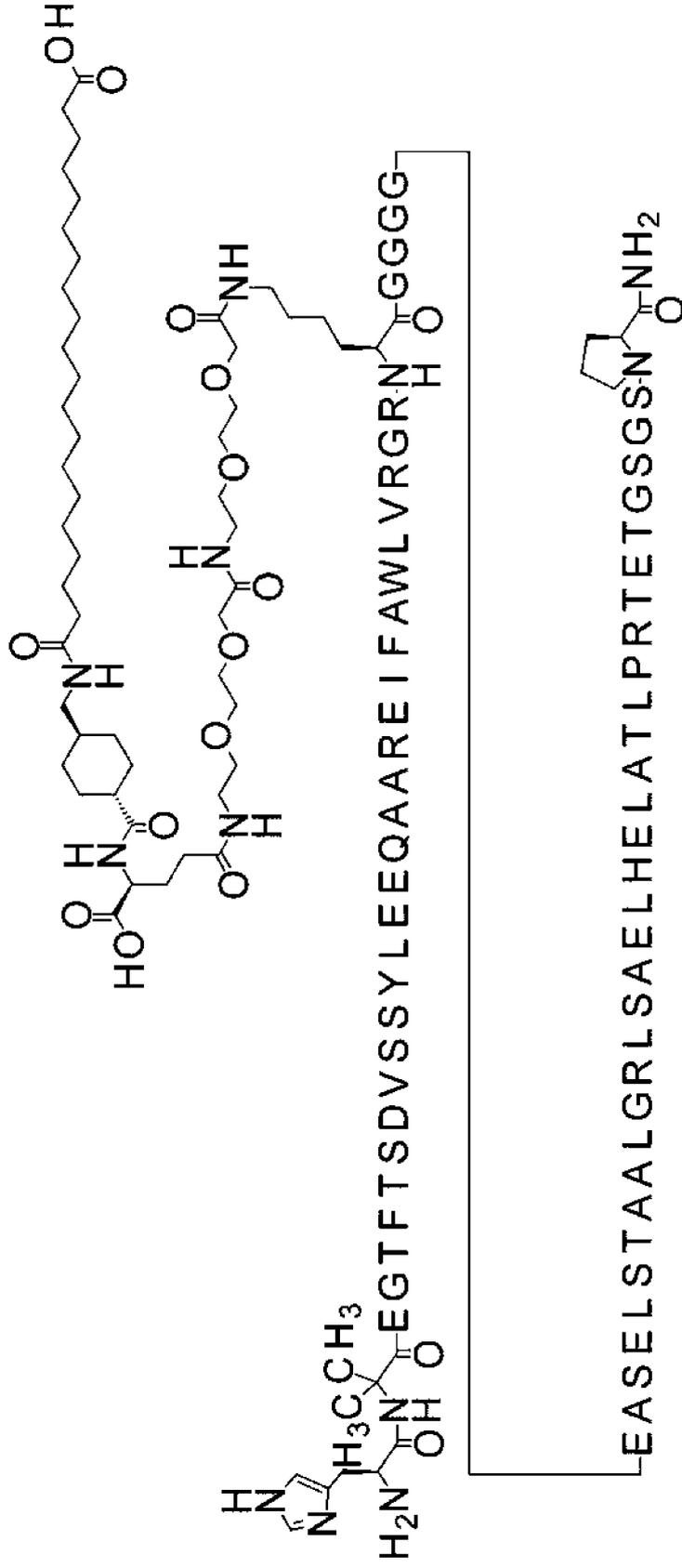


Фигура 181

Соединение-препарат сравнения 0167

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAAREIFAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-карбокситетрагидропиримидин-2-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси)ацети-

л)-GGGGEASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSP-амид



-EASELSTAAALGRLSAELHELATLPRTEGTGSGSNH<sub>2</sub>



Фигура 183

Агонист рецептора амилазна 1806

EASELSTAAALGRLSAELHELAATLPRTEETGSGSP-амид

