(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992327 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.19

(22) Дата подачи заявки
2018.03.30

(51) Int. Cl. ***C07K 14/605*** (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(54) ПЕПТИД, АКТИВИРУЮЩИЙ РЕЦЕПТОР ГИП

(31) **2017-072556**
(32) **2017.03.31**
(33) **JP**
(86) **PCT/JP2018/013540**
(87) **WO 2018/181864 2018.10.04**

(71) Заявитель:
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:
Асами Таидзи, Нисидзава Наоки, Ниида Аюму, Канемацу Йоко, Адати Мари, Такекава Сиро, Моримото Томоко (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новому пептидному соединению, оказывающему активирующее действие на рецепторы ГИП, и применению указанного пептидного соединения в качестве лекарственного средства. В частности, предложены пептид, содержащий последовательность, представленную формулой (I), или его соль, и содержащее их лекарственное средство.

$$P^1\text{-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P^2 \quad (I),$$

где каждый символ является таким, как определено в настоящей заявке.

201992327 A1

201992327 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-559006EA/011

ПЕПТИД, АКТИВИРУЮЩИЙ РЕЦЕПТОР ГИП

Область техники

Родственная заявка

[1] Настоящее изобретение относится к новому пептидному соединению, оказывающему активирующее действие на рецепторы ГИП, и применению указанного пептидного соединения в качестве лекарственного средства.

Уровень техники

[2] И глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) представляют собой пептиды, называемые инкретинами. ГПП-1 и ГИП секретируются из L-клеток и K-клеток тонкого кишечника, соответственно.

[3] ГПП-1 действует через рецепторы ГПП-1 и, как известно, обладает глюкозозависимым инсулинотропным действием и действием, угнетающим пищевое поведение. С другой стороны, известно, что ГИП оказывает глюкозозависимое инсулинотропное действие через рецепторы ГИП, хотя влияние ГИП только на пищевое поведение неясно.

[4] Были предприняты попытки поиска пептидов, обладающих активностью коагониста рецептора ГПП-1/рецептора ГИП или тройного агониста рецептора глюкагона/рецептора ГПП-1/рецептора ГИП, и их модификаций, и разработки этих пептидов в качестве лекарственных средств против ожирения, терапевтических средств для лечения диабета или терапевтических средств для лечения нейродегенеративных расстройств на основе структуры природного глюкагона, ГИП или ГПП-1 (патентная литература 1-50, непатентная литература 1 и 2).Однако пептидное соединение и соединение, оказывающее селективное активирующее действие на рецепторы ГИП согласно, настоящему изобретению, не раскрыты.

Список цитируемых источников

Патентные документы

[5] [Патентный документ 1] WO2010/011439

[Патентный документ 2] WO2010/148089

[Патентный документ 3] WO2011/119657

[Патентный документ 4] WO2012/088379

[Патентный документ 5] WO2012/167744

[Патентный документ 6] WO2013/164483

[Патентный документ 7] WO2013/192129

[Патентный документ 8] WO2013/192130
[Патентный документ 9] WO2016/084826
[Патентный документ 10] WO2014/192284
[Патентный документ 11] WO2017/204219
[Патентный документ 12] WO2016/066744
[Патентный документ 13] WO2006/086769
[Патентный документ 14] WO2007/109354
[Патентный документ 15] WO2008/021560
[Патентный документ 16] WO2009/042922
[Патентный документ 17] WO2010/071807
[Патентный документ 18] WO2011/094337
[Патентный документ 19] WO2012/088116
[Патентный документ 20] WO2013/003449
[Патентный документ 21] WO2006/121904
[Патентный документ 22] WO2007/028632
[Патентный документ 23] WO2005/082928
[Патентный документ 24] WO2000/069911
[Патентный документ 25] WO2016/034186
[Патентный документ 26] WO2017/075505
[Патентный документ 27] WO2017/116204
[Патентный документ 28] EP0479210
[Патентный документ 29] WO2003/082898
[Патентный документ 30] WO2007/028633
[Патентный документ 31] WO2010/016935
[Патентный документ 32] WO2010/016938
[Патентный документ 33] WO2010/016940
[Патентный документ 34] WO2010/016944
[Патентный документ 35] WO2011/014680
[Патентный документ 36] WO2012/055770
[Патентный документ 37] WO2014/096145
[Патентный документ 38] WO2014/096148
[Патентный документ 39] WO2014/096149
[Патентный документ 40] WO2014/096150
[Патентный документ 41] WO2015/022420
[Патентный документ 42] WO2015/067715
[Патентный документ 43] WO2015/067716
[Патентный документ 44] WO2015/086728
[Патентный документ 45] WO2015/086729
[Патентный документ 46] WO2015/086730
[Патентный документ 47] US2016/0015788

[Патентный документ 48] WO2016/077220

[Патентный документ 49] WO2016/111971

[Патентный документ 50] WO2016/198624

Непатентные документы

[6] [Непатентный документ 1] Nat Med. 2013 Dec;19(12):1549. doi: 10.1038/nm1213-1549.

[Непатентный документ 2] Sci Transl Med. 2013 Oct 30;5(209):209ra151. doi: 10.1126/scitranslmed.3007218.

Краткое описание изобретения

Техническая задача

[7] Задачей настоящего изобретения является создание нового пептидного соединения, оказывающего активирующее действие на рецептор ГИП и пригодного в качестве профилактического/терапевтического средства или противорвотного средства при диабете, ожирении и заболеваниях, сопровождающихся рвотой или тошнотой.

Решение технической задачи

[8] Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования для решения вышеуказанной технической задачи и обнаружили пептидные соединения, содержащие последовательность, представленную формулой (I), представляющие собой новые соединения, оказывающие превосходное активирующее действие на рецепторы ГИП. Кроме того, авторы обнаружили, что эти соединения селективно активируют рецептор ГИП и обладают противорвотным действием, что привело к созданию настоящего изобретения.

[9] Более конкретно, настоящее изобретение относится к следующему [1] – [26].

[1] Пептид, представленный формулой (I):

P^1-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P^2 (SEQ ID NO: 165),

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A2 представляет собой Aib или D-Ala;

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile, Lys или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp, Leu или Phe;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Aib или Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr;

A16 представляет собой Arg или Lys;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln или Ser;

A20 представляет собой Aib, Ala или Gln;

A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser;

A22 представляет собой Phe или αMePhe;

A23 представляет собой Ile или Val;

A24 представляет собой Arg, Asn, Asp, Lys или Lys(Ac);

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Aib, Iva или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac);

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg, Gly или делецию;

A31 представляет собой Pro или делецию;

A32 представляет собой Ser или делецию;

A33 представляет собой Ser или делецию;

A34 представляет собой Gly или делецию;

A35 представляет собой Ala или делецию;

A36 представляет собой Pro или делецию;

A37 представляет собой Pro или делецию;

A38 представляет собой Pro или делецию;

A39 представляет собой Lys, Ser или делецию;

A40 представляет собой Arg, Lys или делецию; и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

при условии, что в случае, когда все из A31 – A40 представляют собой делеции, A2 представляет собой Aib,

или его соль.

[2] Пептид согласно [1], представленный формулой (II):

P^1-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-A39-A40-P^2 (SEQ ID NO: 166),

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A2 представляет собой Aib или D-Ala;

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile, Lys или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp, Leu или Phe;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Aib или Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr;

A16 представляет собой Arg или Lys;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln или Ser;

A20 представляет собой Aib, Ala или Gln;

A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser;

A22 представляет собой Phe или αMePhe;

A23 представляет собой Ile или Val;

A24 представляет собой Arg, Asn, Asp, Lys или Lys(Ac);

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Aib, Iva или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac);

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg или Gly;

A39 представляет собой Lys или Ser;

A40 представляет собой Arg, Lys или делецию; и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

[3] Пептид согласно [1], представленный формулой (III):

P^1-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Val-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-A39-A40-P^2 (SEQ ID NO: 167),

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A2 представляет собой Aib или D-Ala;

A7 представляет собой Ile, Lys или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp, Leu или Phe;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu или Tyr;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr;

A16 представляет собой Lys;

A17 представляет собой Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln или Ser;

A20 представляет собой Aib или Gln;

A21 представляет собой Glu или Leu;

A22 представляет собой Phe;

A23 представляет собой Ile или Val;

A24 представляет собой Lys или Lys(Ac);

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Aib или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Lys или Lys(Ac);

A29 представляет собой Gly;

A30 представляет собой Gly;

A39 представляет собой Lys или Ser;

A40 представляет собой Lys или делецию; и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

[4] Пептид согласно [1], представленный формулой (IV):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-A40-P^2 (SEQ ID NO: 168),

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp или Leu;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Aib или Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala или D-Iva;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp;

A16 представляет собой Arg;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln;

A20 представляет собой Aib, Ala или Gln;

A21 представляет собой Glu, Asn, Asp или Ser;

A22 представляет собой Phe или αMePhe;

A23 представляет собой Val;

A24 представляет собой Arg, Asp или Asn;

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Leu или Iva;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala или Arg;

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg или Gly;

A40 представляет собой Arg или делецию; и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой

группу-заместитель,

или его соль.

[5] Пептид согласно [1], представленный формулой (V):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P^2 (SEQ ID NO: 169),

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile, Lys или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp, Leu или Phe;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Aib или Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr;

A16 представляет собой Arg или Lys;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln или Ser;

A20 представляет собой Aib, Ala или Gln;

A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser;

A22 представляет собой Phe или αMePhe;

A23 представляет собой Ile или Val;

A24 представляет собой Arg, Asn, Lys или Lys(Ac);

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Aib, Iva или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac);

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg, Gly или делецию;

A31 - A40 представляют собой делецию; и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 - A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

[6] Пептид согласно [1], представленный формулой (VI):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-A40-P^2 (SEQ ID NO: 170),

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp или Leu;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib или Ala;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp;

A16 представляет собой Arg или Lys;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln;

A20 представляет собой Aib или Gln;

A21 представляет собой Asn, Glu или Asp;

A22 представляет собой Phe;

A23 представляет собой Val;

A24 представляет собой Arg, Asn или Lys;

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Iva или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala, Arg или Lys;

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg или Gly;

A40 представляет собой Arg, Lys или делецию; и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

[7] Пептид согласно [1], представленный формулой (I):

P^1-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P^2,

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

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

A2 представляет собой Aib или D-Ala;

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile, Lys или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp, Leu или Phe;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Aib или Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr;

A16 представляет собой Arg или Lys;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln или Ser;

A20 представляет собой Aib, Ala или Gln;

A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser;

A22 представляет собой Phe или αMePhe;

A23 представляет собой Ile или Val;

A24 представляет собой Arg, Asn, Asp, Lys или Lys(Ac);

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Aib, Iva или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac);

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg, Gly или делецию;

A31 представляет собой Pro или делецию;

A32 представляет собой Ser или делецию;

A33 представляет собой Ser или делецию;

A34 представляет собой Gly или делецию;

A35 представляет собой Ala или делецию;

A36 представляет собой Pro или делецию;

A37 представляет собой Pro или делецию;

A38 представляет собой Pro или делецию;

A39 представляет собой Lys, Ser или делецию; и

A40 представляет собой Arg, Lys или делецию,

или его соль.

[8] Пептид согласно [1], представленный формулой (I):

P^1-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P^2,

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A2 представляет собой Aib или D-Ala;

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile, Lys или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp, Leu или Phe;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Aib или Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr;

A16 представляет собой Arg или Lys;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln или Ser;

A20 представляет собой Aib, Ala или Gln;

A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser;

A22 представляет собой Phe или αMePhe;

A23 представляет собой Ile или Val;

A24 представляет собой Arg, Asn, Lys или Lys(Ac);

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Aib, Iva или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac);

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg, Gly или делецию;

A31 представляет собой Pro или делецию;

A32 представляет собой Ser или делецию;

A33 представляет собой Ser или делецию;

A34 представляет собой Gly или делецию;

A35 представляет собой Ala или делецию;

A36 представляет собой Pro или делецию;

A37 представляет собой Pro или делецию;

A38 представляет собой Pro или делецию;

A39 представляет собой Lys, Ser или делецию;

A40 представляет собой Arg, Lys или делецию, и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A12, A14 и A17, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

[9] Пептид согласно [1], где R представляет собой X-L-, L представляет собой двухвалентный линкер, содержащий PEG (полиэтиленгликоль, ПЭГ) и/или аминокислоту, и X представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

[10] Пептид согласно [1], где R представляет собой X-L-, L представляет собой связь или двухвалентную группу-заместитель, и X представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу, или его соль.

[11] Пептид согласно [1], представленный формулой: H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Val-Ser-Leu-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH_2 (SEQ ID NO: 12), или его соль.

[12] Пептид согласно [1], представленный формулой: H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Val-Ser-Leu-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Arg-Trp-Leu-Leu-Arg-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 36), или его соль.

[13] Пептид согласно [1], представленный формулой: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Ile-Ala-Gln-Gln-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 65), или его соль.

[14] Пептид согласно [1], представленный формулой: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 110), или его соль.

[15] Пептид согласно [1], представленный формулой: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 119), или его соль.

[16] Пептид согласно [1], представленный формулой: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 123), или его соль.

[17] Пептид согласно [1], представленный формулой: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 354), где R представляет собой группу-заместитель, или его соль.

[18] Пептид согласно [1], представленный формулой: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Oda-GGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 362), где R представляет собой группу-заместитель, или его соль.

[19] Лекарственное средство, содержащее пептид согласно [1] или его соль.

[20] Лекарственное средство согласно [19], являющееся активатором рецептора ГИП.

[21] Лекарственное средство согласно [19], представляющее собой препарат для подавления рвоты или тошноты.

[22] Способ подавления рвоты или тошноты у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества пептида согласно [1] или его соли.

[23] Способ активации рецептора ГИП у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества пептида согласно [1] или его соли.

[24] Применение пептида согласно [1] или его соли для изготовления препарата для подавления рвоты или тошноты.

[25] Пептид согласно [1] или его соль для применения для подавления рвоты или тошноты.

[26] Лекарственное средство согласно [21], способ согласно [22], применение согласно [24] или пептид согласно [25], где

рвота или тошнота вызвана одним или более состояниями или причинами, выбранными из следующих (1) – (6):

(1) заболевания, такие как гастропарез, гипокинезия желудочно-кишечного тракта, перитонит, абдоминальная опухоль, запор, желудочно-кишечная непроходимость, синдром циклической рвоты, хроническая тошнота и рвота неустановленной этиологии, острый и хронический панкреатит, гиперкалиемия, отек головного мозга, внутричерепное поражение, метаболическое нарушение, гастрит, вызванный инфекцией, послеоперационное заболевание, инфаркт миокарда, мигрень, внутричерепная гипертензия и внутричерепная гипотензия (например, высотная болезнь);

(2) лекарственные средства, такие как (i) алкилирующие средства (например, циклофосфамид, кармустин, ломустин, хлорамбуцил, стрептозоцин, дакарбазин, ифосфамид, темозоломид, бусульфан, бендамустин и мелфалан), цитотоксические антибиотики (например, дактиномицин, доксорубицин, митомицин-С, блеомицин, эпирубицин, актиномицин D, амрубицин, идарубицин, даунорубицин и пирарубицин), антиметаболиты (например, цитарабин, метотрексат, 5-фторурацил, эноцитабин и клофарабин), алкалоиды барвинка (например, этопозид, винбластин и винкристин), другие химиотерапевтические средства, такие как цисплатин, прокарбазин, гидроксимочевина, азацитидин, иринотекан, интерферон-α, интерлейкин-2, оксалиплатин, карбоплатин, недаплатин и мириплатин; (ii) опиоидные анальгетики (например, морфин); (iii) агонисты D1- и D2-дофаминовых рецепторов (например, апоморфин); (iv) каннабис и препараты на основе каннабиноидов, включая синдром каннабиноидного гиперемезиса;

(3) лучевая болезнь или лучевая терапия грудной клетки, абдоминальной области или подобные методы, применяемые для лечения раковых заболеваний;

(4) токсичное вещество или токсин;

(5) беременность, включая рвоту беременных; и

(6) вестибулярное нарушение, такое как кинетоз или головокружение.

Настоящее описание включает в себя все или часть содержания, раскрытого в описании и/или графических материалах японской патентной заявки № 2017-072556, на основании которой настоящая заявка испрашивает приоритет.

Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылки

во всей их полноте.

Положительные эффекты изобретения

[10] Соединение (I) селективно активирует рецептор ГИП и демонстрирует значительное гипогликемическое действие и противорвотное действие *in vivo*.

Краткое описание графических материалов

[11] [Фиг. 1-1] На фиг. 1-1 показано действие соединения 6 на условнорефлекторное отвращение к пище (CTA) у мышей.

[Фиг. 1-2] На фиг. 1-2 показано действие соединения 117 на условнорефлекторное отвращение к пище (CTA) у мышей.

[Фиг. 2-1] На фиг. 2-1 показано действие соединения 6 на вызванную цисплатином острую рвоту у хорьков.

[Фиг. 2-2] На фиг. 2-2 показано действие соединения 117 на вызванную цисплатином острую рвоту у хорьков. Каждое значение указано как среднее ± СКО (n=4).

[Фиг. 2-3] На фиг. 2-3 показано действие соединения 117 на вызванную цисплатином острую рвоту у хорьков. Каждое значение указано как среднее ± СКО (n=7).

[Фиг. 3] На фиг. 3 показано дозозависимое действие соединения 6 на модели рвоты, вызванной морфином (у хорьков).

[Фиг. 4] На фиг. 4 показано действие соединений 75, 104 и 117 (1 нмоль/кг) и соединения 59 (3 нмоль/кг) на вызванную морфином рвоту у хорьков при подкожном введении.

[Фиг. 5] На фиг. 5 показано действие соединений 59 и 113 на вызванную морфином рвоту у хорьков при подкожном введении.

[Фиг. 6-1] На фиг. 6-1 показано действие соединений 341, 349, 253, 268, 284, 292 и 314 на вызванную морфином рвоту у хорьков при подкожном введении. На фигуре показаны результаты введений морфина через 4 часа после каждого введения соединения. Каждое значение указано как среднее ± СКО (n=4).

[Фиг. 6-2] На фиг. 6-2 показано действие соединений 341 и 349 на вызванную морфином рвоту у хорьков при подкожном введении. На фигуре показаны результаты введений морфина через 120 часов после введения каждого соединения. Каждое значение указано как среднее ± СКО (n=4).

[Фиг. 7-1] На фиг. 7-1 показано подавление вызванной PYY-1119 рвоты введением соединения 6 у биглей.

[Фиг. 7-2] На фиг. 7-2 показано подавление вызванной PYY-1119 рвоты у биглей введением соединения 117.

[Фиг. 8A] На фиг. 8A показана аминокислотная

последовательность соединения согласно настоящему изобретению.

[Фиг. 8B] На фиг. 8B показана аминокислотная последовательность соединения согласно настоящему изобретению.

[Фиг. 8C] На фиг. 8C показана аминокислотная последовательность соединения согласно настоящему изобретению.

[Фиг. 8D] На фиг. 8D показана аминокислотная последовательность соединения согласно настоящему изобретению.

[Фиг. 9-1A] На фиг. 9-1A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 158-230 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-1A показаны последовательности, начиная с N-конца до положения 13.

[Фиг. 9-1B] На фиг. 9-1A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 158-230 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-1B показаны положения последовательностей с 14 по 22, которые являются продолжением последовательностей с фиг. 9-1A.

[Фиг. 9-1C] На фиг. 9-1A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 158-230 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-1C показаны последовательности, начиная с 23 положения до C-конца, которые являются продолжением последовательностей с фиг. 9-1B.

[Фиг. 9-2A] На фиг. 9-2A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 231-303 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-2A показаны последовательности, начиная с N-конца до положения 13.

[Фиг. 9-2B] На фиг. 9-2A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 231-303 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-2B показаны положения последовательностей с 14 по 22, которые являются продолжением последовательностей с фиг. 9-2A.

[Фиг. 9-2C] На фиг. 9-2A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 231-303 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-2C показаны последовательности, начиная с 23 положения до C-конца, которые являются продолжением последовательностей с фиг. 9-2B.

[Фиг. 9-3A] На фиг. 9-3A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 304-376 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-3A показаны последовательности, начиная с N-конца до положения 13.

[Фиг. 9-3B] На фиг. 9-3A, B, C показаны аминокислотные

последовательности соединений 304-376 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-3B показаны положения последовательностей с 14 по 22, которые являются продолжением последовательностей с фиг. 9-3A.

[Фиг. 9-3C] На фиг. 9-3A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 304-376 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-3C показаны последовательности, начиная с 23 положения до C-конца, которые являются продолжением последовательностей с фиг. 9-3B.

[Фиг. 9-4A] На фиг. 9-4A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 377-449 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-4A показаны последовательности, начиная с N-конца до положения 13.

[Фиг. 9-4B] На фиг. 9-4A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 377-449 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-4B показаны положения последовательностей с 14 по 22, которые являются продолжением последовательностей с фиг. 9-4A.

[Фиг. 9-4C] На фиг. 9-4A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 377-449 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-4C показаны последовательности, начиная с 23 положения до C-конца, которые являются продолжением последовательностей с фиг. 9-4B.

[Фиг. 9-5A] На фиг. 9-5A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 450-522 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-5A показаны последовательности, начиная с N-конца до положения 13.

[Фиг. 9-5B] На фиг. 9-5A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 450-522 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-5B показаны положения последовательностей с 14 по 22, которые являются продолжением последовательностей с фиг. 9-5A.

[Фиг. 9-5C] На фиг. 9-5A, B, C показаны аминокислотные последовательности соединений 450-522 согласно настоящему изобретению. На фиг. 9-5C показаны последовательности, начиная с 23 положения до C-конца, которые являются продолжением последовательностей с фиг. 9-5B.

Подробное описание изобретения

[12] Определение каждого из заместителей, используемых в настоящем описании, подробно описано ниже. Если не указано иное,

каждый заместитель имеет следующее определение.

В настоящем описании примеры «атома галогена» включают фтор, хлор, бром и иод.

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

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

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

[16] В настоящем описании примеры «C_{2-6} алкинильной группы» включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и 4-метил-2-пентенил.

[17] В настоящем описании примеры «C_{3-10} циклоалкильной группы» включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил и адамантил.

[18] В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группы» включают C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают циклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 2,3-дифторциклопропил, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

[19] В настоящем описании примеры «C_{3-10} циклоалкенильной

группы» включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

[20] В настоящем описании примеры «C_{6-14} арильной группы» включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил.

[21] В настоящем описании примеры «C_{7-16} арилалкильной группы» включают бензил, фенилэтил, нафтилметил и фенилпропил.

[22] В настоящем описании примеры «C_{1-6} алкокси-группы» включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, сек-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

[23] В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкокси-группы» включают C_{1-6} алкокси-группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метокси, дифторметокси, трифторметокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, изобутокси, сек-бутокси, пентилокси и гексилокси.

[24] В настоящем описании примеры «C_{3-10} циклоалкилокси-группы» включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

[25] В настоящем описании примеры «C_{1-6} алкилтиогруппы» включают метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, сек-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио и гексилтио.

[26] В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкилтиогруппы» включают C_{1-6} алкилтиогруппу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метилтио, дифторметилтио, трифторметилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-трифторбутилтио, пентилтио и гексилтио.

[27] В настоящем описании примеры «C_{1-6} алкилкарбонильной группы» включают ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 3-метилбутаноил, 2-метилбутаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил и гептаноил.

[28] В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкилкарбонильной группы» включают C_{1-6} алкилкарбонильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил,

пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

[29] В настоящем описании примеры «C_{1-6} алкоксикарбонильной группы» включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, сек-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

[30] В настоящем описании примеры «C_{6-14} арилкарбонильной группы» включают бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

[31] В настоящем описании примеры «C_{7-16} арилалкилкарбонильной группы» включают фенилацетил и фенилпропионил.

[32] В настоящем описании примеры «5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы» включают никотиноил, изоникотиноил, теноил и фуроил.

[33] В настоящем описании примеры «3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы» включают морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил и пирролидинилкарбонил.

[34] В настоящем описании примеры «моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы» включают метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и N-этил-N-метилкарбамоил.

[35] В настоящем описании примеры «моно- или ди-C_{7-16} арилалкилкарбамоильной группы» включают бензилкарбамоил и фенилэтилкарбамоил.

[36] В настоящем описании примеры «C_{1-6} алкилсульфонильной группы» включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, сек-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

[37] В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкилсульфонильной группы» включают C_{1-6} алкилсульфонильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

[38] В настоящем описании примеры «C_{6-14} арилсульфонильной группы» включают фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил и 2-нафтилсульфонил.

[39] В настоящем описании примеры «заместителя» включают

атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфамоильную группу, необязательно замещенную гидрокси-группу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно замещенную силильную группу.

[40] В настоящем описании примеры «углеводородной группы» (включая «углеводородную группу» в составе «необязательно замещенной углеводородной группы») включают C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{2-6} алкинильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, C_{3-10} циклоалкенильную группу, C_{6-14} арильную группу и C_{7-16} арилалкильную группу.

[41] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной углеводородной группы» включают углеводородную группу, необязательно имеющую заместитель(и), выбранный(ые) из следующей замещающей группы A.

замещающая группа A

[42] (1) атом галогена,

(2) нитрогруппа,

(3) цианогруппа,

(4) оксогруппа,

(5) гидрокси-группа,

(6) необязательно галогенированная C_{1-6} алкокси-группа,

(7) C_{6-14} арилокси-группа (например, фенокси, нафтокси),

(8) C_{7-16} арилалкилокси-группа (например, бензилокси),

(9) 5-14-членная ароматическая гетероциклилокси-группа (например, пиридилокси),

(10) 3-14-членная неароматическая гетероциклилокси-группа (например, морфолинилокси, пиперидинилокси),

(11) C_{1-6} алкилкарбонилокси-группа (например, ацетокси, пропаноилокси),

(12) C_{6-14} арилкарбонилокси-группа (например, бензоилокси, 1-нафтоилокси, 2-нафтоилокси),

(13) C_{1-6} алкоксикарбонилокси-группа (например, метоксикарбонилокси, этоксикарбонилокси, пропоксикарбонилокси, бутоксикарбонилокси),

(14) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоилокси-группа (например,

метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси, диметилкарбамоилокси, диэтилкарбамоилокси),

(15) C_{6-14} арилкарбамоилокси-группа (например, фенилкарбамоилокси, нафтилкарбамоилокси),

(16) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбонилокси-группа (например, никотиноилокси),

(17) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбонилокси-группа (например, морфолинилкарбонилокси, пиперидинилкарбонилокси),

(18) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонилокси-группа (например, метилсульфонилокси, трифторметилсульфонилокси),

(19) C_{6-14} арилсульфонилокси-группа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфонилокси, толуолсульфонилокси),

(20) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилтиогруппа,

(21) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа,

(22) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая группа,

(23) формильная группа,

(24) карбокси-группа,

(25) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилкарбонильная группа,

(26) C_{6-14} арилкарбонильная группа,

(27) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбонильная группа,

(28) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбонильная группа,

(29) C_{1-6} алкоксикарбонильная группа,

(30) C_{6-14} арилоксикарбонильная группа (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил),

(31) C_{7-16} арилалкилоксикарбонильная группа (например, бензилоксикарбонил, фенилэтилоксикарбонил),

(32) карбамоильная группа,

(33) тиокарбамоильная группа,

(34) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильная группа,

(35) C_{6-14} арилкарбамоильная группа (например, фенилкарбамоил),

(36) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),

(37) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбамоильная

группа (например, морфолинилкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),

(38) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонильная группа,

(39) C_{6-14} арилсульфонильная группа,

(40) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфонильная группа (например, пиридилсульфонил, тиенилсульфонил),

(41) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфинильная группа,

(42) C_{6-14} арилсульфинильная группа (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил),

(43) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфинильная группа (например, пиридилсульфинил, тиенилсульфинил),

(44) аминогруппа,

(45) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппа (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, N-этил-N-метиламино),

(46) моно- или ди-C_{6-14} ариламиногруппа (например, фениламино),

(47) 5-14-членная ароматическая гетероциклиламиногруппа (например, пиридиламино),

(48) C_{7-16} арилалкиламиногруппа (например, бензиламино),

(49) формиламиногруппа,

(50) C_{1-6} алкилкарбониламиногруппа (например, ацетиламино, пропаноиламино, бутаноиламино),

(51) (C_{1-6} алкил) (C_{1-6} алкилкарбонил)аминогруппа (например, N-ацетил-N-метиламино),

(52) C_{6-14} арилкарбониламиногруппа (например, фенилкарбониламино, нафтилкарбониламино),

(53) C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппа (например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, бутоксикарбониламино, трет-бутоксикарбониламино),

(54) C_{7-16} арилалкилоксикарбониламиногруппа (например, бензилоксикарбониламино),

(55) C_{1-6} алкилсульфониламиногруппа (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),

(56) C_{6-14} арилсульфониламиногруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфониламино, толуолсульфониламино),

(57) необязательно галогенированная C_{1-6} алкильная группа,

(58) C_{2-6} алкенильная группа,

(59) C_{2-6} алкинильная группа,

(60) C_{3-10} циклоалкильная группа,

(61) C_{3-10} циклоалкенильная группа и

(62) C_{6-14} арильная группа.

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

[44] В настоящем описании примеры «гетероциклической группы» (включая «гетероциклическую группу» в составе «необязательно замещенной гетероциклической группы») включают (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) неароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7–10-членную мостиковую гетероциклическую группу, каждая из которых в качестве атомов кольца помимо атома углерода содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

[45] В настоящем описании примеры «ароматической гетероциклической группы» (включая «5–14-членную ароматическую гетероциклическую группу») включают 5–14-членную (предпочтительно 5–10-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве атомов кольца помимо атома углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

[46] Предпочтительные примеры «ароматической гетероциклической группы» включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тому подобное; и

8–14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) ароматические гетероциклические группы, таких как бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил,

пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, нафто[2,3-b]тиенил, феноксатиинил, индолил, изоиндолил, 1H-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и тому подобное.

[47] В настоящем описании примеры «неароматической гетероциклической группы» (включая «3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу») включают 3-14-членную (предпочтительно 4-10-членную) неароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве атомов кольца помимо атома углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

[48] Предпочтительные примеры «неароматической гетероциклической группы» включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы, такие как азиридинил, оксиранил, тииранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизооксазолил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил и тому подобное, и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензоизотиазолил, дигидронафто[2,3-b]тиенил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, 4H-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротиено[2,3-c]пиридинил, тетрагидробензоазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил, гексагидрофеноксазинил, тетрагидрофталазинил,

тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил, тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро-β-карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил, тетрагидротиоксантенил, октагидроизохинолил и тому подобное.

[49] В настоящем описании предпочтительные примеры «7-10-членной мостиковой гетероциклической группы» включают хинуклидинил и 7-азабицикло[2.2.1]гептанил.

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

[51] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной гетероциклической группы» включают гетероциклическую группу, необязательно имеющую заместитель(и), выбранный(ые) из вышеуказанной замещающей группы A.

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

[53] В настоящем описании примеры «ацильной группы» включают формильную группу, карбокси-группу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфиновую группу, сульфогруппу, сульфамоильную группу и фосфоновую группу, каждая из которых необязательно имеет «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{3-10} циклоалкенильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} арилалкильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и 3-14-членной неароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из атома галогена, необязательно галогенированной C_{1-6} алкокси-группы, гидрокси-группы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы и карбамоильной группы».

[54] Примеры «ацильной группы» также включают углеводород-сульфонильную группу, гетероциклилсульфонильную группу, углеводород-сульфинильную группу и гетероциклилсульфинильную группу.

[55] В настоящей заявке углеводород-сульфонильная группа означает сульфонильную группу, связанную с углеводородной группой, гетероциклилсульфонильная группа означает сульфонильную

группу, связанную с гетероциклической группой, углеводород-сульфинильная группа означает сульфинильную группу, связанную с углеводородной группой, и гетероциклилсульфинильная группа означает сульфинильную группу, связанную с гетероциклической группой.

[56] Предпочтительные примеры “ацильной группы” включают формильную группу, карбокси-группу, C_{1-6} алкилкарбонильную группу, C_{2-6} алкенилкарбонильную группу (например, кротоноил), C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (например, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил, циклогептанкарбонил), C_{3-10} циклоалкенилкарбонильную группу (например, 2-циклогексенкарбонил), C_{6-14} арилкарбонильную группу, C_{7-16} арилалкилкарбонильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу, 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу, C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил), C_{7-16} арилалкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, фенилэтилоксикарбонил), карбамоильную группу, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди-C_{2-6} алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди-C_{3-10} циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди-C_{7-16} арилалкилкарбамоильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил), тиокарбамоильную группу, моно- или ди-C_{1-6} алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{7-16} арилалкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенилэтилтиокарбамоил), 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил), сульфиновую группу, C_{1-6} алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил, этилсульфинил), сульфогруппу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, C_{6-14} арилсульфонильную группу, фосфоновую группу и моно- или ди-C_{1-6} алкилфосфоновую группу (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно, диизопропилфосфоно,

дибутилфосфоно).

[57] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной аминогруппы» включают аминогруппу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} арилалкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} арилалкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы, моно- или ди-C_{7-16} арилалкилкарбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

[58] Предпочтительные примеры необязательно замещенной аминогруппы включают аминогруппу, моно- или ди-(необязательно галогенированную C_{1-6} алкил)аминогруппу (например, метиламино, трифторметиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино, дибутиламино), моно- или ди-C_{2-6} алкениламиногруппу (например, диаллиламино), моно- или ди-C_{3-10} циклоалкиламиногруппу (например, циклопропиламино, циклогексиламино), моно- или ди-C_{6-14} ариламиногруппу (например, фениламино), моно- или ди-C_{7-16} арилалкиламиногруппу (например, бензиламино, дибензиламино), моно- или ди-(необязательно галогенированную C_{1-6} алкил)-карбониламиногруппу (например, ацетиламино, пропиониламино), моно- или ди-C_{6-14} арилкарбониламиногруппу (например, бензоиламино), моно- или ди-C_{7-16} арилалкилкарбониламиногруппу (например, бензилкарбониламино), моно- или ди-5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, никотиноиламино, изоникотиноиламино), моно- или ди-3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, пиперидинилкарбониламино), моно- или ди-C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппу (например, трет-бутоксикарбониламино), 5-14-членную ароматическую гетероциклиламиногруппу (например, пиридиламино), карбамоиламиногруппу, (моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоил)аминогруппу (например, метилкарбамоиламино), (моно- или ди-C_{7-16} арилалкилкарбамоил)аминогруппу (например, бензилкарбамоиламино), C_{1-6} алкилсульфониламиногруппу (например,

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

[59] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной карбамоильной группы» включают карбамоильную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} арилалкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} арилалкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди-C_{7-16} арилалкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы A».

[60] Предпочтительные примеры необязательно замещенной карбамоильной группы включают карбамоильную группу, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди-C_{2-6} алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди-C_{3-10} циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил, циклогексилкарбамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди-C_{7-16} арилалкилкарбамоильную группу, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбонилкарбамоильную группу (например, ацетилкарбамоил, пропионилкарбамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилкарбонилкарбамоильную группу (например, бензоилкарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил).

[61] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной тиокарбамоильной группы» включают тиокарбамоильную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} арилалкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} арилалкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы,

5–14–членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно– или ди–C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно– или ди–C_{7-16} арилалкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

[62] Предпочтительные примеры необязательно замещенной тиокарбамоильной группы включают тиокарбамоильную группу, моно– или ди–C_{1-6} алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил, диметилтиокарбамоил, диэтилтиокарбамоил, N–этил–N–метилтиокарбамоил), моно– или ди–C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно– или ди–C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно– или ди–C_{6-14} арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно– или ди–C_{7-16} арилалкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенилэтилтиокарбамоил), моно– или ди–C_{1-6} алкилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, ацетилтиокарбамоил, пропионилтиокарбамоил), моно– или ди–C_{6-14} арилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, бензоилтиокарбамоил) и 5–14–членную ароматическую гетероциклилтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил).

[63] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной сульфамоильной группы» включают сульфамоильную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} арилалкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} арилалкилкарбонильной группы, 5–14–членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3–14–членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5–14–членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно– или ди–C_{1-6} алкилкарбамоильной группы, моно– или ди–C_{7-16} арилалкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

[64] Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфамоильной группы включают сульфамоильную группу, моно– или ди–C_{1-6} алкилсульфамоильную группу (например, метилсульфамоил, этилсульфамоил, диметилсульфамоил, диэтилсульфамоил, N–этил–N–

метилсульфамоил), моно- или ди-C_{2-6} алкенилсульфамоильную группу (например, диаллилсульфамоил), моно- или ди-C_{3-10} циклоалкилсульфамоильную группу (например, циклопропилсульфамоил, циклогексилсульфамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилсульфамоильную группу (например, фенилсульфамоил), моно- или ди-C_{7-16} арилалкилсульфамоильную группу (например, бензилсульфамоил, фенилэтилсульфамоил), моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбонилсульфамоильную группу (например, ацетилсульфамоил, пропионилсульфамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилкарбонилсульфамоильную группу (например, бензоилсульфамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилсульфамоильную группу (например, пиридилсульфамоил).

[65] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной гидрокси-группы» включают гидроксильную группу, необязательно имеющую «заместитель, выбранный из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} арилалкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} арилалкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы, моно- или ди-C_{7-16} арилалкилкарбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы A».

[66] Предпочтительные примеры необязательно замещенной гидрокси-группы включают гидрокси-группу, C_{1-6} алкокси-группу, C_{2-6} алкенилокси-группу (например, аллилокси, 2-бутенилокси, 2-пентенилокси, 3-гексенилокси), C_{3-10} циклоалкилокси-группу (например, циклогексилокси), C_{6-14} арилокси-группу (например, фенокси, нафтилокси), C_{7-16} арилалкилокси-группу (например, бензилокси, фенилэтилокси), C_{1-6} алкилкарбонилокси-группу (например, ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси, пивалоилокси), C_{6-14} арилкарбонилокси-группу (например, бензоилокси), C_{7-16} арилалкилкарбонилокси-группу (например, бензилкарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонилокси-группу (например, никотиноилокси), 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонилокси-группу (например, пиперидинилкарбонилокси), C_{1-6} алкоксикарбонилокси-

группу (например, трет-бутоксикарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилокси-группу (например, пиридилокси), карбамоилокси-группу, C_{1-6} алкилкарбамоилокси-группу (например, метилкарбамоилокси), C_{7-16} арилалкилкарбамоилокси-группу (например, бензилкарбамоилокси), C_{1-6} алкилсульфонилокси-группу (например, метилсульфонилокси, этилсульфонилокси) и C_{6-14} арилсульфонилокси-группу (например, фенилсульфонилокси).

[67] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной сульфанильной группы» включают сульфанильную группу, необязательно имеющую «заместитель, выбранный из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы,C_{7-16} арилалкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы и 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранные из замещающей группы A", и галогенированную сульфанильную группу.

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

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

[70] Предпочтительные примеры необязательно замещенной силильной группы включают три-C_{1-6} алкилсилильную группу (например, триметилсилил, трет-бутил(диметил)силил).

[71] В отношении соединения 1 определение каждого из символов в формуле (I): P^1-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-

A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P^2 (SEQ ID NO: 165) подробно описано ниже.

P^1 представляет собой группу, представленную формулой:

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

[72] P^1 предпочтительно представляет собой ацетильную группу, метильную группу или атом водорода.

[73] P^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$.

[74] A2 представляет собой Aib или D-Ala.

[75] A6 представляет собой Iva, Phe или Val.

[76] A7 представляет собой Ile, Lys или Val.

[77] A8 представляет собой Ser.

[78] A9 представляет собой Asp, Leu или Phe.

[79] A10 представляет собой Tyr.

[80] A11 представляет собой Aib или Ser.

[81] A12 представляет собой Ile.

[82] A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva.

[83] A14 представляет собой Leu.

[84] A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr.

[85] A16 представляет собой Arg или Lys.

[86] A17 представляет собой Aib, Gln или Ile.

[87] A18 представляет собой Ala или His.

[88] A19 представляет собой Gln или Ser.

[89] A20 представляет собой Aib, Ala или Gln.

[90] A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser.

[91] A22 представляет собой Phe или αMePhe.

[92] A23 представляет собой Ile или Val.

[93] A24 представляет собой Arg, Asn, Asp, Lys или Lys(Ac).

[94] A25 представляет собой Trp.

[95] A26 представляет собой Aib, Iva или Leu.

[96] A27 представляет собой Leu.

[97] A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac).

[98] A29 представляет собой Gln или Gly.

[99] A30 представляет собой Arg, Gly или делецию.

[100] A31 представляет собой Pro или делецию.

[101] A32 представляет собой Ser или делецию.

[102] A33 представляет собой Ser или делецию.

[103] A34 представляет собой Gly или делецию.

[104] A35 представляет собой Ala или делецию.

[105] A36 представляет собой Pro или делецию.

[106] A37 представляет собой Pro или делецию.

[107] A38 представляет собой Pro или делецию.

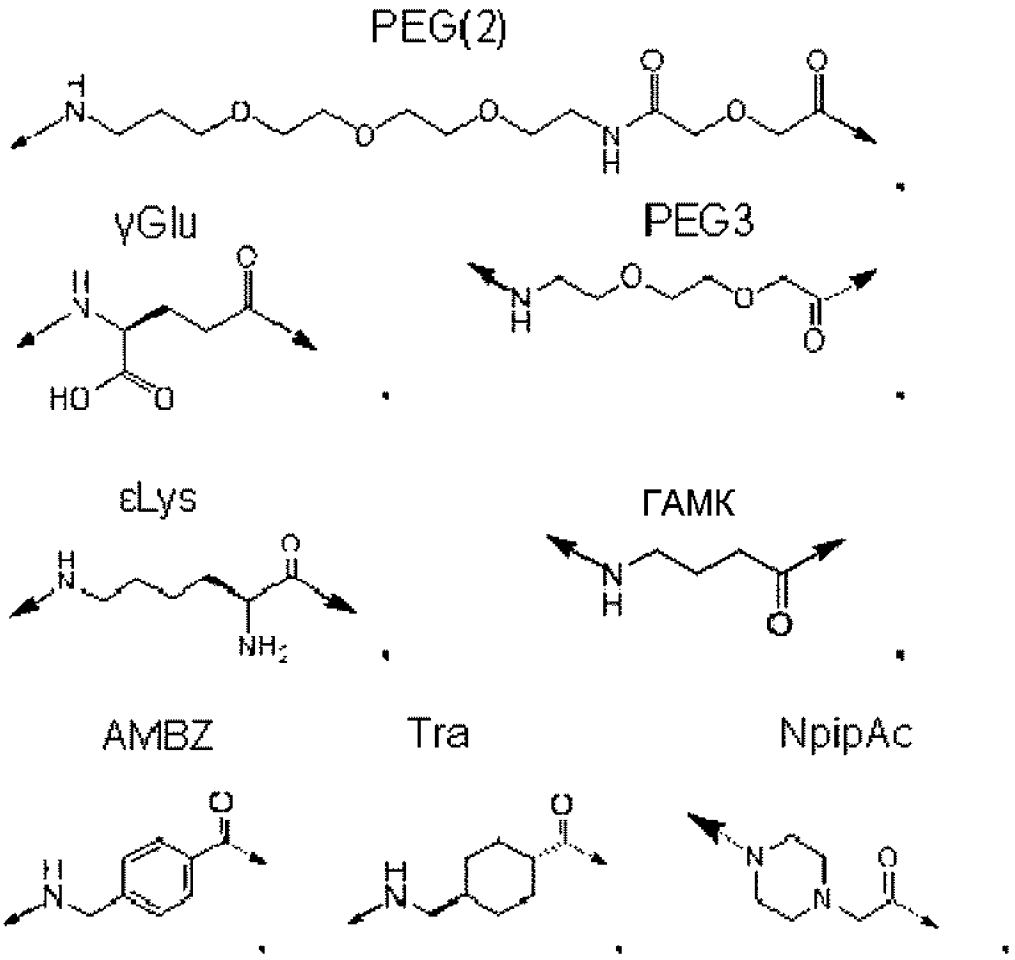
[108] A39 представляет собой Lys, Ser или делецию.

[109] A40 представляет собой Arg, Lys или делецию.

[110] При условии, что в случае, когда все из A31 – A40 представляют собой делеции, A2 представляет собой Aib.

[111] Любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R). R представляет собой группу-заместитель.

[112] Предпочтительно R представляет собой X-L-, где L представляет собой двухвалентный линкер, содержащий PEG и/или аминокислоту или состоящий из PEG и/или аминокислоты, и X представляет собой группу-заместитель. В качестве двухвалентного линкера может быть использован известный PEG-линкер, аминокислотный линкер или их комбинации, при условии, что он(и) способен(ы) связывать Lys с замещающей группой. В качестве альтернативы, предпочтительно R представляет собой X-L-, где L представляет собой связь или двухвалентную группу-заместитель, и X представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или ее соль. Может быть использована известная двухвалентная замещающая группа, включая, не ограничиваясь перечисленным, алкиленовую группу, карбонильную группу, оксикарбонильную группу, иминогруппу, алкилиминогруппу, сульфонильную группу, окси-группу, сульфидную группу, сложноэфирную связь, амидную связь, карбонатную связь или их комбинации. Более предпочтительно R представляет собой X-L-, где L представляет собой один или комбинацию более чем одного из



глицинового линкера, содержащего от одного-двух до девяти связанных глицина(ов), или одинарной связи, и X представляет собой C_6-C_{20} одноосновную или двухосновную кислоту, или ацетильную группу.

В частности, R представляет собой X-L-, где X-L- предпочтительно представляет собой Trda-GGGG-(Trda:C13 двухосновная кислота), Trda-GGGGG-, Trda-GGGGGG-, Teda-GGGG-(Teda:C14 двухосновная кислота), Teda-GGGGG-, Teda-GGGGGG-, Peda-GGGG-(Peda:C15 двухосновная кислота), Peda-GGGGG-, Peda-GGGGGG-, Heda-GGGG-(Heda:C16 двухосновная кислота), Heda-GGGGG-, Heda-GGGGGG-, Hepda-GGGG-(Hepda:C17 двухосновная кислота), Hepda-GGGGG-, Hepda-GGGGGG-, Oda-GGGG-(Oda:C18 двухосновная кислота), Oda-GGGGG-, Oda-GGGGGG-, Eda-GGGG-(Eda:C20 двухосновная кислота), Eda-GGGGG-, Eda-GGGGGG-, Eda-GGGGGGGGG-.

В качестве альтернативы, особенно предпочтительно R представляет собой X-L-, где L представляет собой глициновый линкер, содержащий пять или шесть связанных глицинов, и X представляет собой C_{16}-C_{20} линейную насыщенную двухосновную карбоновую кислоту.

[113] Кроме того, когда любая одна или две аминокислоты, выбранные из A8–A30, необязательно представляют собой Lys(R), предпочтительно одна аминокислота, выбранная из A12, A14 и A17, представляет собой Lys(R), и более предпочтительно одна аминокислота, выбранная из A14 и A17, представляет собой Lys(R).

[114] Предпочтительные примеры соединения (I) включают пептид, представленный следующей формулой (II), или его соль.

формула (II):

P^1–Tyr–A2–Glu–Gly–Thr–A6–A7–A8–A9–A10–A11–A12–A13–A14–A15–A16–A17–A18–A19–A20–A21–A22–A23–A24–A25–A26–A27–A28–A29–A30–Pro–Ser–Ser–Gly–Ala–Pro–Pro–Pro–A39–A40–P^2 (SEQ ID NO: 166)

[115] В формуле (II) P^1 соответствует данному выше определению.

[116] P^2 соответствует данному выше определению.

[117] A2 представляет собой Aib или D-Ala.

[118] A6 представляет собой Iva, Phe или Val.

[119] A7 представляет собой Ile, Lys или Val.

[120] A8 представляет собой Ser.

[121] A9 представляет собой Asp, Leu или Phe.

[122] A10 представляет собой Tyr.

[123] A11 представляет собой Aib или Ser.

[124] A12 представляет собой Ile.

[125] A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva.

[126] A14 представляет собой Leu.

[127] A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr.

[128] A16 представляет собой Arg или Lys.

[129] A17 представляет собой Aib, Gln или Ile.

[130] A18 представляет собой Ala или His.

[131] A19 представляет собой Gln или Ser.

[132] A20 представляет собой Aib, Ala или Gln.

[133] A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser.

[134] A22 представляет собой Phe или αMePhe.

[135] A23 представляет собой Ile или Val.

[136] A24 представляет собой Arg, Asn, Asp, Lys или Lys(Ac).

[137] A25 представляет собой Trp.

[138] A26 представляет собой Aib, Iva или Leu.

[139] A27 представляет собой Leu.

[140] A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac).

[141] A29 представляет собой Gln или Gly.

[142] A30 представляет собой Arg или Gly.

[143] A39 представляет собой Lys или Ser.

[144] A40 представляет собой Arg, Lys или делецию.

[145] Любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R соответствует данному выше определению.

[146] Другие предпочтительные примеры соединения (I) включают пептид, представленный следующей формулой (III), или его соль.

формула (III):

P^1-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Val-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-A39-A40-P^2 (SEQ ID NO: 167)

[147] В формуле (III) P^1 соответствует данному выше определению.

[148] P^2 соответствует данному выше определению.

[149] A2 представляет собой Aib или D-Ala.

[150] A7 представляет собой Ile, Lys или Val.

[151] A8 представляет собой Ser.

[152] A9 представляет собой Asp, Leu или Phe.

[153] A10 представляет собой Tyr.

[154] A11 представляет собой Ser.

[155] A12 представляет собой Ile.

[156] A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu или Tyr.

[157] A14 представляет собой Leu.

[158] A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr.

[159] A16 представляет собой Lys.

[160] A17 представляет собой Gln или Ile.

[161] A18 представляет собой Ala или His.

[162] A19 представляет собой Gln или Ser.

[163] A20 представляет собой Aib или Gln.

[164] A21 представляет собой Glu или Leu.

[165] A22 представляет собой Phe.

[166] A23 представляет собой Ile или Val.

[167] A24 представляет собой Lys или Lys(Ac).

[168] A25 представляет собой Trp.

[169] A26 представляет собой Aib или Leu.

[170] A27 представляет собой Leu.

[171] A28 представляет собой Lys или Lys(Ac).

[172] A29 представляет собой Gly.

[173] A30 представляет собой Gly.

[174] A39 представляет собой Lys или Ser.

[175] A40 представляет собой Arg или делецию.

[176] Любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R соответствует данному выше определению.

[177] Кроме того, другие предпочтительные примеры соединения (I) включают пептид, представленный следующей формулой (IV), или его соль.

формула (IV):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-A40-P^2 (SEQ ID NO: 168)

[178] В формуле (IV) P^1 соответствует данному выше определению.

[179] P^2 соответствует данному выше определению.

[180] A6 представляет собой Iva, Phe или Val.

[181] A7 представляет собой Ile или Val.

[182] A8 представляет собой Ser.

[183] A9 представляет собой Asp или Leu.

[184] A10 представляет собой Tyr.

[185] A11 представляет собой Aib или Ser.

[186] A12 представляет собой Ile.

[187] A13 представляет собой Aib, Ala или D-Iva.

[188] A14 представляет собой Leu.

[189] A15 представляет собой Asp.

[190] A16 представляет собой Arg.

[191] A17 представляет собой Aib, Gln или Ile.

[192] A18 представляет собой Ala или His.

[193] A19 представляет собой Gln.

[194] A20 представляет собой Aib, Ala или Gln.

[195] A21 представляет собой Glu, Asn, Asp или Ser.

[196] A22 представляет собой Phe или αMePhe.

[197] A23 представляет собой Val.

[198] A24 представляет собой Arg, Asp или Asn.

[199] A25 представляет собой Trp.

[200] A26 представляет собой Leu или Iva.

[201] A27 представляет собой Leu.

[202] A28 представляет собой Ala или Arg.

[203] A29 представляет собой Gln или Gly.

[204] A30 представляет собой Arg или Gly.

[205] A40 представляет собой Arg или делецию.

[206] Любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R соответствует данному выше определению.

[207] Кроме того, другие предпочтительные примеры соединения (I) включают пептид, представленный следующей формулой (V), или его соль.

формула (V):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P^2 (SEQ ID NO: 169)

[208] В формуле (V) P^1 соответствует данному выше определению.

[209] P^2 соответствует данному выше определению.

[210] A6 представляет собой Iva, Phe или Val.

[211] A7 представляет собой Ile, Lys или Val.

[212] A8 представляет собой Ser.

[213] A9 представляет собой Asp, Leu или Phe.

[214] A10 представляет собой Tyr.

[215] A11 представляет собой Aib или Ser.

[216] A12 представляет собой Ile.

[217] A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva.

[218] A14 представляет собой Leu.

[219] A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr.

[220] A16 представляет собой Arg или Lys.

[221] A17 представляет собой Aib, Gln или Ile.

[222] A18 представляет собой Ala или His.

[223] A19 представляет собой Gln или Ser.

[224] A20 представляет собой Aib, Ala или Gln.

[225] A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser.

[226] A22 представляет собой Phe или αMePhe.

[227] A23 представляет собой Ile или Val.

[228] A24 представляет собой Arg, Asn, Asp, Lys или Lys(Ac).

[229] A25 представляет собой Trp.

[230] A26 представляет собой Aib, Iva или Leu.

[231] A27 представляет собой Leu.

[232] A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac).

[233] A29 представляет собой Gln или Gly.

[234] A30 представляет собой Arg, Gly или делецию.

[235] Все из A31 – A40 представляют собой делецию.

[236] Любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R соответствует данному выше определению.

[237] Конкретные предпочтительные примеры соединения (I) включают пептид, представленный следующей формулой (VI), или его соль.

формула (VI):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-A40-P^2 (SEQ ID NO: 170)

[238] В формуле (VI) P^1 соответствует данному выше определению.

[239] P^2 соответствует данному выше определению.

[240] A6 представляет собой Iva, Phe или Val.

[241] A7 представляет собой Ile или Val.

[242] A8 представляет собой Ser.

[243] A9 представляет собой Asp или Leu.

[244] A10 представляет собой Tyr.

[245] A11 представляет собой Ser.

[246] A12 представляет собой Ile.

[247] A13 представляет собой Aib или Ala.

[248] A14 представляет собой Leu.

[249] A15 представляет собой Asp.

[250] A16 представляет собой Arg или Lys.

[251] A17 представляет собой Aib, Gln или Ile.

[252] A18 представляет собой Ala или His.

[253] A19 представляет собой Gln.

[254] A20 представляет собой Aib или Gln.

[255] A21 представляет собой Asn, Glu или Asp.

[256] A22 представляет собой Phe.

[257] A23 представляет собой Val.

[258] A24 представляет собой Arg, Asn или Lys.

[259] A25 представляет собой Trp.

[260] A26 представляет собой Iva или Leu.

[261] A27 представляет собой Leu.

[262] A28 представляет собой Ala, Arg или Lys.

[263] A29 представляет собой Gln или Gly.

[264] A30 представляет собой Arg или Gly.

[265] A40 представляет собой Arg, Lys или делецию.

[266] Любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R соответствует данному выше определению.

[267] Кроме того, другие предпочтительные примеры соединения (I) включают пептид, представленный вышеприведенной формулой (I),

где P^1 соответствует данному выше определению.

[268] P^2 соответствует данному выше определению,

[269] A2 представляет собой Aib или D-Ala,

[270] A6 представляет собой Iva, Phe или Val,

[271] A7 представляет собой Ile, Lys или Val,

[272] A8 представляет собой Ser,

[273] A9 представляет собой Asp, Leu или Phe,

[274] A10 представляет собой Tyr,

[275] A11 представляет собой Aib или Ser,

[276] A12 представляет собой Ile,

[277] A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva,

[278] A14 представляет собой Leu,

[279] A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr,

[280] A16 представляет собой Arg или Lys,

[281] A17 представляет собой Aib, Gln или Ile,

[282] A18 представляет собой Ala или His,

[283] A19 представляет собой Gln или Ser,

[284] A20 представляет собой Aib, Ala или Gln,

[285] A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser,

[286] A22 представляет собой Phe или αMePhe,

[287] A23 представляет собой Ile или Val,

[288] A24 представляет собой Arg, Asn, Asp, Lys или Lys(Ac),

[289] A25 представляет собой Trp,

[290] A26 представляет собой Aib, Iva или Leu,

[291] A27 представляет собой Leu,

[292] A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac),

[293] A29 представляет собой Gln или Gly,

[294] A30 представляет собой Arg, Gly или делецию,

[295] A31 представляет собой Pro или делецию,

[296] A32 представляет собой Ser или делецию,

[297] A33 представляет собой Ser или делецию,

[298] A34 представляет собой Gly или делецию,

[299] A35 представляет собой Ala или делецию,

[300] A36 представляет собой Pro или делецию,

[301] A37 представляет собой Pro или делецию,

[302] A38 представляет собой Pro или делецию,

[303] A39 представляет собой Lys, Ser или делецию, и

[304] A40 представляет собой Arg, Lys или делецию,

или его соль.

[305] При условии, что когда все из A31 – A40 представляют собой делеции, A2 представляет собой Aib.

[306] Кроме того, другие предпочтительные примеры соединения (I) включают пептид, представленный вышеприведенной формулой (I),

где P^1 соответствует данному выше определению.

[307] P^2 соответствует данному выше определению,

[308] A2 представляет собой Aib или D-Ala,

[309] A6 представляет собой Iva, Phe или Val,

[310] A7 представляет собой Ile, Lys или Val,

[311] A8 представляет собой Ser,

[312] A9 представляет собой Asp, Leu или Phe,

[313] A10 представляет собой Tyr,

[314] A11 представляет собой Aib или Ser,

[315] A12 представляет собой Ile,

[316] A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva,

[317] A14 представляет собой Leu,

[318] A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr,

[319] A16 представляет собой Arg или Lys,

[320] A17 представляет собой Aib, Gln или Ile,

[321] A18 представляет собой Ala или His,

[322] A19 представляет собой Gln или Ser,

[323] A20 представляет собой Aib, Ala или Gln,

[324] A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser,

[325] A22 представляет собой Phe или αMePhe,

[326] A23 представляет собой Ile или Val,

[327] A24 представляет собой Arg, Asn, Lys или Lys(Ac),

[328] A25 представляет собой Trp,

[329] A26 представляет собой Aib, Iva или Leu,

[330] A27 представляет собой Leu,

[331] A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac),

[332] A29 представляет собой Gln или Gly,

[333] A30 представляет собой Arg, Gly или делецию,

[334] A31 представляет собой Pro или делецию,

[335] A32 представляет собой Ser или делецию,

[336] A33 представляет собой Ser или делецию,

[337] A34 представляет собой Gly или делецию,

[338] A35 представляет собой Ala или делецию,

[339] A36 представляет собой Pro или делецию,

[340] A37 представляет собой Pro или делецию,

[341] A38 представляет собой Pro или делецию,

[342] A39 представляет собой Lys, Ser или делецию, и

[343] A40 представляет собой Arg, Lys или делецию,

или его соль.

[344] При условии, что когда все из A31 – A40 представляют собой делеции, A2 представляет собой Aib.

[345] Любые одна или две аминокислоты, выбранные из A12, A14 и A17, необязательно представляют собой Lys(R), и R соответствует данному выше определению.

[346] Дополнительные другие более предпочтительные примеры соединения (I) включают пептид, представленный следующей формулой (VII), или его соль.

формула (VII):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-A6-A7-Ser-A9-Tyr-Ser-Ile-A13-Leu-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-A28-A29-A30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-A40-P^2 (SEQ ID NO: 567)

[347] В формуле (VII) P^1 соответствует данному выше определению.

[348] P^2 соответствует данному выше определению.

[349] A6 представляет собой Iva, Phe или Val.

[350] A7 представляет собой Ile или Val.

[351] A9 представляет собой Asp или Leu.

[352] A13 представляет собой Aib или Ala.

[353] A16 представляет собой Arg или Lys.

[354] A17 представляет собой Aib, Gln или Ile.

[355] A18 представляет собой Ala или His.

[356] A20 представляет собой Aib или Gln.

[357] A21 представляет собой Asn, Glu или Asp.

[358] A24 представляет собой Arg, Asn или Lys.

[359] A26 представляет собой Iva или Leu.

[360] A28 представляет собой Ala, Arg или Lys.

[361] A29 представляет собой Gln или Gly.

[362] A30 представляет собой Arg или Gly.

[363] A40 представляет собой Arg, Lys или делецию.

[364] Дополнительные другие более предпочтительные примеры соединения (I) включают пептид, представленный следующей формулой (VIII), или его соль.

формула (VIII):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(R)-Asp-Arg-Aib-A18-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-A40-P^2 (SEQ ID NO: 568);

[365] В формуле (VIII) P^1 соответствует данному выше определению.

[366] P^2 соответствует данному выше определению.

[367] A18 представляет собой Ala или His.

[368] A40 представляет собой Arg или делецию.

[369] R представляет собой X-L-.

[370] -L- представляет собой -GGGGG- или -GGGGGG-.

[371] X представляет собой Heda, Hepda, Oda или Eda.

[372] Дополнительные другие более предпочтительные примеры соединения (I) включают пептид, представленный следующей формулой (IX), или его соль.

формула (IX):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(R)-A18-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-A40-P^2 (SEQ ID NO: 569);

[373] В формуле (IX) P^1 соответствует данному выше определению.

[374] P^2 соответствует данному выше определению.

[375] A18 представляет собой Ala или His.

[376] A40 представляет собой Arg или делецию.

[377] R представляет собой X-L-.

[378] -L- представляет собой -GGGGG- или -GGGGGG-.

[379] X представляет собой Heda, Hepda, Oda или Eda.

[380] Конкретные предпочтительные примеры соединения (I) включают пептид, представленный следующей формулой:

H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Val-Ser-Leu-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-

Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH_2 (SEQ ID NO: 12);

H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Val-Ser-Leu-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Arg-Trp-Leu-Leu-Arg-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 36);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Ile-Ala-Gln-Gln-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 65);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 110);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 119);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 123);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Heda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 458);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Heda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 470);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Hepda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 478);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Hepda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 479);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Oda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 454);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Oda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 452);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 354);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 355);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Heda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 520);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Heda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 522);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Hepda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 521);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Hepda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 523);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Oda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 495);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Oda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 497);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 488);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 534);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Heda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 536);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Heda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 537);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Hepda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 538);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Hepda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 519);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Oda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 539);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Oda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 492);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 486);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 533);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Heda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 540);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Heda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 541);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Hepda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 542);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Hepda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 527);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Oda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 543);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Oda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 495);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 544);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGGG-)-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 535);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Heda-GGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 545);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Heda-GGGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 507);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Hepda-GGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 546);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Hepda-GGGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 508);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Oda-GGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 362);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Oda-GGGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 509);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Eda-GGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 547);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Eda-GGGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 548);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Heda-GGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 549);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Heda-GGGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 516);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Hepda-GGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 515);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Hepda-GGGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 517);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Oda-GGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 504);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Oda-GGGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 505);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Eda-GGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 506);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Eda-GGGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 550);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Heda-GGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 551);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Heda-GGGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 552);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Hepda-GGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 553);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Hepda-GGGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 554);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Oda-GGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 555);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Oda-GGGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 556);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Eda-GGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 557);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Eda-GGGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 558);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Heda-GGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 559);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Heda-GGGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 560);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Hepda-GGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 561);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Hepda-GGGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 562);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Oda-GGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 563);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Oda-GGGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 499);

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Eda-GGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 564);

или

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Eda-GGGGGG-)-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 565);

или его соль.

[381] Кроме того, другие конкретные предпочтительные примеры соединения (I) включают пептид, представленный следующей формулой (X), или его соль.

формула (X):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-A14-Asp-Arg-A17-A18-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-

Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-A40-P^2 (SEQ ID NO: 566)

[382] В формуле (X) P^1 соответствует данному выше определению.

[383] P^2 соответствует данному выше определению.

[384] A14 представляет собой Leu.

[385] A17 представляет собой Aib.

[386] A18 представляет собой Ala или His.

[387] A40 представляет собой Arg или делецию.

[388] Любые из аминокислот, выбранных из A14 и A17, представляют собой Lys(R).

[389] R представляет собой X-L-.

[390] L представляет собой глициновый линкер, содержащий пять или шесть связанных глицинов.

[391] X представляет собой C_{16}-C_{20} линейную насыщенную двухосновную карбоновую кислоту.

[392] Кроме того, примеры соединения (I) включают пептиды, представленные SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

[393] Соединение (I) может быть получено в соответствии с по существу известным способом пептидного синтеза. Способ пептидного синтеза может представлять собой любой из, например, процесса твердофазного синтеза и процесса жидкофазного синтеза. То есть, целевой пептид может быть получен путем повторяющейся конденсации частичного пептида или аминокислоты, способных образовать соединение (I), и оставшейся части (которая может состоять из двух или более аминокислот), в соответствии с желаемой последовательностью. Когда продукт, имеющий желаемую последовательность, имеет защитную группу, целевой пептид может быть получен путем удаления защитной группы. Примеры известного способа конденсации и удаления защитной группы включают способы, описанные в следующих источниках (1)-(5).

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

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

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

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

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

[394] После реакции соединение (I) может быть очищено и выделено с использованием обычных способов очистки, таких как экстракция растворителем, дистилляция, колоночная хроматография, жидкостная хроматография, перекристаллизация и т. д., в комбинации. Когда пептид, полученный вышеуказанным способом, находится в свободной форме, он может быть превращен в подходящую соль известным способом; и наоборот, когда пептид получают в форме соли, соль может быть превращена в свободную форму или другую соль известным способом.

[395] Исходное соединение также может представлять собой соль. Примеры такой соли включают примеры солей соединения (I), упомянутые ниже.

[396] Для конденсации защищенной аминокислоты или пептида могут быть использованы различные активирующие реагенты, подходящие для пептидного синтеза, особенно предпочтительными являются соли трифосфония, соли тетраметилурония, карбодиимиды и тому подобное. Примеры соли трифосфония включают бензотриазол-1-илокситрис(пирролизино)фосфония гексафторфосфат (PyBOP), бромотрис(пирролизино)фосфония гексафторфосфат (PyBroP), 7-азабензотриазол-1-илокситрис(пирролизино)фосфония гексафторфосфат (PyAOP), примеры соли тетраметилурония включают 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TBTU), 2-(5-норборнан-2,3-дикарбоксиимид)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TNTU), O-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TSTU), и примеры карбодиимида включают N, N'-дициклогексилкарбодиимид (ДКК), N, N'-диизопропилкарбодиимид (DIPCDI), N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (EDCI·HCl), и тому подобное. Для конденсации с их применением предпочтительно добавление ингибитора рацемизации [например, имида N-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты (HONB), 1-гидроксибензотриазола (HOBt), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAt), 3,4-дигидро-3-гидрокси-4-оксо-1,2,3-бензотриазина (HOOBt), этил-2-циано-2-(гидроксиимино)ацетата (Oxyma) и т. д.].

Растворитель, используемый для конденсации, может быть соответствующим образом выбран из растворителей, заведомо пригодных для реакции пептидной конденсации. Например, могут быть использованы амиды кислот, такие как безводный или водосодержащий N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метилпирролидон и тому подобное, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид, хлороформ и тому подобное, спирты, такие как трифторэтанол, фенол и тому подобное, сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное, третичные амины, такие как пиридин и тому подобное, простые эфиры, такие как диоксан, тетрагидрофуран и тому подобное, нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и тому подобное, сложные эфиры, такие как метилацетат, этилацетат и тому подобное, подходящая смесь этих веществ и тому подобное. Температуру реакции надлежащим образом выбирают из диапазона, заведомо пригодного для реакций связывания пептидов, и обычно выбирают из диапазона приблизительно от −20 °C до 90 °C. Активированное производное аминокислоты обычно используют в 1,5-6-кратном избытке. В твердофазном синтезе, если в тесте с использованием нингидриновой реакции было обнаружено, что конденсация является недостаточной, достаточная конденсация может быть проведена путем повторения реакции конденсации без удаления защитных групп. Если конденсация все еще недостаточна даже после повторения реакции, непрореагировавшие аминокислоты могут быть ацилированы уксусным ангидридом, ацетилимидазолом или тому подобным, чтобы избежать влияния на последующие реакции.

[397] Примеры защитных групп для аминогрупп исходной аминокислоты включают бензилоксикарбонил (Z), трет-бутоксикарбонил (Boc), трет-пентилоксикарбонил, изоборнилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-хлорбензилоксикарбонил (Cl-Z), 2-бромбензилоксикарбонил (Br-Z), адамантилоксикарбонил, трифторацетил, фталоил, формил, 2-нитрофенилсульфенил, дифенилфосфинотиоил, 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), тритил и тому подобное.

[398] Примеры защитной группы для карбоксильной группы исходной аминокислоты включают арил, 2-адамантил, 4-нитробензил, 4-метоксибензил, 4-хлорбензил, фенилацил и бензилоксикарбонилгидразид, трет-бутоксикарбонилгидразид, тритилгидразид и тому подобное, помимо вышеупомянутой C_{1-6} алкильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{7-14} арилалкильной

группы.

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

[400] Примеры защитной группы для фенольной гидроксильной группы тирозина включают Bzl, 2,6-дихлорбензил, 2-нитробензил, Br-Z, трет-бутил и тому подобное.

[401] Примеры защитной группы для имидазола гистидина включают п-толуолсульфонил (Tos), 4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонил (Mtr), динитрофенил (DNP), бензилоксиметил (Bom), трет-бутоксиметил (Bum), Boc, Trt, Fmoc и тому подобное.

[402] Примеры защитной группы для гуанидиновой группы аргинина включают Tos, Z, 4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонил (Mtr), п-метоксибензолсульфонил (MBS), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонил (Pmc), мезитилен-2-сульфонил (Mts), 2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил (Pbf), Boc, Z, NO_2 и тому подобное.

[403] Примеры защитной группы для аминогруппы боковой цепи лизина включают Z, Cl-Z, трифторацетил, Boc, Fmoc, Trt, Mtr, 4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексилиденил (Dde) и тому подобное.

[404] Примеры защитной группы для индолила триптофана включают формил (For), Z, Boc, Mts, Mtr и тому подобное.

[405] Примеры защитной группы для аспарагина и глутамина включают Trt, ксантил (Xan), 4,4'-диметоксибензгидрил (Mbh), 2,4,6-триметоксибензил (Tmob) и тому подобное.

[406] Примеры активированных карбоксильных групп в исходном веществе включают соответствующий ангидрид кислоты, азид, активные сложные эфиры [сложный эфир со спиртом (например, пентахлорфенолом, 2,4,5-трихлорфенолом, 2,4-динитрофенолом, цианометиловым спиртом, паранитрофенолом, HONB, N-гидроксисукцимидом, 1-гидроксибензотриазолом (HOBt), 1-гидрокси-7-азабензотриазолом (HOAt))] и тому подобное. Примеры активированной аминогруппы в исходном веществе включают

соответствующий амид фосфорной кислоты.

[407] Примеры способа снятия (удаления) защитной группы включают каталитическое восстановление в потоке водорода в присутствии катализатора, такого как палладиевая чернь или палладий на угле; обработку кислотой с использованием безводного фтористого водорода, метансульфоновой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты (ТФУК), триметилсилил бромида (TMSBr), триметилсилилтрифторметансульфоната, тетрафторборной кислоты, трис(трифтор)борной кислоты, трибромида бора, или их смешанного раствора; обработку основанием с использованием диизопропилэтиламина, триэтиламина, пиперидина, пиперазина или тому подобного; и восстановление натрием в жидком аммиаке, и тому подобное. Реакцию удаления путем вышеописанной обработки кислотой обычно проводят при температуре от −20 °C до 40 °C; обработка кислотой может быть эффективно проведена путем добавления поглотителя катионов, такого как анизол, фенол, тиоанизол, мета-крезол и пара-крезол; диметилсульфид, 1,4-бутандитиол, 1,2-этандитиол, триизопропилсилан и тому подобного. Кроме того, 2,4-динитрофенильную группу, используемую в качестве защитной группы для имидазола гистидина, удаляют обработкой тиофенолом; формильную группу, используемую в качестве защитной группы для индола триптофана, удаляют снятием защиты путем обработки кислотой в присутствии 1,2-этандитиола, 1,4-бутандитиола или тому подобного, а также обработкой щелочью с помощью разбавленного гидроксида натрия, разбавленного раствора аммиака или тому подобного.

Защита функциональной группы, которая не должна участвовать в реакции исходного вещества и защитной группы, удаление защитной группы, активация функциональной группы, участвующей в реакции, и тому подобное, могут быть соответствующим образом выбраны из известных защитных групп и известных средств.

[408] В способе получения амида пептида он образуется в ходе твердофазного синтеза с использованием смолы для синтеза амида, или α-карбоксильную группу карбоксиконцевой аминокислоты амидируют, и пептидная цепь удлиняется до желаемой длины цепи в направлении аминоконца, после чего получают пептид, в котором удалена только защитная группа для N-концевой α-аминогруппы пептидной цепи, и пептид, в котором удалена только защитная группа для C-концевой карбоксильной группы, и оба пептида

конденсируют в смешанном растворителе, описанном выше. Приведенная выше подробная информация также применима к реакции конденсации. После очистки защищенного пептида, полученного путем конденсации, все защитные группы могут быть удалены описанным выше способом с получением желаемого неочищенного полипептида. Путем очистки этого неочищенного пептида с использованием различных общеизвестных способов очистки и лиофилизации основной фракции может быть получен желаемый амид пептида.

[409] Когда соединение (I) присутствует в виде конфигурационного изомера, такого как энантиомер, диастереомер и т. д., конформера или тому подобного, указанные формы также охватываются соединением (I), и каждая них при необходимости может быть выделена с помощью по существу известных средств или с помощью вышеупомянутых способов разделения и очистки. Кроме того, когда соединение (I) находится в форме рацемата, его можно разделить на S- и R-формы с помощью общепринятого разделения оптических изомеров.

Когда соединение (I) включает стереоизомеры, оно также охватывает как отдельные изомеры, так и смеси всех изомеров.

[410] Соединение (I) может быть химически модифицировано в соответствии с по существу известным способом и с использованием заместителя и полиэтиленгликоля. Например, химически модифицированное соединение (I) может быть получено путем введения заместителя и/или связывания полиэтиленгликоля путем конъюгации с остатком Cys, остатком Asp, остатком Glu, остатком Lys и тому подобными соединения (I). Кроме того, между соединением (I) и заместителем и полиэтиленгликолем может присутствовать линкерная структура.

[411] Модификация соединения (I) заместителем и/или полиэтиленгликолем (PEG) обеспечивает, например, эффекты усиления биологической активности, продления периода полувыведения, снижения иммуногенности, повышения растворимости и усиления устойчивости к метаболизму терапевтически и диагностически важного пептида.

[412] Молекулярная масса полиэтиленгликоля (PEG) конкретно не ограничена и обычно составляет от приблизительно 1 тыс. до приблизительно 1000 тыс. дальтон, предпочтительно от приблизительно 10 тыс. до приблизительно 100 тыс. дальтон, более предпочтительно от приблизительно 20 тыс. до приблизительно 60

тыс. дальтон.

[413] Модификация соединения (I) заместителем может быть осуществлена путем введения заместителя на основании известной реакции окисления и реакции восстановления.

[414] Для модификации соединения (I) с помощью PEG может быть использован способ, хорошо известный в данной области техники, и, например, могут быть использованы способы, описанные ниже.

(1) Пегилирующий реагент, имеющий активную сложноэфирную группу (например, SUNBRIGHT MEGC-30TS (торговое наименование), NOF Corp.), связывают с аминогруппой соединения (I).

(2) Пегилирующий реагент, имеющий альдегидную группу (например, SUNBRIGHT ME-300AL (торговое наименование), NOF Corp.), связывают с аминогруппой соединения (I).

(3) Двухвалентный сшивающий агент (например, GMBS (Dojindo Laboratories), EMCS (Dojindo Laboratories), KMUS (Dojindo Laboratories), SMCC (Pierce)) связывают с соединением (I), с которым затем связывают пэгилирующий реагент, имеющий тиольную группу (например, SUNBRIGHT ME-300-SH (торговое наименование), NOF Corp.).

(4) Тиольную группу вводят в соединение (I) с помощью агента, вводящего SH-группы (например, остатка D-цистеина, остатка L-цистеина, реагента Траута), и эта тиольная группа взаимодействует с пэгилирующим реагентом, содержащим малеимидную группу (например, SUNBRIGHT ME-300MA (торговое наименование), NOF Corp.).

(5) Тиольную группу вводят в соединение (I) с помощью агента, вводящего SH-группы (например, остатка D-цистеина, остатка L-цистеина, реагента Траута), и эта тиольная группа взаимодействует с пэгилирующим реагентом, содержащим иодацетамидную группу (например, SUNBRIGHT ME-300IA (торговое наименование), NOF Corp.).

(6) ω-аминокарбоновую кислоту, α-аминокислоту или тому подобное вводят в качестве линкера на N-концевую аминогруппу соединения (I), и аминогруппу, полученную из этого линкера, подвергают взаимодействию с пэгилирующим реагентом, содержащим активную сложноэфирную группу (например, SUNBRIGHT MEGC-30TS (торговое наименование), NOF Corp.).

(7) ω-аминокарбоновую кислоту, α-аминокислоту или тому подобное вводят в качестве линкера на N-концевую аминогруппу

соединения (I), и аминогруппу, полученную из этого линкера, подвергают взаимодействию с пэгилирующим реагентом, содержащим альдегидную группу (например, SUNBRIGHT ME-300AL (торговое наименование), NOF Corp.).

[415] Кроме того, соединение (I) может являться сольватом (например, гидратом) или не являться сольватом (например, не являться гидратом).

[416] Соединение (I) может быть мечено изотопом (например, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I) или тому подобным.

[417] Кроме того, соединение (I) может представлять собой форму превращения дейтерия, где ^{1}H превращается в $^{2}H(D)$.

[418] Соединение (I), меченное или замещенное изотопом, может применяться, например, в качестве индикатора (ПЭТ-индикатора) для использования в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), и подходят для применения в областях медицинской диагностики и тому подобного.

[419] У пептидов, упомянутых в настоящей заявке, левый конец представляет собой N-конец (аминоконец), а правый конец представляет собой С-конец (карбоксиконец), в соответствии с общепринятой маркировкой пептида. С-конец пептида может представлять собой любой из амида ($-CONH_2$), карбоксильной группы (-COOH), карбоксилата ($-COO^-$), алкиламида ($-CONHR^a$) и сложного эфира ($-COOR^a$). В частности, предпочтительным является амид ($-CONH_2$).

[420] Соединение (I) может находиться в форме соли. Примеры такой соли включают соли металлов, соли аммония, соли с органическим основанием, соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой, соли с основной или кислой аминокислотой и тому подобное.

[421] Предпочтительные примеры соли металла включают соли щелочных металлов, такие как соль натрия, соль калия и тому подобное; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния, соль бария и тому подобное; соль алюминия и тому подобное.

[422] Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, 2,6-лутидином, этаноламином, диэтаноламином, триэтаноламином, циклогексиламином, дициклогексиламином, N, N-дибензилэтилендиамином и тому подобным.

[423] Предпочтительные примеры соли с неорганической кислотой включают соли с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и тому подобным.

[424] Предпочтительные примеры соли с органической кислотой включают соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и тому подобным.

[425] Предпочтительные примеры соли с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином, орнитином и тому подобным. Предпочтительные примеры соли с кислой аминокислотой включают соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и тому подобным.

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

[427] Соединение (I) может находиться в форме пролекарства.

Пролекарство означает соединение, которое превращается в соединение (I) в результате реакции, вызываемой ферментом, желудочной кислотой и т. д. в физиологических условиях в живом организме, то есть соединение, которое превращается в соединение (I) в результате окисления, восстановления, гидролиза и т. д., в зависимости от фермента; соединение, которое превращается в соединение (I) в результате гидролиза и т. д. под воздействием

желудочной кислоты, и т. д.

[428] Примеры пролекарства соединения (I) включают соединение, в котором аминогруппа соединения (I) ацилирована, алкилирована или фосфорилирована (например, соединение, в котором аминогруппа соединения (I) эйкозаноилирована, аланилирована, пентиламинокарбонилирована, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метоксикарбонилирована, тетрагидрофуранилирована, пирролидилметилирована, пивалоилоксиметилирована или трет-бутилирована, и тому подобное); соединение, в котором гидрокси-группа соединения (I) ацилирована, алкилирована, фосфорилирована или борирована (например, соединение, в котором гидрокси-группа соединения (I) ацетилирована, пальмитоилирована, пропаноилирована, пивалоилирована, сукцинилирована, фумарилирована, аланилирована или диметиламинометилкарбонилирована); соединение, в котором карбокси-группа соединения (I) эстерифицирована или амидирована (например, соединение, в котором карбокси-группа соединения (I) эстерифицироана C_{1-6} алкилом, эстерифицирована фенилом, эстерифицирована карбоксиметилом, эстерифицирована диметиламинометилом, эстерифицирована пивалоилоксиметилом, эстерифицирована этоксикарбонилоксиэтилом, эстерифицирована фталидилом, эстерифицирована (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метилом, эстерифицирована циклогексилоксикарбонилэтилом или метиламидирована), и тому подобное. В числе прочих предпочтительно используют соединение, в котором карбокси-группа соединения (I) этерифицирована C_{1-6} алкилом, таким как метил, этил, трет-бутил или тому подобное. Эти соединения могут быть получены из соединения (I) по существу известным способом.

[429] Пролекарство соединения (I) также может представлять собой пролекарство, превращающееся в соединение (I) в физиологических условиях, таких как описанные в источнике IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

[430] В настоящем описании пролекарство может образовывать соль. Примеры такой соли включают соли, приведенные в качестве примеров солей соединения (I).

[431] Соединение (I) может находиться в форме кристалла. Кристаллы, имеющие одну кристаллическую форму или представляющие собой смесь множества кристаллических форм, также включены в

соединение (I). Кристаллы могут быть получены путем кристаллизации соединения (I) в соответствии с по существу известным способом кристаллизации.

[432] Кроме того, соединение (I) может представлять собой фармацевтически приемлемый сокристалл или соль сокристалла. В настоящем описании сокристалл или соль сокристалла подразумевает кристаллическое вещество, состоящее из двух или более конкретных веществ, которые являются твердыми при комнатной температуре, каждое из которых имеет отличные физические свойства (например, структуру, температуру плавления, теплоту плавления, гигроскопичность, растворимость, стабильность и т. д.). Сокристалл и соль сокристалла могут быть получены по существу известным методом совместной кристаллизации.

[433] Кристалл соединения (I) имеет превосходные физико-химические свойства (например, температуру плавления, растворимость, стабильность) и биологические свойства (например, фармакокинетические параметры (абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция), выражение эффективности), и, таким образом, он чрезвычайно эффективен в качестве лекарственного средства.

[434] Соединение (I) и его пролекарство (в дальнейшем иногда сокращенно обозначаемое как соединение согласно настоящему изобретению) оказывают активирующее действие на рецептор ГИП.

[435] Соединения согласно настоящему изобретению оказывают высокоселективное активирующее действие на рецептор ГИП in vivo.

[436] ГИП представляет собой гормон желудочно-кишечного тракта, называемый инкретином, и оказывает стимулирующее действие на секрецию инсулина поджелудочной железой. Инкретин тесно связан с метаболизмом глюкозы, и, следовательно, соединение, оказывающее активирующее действие на рецептор ГИП, пригодно для предупреждения и лечения симптомов, связанных с нарушением метаболизма глюкозы, включая диабет и ожирение. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению оказывают селективное активирующее действие на рецептор ГИП и подавляют рвоту, активируя ГАМК-ергические нейроны самого заднего поля.

Более конкретно, соединения согласно настоящему изобретению обладают гипогликемическим действием, противорвотным действием и тому подобным.

[437] Соединения согласно настоящему изобретению обладают

высокой химической стабильностью и превосходной длительностью действия in vivo.

[438] Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в качестве активатора рецептора ГИП.

[439] В настоящем изобретении активатор рецептора ГИП (агонист рецептора ГИП) означает агент, оказывающий активирующее действие на рецептор ГИП. Кроме того, селективный активатор рецептора ГИП (селективный агонист рецептора ГИП), в частности, означает агент, имеющий EC50 для рецептора ГИП, равную 1/1000 или менее, и предпочтительно 1/10000 или менее, от EC50 для рецептора ГПП-1.

[440] Соединение согласно настоящему изобретению обладает низкой собственной токсичностью (например, острой токсичностью, хронической токсичностью, генетической токсичностью, репродуктивной токсичностью, кардиотоксичностью, канцерогенностью), характеризуется малым количеством побочных действий и может быть безопасно введено млекопитающему (например, человеку, крупному рогатому скоту, лошади, собаке, кошке, обезьяне, мыши, крысе) в качестве средства для профилактики или лечения различных заболеваний, упомянутых ниже и тому подобных.

[441] Соединение согласно настоящему изобретению может применяться в качестве средства для лечения или профилактики различных заболеваний, включая диабет и ожирение, благодаря вышеупомянутому активирующему действию на рецепторы ГИП. Соединение согласно настоящему изобретению может применяться в качестве средства для профилактики или лечения, например, симптоматического ожирения, ожирения на основе простого ожирения, болезненного состояния или заболевания, связанного с ожирением, расстройства пищевого поведения, диабета (например, диабета типа 1, диабета 2 типа, гестационного диабета, диабета тучных), гиперлипидемии (например, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, холестеринемии с высоким уровнем холестерина ЛПНП, холестеринемии с низким уровнем холестерина ЛПВП, постпрандиальной гиперлипемии), гипертензии, сердечной недостаточности, осложнений диабета [например, невропатии, нефропатии, ретинопатии, диабетической кардиомиопатии, катаракты, макроангиопатии, остеопении, гиперосмолярной диабетической комы, инфекционного заболевания (например, респираторной инфекции, инфекции мочевыводящих путей, желудочно-

кишечной инфекции, инфекций кожи и мягких тканей, инфекции нижних конечностей), диабетической гангрены, ксеростомии, гипоакузии, цереброваскулярного расстройства, нарушения периферического кровообращения], метаболического синдрома (болезненных состояний, характеризующихся 3 или более из гипертриглицерид(ТГ)емии, холестерин(ЛПВП-Х)емии с низким уровнем холестерина ЛПВП, гипертензии, абдоминального ожирения и нарушения толерантности к глюкозе), саркопении и тому подобного.

[442] Примеры симптоматического ожирения включают эндокринное ожирение (например, синдром Кушинга, гипотиреоз, инсулиному, диабет тучных II типа, псевдогипопаратиреоз, гипогонадизм), центральное ожирение (например, гипоталамическое ожирение, синдром лобной доли, синдром Клейне-Левина), наследственное ожирение (синдром Прадера-Вилли, синдром Лоуренса-Муна-Бидля), медикаментозное ожирение (например, ожирение, вызванное стероидами, фенотиазинами, инсулином, препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), β-блокаторами) и тому подобное.

[443] Примеры болезненного состояния или заболевания, связанного с ожирением, включают нарушения толерантности к глюкозе, диабет (в частности, диабет 2 типа, диабет тучных), нарушение метаболизма липидов (синоним вышеупомянутой гиперлипидемии), гипертензию, сердечную недостаточность, гиперурикемию, подагру, жировой гепатоз (включая неалкогольный стеатогепатит), ишемическую болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардию), церебральный инфаркт (тромбоз сосудов головного мозга, транзиторную церебральную ишемическую атаку), заболевание костей/суставов (остеоартрит коленного сустава, остеоартрит тазобедренного сустава, деформирующий спондилит, люмбаго), синдром апноэ во сне/синдром Пиквика, нарушение менструальной функции (нарушение менструального цикла, нарушение менструации и менструального цикла, аменорею, симптом нарушения менструальной функции), метаболический синдром и тому подобное.

[444] Японское диабетическое общество в 1999 году сообщило о новых критериях диагностики диабета.

[445] Согласно этому отчету диабет относится к состоянию, характеризующемуся любым из уровня глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) 126 мг/дл или более, уровня 2-часовой глюкозы (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) 200 мг/дл или более в оральном

глюкозотолерантном тесте с 75 г глюкозы (ОГТТ с 75 г глюкозы), и «случайного» уровня глюкозы в крови (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) 200 мг/дл или более. Кроме того, состояние, не относящееся к вышеупомянутому диабету, и не являющееся состоянием, характеризующимся «уровнем глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) менее 110 мг/дл или уровнем 2-часовой глюкозы (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) менее 140 мг/дл в оральном глюкозотолерантном тесте с 75 г глюкозы (ОГТТ с 75 г глюкозы)» (нормальный тип) называется «пограничным типом».

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

[447] Согласно этим отчетам диабет относится к состоянию, характеризующемуся уровнем глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) 126 мг/дл или более и уровнем 2-часовой глюкозы (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) 200 мг/дл или более в оральном глюкозотолерантном тесте с 75 г глюкозы.

[448] Согласно вышеупомянутым отчетам нарушение толерантности к глюкозе относится к состоянию, характеризующемуся уровнем глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) менее 126 мг/дл и уровнем 2-часовой глюкозы (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) 140 мг/дл или более и менее 200 мг/дл в оральном глюкозотолерантном тесте с 75 г глюкозы. Согласно отчету ADA состояние, характеризующееся уровнем глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) 110 мг/дл или более и менее 126 мг/дл, называется НУГН (нарушенным уровнем глюкозы натощак). С другой стороны, согласно отчету ВОЗ состояние НУГН (нарушенного уровня глюкозы натощак), характеризующееся уровнем 2-часовой глюкозы (концентрация глюкозы в плазме венозной крови) менее 140 мг/дл в оральном глюкозотолерантном тесте с 75 г глюкозы, называется НГН (нарушенной гликемией натощак).

[449] Соединение согласно настоящему изобретению также применяется в качестве средства для профилактики или лечения диабета, определенного в соответствии с вышеупомянутыми новыми критериями диагностики, диабета пограничного типа, нарушения толерантности к глюкозе, НУГН (нарушенного уровня глюкозы

натощак) и НГН (нарушенной гликемии натощак). Кроме того, соединение согласно настоящему изобретению может предупреждать прогрессирование пограничного типа, нарушения толерантности к глюкозе, НУГН (нарушенного уровня глюкозы натощак) или НГН (нарушенной гликемии натощак) до диабета.

[450] Соединение согласно настоящему изобретению также пригодно в качестве средства для профилактики или лечения метаболического синдрома. Частота сердечно-сосудистых заболеваний значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с пациентами с заболеванием, связанным только с образом жизни. Таким образом, профилактика или лечение метаболического синдрома чрезвычайно важны для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний.

[451] Критерии диагностики метаболического синдрома были объявлены ВОЗ в 1999 году и NCEP в 2001 году. Согласно критериям диагностики ВОЗ у индивидуума, имеющего гиперинсулинемию или нарушение толерантности к глюкозе в качестве необходимого условия, и два или более из висцерального ожирения, дислипидемии (с высоким уровнем ТГ или низким уровнем ЛПВП) и гипертензии, диагностируется метаболический синдром (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999). Согласно критериям диагностики III доклада группы экспертов по лечению взрослых Национальной образовательной программы США по холестерину (руководство по ишемической болезни сердца) у индивидуума, имеющего три или более из висцерального ожирения, гипертриглицеридемии, холестеринемии с низким уровнем холестерина ЛПВП, гипертензии и нарушения толерантности к глюкозе, диагностируется метаболический синдром (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

[452] Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в качестве профилактического/терапевтического средства при рвоте или тошноте, вызванных, например, клиническими патологическими состояниями или причинами, описанными в следующих пунктах (1) - (6). Кроме того, соединение

согласно настоящему изобретению может применяться в качестве профилактического/терапевтического средства при хронической тошноте и рвоте неустановленной этиологии. Рвота или тошнота также включают неизбежные неприятные ощущения, связанные с желанием извергнуть содержимое желудка через рот, такие как чувство тошноты и рвотные позывы, и могут также сопровождаться такими самостоятельными симптомами, как бледность лица, холодный пот, секреция слюны, тахикардия и диарея. Рвота также включает острую рвоту, упорную рвоту и ожидаемую рвоту.

(1) заболевания, сопровождаемые рвотой или тошнотой, такие как гастропарез, гипокинезия желудочно-кишечного тракта, перитонит, абдоминальная опухоль, запор, желудочно-кишечная непроходимость, синдром циклической рвоты, хроническая тошнота и рвота неустановленной этиологии, острый панкреатит, хронический панкреатит, гиперкалиемия, отек головного мозга, внутричерепное поражение, метаболическое нарушение, гастрит, вызванный инфекцией, послеоперационное заболевание, инфаркт миокарда, мигрень, внутричерепная гипертензия и внутричерепная гипотензия (например, высотная болезнь);

(2) рвота или тошнота, вызванная лекарственными средствами, такими как (i) алкилирующие средства (например, циклофосфамид, кармустин, ломустин, хлорамбуцил, стрептозоцин, дакарбазин, ифосфамид, темозоломид, бусульфан, бендамустин и мелфалан), цитотоксические антибиотики (например, дактиномицин, доксорубицин, митомицин-C, блеомицин, эпирубицин, актиномицин D, амрубицин, идарубицин, даунорубицин и пирарубицин), антиметаболиты (например, цитарабин, метотрексат, 5-фторурацил, эноцитабин и клофарабин), алкалоиды барвинка (например, этопозид, винбластин и винкристин), другие химиотерапевтические средства, такие как цисплатин, прокарбазин, гидроксимочевина, азацитидин, иринотекан, интерферон-α, интерлейкин-2, оксалиплатин, карбоплатин, недаплатин и мириплатин; (ii) опиоидные анальгетики (например, морфин); (iii) агонисты D1- и D2-дофаминовых рецепторов (например, апоморфин); (iv) каннабис и препараты на основе каннабиноидов, включая синдром каннабиноидного гиперемезиса;

(3) рвота или тошнота, вызванная лучевой болезнью или лучевой терапией грудной клетки, абдоминальной области или подобными методами, применяемыми для лечения раковых заболеваний;

(4) рвота или тошнота, вызванная токсичным веществом или токсином;

(5) рвота и тошнота, вызванная беременностью, включая рвоту беременных; и

(6) рвота и тошнота, вызванная вестибулярным нарушением, таким как кинетоз или головокружение.

[453] Соединение согласно настоящему изобретению также может применяться для вторичной профилактики или подавления прогрессирования различных вышеупомянутых заболеваний (например, сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда и тому подобное). Кроме того, соединение согласно настоящему изобретению также пригодно в качестве подавителя аппетита и средства для снижения веса. Соединение согласно настоящему изобретению также может применяться в сочетании с диетотерапией (например, диетотерапией при диабете) и лечебной физкультурой.

[454] Лекарственное средство, содержащее соединение согласно настоящему изобретению, демонстрирует низкую токсичность и получено с применением соединения согласно настоящему изобретению по отдельности или в смеси с фармакологически приемлемым носителем в соответствии с по существу известным способом (например, способом, описанным в Японской фармакопее), обычно применяемым в качестве способов получения фармацевтических препаратов, и безопасно вводится пероральным или парентеральным способом (например, местно, ректально, внутривенно) в виде фармацевтического препарата, например, таблеток (включая таблетки с сахарным покрытием, таблетки с пленочным покрытием, подъязычные таблетки, таблетки, диспергируемые в полости рта), порошков, гранул, капсул (включая мягкие капсулы, микрокапсулы), жидкостей, троше, сиропов, эмульсий, суспензий, инъекций (например, подкожных инъекций, внутривенных инъекций, внутримышечных инъекций, внутрибрюшинных инъекций и т. д.), препаратов для местного применения (например, трансназальных препаратов, кожных препаратов, мазей), суппозиториев (например, ректальных суппозиториев, вагинальных суппозиториев), микросфер, назальных препаратов, ингаляционных препаратов (лекарственных форм для ингаляции), переливаний и тому подобного.

Эти препараты могут представлять собой препараты с контролируемым высвобождением, такие как препараты с быстрым высвобождением, препараты с замедленным высвобождением и тому

подобное (например, микрокапсулы с замедленным высвобождением).

Содержание соединения согласно настоящему изобретению в фармацевтическом препарате составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 масс.% всего препарата.

[455] Примерами вышеупомянутого фармацевтически приемлемого носителя могут служить различные органические или неорганические материалы-носители, которые обычно используются в качестве материалов для препаратов, например, эксципиент, смазывающее вещество, связующий агент и разрыхлитель для твердых препаратов; или растворитель, солюбилизирующий агент, суспендирующий агент, изотонический агент, буферный агент, успокаивающее средство и тому подобное для жидких препаратов. Кроме того, в случае необходимости могут также применяться обычные добавки, такие как консервант, антиоксидант, краситель, подсластитель, адсорбирующий агент, смачивающий агент и тому подобное, соответствующим образом в подходящем количестве.

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

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

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

[459] Примеры разрыхлителя включают крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилкрахмал, L-гидроксипропилцеллюлозу и тому подобное.

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

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

[462] Примеры суспендирующего агента включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионовая кислота, лецитин, хлорид

бензалкония, хлорид бензетония, моностеарат глицерина и тому подобное; гидрофильные полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобные; и тому подобное.

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

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

[465] Примеры успокаивающего средства включают бензиловый спирт и тому подобное.

[466] Примеры консерванта включают сложные эфиры пара-гидроксибензойной кислоты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт, дегидроуксусную кислоту, сорбиновую кислоту и тому подобное.

[467] Примеры антиоксиданта включают сульфиты, аскорбиновую кислоту, α-токоферол и тому подобное.

[468] Примеры красителя включают водорастворимые пищевые красители из каменноугольной смолы (например, пищевые красители, такие как пищевой красный № 2 и № 3, пищевой желтый № 4 и № 5, пищевой синий № 1 и № 2, и тому подобные), водонерастворимые лакообразующие красители (например, соли алюминия вышеупомянутых водорастворимых пищевых красителей из каменноугольной смолы), натуральные красители (например, β-каротин, хлорофилл, красный оксид железа) и тому подобное.

[469] Примеры подсластителя включают сахаринат натрия, дикалий глицирризинат, аспартам, стевию и тому подобное.

[470] Примеры адсорбирующего агента включают пористый крахмал, силикат кальция (торговое наименование: Florite RE), алюмометасиликат магния (торговое наименование: Neusilin) и легкую безводную кремниевую кислоту (торговое наименование: Sylysia).

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

[472] При изготовлении перорального препарата при необходимости может быть нанесено покрытие с целью маскировки вкуса, придания свойства растворимости в кишечнике или устойчивости.

[473] Примеры основы покрытия, используемой для нанесения

покрытия, включают сахарную основу покрытия, основу покрытия, представляющую собой водную пленку, основу покрытия, представляющую собой кишечнорастворимую пленку, и основу покрытия, представляющую собой пленку с замедленным высвобождением.

[474] В качестве сахарной основы покрытия применяют сахарозу. Кроме того, один или более видов веществ, выбранных из талька, осажденного карбоната кальция, желатина, гуммиарабика, пуллулана, карнаубского воска и тому подобного, могут применяться в комбинации.

[475] Примеры основы покрытия, представляющей собой водную пленку, включают полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, метилгидроксиэтилцеллюлоза и т. д.; синтетические полимеры, такие как поливинилацеталь-диэтиламиноацетат, сополимер аминоалкилметакрилата E [Eudragit E (торговое наименование)], поливинилпирролидон и т. д.; и полисахариды, такие как пуллулан и т. д.

[476] Примеры основы покрытия, представляющей собой кишечнорастворимую пленку, включают полимеры целлюлозы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы и т. д.; акриловые полимеры, такие как сополимер метакриловой кислоты L [Eudragit L (торговое наименование)], сополимер метакриловой кислоты LD [Eudragit L-30D55 (торговое наименование)], сополимер метакриловой кислоты S [Eudragit S (торговое наименование)] и т. д.; и природные вещества, такие как шеллак и т. д.

[477] Примеры основы покрытия, представляющей собой пленку с замедленным высвобождением, включают целлюлозные полимеры, такие как этилцеллюлоза и т. д.; и акриловые полимеры, такие как сополимер аминоалкилметакрилата RS [Eudragit RS (торговое наименование)], суспензия сополимера этилакрилата и метилметакрилата [Eudragit NE (торговое наименование)] и т. д.

[478] Вышеупомянутые основы покрытия могут применяться после смешивания с двумя или более их видами в соответствующих соотношениях. Например, для покрытия можно использовать светозащитный агент, такой как оксид титана, красный оксид железа и тому подобное.

[479] Дозировку соединения согласно настоящему изобретению

соответствующим образом определяют в зависимости от субъекта, подлежащего введению, симптома, способа введения и тому подобного. Например, когда соединение согласно настоящему изобретению вводят перорально пациенту с ожирением или диабетом, или с гастропарезом (масса тела 60 кг), суточная доза соединения согласно настоящему изобретению составляет приблизительно от 0,1 до 100 мг, предпочтительно приблизительно от 1,0 до 50 мг, более предпочтительно приблизительно от 1,0 до 20 мг. Когда соединение согласно настоящему изобретению вводят парентерально пациенту с ожирением или диабетом или гастропарезом (масса тела 60 кг), суточная доза соединения согласно настоящему изобретению составляет приблизительно от 0,001 до 30 мг, предпочтительно приблизительно от 0,01 до 20 мг, более предпочтительно приблизительно от 0,1 до 10 мг. Эти количества могут быть введены порциями, от приблизительно 1 до нескольких порций в сутки.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть введено, например, раз в 2 дня, раз в 3 дня, раз в 4 дня, раз в 5 дней, раз в 6 дней, раз в неделю, два раза в неделю, раз в две недели, раз в 3 недели, раз в месяц, раз в 2 месяца, раз в 3 месяца, раз в 4 месяца, раз в 5 месяцев или раз в 6 месяцев.

[480] Соединение согласно настоящему изобретению может применяться в комбинации с другим лекарственным средством, которое не оказывает неблагоприятного воздействия на соединение согласно настоящему изобретению, с целью, например, усиления действия (лечебного эффекта в отношении ожирения, диабета, заболеваний, сопровождающихся рвотой или тошнотой, и тому подобного, и противорвотного действия) соединения согласно настоящему изобретению, снижения дозы соединения согласно настоящему изобретению и тому подобного.

Примеры лекарственного средства, которое может применяться в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению (в дальнейшем иногда сокращенно обозначаемого как сопутствующее лекарственное средство), включают средства против ожирения, терапевтические средства для лечения диабета, терапевтические средства для лечения осложнений диабета, терапевтические средства для лечения гиперлипидемии, антигипертензивные средства, диуретики, химиотерапевтические средства, иммунотерапевтические средства, противовоспалительные средства, антитромботические средства, терапевтические средства для

лечения остеопороза, витамины, средства против деменции, средства для лечения эректильной дисфункции, терапевтические средства для лечения частого мочеиспускания или недержания мочи, терапевтические средства для лечения дизурии, центральные антагонисты рецептора D_2, прокинетические средства, антигистаминные средства, антагонисты мускариновых рецепторов, антагонисты $5HT_3$-серотониновых рецепторов, аналоги соматостатина, кортикостероиды, бензодиазепиновые анксиолитики, антагонисты NK-1-рецепторов, терапевтическое средство для лечения гиперкальциемии и тому подобное. Конкретные примеры сопутствующего лекарственного средства включают упомянутые ниже.

[481] Примеры средства против ожирения включают ингибиторы захвата моноаминов (например, фентермин, сибутрамин, мазиндол, флуоксетин, тезофензин), агонисты рецептора серотонина 2C (например, лоркасерин), антагонисты рецептора серотонина 6, модулятор H3-гистаминового рецептора, модулятор ГАМК (например, топирамат), антагонисты нейропептида Y (например, велнеперит), антагонисты каннабиноидных рецепторов (например, римонабант, таранабант), антагонисты грелина, антагонисты рецепторов грелина, ингибиторы фермента, ацилирующего грелин, антагонисты опиоидных рецепторов (например, GSK-1521498), антагонисты орексиновых рецепторов, антагонисты рецептора меланокортина-4, ингибиторы 11β-гидроксистероиддегидрогеназы (например, AZD-4017), ингибиторы панкреатической липазы (например, орлистат, цетилистат), агонисты β3 (например, N-5984), ингибиторы диацилглицеролацилтрансферазы 1 (DGAT1), ингибиторы ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), ингибиторы фермента стеароил-КоА-десатуразы, ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов (например, R-256918), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера (например, JNJ-28431754, ремоглифлозин), ингибитор NFκ (например, HE-3286), агонисты PPAR (например, GFT-505, DRF-11605), ингибиторы фосфотирозинфосфатазы (например, ванадат натрия, тродусквемин), агонисты GPR119 (например, PSN-821, MBX-2982, APD597), активаторы глюкокиназы (например, AZD-1656), лептин, производные лептина (например, метрелептин), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), BDNF (нейротрофический фактор мозга), агонисты холецистокинина, препараты амилина (например, прамлинтид, AC-2307), агонисты нейропептида Y (например, PYY3-36, производные PYY3-36, обинептид, TM-30339, TM-30335), препараты оксинтомодулина: препараты FGF21 (например,

препараты животного FGF21, выделенные из поджелудочной железы крупного рогатого скота или свиньи; препараты человеческого FGF21, генетически синтезированного с использованием Escherichia coli или дрожжей; фрагменты или производные FGF21), анорексигенные средства (например, P-57), агонист рецептора ГПП-1, коагонист рецептора ГПП-1/рецептора ГИП, тройной агонист рецептора глюкагона/рецептора ГПП-1/рецептора ГИП и тому подобное.

[482] В качестве терапевтического средства для лечения диабета в настоящей заявке могут быть упомянуты, например, препараты инсулина (например, препараты животного инсулина, выделенного из поджелудочной железы крупного рогатого скота или свиньи; препараты человеческого инсулина, генетически синтезированного с помощью Escherichia coli или дрожжей; цинк-инсулин; инсулин-протамин-цинк; фрагмент или производное инсулина (например, INS-1), пероральный препарат инсулина), сенсибилизаторы инсулина (например, пиоглитазон или его соли (предпочтительно гидрохлорид), росиглитазон или его соли (предпочтительно малеат), метаглидазен, AMG-131, балаглитазон, MBX-2044, ривоглитазон, алеглитазар, чиглитазар, лобеглитазон, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, соединение, описанное в WO007/013694, WO2007/018314, WO2008/093639 или WO2008/099794), ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, воглибоз, акарбоза, миглитол, эмиглитат), бигуаниды (например, метформин, буформин или их соли (например, гидрохлорид, фумарат, сукцинат)), стимуляторы секреции инсулина (например, сульфонилмочевина (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликопирамид, глимепирид, глипизид, глибузол), репаглинид, натеглинид, митиглинид или гидрат их кальциевой соли), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (например, алоглиптин или его соль (предпочтительно бензоат), вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, трелаглиптин или его соль (предпочтительно сукцинат)), агонисты β3 (например, N-5984), агонисты GPR40 (например, фасиглифам или его гидрат, соединение, описанное в WO2004/041266, WO2004/106276, WO2005/063729, WO2005/063725, WO2005/087710, WO2005/095338, WO2007/013689 или WO2008/001931), ингибиторы SGLT2 (натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) (например, дапаглифлозин, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ремоглифлозин,

ASP1941), ингибиторы SGLT1, ингибиторы 11β-гидроксистероиддегидрогеназы (например, BVT-3498, INCB-13739), адипонектин или его агонист, ингибиторы IKK (например, AS-2868), лекарственные средства, улучшающие резистентность к лептину, агонисты рецепторов соматостатина, активаторы глюкокиназы (например, пираглиатин, AZD1656, AZD6370, TTP-355, соединение, описанное в WO006/112549, WO007/028135, WO008/047821, WO008/050821, WO008/136428 или WO008/156757), агонисты GPR119 (например, PSN821, MBX-2982, APD597), FGF21, аналог FGF, ингибиторы ACC2, агонист рецептора ГПП-1, коагонист рецептора ГПП-1/рецептора ГИП, тройной агонист рецептора глюкагона/рецептора ГПП-1/рецептора ГИП, и тому подобное.

[483] В качестве терапевтического средства для лечения осложнений диабета могут быть упомянуты ингибиторы альдозоредуктазы (например, толрестат, эпалрестат, зополрестат, фидарестат, CT-112, ранирестат (AS-3201), лидорестат), нейротрофический фактор и повышающие его уровень агенты (например, NGF, NT-3, BDNF, агент, стимулирующий продукцию/секрецию нейротрофического фактора, описанный в WO01/14372 (например, 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-1-имидазолил)-5-[3-(2-метилфенокси)пропил]оксазол), соединение, описанное в WO2004/039365), ингибиторы PKC (например, рубоксистаурина мезилат), ингибиторы AGE (например, ALT946, бромид N-фенилацилтиазолия (ALT766), EXO-226, Пиридорин, пиридоксамин), агонисты рецепторов ГАМК (например, габапентин, прегабалин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (например, дулоксетин), ингибиторы натриевых каналов (например, лакосамид), активные поглотители кислорода (например, тиоктовая кислота), церебральные вазодилататоры (например, тиаприд, мексилетин), агонисты соматостатиновых рецепторов (например, BIM23190), ингибиторы регулирующей апоптотические сигналы киназы 1 (ASK-1), агонист рецептора ГПП-1, коагонист рецептора ГПП-1/рецептора ГИП, тройной агонист рецептора глюкагона/рецептора ГПП-1/ рецептора ГИП, и тому подобное.

[484] В качестве терапевтического средства для лечения гиперлипидемии могут быть упомянуты ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (например, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин, питавастатин или их соли (например, натриевая соль, кальциевая соль)), ингибиторы скваленсинтазы (например, соединение, описанное в WO97/10224, например, N-

[[(3R,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропил)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифенил)-2-оксо -1,2,3,5-тетрагидро-4,1-бензоксазепин-3-ил]ацетил]пиперидин-4-уксусная кислота), фибраты (например, безафибрат, клофибрат, симфибрат, клинофибрат), анионообменная смола (например, колестирамин), пробукол, лекарственные средства на основе никотиновой кислоты (например, никомол, ницеритрол, ниаспан), этилэйкозапентат, фитостерол (например, соевый стерол, гамма-оризанол (γ-оризанол)), ингибиторы абсорбции холестерина (например, зехия), ингибиторы CETP (например, дальцетрапиб, анацетрапиб), препараты ω-3 жирных кислот (например, этиловые эфиры ω-3-жирных кислот 90 (этиловые эфиры ω-3-кислот 90)) и тому подобное.

[485] Примеры антигипертензивного средства включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, каптоприл, эналаприл, делаприл и т. д.), антагонисты ангиотензина II (например, кандесартан цилексетил, кандесартан, лозартан, лозартан калия, эпрозартан, валсартан, телмисартан, ирбесартан, тазосартан, олмесартан, олмесартана медоксомил, азилсартан, азилсартана медоксомил и т. д.), антагонисты кальция (например, манидипин, нифедипин, амлодипин, эфонидипин, никардипин, цилнидипин и т. д.), β-блокаторы (например, метопролол, атенолол, пропранолол, карведилол, пиндолол), клонидин и тому подобное.

[486] В качестве диуретика могут быть упомянуты, например, производные ксантина (например, теобромин с салицилатом натрия, теобромин с салицилатом кальция и тому подобное), препараты тиазида (например, этиазид, циклопентиазид, трихлорметиазид, гидрохлортиазид, гидрофлуметиазид, бензилгидрохлортиазид, пенфлутиазид, политиазид, метилклотиазид и тому подобное), препараты антиальдостерона (например, спиронолактон, триамтерен и тому подобное), ингибиторы карбоангидразы (например, ацетазоламид и тому подобное), хлорбензолсульфонамидные агенты (например, хлорталидон, мефрузид, индапамид и тому подобное), азосемид, изосорбид, этакриновая кислота, пиретанид, буметанид, фуросемид и тому подобное.

[487] Примеры химиотерапевтического средства включают алкилирующие средства (например, циклофосфамид, ифосфамид), антиметаболиты (например, метотрексат, 5-фторурацил), противоопухолевые антибиотики (например, митомицин, адриамицин), противоопухолевые агенты растительного происхождения (например,

винкристин, виндезин, таксол), цисплатин, карбоплатин, этопозид и тому подобное. Среди прочих предпочтительным является производное 5-фторурацила фуртулон или неофуртулон, или тому подобное.

[488] Примеры иммунотерапевтического средства включают микробные или бактериальные компоненты (например, производное мурамилдипептида, пицибанил), полисахариды, обладающие иммуностимулирующей активностью (например, лентинан, сизофиран, крестин), цитокины, полученные методами генной инженерии (например, интерферон, интерлейкин (IL)), колониестимулирующие факторы (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин) и тому подобное. Среди прочих предпочтительными являются интерлейкины, такие как IL-1, IL-2, IL-12 и тому подобное.

[489] Примеры противовоспалительного средства включают нестероидные противовоспалительные средства, такие как аспирин, ацетаминофен, индометацин и тому подобное.

[490] В качестве антитромботического средства могут быть упомянуты, например, гепарин (например, гепарин натрия, гепарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия), варфарин (например, варфарин калия), антитромбиновые препараты (например, аргатробан, дабигатран), ингибиторы FXa (например, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, YM150, соединение, описанное в WO02/06234, WO2004/048363, WO2005/030740, WO2005/058823 или WO2005/113504), тромболитические агенты (например, урокиназа, тизокиназа, альтеплаза, натеплаза, монтеплаза, памитеплаза), ингибиторы агрегации тромбоцитов (например, тиклопидина гидрохлорид, клопидогрел, прасугрел, E5555, SHC530348, цилостазол, этиликозапентат, берапрост натрия, сарпогрелата гидрохлорид) и тому подобное.

[491] Примеры терапевтического средства для лечения остеопороза включают альфакальцидол, кальцитриол, элькатонин, кальцитонин лосося, эстриол, иприфлавон, динатрия памидронат, алендроната натрия гидрат, инкадронат динатрия, ризедронат динатрия и тому подобное.

[492] Примеры витамина включают витамин B_1, витамин B_{12} и тому подобное.

[493] Примеры средства против деменции включают такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин и тому подобное.

[494] Примеры средства для лечения эректильной дисфункции

включают апоморфин, силденафила цитрат и тому подобное.

[495] Примеры терапевтического средства для лечения частого мочеиспускания или недержания мочи включают флавоксата гидрохлорид, оксибутинина гидрохлорид, пропиверина гидрохлорид и тому подобное.

[496] Примеры терапевтического средства для лечения дизурии включают ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, дистигмин) и тому подобное.

[497] Примеры центрального антагониста рецептора D2 включают типичные психотропные препараты (прохлорперазин, галоперидол, хлорпромазин и тому подобное), антагонисты серотонина и дофамина (пероспирон, рисперидон и тому подобное) и антипсихотические препараты широкого спектра действия, направленные на рецепторы (оланзапин и тому подобное).

[498] Примеры прокинетического средства включают периферические антагонисты рецептора D2 (метоклопрамид, домперидон и тому подобное) и агонисты 5HT4-рецепторов (мосаприд и тому подобное).

Примеры антигистаминного средства включают гидроксизин, дифенгидрамин и хлорфенирамин.

[499] Примеры антагониста мускариновых рецепторов включают центральные антагонисты мускариновых рецепторов (скополамин и тому подобное) и периферические антагонисты мускариновых рецепторов (бутилскополамин и тому подобное).

[500] Примеры антагониста $5HT_3$-серотониновых рецепторов включают гранисетрон, ондансетрон, азасетрон, индисетрон, палоносетрон и рамосетрон.

[501] Примеры аналога соматостатина включают октреотид.

[502] Примеры кортикостероида включают дексаметазон, бетаметазон и метилпреднизолон.

[503] Примеры бензодиазепинового анксиолитика включают лоразепам и алпразолам, примеры антагониста NK-1-рецепторов включают апрепитант и фосапрепитант, и примеры терапевтического средства для лечения гиперкальциемии включают бисфосфонат.

[504] Кроме того, в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению может также применяться лекарственное средство, обладающее действием против кахексии, подтвержденным на животных моделях или клинически, т. е. ингибитор циклооксигеназы (например, индометацин), производное прогестерона (например, мегестрола ацетат), глюкокортикоид

(например, дексаметазон), лекарственное средство на основе метоклопрамида, лекарственное средство на основе тетрагидроканнабинола, средство для улучшения метаболизма жиров (например, эйкозапентаеновая кислота), гормон роста, IGF-1 или антитело против фактора, вызывающего кахексию TNF-α, LIF, IL-6 или онкостатина M, или тому подобное.

[505] В качестве альтернативы, в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению может применяться ингибитор гликирования (например, ALT-711), лекарственное средство, стимулирующее регенерацию нервной ткани (например, Y-128, VX853, просаптид), антидепрессант (например, дезипрамин, амитриптилин, имипрамин), противоэпилептическое лекарственное средство (например, ламотриджин, Трилептал, Кеппра, Зонегран, Прегабалин, Харкосерид, карбамазепин), антиаритмическое лекарственное средство (например, мексилетин), лиганд ацетилхолинового рецептора (например, ABT-594), антагонист эндотелиновых рецепторов (например, ABT-627), ингибитор захвата моноаминов (например, трамадол), наркотический анальгетик (например, морфин), агонист рецепторов ГАМК (например, габапентин, препарат габапентина с замедленным высвобождением), агонист рецептора α2 (например, клонидин), местный анальгетик (например, капсаицин), анксиолитическое средство (например, бензотиазепин), ингибитор фосфодиэстеразы (например, силденафил), агонист дофаминовых рецепторов (например, апоморфин), мидазолам, кетоконазол или тому подобное.

[506] Время введения соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства не ограничено, и они могут быть введены субъекту, подлежащему введению, одновременно или через определенный промежуток времени.

[507] Примеры такого режима введения включают следующее:

(1) введение одного препарата, полученного путем одновременной обработки соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, (2) одновременное введение двух видов препаратов соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, изготовленных по отдельности, одним и тем же способом введения, (3) введение двух видов препаратов соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, изготовленных по отдельности, одним и тем же способом введения

через определенный промежуток времени, (4) одновременное введение двух видов препаратов соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, изготовленных по отдельности, разными способами введения, (5) введение двух видов препаратов соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, изготовленных по отдельности, разными способами введения через определенный промежуток времени (например, введение в следующем порядке: соединение согласно настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, или в обратном порядке), и тому подобное.

[508] Доза сопутствующего лекарственного средства может быть соответствующим образом определена на основе дозы, применяемой в клинических ситуациях. Соотношение соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства в смеси может быть соответствующим образом определено в зависимости от субъекта, подлежащего введению, симптома, способа введения, целевого заболевания, комбинации и тому подобного. Когда субъект, подлежащий введению, представляет собой, например, человека, сопутствующее лекарственное средство может применяться в количестве 0,01–100 масс. ч. на 1 масс. ч. соединения согласно настоящему изобретению.

[509] Путем комбинирования соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства:

(1) доза соединения согласно настоящему изобретению или сопутствующего лекарственного средства может быть уменьшена по сравнению с введением только соединения согласно настоящему изобретению или только сопутствующего лекарственного средства,

(2) лекарственное средство для применения в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению может быть выбрано в зависимости от состояния пациентов (легкое, тяжелое и тому подобное),

(3) может быть установлен более длительный период лечения путем выбора сопутствующего лекарственного средства, обладающего действием и механизмом, отличным от таковых для соединения согласно настоящему изобретению,

(4) может быть спланирован длительный терапевтический эффект путем выбора сопутствующего лекарственного средства, обладающего действием и механизмом, отличным от таковых для соединения согласно настоящему изобретению,

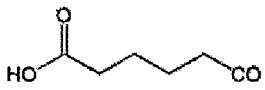
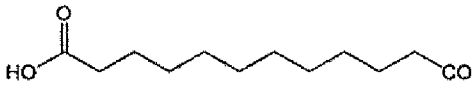
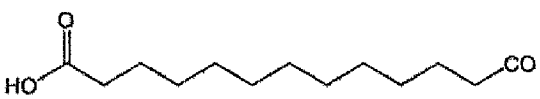
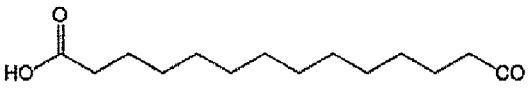
(5) при комбинированном применении соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства может быть достигнут синергетический эффект и тому подобное.

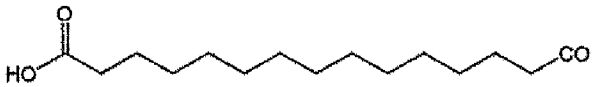
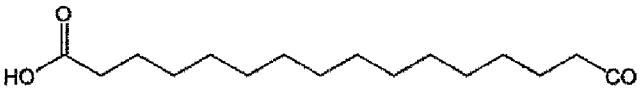
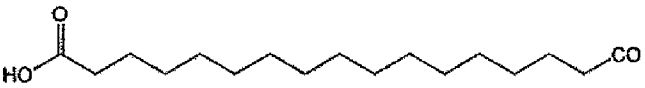
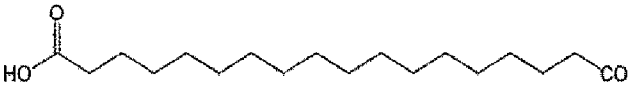
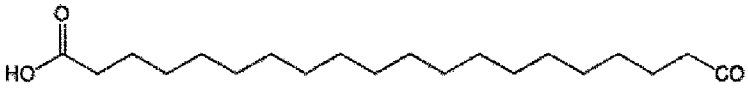
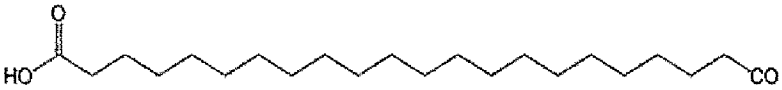
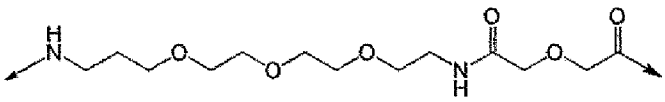
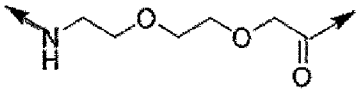
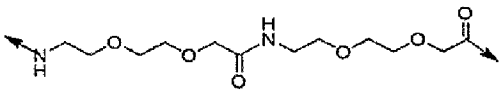
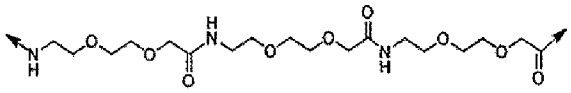
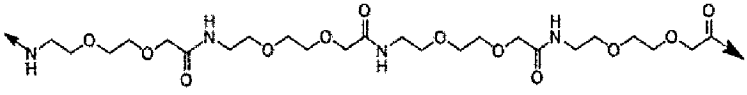
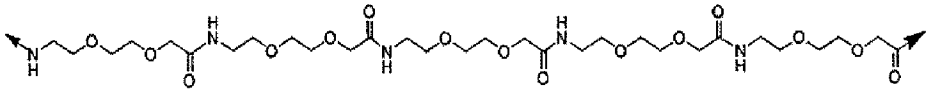
Примеры

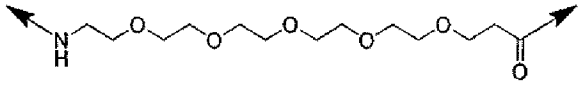
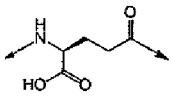
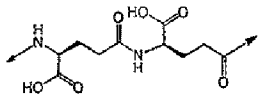
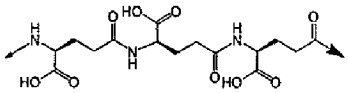
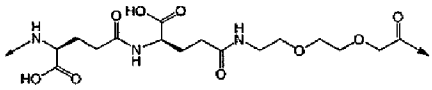
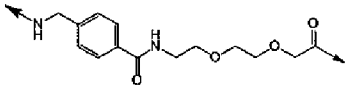
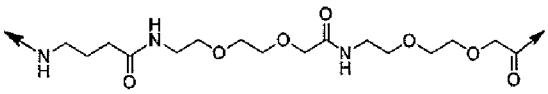
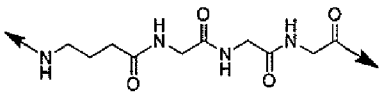
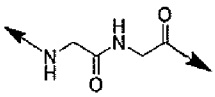
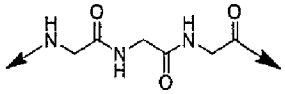
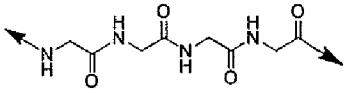
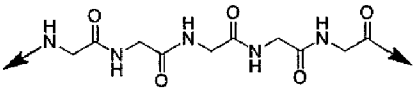
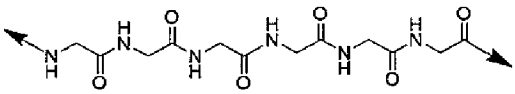
[510] Сокращения, используемые в настоящем описании, означают следующее (Таблица 1). Дефис в таких терминах, как α-MePhe и тому подобное, как описано в настоящей заявке, может быть опущен, и случай его пропуска также представляет собой то же самое значение.

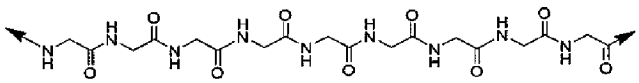
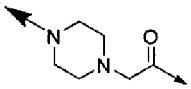
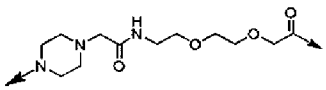
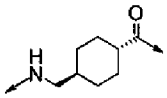
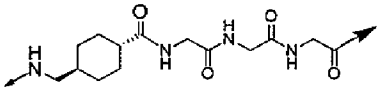
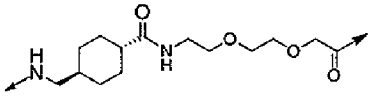
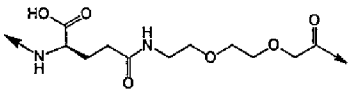
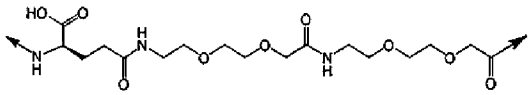
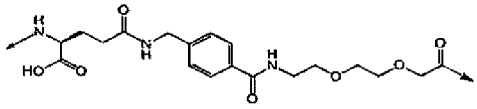
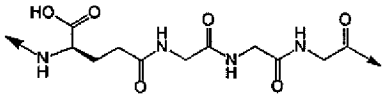
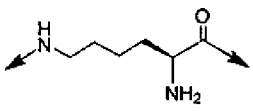
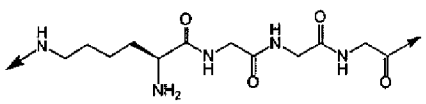
В аминокислотных последовательностях, используемых в настоящем описании, левый конец представляет собой N-конец, а правый конец представляет собой C-конец.

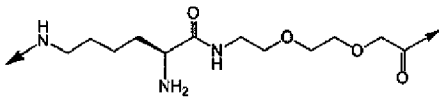
[511] Таблица 1

Ac	ацетил
Aib	α-аминоизомасляная кислота
Ambz(4)	4-аминометилбензоил
ГАМК	γ-аминомасляная кислота
Iva	изовалин
Lyc(Ac)	Nε-ацетиллизин
α-MePhe	α-метилфенилаланин
MeTyr	N-метилтирозин
Hda	
Doda	
Trda	
Teda	

Peda	
Heda	
Hepda	
Oda	
Eda	
Dda	
Pal	
PEG(2)	
PEG3	
(PEG3)2	
(PEG3)3	
(PEG3)4	
(PEG3)5	

PEG(4)	
γGlu	
(γGlu)2	
(γClu)3	
(γGlu)2-PEG3	
AMBZ-PEG3	
ГАМК-(PEG3)2	
ГАМК-GGG	
GG	
GGG	
GGGG	
GGGGG	
GGGGGG	

G9	
NpipAc	
NpipAc-PEG3	
Tra	
Tra-GGG	
Tra-PEG3	
γGlu-PEG3	
γGlu-(PEG3)2	
γGlu-AMBZ-PEG3	
γGLU-GGG	
εLys	
εLys-GGG	

εLys-PEG3	

[512] В описании, где основания, аминокислоты и тому подобное обозначены их кодами, последние основаны на общепринятых кодах в соответствии с Комиссией IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре или на общепринятых кодах в данной области техники, примеры которых приведены ниже. Для аминокислот, которые могут иметь оптический изомер, представлена L-форма, если не указано иное (например, «Ala» представляет собой L-форму Ala). Кроме того, «D-» означает D-форму (например, «D-Ala» представляет собой D-форму Ala), а «DL-» означает рацемат D-формы и L-формы (например, «DL-Ala» представляет собой DL-рацемат Ala).

ТФУК: трифторуксусная кислота

Gly или G: глицин

Ala или A: аланин

Val или V: валин

Leu или L: лейцин

Ile или I: изолейцин

Ser или S: серин

Thr или T: треонин

Cys или C: цистеин

Met или M: метионин

Glu или E: глутаминовая кислота

Asp или D: аспарагиновая кислота

Lys или K: лизин

Arg или R: аргинин

His или H: гистидин

Phe или F: фенилаланин

Tyr или Y: тирозин

Trp или W: триптофан

Pro или P: пролин

Asn или N: аспарагин

Gln или Q: глутамин

[513] Настоящее изобретение подробно объясняется далее со ссылкой на следующие референсные примеры, примеры, тестовые примеры и примеры составов, которые являются лишь вариантами осуществления и не должны рассматриваться как имеющие ограничительный характер. Кроме того, настоящее изобретение

может быть модифицировано без отклонения от объема изобретения.

Термин «комнатная температура» в следующих примерах обозначает диапазон, обычно составляющий от приблизительно 10 °C до приблизительно 35 °C. Что касается «%», выход выражен в мол.%, растворитель, используемый для хроматографии, выражен в об.%, а другие случаи употребления «%» относятся к масс.%.

[514] NMP: метилпирролидон

ТГФ: тетрагидрофуран

ДМФА: N, N-диметилформамид

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

ДЦК: N, N'-дициклогексилкарбодиимид

DIPCDI: N, N'-диизопропилкарбодиимид

HOBt: 1-гидроксибензотриазола моногидрат

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

[515] Референсный пример 1

Синтез H-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-амидной смолы Зибера (SEQ ID NO: 4)

Амидную смолу Зибера (0,61 мэкв/г, 410 мг) добавляли в реакционную пробирку, которую затем загружали в синтезатор пептидов (ABI 433A). Аминокислоты последовательно конденсировали в соответствии с протоколом Fmoc/ДЦК/HOBt. На заключительной стадии N-концевую группу Fmoc удаляли. После прекращения конденсации смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении. В результате было получено 1137 мг (0,220 мэкв/г) целевой смолы с защищенным пептидом.

[516] Референсный пример 2

Синтез H-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Aib-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-амидной смолы Зибера (SEQ ID NO: 5)

Амидную смолу Зибера (0,71 мэкв/г, 71 мг) добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов. Аминокислоты последовательно конденсировали в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [50 °C, 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [50 °C, 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. Конденсацию Gln(Trt) в положении 19 и Ala в положении 18 осуществляли путем двойного сочетания.

На заключительной стадии N-концевую группу Fmoc удаляли. После завершения конденсации смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении. В результате было получено 264 мг (0,189 мэкв/г) целевой смолы с защищенным пептидом.

[517] Референсный пример 3

Синтез H-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера (SEQ ID NO: 6)

Амидную смолу Зибера (0,71 ммоль/г, 141 мг) добавляли в 5 реакционных пробирок, которые затем помещали в синтезатор пептидов. Аминокислоты последовательно конденсировали в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [50 °C, 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [50 °C, 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. После удлинения цепи смолы в соответствующих реакционных пробирках смешивали, промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 1282 мг целевой смолы с защищенным пептидом, H-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера (0,394 ммоль/г).

[518] Референсный пример A

Синтез H-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера (SEQ ID NO: 481)

Амидную смолу Зибера (0,71 мэкв/г, 1,40 г, 1,0 ммоль) добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов, и аминокислотную цепь последовательно удлиняли в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [взаимодействие проводили при комнатной температуре в течение 15 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 8 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [взаимодействие проводили при комнатной температуре в течение 150 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. После удлинения цепи полученную смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 5,2064 г целевой смолы с защищенным пептидом.

[519] Референсный пример B

Синтез Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-

Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера (SEQ ID NO: 482)

Амидную смолу Зибера (0,71 мэкв/г, 140,8 мг, 0,1 ммоль) добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов, и аминокислотную цепь последовательно удлиняли в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [взаимодействие проводили при 50°C в течение 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [взаимодействие проводили при 50°C в течение 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. В этом случае реакцию конденсации Boc-MeTyr(tBu) в положении 1, Thr(tBu) в положении 5, Ile в положении 12, Arg(Pbf) в положении 16, Gln(Trt) в положении 19 и Trp(Boc) в положении 25 проводили при 50 °C в течение 30 минут. Операцию суспендирования полученной Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера в растворе 2% гидразина/NMP, перемешивания полученной суспензии при 50°C в течение 10 минут, а затем удаления раствора фильтрацией повторяли 8 раз для снятия защитной группы ivDde с Lys в положении 14. Полученную смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 762,1 мг Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера.

[520] Референсный пример C

Синтез Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы Ванга (SEQ ID NO: 483)

Fmoc-Ser(tBu)-смолу Ванга (0,68 мэкв/г, 147,1 мг, 0,1 ммоль) добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов, и аминокислотную цепь последовательно удлиняли в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [взаимодействие проводили при комнатной температуре в течение 15 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [взаимодействие

проводили при 50°C в течение 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. Операцию суспендирования полученной Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys(ivDde)-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы Ванга в растворе 2% гидразина/NMP, перемешивания полученной суспензии при 50°C в течение 10 минут, а затем удаления раствора фильтрацией повторяли 8 раз для снятия защитной группы ivDde с Lys в положении 14. Затем смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 664,0 мг целевой смолы с защищенным пептидом.

[521] Пример 1

Синтез H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Val-Ser-Leu-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH_2 (SEQ ID NO: 12) (соединение 6)

Навеску H-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-амидной смолы Зибера (0,220 мэкв/г, 46 мг), полученной в Референсном примере 1, добавляли в реакционную пробирку и подвергали набуханию в ДМФА. После удаления ДМФА фильтрацией к смоле последовательно добавляли Fmoc-Aib-OH (32,5 мг), 0,5 M Oxyma в ДМФА (200 мкл) и диизопропилкарбодиимид (15,9 мкл), после чего смесь встряхивали в течение 2 часов. Реакционный раствор отфильтровывали и затем промывали смолу ДМФА 6 раз. После подтверждения отрицательного результата в тесте с нингидрином к ней добавляли 20% раствор пиперидина в ДМФА и встряхивали смесь в течение 1 минуты. Раствор отфильтровывали, после чего к смеси снова добавляли 20% раствор пиперидина в ДМФА и встряхивали смесь в течение 20 минут. Раствор отфильтровывали и затем промывали смолу ДМФА 10 раз. Этот цикл конденсации Fmoc-аминокислоты-снятия Fmoc-защиты повторяли для последовательной конденсации Gln(Trt), Ala, Gln(Trt), Lys(Boc), Asp(OtBu), Leu, Aib, Ile*, Ser(tBu), Tyr(tBu), Leu, Ser(tBu), Val, Val, Thr(tBu), Gly, Glu(OtBu), Aib и Tyr(tBu) (*: реакцию проводили в течение ночи). Смолу промывали MeOH и затем сушили при пониженном давлении с получением 64 мг H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Val-Val-Ser(tBu)-Leu-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Phe-Val-

Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-амидной смолы Зибера.

[522] К 64 мг полученной смолы добавляли 1 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали смесь в течение 1,5 часов. Операцию добавления диэтилового эфира к реакционному раствору с получением осадка и удаления супернатанта после центрифугирования повторяли три раза и тем самым промывали осадок. Остаток экстрагировали 50% водным раствором уксусной кислоты и удаляли смолу фильтрацией с последующим проведением препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Daisopak SP-100-5-ODS-P (250 × 20 мм (внутренний диаметр)). [Раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, скорость потока 8 мл/мин, A/B: 63/37-53/47, элюирование в линейном градиенте концентрации (60 мин)]. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением 16,0 мг белого порошка.

Масс-спектрометрия, $(M+H)^+$ 4231,2 (рассчитано: 4231,3)

Время элюирования в ВЭЖХ: 7,4 мин

условия элюирования:

колонка: Merck Chromolith Performance RP-18e (100 × 4,6 мм (внутренний диаметр))

элюент: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 95/5-35/65, элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

скорость потока: 3,0 мл/мин

[523] Пример 2

Синтез H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Val-Ser-Leu-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH_2 (ацетат соединения 6)

Порошок (1084,2 мг), полученный таким же образом, как в Примере 1, растворяли в небольшом количестве смеси ацетонитрил-вода, к ней добавляли ионообменную смолу (смола AG1 X8 (ацетатная форма), 1,2 мэкв/мл, 2,1 мл) и оставляли полученную смесь на 1 час при периодическом встряхивании. После удаления смолы фильтрацией фильтрат лиофилизировали с получением таким образом 929,6 мг белого порошка.

Результат масс-спектрометрии: $(M+H)^+$ 4231,3 (рассчитано

4231,3)

Время элюирования в ВЭЖХ: 7,5 минут

Условия элюирования:

Колонка Chromolith Performance RP-18e (100 × 4,6 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода и раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 95/5-35/65. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 3,0 мл/мин

[524] Пример 3

Синтез H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Val-Ser-Leu-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH_2 (гидрохлорид соединения 6)

Порошок, полученный в Примере 2 (73,0 мг), растворяли в небольшом количестве смеси ацетонитрил-вода и добавляли к ней 1 н. соляную кислоту (172 мкл) при охлаждении льдом. После перемешивания при 0 °C в течение 2 часов полученную смесь оставляли при 4 °C на ночь. Полученный раствор лиофилизировали с получением таким образом 71 мг белого порошка.

Результат масс-спектрометрии: $(M+H)^+$ 4231,6 (рассчитано 4231,3)

Время элюирования в ВЭЖХ: 7,4 минуты

Условия элюирования:

Колонка Chromolith Performance RP-18e (100 × 4,6 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 95/5-35/65. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 3,0 мл/мин

[525] Пример 4

Синтез H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Val-Ser-Phe-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH_2 (SEQ ID NO: 13) (соединение 7)

Навеску H-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-амидной смолы Зибера (0,220 мэкв/г, 46 мг), полученной в Референсном примере 1, добавляли в реакционную пробирку и подвергали набуханию в ДМФА. После удаления ДМФА

фильтрацией к смоле последовательно добавляли Fmoc-Aib-OH (32,5 мг), 0,5 М Oxyma в ДМФА (200 мкл) и диизопропилкарбодиимид (15,9 мкл), после чего смесь встряхивали в течение 2 часов. Реакционный раствор отфильтровывали и затем промывали смолу ДМФА 6 раз. После подтверждения отрицательного результата в тесте с нингидрином к ней добавляли 20% раствор пиперидина в ДМФА и встряхивали смесь в течение 1 минуты. Раствор отфильтровывали, после чего к смеси снова добавляли 20% раствор пиперидина в ДМФА и встряхивали смесь в течение 20 минут. Раствор отфильтровывали и затем промывали смолу ДМФА 10 раз. Этот цикл конденсации Fmoc-аминокислоты-снятия Fmoc-защиты повторяли для последовательной конденсации Gln(Trt), Ala, Gln(Trt), Lys(Boc), Asp(OtBu), Leu, Aib, Ile*, Ser(tBu), Tyr(tBu), Phe, Ser(tBu), Val, Val, Thr(tBu), Gly, Glu(OtBu), Aib и Tyr(tBu) (*: реакцию проводили в течение ночи). Смолу промывали MeOH и затем сушили при пониженном давлении с получением 74 мг H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Val-Val-Ser(tBu)-Phe-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-амидной смолы Зибера.

[526] К 74 мг полученной смолы добавляли 1 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали смесь в течение 1,5 часов. Операцию добавления диэтилового эфира к реакционному раствору с получением осадка и удаления супернатанта после центрифугирования повторяли три раза и тем самым промывали осадок. Остаток экстрагировали 50% водным раствором уксусной кислоты и удаляли смолу фильтрацией с последующим проведением препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Daisopak SP-100-5-ODS-P (250 × 20 мм (внутренний диаметр)). [Раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, скорость потока 8 мл/мин, A/B: 63/37-53/47, элюирование в линейном градиенте концентрации (60 мин)]. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением 17,0 мг белого порошка.

Масс-спектрометрия, $(M+H)^+$ 4265,1 (рассчитано: 4265,3)

Время элюирования в ВЭЖХ: 7,3 минуты

условия элюирования:

колонка: Merck Chromolith Performance RP-18e (100 × 4,6 мм

(внутренний диаметр))

элюент: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 95/5-35/65, элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

скорость потока: 3,0 мл/мин

[527] Пример 5

Синтез H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Lys-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH_2 (SEQ ID NO: 14) (соединение 8)

Навеску H-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-амидной смолы Зибера (0,220 мэкв/г, 46,0 мг), полученной в Референсном примере 1, добавляли в реакционную пробирку и подвергали набуханию в ДМФА. После удаления ДМФА фильтрацией к смоле последовательно добавляли Fmoc-Aib-OH (32,5 мг), 0,5 М Oxyma в ДМФА (200 мкл) и диизопропилкарбодиимид (15,9 мкл), после чего смесь встряхивали в течение 2 часов. Реакционный раствор отфильтровывали и затем промывали смолу ДМФА 6 раз. После подтверждения отрицательного результата в тесте с нингидрином к ней добавляли 20% раствор пиперидина в ДМФА и встряхивали смесь в течение 1 минуты. Раствор отфильтровывали, после чего к смеси снова добавляли 20% раствор пиперидина в ДМФА и встряхивали смесь в течение 20 минут. Раствор отфильтровывали и затем промывали смолу ДМФА 10 раз. Этот цикл конденсации Fmoc-аминокислоты-снятия Fmoc-защиты повторяли для последовательной конденсации Gln(Trt), Ala, Gln(Trt), Lys(Boc), Asp(OtBu), Leu, Aib, Ile*, Ser(tBu), Tyr(tBu), Asp(OtBu), Ser(tBu), Lys(Boc), Val, Thr(tBu), Gly, Glu(OtBu), Aib и Tyr(tBu) (*: реакцию проводили в течение ночи). Смолу промывали MeOH и затем сушили при пониженном давлении с получением 73 мг H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Val-Lys(Boc)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-амидной смолы Зибера.

[528] К 73 мг полученной смолы добавляли 1 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали смесь в течение 1,5 часов. Операцию добавления диэтилового эфира к реакционному раствору с

получением осадка и удаления супернатанта после центрифугирования повторяли три раза и тем самым промывали осадок. Остаток экстрагировали 50% водным раствором уксусной кислоты и удаляли смолу фильтрацией с последующим проведением препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Daisopak SP-100-5-ODS-P (250 × 20 мм (внутренний диаметр)). [Раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, скорость потока 8 мл/мин, A/B: 68/32-58/42, элюирование в линейном градиентом концентрации (60 мин)]. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением 15,7 мг белого порошка.

Масс-спектрометрия, $(M+H)^+$ 4262,3 (рассчитано: 4262,3)

Время элюирования в ВЭЖХ: 6,6 мин

условия элюирования:

колонка: Merck Chromolith Performance RP-18e (100 × 4,6 мм (внутренний диаметр))

элюент: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 95/5-35/65, элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

скорость потока: 3,0 мл/мин

[529] Пример 6

H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Lys-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Leu-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH_2 (SEQ ID NO: 15) (соединение 10)

Навеску H-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-амидной смолы Зибера (0,220 мэкв/г, 46 мг), полученной в Референсном примере 1, добавляли в реакционную пробирку и подвергали набуханию в ДМФА. После удаления ДМФА фильтрацией к смоле последовательно добавляли Fmoc-Aib-OH (32,5 мг), 0,5 M Oxyma в ДМФА (200 мкл) и диизопропилкарбодиимид (15,9 мкл), после чего смесь встряхивали в течение 2 часов. Реакционный раствор отфильтровывали и затем промывали смолу ДМФА 6 раз. После подтверждения отрицательного результата в тесте с нингидрином к ней добавляли 20% раствор пиперидина в ДМФА и встряхивали смесь в течение 1 минуты. Раствор отфильтровывали, после чего к смеси снова добавляли 20% раствор пиперидина в ДМФА и встряхивали смесь в течение 20 минут. Раствор отфильтровывали и затем промывали смолу ДМФА 10 раз. Этот цикл конденсации Fmoc-

аминокислоты-снятия Fmoc-защиты повторяли для последовательной конденсации Gln(Trt), Ala, Gln(Trt), Lys(Boc), Asp(OtBu), Leu, Leu, Ile*, Ser(tBu), Tyr(tBu), Asp(OtBu), Ser(tBu), Lys(Boc), Val, Thr(tBu), Gly, Glu(OtBu), Aib и Tyr(tBu) (*: реакцию проводили в течение ночи). Смолу промывали MeOH и затем сушили при пониженном давлении с получением 85 мг H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Val-Lys(Boc)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Leu-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-амидной смолы Зибера.

[530] К 85 мг полученной смолы добавляли 1 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали смесь в течение 1,5 часов. Операцию добавления диэтилового эфира к реакционному раствору с получением осадка и удаления супернатанта после центрифугирования повторяли три раза и тем самым промывали осадок. Остаток экстрагировали 50% водным раствором уксусной кислоты и удаляли смолу фильтрацией с последующим проведением препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Daisopak SP-100-5-ODS-P (250 × 20 мм (внутренний диаметр)). [Раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, скорость потока 8 мл/мин, A/B: 67/33-57/43, элюирование в линейном градиентом концентрации (60 мин)]. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением 19,0 мг белого порошка.

Масс-спектрометрия, $(M+H)^+$ 4290,5 (рассчитано:4290,3)

Время элюирования в ВЭЖХ: 6,7 мин

условия элюирования:

колонка: Merck Chromolith Performance RP-18e (100 × 4,6 мм (внутренний диаметр))

элюент: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 95/5-35/65, элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

скорость потока: 3,0 мл/мин

[531] Пример 7

Синтез H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Val-Ser-Leu-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Aib-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH_2 (SEQ ID NO: 50) (соединение 42)

[532] Навеску H-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Aib-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-амидной смолы Зибера (0,189 мэкв/г, 132 мг), полученной в Референсном примере 2, добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов. Аминокислоты последовательно конденсировали в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [50 °C, 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [50 °C, 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. После завершения конденсации смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 171 мг H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Val-Val-Ser(tBu)-Leu-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Aib-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-амидной смолы Зибера.

[533] К 171 мг полученной смолы добавляли 1 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали смесь в течение 1,5 часов. Операцию добавления диэтилового эфира к реакционному раствору с получением осадка и удаления супернатанта после центрифугирования повторяли три раза и тем самым промывали осадок. Остаток экстрагировали 50% водным раствором уксусной кислоты и удаляли смолу фильтрацией с последующим проведением препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Daisopak SP-100-5-ODS-P (250 × 20 мм (внутренний диаметр)). [Раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, скорость потока 8 мл/мин, A/B: 65/35-55/45, элюирование в линейном градиентом концентрации (60 мин)]. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением 29,1 мг белого порошка.

Масс-спектрометрия, $(M+H)^+$ 4202,4 (рассчитано: 4203,3)

Время элюирования в ВЭЖХ: 7,3 минуты

условия элюирования:

колонка: Merck Chromolith Performance RP-18e (100 × 4,6 мм (внутренний диаметр))

элюент: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 95/5-35/65, элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

скорость потока: 3,0 мл/мин

[534] Пример 8

Синтез H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Val-Ser-Leu-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Gin-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Arg-Trp-Leu-Leu-Arg-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 36) (соединение 30)

Амидную смолу Зибера (0,7 ммоль/г, 149 мг) добавляли в 2 реакционные пробирки, которые затем помещали в синтезатор пептидов. Аминокислоты последовательно конденсировали в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [50 °C, 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [50 °C, 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. После удлинения цепи смолы промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 1308 мг целевой смолы с защищенным пептидом, H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Val-Val-Ser(tBu)-Leu-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Phe-Val-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Arg(Pbf)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера. К общему количеству полученных смол добавляли 15 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов. Операцию добавления диэтилового эфира к реакционному раствору с получением осадка и удаления супернатанта после центрифугирования повторяли дважды и тем самым промывали осадок. Остаток экстрагировали 50% водным раствором уксусной кислоты и после удаления смолы фильтрацией несколько раз проводили очистку посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки daisopak SP-100-5-ODS-P (250 × 20 мм (внутренний диаметр)) с элюированием в линейном градиенте концентрации (60 минут) с раствором A: 0,1% ТФУК-вода и раствором B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, при скорости потока 8 мл/мин, с A/B: 62/38-52/48, и фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением таким образом 190,1 мг белого порошка.

[535] Полученный порошок (190,1 мг), растворяли в небольшом количестве водного раствора ацетонитрила. К раствору добавляли ионообменную смолу (смола AG1 X8 (ацетатная форма), 1,2 мэкв/мл, 365 мкл) и оставляли его на 1 час при периодическом встряхивании. После удаления смолы фильтрацией фильтрат

лиофилизировали с получением таким образом 159,2 мг белого порошка.

Результат масс-спектрометрии: $(M+H)^+$ 4343,3 (рассчитано 4343,3)

Время элюирования в ВЭЖХ: 7,5 минут

Условия элюирования:

Колонка Merck Chromolith Performance RP-18e (4,6 × 100 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода и раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 95/5-35/65. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 3,0 мл/мин

[536] Пример 9

Синтез метил-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Ile-Ala-Gln-Gln-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 65) (соединение 59)

Навеску H-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера (0,394 мэкв/г, 127 мг), полученной в Референсном примере 3, добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов. Аминокислоты последовательно конденсировали в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [50 °C, 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [50 °C, 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. После удлинения цепи смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом целевой смолы с защищенным пептидом, Boc-Me-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Ala-Leu-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Ile-Ala-Gln(Trt)-Gln(Trt)-Asp(OtBu)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера. К общему количеству полученной смолы добавляли 3,5 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов. Операцию добавления диэтилового эфира к реакционному раствору с получением осадка и удаления супернатанта после центрифугирования повторяли дважды и тем самым промывали осадок. Остаток экстрагировали 50% водным раствором уксусной кислоты и после удаления смолы фильтрацией проводили очистку посредством

препаративной ВЭЖХ с использованием колонки daisopak SP-100-5-ODS-P (250 × 20 мм (внутренний диаметр)) с элюированием в линейном градиенте концентрации (60 минут) с раствором A: 0,1% ТФУК-вода и раствором B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, при скорости потока 8 мл/мин, с A/B: 60/40-50/50, и фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением таким образом 71,4 мг белого порошка.

[537] Общее количество полученного порошка растворяли в небольшом количестве водного раствора ацетонитрила. К раствору добавляли ионообменную смолу (смола AG1 X8 (ацетатная форма), 1,2 мэкв/мл, 67 мкл) и оставляли его на 1 час при периодическом встряхивании. После удаления смолы фильтрацией фильтрат лиофилизировали с получением таким образом 59,0 мг белого порошка.

Результат масс-спектрометрии: $(M+H)^+$ 4464,8 (рассчитано 4464,3)

Время элюирования в ВЭЖХ: 7,8 минут

Условия элюирования:

Колонка Merck Chromolith Performance RP-18e (4,6 × 100 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 95/5-35/65. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 3,0 мл/мин

[538] Пример 10

Синтез метил-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 110) (соединение 104)

Навеску H-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера (0,394 мэкв/г, 127 мг), полученной в Референсном примере 3, добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов. Аминокислоты последовательно конденсировали в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [50 °C, 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [50 °C, 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. После удлинения цепи смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом целевой смолы с защищенным пептидом, Boc-Me-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-

Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Ala-Leu-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера. К общему количеству полученной смолы добавляли 4 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов. Операцию добавления диэтилового эфира к реакционному раствору с получением осадка и удаления супернатанта после центрифугирования повторяли дважды и тем самым промывали осадок. Остаток экстрагировали 50% водным раствором уксусной кислоты и после удаления смолы фильтрацией проводили очистку посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки daisopak SP-100-5-ODS-P (250 × 20 мм (внутренний диаметр)) с элюированием в линейном градиенте концентрации (60 минут) с раствором A: 0,1% ТФУК-вода и раствором B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, при скорости потока 8 мл/мин, с A/B: 62/38-52/48, и фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением таким образом 81 мг белого порошка.

[539] Общее количество полученного порошка растворяли в небольшом количестве водного раствора ацетонитрила. К раствору добавляли ионообменную смолу (смола AG1 X8 (ацетатная форма), 1,2 мэкв/мл, 78 мкл) и оставляли его на 1 час при периодическом встряхивании. После удаления смолы фильтрацией фильтрат лиофилизировали с получением таким образом 53,2 мг белого порошка.

Результат масс-спектрометрии: $(M+H)^+$ 4345,1 (рассчитано 4344,3)

Время элюирования в ВЭЖХ: 7,7 минут

Условия элюирования:

Колонка Merck Chromolith Performance RP-18e (4,6 × 100 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 95/5-35/65. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 3,0 мл/мин

[540] Пример 11

Синтез метил-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID

NO: 119) (соединение 113)

Навеску H-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера (0,394 мэкв/г, 127 мг), полученной в Референсном примере 3, добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов. Аминокислоты последовательно конденсировали в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [50 °C, 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [50 °C, 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. После удлинения цепи смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом целевой смолы с защищенным пептидом, Boc-Me-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера. К общему количеству полученной смолы добавляли 4 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов. Операцию добавления диэтилового эфира к реакционному раствору с получением осадка и удаления супернатанта после центрифугирования повторяли дважды и тем самым промывали осадок. Остаток экстрагировали 50% водным раствором уксусной кислоты и после удаления смолы фильтрацией проводили очистку посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки daisopak SP-100-5-ODS-P (250 × 20 мм (внутренний диаметр)) с элюированием в линейном градиенте концентрации (60 минут) с раствором A: 0,1% ТФУК-вода и раствором B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, при скорости потока 8 мл/мин, с A/B: 61/39-51/49, и фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением таким образом 71,1 мг белого порошка.

[541] Общее количество полученного порошка растворяли в небольшом количестве водного раствора ацетонитрила. К раствору добавляли ионообменную смолу (смола AG1 X8 (ацетатная форма), 1,2 мэкв/мл, 68 мкл) и оставляли его на 1 час при периодическом встряхивании. После удаления смолы фильтрацией фильтрат лиофилизировали с получением таким образом 62,8 мг белого порошка.

Результат масс-спектрометрии: $(M+H)^+$ 4345,0 (рассчитано 4344,3)

Время элюирования в ВЭЖХ: 7,6 минут

Условия элюирования:

Колонка Merck Chromolith Performance RP-18e (4,6 × 100 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 95/5-35/65. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 3,0 мл/мин

[542] Пример 12

Синтез метил-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 123) (соединение 117)

Амидную смолу Зибера (0,71 ммоль/г, 352 мг) добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов. Аминокислоты последовательно конденсировали в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [50 °C, 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [50 °C, 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. После удлинения цепи смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом целевой смолы с защищенным пептидом, Boc-Me-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Ala-Leu-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-His(Trt)-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера. К общему количеству полученной смолы добавляли 4 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Операцию добавления диэтилового эфира к реакционному раствору с получением осадка и удаления супернатанта после центрифугирования повторяли дважды и тем самым промывали осадок. Остаток экстрагировали 50% водным раствором уксусной кислоты и после удаления смолы фильтрацией проводили очистку посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки daisopak SP-100-5-ODS-P (250 × 20 мм (внутренний диаметр)) с элюированием в линейном градиенте концентрации (60 минут) с раствором A: 0,1% ТФУК-вода и раствором B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, при скорости

потока 8 мл/мин, с A/B: 69/31–59/41, и фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением таким образом 190,8 мг белого порошка.

[543] Общее количество полученного порошка растворяли в небольшом количестве водного раствора ацетонитрила. К раствору добавляли ионообменную смолу (смола AG1 X8 (ацетатная форма), 1,2 мэкв/мл, 179 мкл) и оставляли его на 1 час при периодическом встряхивании. После удаления смолы фильтрацией фильтрат лиофилизировали с получением таким образом 170,0 мг белого порошка.

Результат масс-спектрометрии: $(M+H)^+$ 4443,3 (рассчитано 4444,3)

Время элюирования в ВЭЖХ: 6,5 минут

Условия элюирования:

Колонка Merck Chromolith Performance RP-18e (4,6 × 100 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 95/5–35/65. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 3,0 мл/мин

[544] Пример 13

Синтез H-MeTyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 354) (соединение 341)

Навеску H-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера (SEQ ID NO: 481) (260,4 мг, 0,05 ммоль), синтезированной в Референсном примере A, добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов. Аминокислотную цепь последовательно удлиняли в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [взаимодействие проводили при 50°C в течение 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [взаимодействие проводили при 50°C в течение 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. В этом случае реакцию конденсации Boc-MeTyr(tBu) в положении 1, Thr(tBu) в положении 5, Ile в положении 12, Arg(Pbf) в положении 16, Gln(Trt) в положении 19 и Trp(Boc) в положении 25 проводили при 50 °C в течение 30 минут. Операцию

суспендирования полученной Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys(ivDde)-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера в растворе 2% гидразина/NMP, перемешивания полученной суспензии при 50°C в течение 10 минут, а затем удаления раствора фильтрацией повторяли 8 раз для снятия защитной группы ivDde с Lys в положении 14. После этого, используя синтезатор пептидов, вводили Fmoc-Gly-Gly-Gly-OH, а затем последовательно вводили Gly, Gly и эйкозандикарбоновую кислоту. В этом случае для снятия защитной группы Fmoc использовали 20% пиперидин/NMP [взаимодействие проводили при 50 °C в течение 5 минут], и реакцию конденсации проводили с использованием метода двойного сочетания, в котором после всех реакций при 50 °C в течение 15 минут раствор удаляли фильтрацией и ту же самую реакцию конденсации повторяли. После завершения твердофазного синтеза смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 421,5 мг целевой смолы с защищенным пептидом, Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGG-)-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера. К общему количеству полученной смолы добавляли 4,6 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов. К реакционному раствору добавляли диэтиловый эфир с получением осадка и после центрифугирования удаляли супернатант. Эту операцию повторяли дважды и промывали осадок. Остаток экстрагировали 90% водным раствором уксусной кислоты и удаляли смолу фильтрацией, а затем проводили очистку посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Kinetex 5 мкм XB-C18 (250 × 30,0 мм (внутренний диаметр)) с элюированием в линейном градиенте концентрации (60 минут) с раствором A: 0,1% ТФУК-вода и раствором B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, при скорости потока 15 мл/мин, с A/B: 40/60-50/50, и фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением таким образом 70,1 мг белого порошка.

[545] Затем общее количество полученного порошка растворяли

в 50% ацетонитриле-воде, к раствору добавляли ионообменную смолу [смола AG1X8 (ацетатная форма), 1,2 мэкв/мл, 182 мкл] и встряхивали полученную смесь в течение 1 часа. После удаления смолы фильтрацией фильтрат лиофилизировали с получением таким образом 58,8 мг ацетата целевого продукта.

Результат масс-спектрометрии: $(M+H)^+$ 4811,57 (рассчитано 4812,54)

Время элюирования в ВЭЖХ: 6,19 минут

Условия элюирования:

Колонка: Kinetex 1,7 мкм C8 100A (100 × 2,1 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 80/20-30/70. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 0,5 мл/мин

Температура: 40 °C

[546] Пример 14

Синтез H-MeTyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Oda-GGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 362) (соединение 349)

Навеску H-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера (SEQ ID NO: 481) (520,0 мг, 0,1 ммоль), синтезированной в Референсном примере A, добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов. Аминокислотную цепь последовательно удлиняли в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [взаимодействие проводили при 50°C в течение 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [взаимодействие проводили при 50°C в течение 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. В этом случае реакцию конденсации Boc-MeTyr(tBu) в положении 1, Thr(tBu) в положении 5, Ile в положении 12, Gln(Trt) в положении 19 и Trp(Boc) в положении 25 проводили при 50 °C в течение 30 минут. Операцию суспендирования полученной Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Lys(ivDde)-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-

Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера в растворе 2% гидразина/NMP, перемешивания полученной суспензии при 50°C в течение 10 минут, а затем удаления раствора фильтрацией повторяли 8 раз для снятия защитной группы ivDde с Lys в положении 17. После этого, используя синтезатор пептидов, вводили Fmoc-Gly-Gly-Gly-OH, а затем последовательно вводили Gly, Gly и октадекандикарбоновую кислоту. В этом случае для снятия защитной группы Fmoc использовали 20% пиперидин/NMP [взаимодействие проводили при 50 °C в течение 5 минут], и реакцию конденсации проводили с использованием метода двойного сочетания, в котором после всех реакций при 50 °C в течение 15 минут раствор удаляли фильтрацией и ту же самую реакцию конденсации повторяли. После завершения твердофазного синтеза смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 817,0 мг целевой смолы с защищенным пептидом, Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Lys(Oda-GGGGG-)-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера. К общему количеству полученной смолы добавляли 8 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов. К реакционному раствору добавляли диэтиловый эфир с получением осадка и после центрифугирования удаляли супернатант. Эту операцию повторяли дважды и промывали осадок. Остаток экстрагировали 90% водным раствором уксусной кислоты и удаляли смолу фильтрацией, а затем проводили очистку посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Kinetex 5 мкм XB-C18 (250 × 30,0 мм (внутренний диаметр)) с элюированием в линейном градиенте концентрации (60 минут) с раствором A: 0,1% ТФУК-вода и раствором B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, при скорости потока 15 мл/мин, с A/B: 40/60-50/50, и фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением таким образом 109,2 мг белого порошка.

[547] Затем общее количество полученного порошка растворяли в 50% ацетонитриле-воде, к раствору добавляли ионообменную смолу [смола AG1X8 (ацетатная форма), 1,2 мэкв/мл, 285 мкл] и встряхивали полученную смесь в течение 1 часа. После удаления смолы фильтрацией фильтрат лиофилизировали с получением таким

образом 93,1 мг ацетата целевого продукта.

Результат масс-спектрометрии: $(M+H)^+$ 4810,655 (рассчитано 4812,54)

Время элюирования в ВЭЖХ: 6,09 минут

Условия элюирования:

Колонка: Kinetex 1,7 мкм C8 100A (100 × 2,1 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 80/20-30/70. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 0,5 мл/мин

Температура: 40 °C

[548] Пример 15

Синтез Ac-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 448) (соединение 435)

Амидную смолу Зибера (0,71 мэкв/г, 70,4 мг, 0,05 ммоль) добавляли в реакционную пробирку, и аминокислотную цепь последовательно удлиняли с N-конца в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [взаимодействие проводили при 50°C в течение 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [взаимодействие проводили при 50°C в течение 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. В этом случае реакцию конденсации Boc-MeTyr(tBu) в положении 1, Thr(tBu) в положении 5, Ile в положении 12, Arg(Pbf) в положении 16, Gln(Trt) в положении 19 и Trp(Boc) в положении 25 проводили при 50 °C в течение 30 минут. К полученной H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys(ivDde)-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смоле Зибера добавляли 0,625 мл смешанного раствора, в котором было растворено 0,5 M уксусного ангидрида, 0,5 M пиридина и 0,05 M Oxyma в NMP, и полученная смесь взаимодействовала при 50°C в течение 2 минут. После промывки смолы NMP операцию суспендирования смолы в растворе 2% гидразина/NMP, перемешивания полученной суспензии при 50°C в течение 10 минут, и затем удаления раствора фильтрацией повторяли 8 раз для снятия

защитной группы ivDde с Lys в положении 14. После этого, используя синтезатор пептидов, последовательно вводили Gly, Gly, Fmoc-Gly-Gly-Gly-OH и эйкозандикарбоновую кислоту. В этом случае для снятия защитной группы Fmoc использовали 20% пиперидин/NMP [взаимодействие проводили при 50 °C в течение 5 минут], и реакцию конденсации проводили с использованием метода двойного сочетания, в котором после всех реакций при 50 °C в течение 15 минут раствор удаляли фильтрацией и ту же самую реакцию конденсации повторяли. После завершения твердофазного синтеза смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 470,7 мг целевой смолы с защищенным пептидом, Ac-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGG-)Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера. К общему количеству полученной смолы добавляли 4,8 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов. К реакционному раствору добавляли диэтиловый эфир с получением осадка и после центрифугирования удаляли супернатант. Эту операцию повторяли дважды и промывали осадок. Остаток экстрагировали 90% водным раствором уксусной кислоты и удаляли смолу фильтрацией, а затем проводили очистку посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Kinetex 5 мкм XB-C18 (250 × 30,0 мм (внутренний диаметр)) с элюированием в линейном градиенте концентрации (60 минут) с раствором A: 0,1% ТФУК-вода и раствором B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, при скорости потока 15 мл/мин, с A/B: 57/43-47/53, и фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением таким образом 58,8 мг белого порошка.

[549] Затем общее количество полученного порошка растворяли в 50% ацетонитриле-воде, к раствору добавляли ионообменную смолу [смола AG1X8 (ацетатная форма), 1,2 мэкв/мл, 152 мкл] и встряхивали полученную смесь в течение 1 часа. После удаления смолы фильтрацией фильтрат лиофилизировали с получением таким образом 53,6 мг ацетата целевого продукта.

Результат масс-спектрометрии: (M+H)+ 4841,26 (рассчитано 4840,53)

Время элюирования в ВЭЖХ: 7,12 минут

Условия элюирования:

Колонка: Kinetex 1.7 мкм C8 100A (100 × 2,1 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 80/20-30/70. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 0,5 мл/мин

Температура: 40 °C

[550] Пример 16

Синтез H-MeTyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Oda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 428) (соединение 415)

Навеску Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера (SEQ ID NO: 482) (38,1 мг, 0,005 ммоль), синтезированной в Референсном примере B, добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов. Вводили Gly, Gly, Fmoc-Gly-Gly-Gly-OH и октадекандикарбоновую кислоту в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [взаимодействие проводили при 50°C в течение 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [взаимодействие проводили при 50°C в течение 5 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. В этом случае для снятия защитной группы Fmoc использовали 20% пиперидин/NMP [взаимодействие проводили при 50 °C в течение 5 минут], и реакцию конденсации проводили с использованием метода двойного сочетания, в котором после реакций при 50 °C в течение 15 минут раствор удаляли фильтрацией и ту же самую реакцию конденсации повторяли. После завершения твердофазного синтеза смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 45,3 мг целевой смолы с защищенным пептидом, Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys(Oda-GGGGG-)Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-амидной смолы Зибера. К общему количеству полученной смолы добавляли 0,5 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали полученную смесь в течение 1,5

часов. К реакционному раствору добавляли диэтиловый эфир с получением осадка и после центрифугирования удаляли супернатант. Эту операцию повторяли и промывали осадок. Остаток экстрагировали 90% водным раствором уксусной кислоты и удаляли смолу фильтрацией, а затем проводили очистку посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Kinetex 5 мкм XB-C18 (250 × 20,0 мм (внутренний диаметр)) с элюированием в линейном градиенте концентрации (60 минут) с раствором A: 0,1% ТФУК-вода и раствором B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, при скорости потока 8 мл/мин, с A/B: 59/41-49/51, и фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением таким образом 3,7 мг белого порошка.

Результат масс-спектрометрии: (M+H)+ 4006,32 (рассчитано 4007,14)

Время элюирования в ВЭЖХ: 5,97 минут

Условия элюирования:

Колонка: Kinetex 1,7 мкм C8 100A (100 × 2,1 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 80/20-30/70. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 0,5 мл/мин

Температура: 40 °C

[551] Пример 17

Синтез H-MeTyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Oda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-OH (SEQ ID NO: 454) (соединение 441)

Навеску Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы Ванга (SEQ ID NO:483) (166,0 мг, 0,025 ммоль), синтезированной в Референсном примере C, добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов. Для снятия защитной группы Fmoc использовали 20% пиперидин/NMP [взаимодействие проводили при 50°C в течение 5 минут], после этого, используя синтезатор пептидов, вводили Fmoc-Gly-Gly-Gly-OH, а затем последовательно вводили Gly, Gly и октадекандикарбоновую кислоту. В этом случае

для снятия защитной группы Fmoc использовали 20% пиперидин/NMP [взаимодействие проводили при 50 °C в течение 5 минут], и реакцию конденсации проводили с использованием метода двойного сочетания, в котором после реакций при 50 °C в течение 15 минут раствор удаляли фильтрацией и ту же самую реакцию конденсации повторяли. После завершения твердофазного синтеза смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом целевой смолы с защищенным пептидом, Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys(Oda-GGGGG-)-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-смолы Ванга. После этого к общему количеству полученной смолы добавляли 2,5 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов. К реакционному раствору добавляли диэтиловый эфир с получением осадка и после центрифугирования удаляли супернатант. Эту операцию повторяли дважды и промывали осадок. Остаток экстрагировали 50% водным раствором уксусной кислоты и удаляли смолу фильтрацией, а затем проводили очистку посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки YMC-Triart C8-S-10 мкм, 20 нм (250×30 мм (внутренний диаметр)) с элюированием в линейном градиенте концентрации (60 минут) с раствором A: 0,1% ТФУК-вода и раствором B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, при скорости потока 15 мл/мин, с A/B: 40/60-50/50, и фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением таким образом 3,4 мг белого порошка.

Результат масс-спектрометрии: (M+H)+ 4784,51 (рассчитано 4785,49)

Время элюирования в ВЭЖХ: 5,88 минут

Условия элюирования:

Колонка: Kinetex 1,7 мкм C8 100A (100 × 2,1 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 80/20-30/70. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 0,5 мл/мин

Температура: 40 °C

[552] Пример 18

Синтез H-MeTyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Eda-PEG(3)-PEG(3)-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH2 (SEQ ID NO: 320) (соединение 307)

Амидную смолу Зибера (0,71 мэкв/г, 70,4 мг, 0,05 ммоль) добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов, и аминокислотную цепь последовательно удлиняли в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [взаимодействие проводили при 50°C в течение 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [взаимодействие проводили при 50°C в течение 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот. Полученную Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Lys(ivDde)-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидную смолу Зибера суспендировали в растворе 2% гидразина/NMP, перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем удаляли раствор фильтрацией. После фильтрации смолу суспендировали в 2% растворе гидразина/NMP и проводили взаимодействие при комнатной температуре в течение ночи для снятия защитной группы ivDde с Lys в положении 14. Затем смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 388,8 мг Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Lys-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера.

Навеску 38,9 мг (0,01 ммоль) полученной смолы добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов. В соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [взаимодействие проводили при 50°C в течение 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов кислотного агента (Fmoc-аминокислот или моно-трет-бутилового эфира эйкозандикарбоновой кислоты) и DIPCDI/Oxyma для конденсации, используя синтезатор пептидов последовательно вводили PEG(3), PEG(3), моно-трет-бутиловый эфир эйкозандикарбоновой кислоты. Реакцию конденсации проводили с использованием метода двойного сочетания, в котором после

реакций при 50 °C в течение 15 минут раствор удаляли фильтрацией и ту же самую реакцию конденсации повторяли. После завершения твердофазного синтеза смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 39,3 мг целевой смолы с защищенным пептидом, Boc-MeTyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Lys(19-трет-бутоксикарбонил-нонадеканоил-PEG(3)-PEG(3)-)-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера.

После этого к общему количеству полученной смолы добавляли 0,5 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов. К реакционному раствору добавляли диэтиловый эфир с получением осадка и после центрифугирования удаляли супернатант. Эту операцию повторяли дважды и промывали осадок. Остаток экстрагировали 90% водным раствором уксусной кислоты и удаляли смолу фильтрацией, а затем проводили очистку посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки YMC-Triart C8-S-10 мкм, 20 нм (250×20 мм (внутренний диаметр)) с элюированием в линейном градиенте концентрации (60 минут) с раствором A: 0,1% ТФУК-вода и раствором B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, при скорости потока 8 мл/мин, с A/B: 52/48-42/58, и фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением таким образом 7,5 мг белого порошка.

Результат масс-спектрометрии: (M+H)+ 4846,10 (рассчитано 4845,61)

Время элюирования в ВЭЖХ: 7,11 минут

Условия элюирования:

Колонка: Kinetex 1,7 мкм C8 100A (100 × 2,1 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 80/20-30/70. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 0,5 мл/мин

Температура: 40 °C

[553] Пример 19

Синтез Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Hda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-

Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 472) (соединение 459)

Амидную смолу Зибера (0,71 мэкв/г, 352 мг, 0,25 ммоль) добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов, и аминокислотную цепь последовательно удлиняли в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [взаимодействие проводили при комнатной температуре в течение 15 минут] для снятия защитной группы Fmoc и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [взаимодействие проводили при комнатной температуре в течение 150 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот.

Операцию суспендирования полученной Boc-Me-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys(ivDde)-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера в растворе 2% гидразина/NMP, перемешивания полученной суспензии при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем удаления раствора фильтрацией повторяли дважды для снятия защитной группы ivDde с Lys в положении 14.

Затем смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 1,87 г Boc-Me-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера.

Навеску 37,3 мг (0,005 ммоль) полученной смолы добавляли в реакционную пробирку, которую затем помещали в синтезатор пептидов. Затем, используя синтезатор пептидов, вводили Fmoc-Gly-Gly-OH и Fmoc-Gly-Gly-Gly-OH в соответствии с протоколом с использованием 20% пиперидина/NMP [взаимодействие проводили при 50°C в течение 5 минут] для снятия защитной группы Fmoc, и 5 эквивалентов Fmoc-аминокислот/DIPCDI/Oxyma [50 °C, 15 минут] для конденсации Fmoc-аминокислот, а затем получали Boc-Me-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys(H-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-)-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидную смолу Зибера. В этом случае реакцию конденсации

проводили с использованием метода двойного сочетания, в котором после всех реакций при 50 °C в течение 15 минут раствор удаляли фильтрацией и ту же самую реакцию конденсации повторяли. К полученной смоле добавляли 6,4 мг адипинового ангидрида, 6,4 мг DIPEA и NMP (0,1 мл), после чего перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2 часов. После удаления реакционного раствора фильтрацией смолу промывали MeOH и сушили при пониженном давлении с получением таким образом 36,9 мг целевой смолы с защищенным пептидом, Boc-Me-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Iva-Ile-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Ile-Aib-Lys(Hda-GGGGG-)-Asp(tBu)-Arg(Pbf)-Aib-Ala-Gln(Trt)-Aib-Asn(Trt)-Phe-Val-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Iva-Leu-Ala-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-амидной смолы Зибера.

После этого к общему количеству полученной смолы добавляли 0,5 мл ТФУК:м-крезола:тиоанизола:этандитиола:H_2O:триизопропилсилана (80:5:5:5:2,5:2,5) и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов. К реакционному раствору добавляли диэтиловый эфир с получением осадка и после центрифугирования удаляли супернатант. Эту операцию повторяли дважды и промывали осадок. Остаток экстрагировали 90% водным раствором уксусной кислоты и удаляли смолу фильтрацией, а затем проводили очистку посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Kinetex 5 мкм XB-C18 (250×20,0 мм (внутренний диаметр)) с элюированием в линейном градиенте концентрации (60 минут) с раствором A: 0,1% ТФУК-вода и раствором B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, при скорости потока 8 мл/мин, с A/B: 66/34-56/44, и фракции, содержащие целевой продукт, собирали и лиофилизировали с получением таким образом 2,9 мг белого порошка.

Результат масс-спектрометрии: (M+H)+ 4616,573 (рассчитано 4616,32)

Время элюирования в ВЭЖХ: 4,09 минут

Условия элюирования:

Колонка: Kinetex 1,7 мкм C8 100A (100 × 2,1 мм (внутренний диаметр))

Элюенты: использовали раствор A: 0,1% ТФУК-вода, раствор B: 0,1% ТФУК-содержащий ацетонитрил, A/B: 80/20-30/70. Элюирование в линейном градиенте концентрации (10 мин).

Скорость потока: 0,5 мл/мин

Температура: 40 °C

[554] Соединения, не описанные в примерах, раскрытых на фиг. 8A-D и фиг. 9-1A, B,C - 9-5A, B,C, были синтезированы в соответствии с примерами 1-19.

[555] Тестовый пример 1

(A) Оценка агонистической активности в отношении человеческого рецептора ГИП и человеческого рецептора ГПП-1 с использованием увеличения внутриклеточной концентрации цАМФ в качестве индикатора

(1) Конструирование экспрессионной плазмиды, содержащей ген человеческого рецептора ГИП

Ген человеческого рецептора ГИП, имеющий последовательность, идентичную номеру доступа Genebank U39231, клонировали в вектор pMSRα-neo для получения чРГИП/pMSRα-neo.

[556] (2) Конструирование клетки, экспрессирующей репортерную плазмиду

Репортерный ген люциферазы с чувствительной к цАМФ последовательностью, расположенной в 3'-5' направлении, переносили в клетку CHO-K1 для конструирования клетки CRE-LUC/CHO-K1.

[557] (3) Конструирование репортерной плазмиды

4 копии чувствительной к цАМФ последовательности и гена устойчивости к зеоцину переносили в базовый вектор pGL3(R2.2)-Basic Vector (Promega) для конструирования репортерной плазмиды Cre-luc(Zeo).

[558] (4) Перенос гена человеческого рецептора ГИП в клетку CRE-LUC/CHO-K1 и получение экспрессирующей клетки

Плазмиду чРГИП/pMSRα-neo, полученную в (1), переносили в клетку CRE-LUC/CHO-K1, полученную в (2), для получения трансформанта. Затем клеточную линию, индуцирующую экспрессию люциферазы, клетки чРГИП/CRE-LUC/CHO-K1, отбирали из полученного трансформанта путем добавления ГИП.

[559] (5) Конструирование экспрессионной плазмиды, содержащей ген человеческого рецептора ГПП-1

Ген человеческого рецептора ГПП-1, имеющий последовательность, идентичную номеру доступа Genebank NM_002062, клонировали в вектор pIRESneo3 для получения чГПП-1/pIRESneo3.

[560] (6) Перенос гена человеческого рецептора ГПП-1 и репортерной плазмиды в клетку CHO-K1 и получение экспрессирующей

клетки

Cre-luc (Zeo), полученную в (3), и плазмиду чГПП-1/pIRESneo3, полученную в (5), переносили в клетку CHO-K1 для получения трансформанта. Затем клеточную линию, индуцирующую экспрессию люциферазы, клетки чРГПП-1/CRE-luc/CHO-K1, отбирали из полученного трансформанта путем добавления ГПП-1.

[561] (7) Анализ по гену-репортеру

По 25 мкл клеток чРГИП/CRE-LUC/CHO-K1 высевали в 384-луночный белый планшет (Corning) таким образом, чтобы получить 5×103 клеток/лунку, и культивировали в среде HamF12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина в CO2-инкубаторе при 37 °C в течение ночи. 5 мкл среды, содержащей тестируемое соединение, добавляли к клеткам и инкубировали в течение 4 часов при указанной концентрации в CO_2-инкубаторе при 37 °C. Добавляли Steady-Glo (Promega) в количестве 30 мкл и встряхивали под защитой от света. Через 20 минут измеряли активность люциферазы с использованием считывателя для планшетов Envision (PerkinElmer). Активность агониста рецептора ГИП рассчитывали с использованием увеличения внутриклеточной концентрации цАМФ в качестве индикатора, где активность люциферазы в присутствии 10 нМ ГИП составляла 100%, а активность люциферазы в случае добавления ДМСО вместо тестируемого соединения составляла 0%.

[562] Активность агониста рецептора ГПП-1 оценивали так же, как описано выше, используя клетки чРГПП-1/CRE-luc/CHO-K1. Активность агониста рецептора ГПП-1 рассчитывали с использованием увеличения внутриклеточной концентрации цАМФ в качестве индикатора, где активность люциферазы в присутствии 10 нМ рецептора ГПП-1 составляла 100%, а активность люциферазы в случае добавления ДМСО вместо тестируемого соединения составляла 0%.

[563] Как показано в таблице 2-1, соединения согласно настоящему изобретению оказывают превосходное селективное активирующее действие на рецептор ГИП.

[564] Таблица 2-1

Соединение №	Агонистическая активность (EC_{50}, М)		SEQ ID NO:
	Рецептор ГПП-1	Рецептор ГИП	
1	1,6E-07	3,7E-12	SEQ ID NO: 7
2	3,5E-07	7,2E-13	SEQ ID NO: 8
3	1,4E-0,7	4,5E-12	SEQ ID NO: 9
4	4,3E-07	1,4E-12	SEQ ID NO: 10

5	>1,0E-06	3,9E-12	SEQ ID NO: 11
6	>1,0E-06	6,8E-12	SEQ ID NO: 12
7	>1,0E-06	2,1E-11	SEQ ID NO: 13
8	>1,0E-06	7,9E-11	SEQ ID NO: 14
9	>1,0E-06	1,0E-09	SEQ ID NO: 15
10	>1,0E-06	1,6E-11	SEQ ID NO: 16
11	2,7E-08	1,1E-11	SEQ ID NO: 17
12	2,0E-07	1,1E-10	SEQ ID NO: 18
13	4,7E-08	7,4E-12	SEQ ID NO: 19
14	>1,0E-06	2,2E-11	SEQ ID NO: 20
15	>1,0E-06	1,7E-10	SEQ ID NO: 21
16	5,3E-07	5,0E-10	SEQ ID NO: 22
17	>1,0E-06	3,1E-09	SEQ ID NO: 23
18	>1,0E-06	1,3E-09	SEQ ID NO: 24
19	>1,0E-06	2,7E-10	SEQ ID NO: 25
20	1,9E-07	2,6E-10	SEQ ID NO: 26
21	>1,0E-06	1,8E-09	SEQ ID NO: 27
22	>1,0E-06	1,5E-09	SEQ ID NO: 28
23	>1,0E-06	5,9E-10	SEQ ID NO: 29
24	>1,0E-06	5,1E-09	SEQ ID NO: 30
25	>1,0E-06	1,4E-09	SEQ ID NO: 31
26	>1,0E-06	1,2E-08	SEQ ID NO: 32
27	>1,0E-06	4,1E-11	SEQ ID NO: 33
28	>1,0E-06	3,4E-11	SEQ ID NO: 34
29	>1,0E-06	3,3E-11	SEQ ID NO: 35
30	>1,0E-06	1,0E-11	SEQ ID NO: 36
31	>1,0E-06	8,0E-12	SEQ ID NO: 37
32	>1,0E-06	5,8E-12	SEQ ID NO: 38
33	>1,0E-06	6,9E-12	SEQ ID NO: 39
34	>1,0E-06	1,9E-11	SEQ ID NO: 40
35	>1,0E-06	2,4E-11	SEQ ID NO: 41
36	>1,0E-06	1,3E-11	SEQ ID NO: 42
37	>1,0E-06	1,3E-11	SEQ ID NO: 43
38	>1,0E-06	8,0E-12	SEQ ID NO: 44
39	>1,0E-06	1,4E-11	SEQ ID NO: 45
40	>1,0E-06	7,9E-12	SEQ ID NO: 46
41	>1,0E-06	4,8E-12	SEQ ID NO: 47
42	>1,0E-06	6,9E-12	SEQ ID NO: 48
43	4,0E-07	6,3E-13	SEQ ID NO: 49
44	>1,0E-06	2,4E-12	SEQ ID NO: 50
45	>1,0E-06	8,1E-12	SEQ ID NO: 51
46	>1,0E-06	3,8E-11	SEQ ID NO: 52
47	>1,0E-06	1,1E-11	SEQ ID NO: 53
48	>1,0E-06	1,2E-11	SEQ ID NO: 54
49	>1,0E-06	4,5E-12	SEQ ID NO: 55
50	>1,0E-06	2,9E-12	SEQ ID NO: 56
51	>1,0E-06	5,8E-12	SEQ ID NO: 57
52	>1,0E-06	4,7E-12	SEQ ID NO: 58
53	>1,0E-06	8,7E-13	SEQ ID NO: 59

54	>1,0E-06	6,5E-12	SEQ ID NO: 60
55	>1,0E-06	5,3E-12	SEQ ID NO: 61
56	>1,0E-06	6,4E-12	SEQ ID NO: 62
57	>1,0E-06	2,0E-11	SEQ ID NO: 63
58	>1,0E-06	1,1E-11	SEQ ID NO: 64
59	>1,0E-06	9,4E-13	SEQ ID NO: 65
60	>1,0E-06	1,1E-12	SEQ ID NO: 66
61	>1,0E-06	1,1E-12	SEQ ID NO: 67
62	>1,0E-06	9,9E-13	SEQ ID NO: 68
63	>1,0E-06	1,2E-12	SEQ ID NO: 69
64	>1,0E-06	9,3E-13	SEQ ID NO: 70
65	>1,0E-06	1,6E-12	SEQ ID NO: 71
66	3,2E-07	1,3E-12	SEQ ID NO: 72
67	>1,0E-06	1,4E-12	SEQ ID NO: 73
68	3,5E-07	1,7E-12	SEQ ID NO: 74
69	>1,0E-06	1,7E-12	SEQ ID NO: 75
70	7,1E-07	1,4E-12	SEQ ID NO: 76
71	>1,0E-06	2,5E-12	SEQ ID NO: 77
72	2,3E-07	2,6E-12	SEQ ID NO: 78
73	>1,0E-06	1,4E-12	SEQ ID NO: 79
74	>1,0E-06	1,4E-12	SEQ ID NO: 80
75	>1,0E-06	1,4E-12	SEQ ID NO: 81
76	>1,0E-06	1,5E-12	SEQ ID NO: 82
77	>1,0E-06	8,3E-13	SEQ ID NO: 83
78	>1,0E-06	1,3E-12	SEQ ID NO: 84
79	>1,0E-06	1,1E-12	SEQ ID NO: 85
80	>1,0E-06	1,2E-12	SEQ ID NO: 86
81	>1,0E-06	1,5E-12	SEQ ID NO: 87
82	1,0E-07	1,4E-12	SEQ ID NO: 88
83	1,7E-07	1,7E-12	SEQ ID NO: 89
84	>1,0E-06	1,2E-12	SEQ ID NO: 90
85	>1,0E-06	1,1E-12	SEQ ID NO: 91
86	>1,0E-06	1,3E-12	SEQ ID NO: 92
87	>1,0E-06	1,3E-12	SEQ ID NO: 93
88	>1,0E-06	9,5E-13	SEQ ID NO: 94
89	>1,0E-06	9,4E-13	SEQ ID NO: 95
90	>1,0E-06	1,2E-12	SEQ ID NO: 96
91	>1,0E-06	8,5E-13	SEQ ID NO: 97
92	>1,0E-06	1,3E-12	SEQ ID NO: 98
93	>1,0E-06	1,0E-12	SEQ ID NO: 99
94	>1,0E-06	9,4E-13	SEQ ID NO: 100
95	>1,0E-06	9,0E-13	SEQ ID NO: 101
96	>1,0E-06	8,9E-13	SEQ ID NO: 102
97	>1,0E-06	1,7E-12	SEQ ID NO: 103
98	>1,0E-06	1,4E-12	SEQ ID NO: 104
99	>1,0E-06	2,9E-12	SEQ ID NO: 105
100	>1,0E-06	1,4E-12	SEQ ID NO: 106
101	>1,0E-06	8,3E-13	SEQ ID NO: 107

102	>1,0E-06	1,2E-12	SEQ ID NO: 108
103	>1,0E-06	1,3E-12	SEQ ID NO: 109
104	>1,0E-06	1,4E-12	SEQ ID NO: 110
105	>1,0E-06	9,3E-13	SEQ ID NO: 111
106	>1,0E-06	1,7E-12	SEQ ID NO: 112
107	>1,0E-06	1,4E-12	SEQ ID NO: 113
108	>1,0E-06	2,7E-12	SEQ ID NO: 114
109	>1,0E-06	1,1E-12	SEQ ID NO: 115
110	>1,0E-06	1,4E-12	SEQ ID NO: 116
111	>1,0E-06	1,7E-12	SEQ ID NO: 117
112	>1,0E-06	1,2E-12	SEQ ID NO: 118
113	>1,0E-06	1,2E-12	SEQ ID NO: 119
114	>1,0E-06	1,0E-12	SEQ ID NO: 120
115	>1,0E-06	1,1E-12	SEQ ID NO: 121
116	2,0E-07	1,4E-12	SEQ ID NO: 122
117	>1,0E-06	1,7E-12	SEQ ID NO: 123
118	>1,0E-06	1,4E-12	SEQ ID NO: 124
119	>1,0E-06	3,9E-12	SEQ ID NO: 125
120	>1,0E-06	3,3E-12	SEQ ID NO: 126
121	4,3E-07	1,1E-12	SEQ ID NO: 127
122	>1,0E-06	1,5E-12	SEQ ID NO: 128
123	>1,0E-06	1,3E-12	SEQ ID NO: 129
124	>1,0E-06	1,7E-12	SEQ ID NO: 130
125	>1,0E-06	1,8E-12	SEQ ID NO: 131
126	>1,0E-06	2,1E-12	SEQ ID NO: 132
127	>1,0E-06	2,4E-12	SEQ ID NO: 133
128	>1,0E-06	1,5E-12	SEQ ID NO: 134
129	>1,0E-06	1,7E-12	SEQ ID NO: 135
130	>1,0E-06	1,2E-12	SEQ ID NO: 136
131	>1,0E-06	1,9E-12	SEQ ID NO: 137
132	>1,0E-06	1,3E-12	SEQ ID NO: 138
133	>1,0E-06	1,7E-12	SEQ ID NO: 139
134	>1,0E-06	2,3E-12	SEQ ID NO: 140
135	>1,0E-06	1,8E-12	SEQ ID NO: 141
136	2,1E-07	2,2E-12	SEQ ID NO: 142
137	>1,0E-06	1,7E-12	SEQ ID NO: 143
138	>1,0E-06	2,2E-12	SEQ ID NO: 144
139	>1,0E-06	2,5E-12	SEQ ID NO: 145
140	>1,0E-06	1,9E-12	SEQ ID NO: 146
141	>1,0E-06	1,9E-12	SEQ ID NO: 147
142	>1,0E-06	2,3E-12	SEQ ID NO: 148
143	>1,0E-06	2,9E-12	SEQ ID NO: 149
144	>1,0E-06	2,2E-12	SEQ ID NO: 150
145	>1,0E-06	1,9E-12	SEQ ID NO: 151
146	>1,0E-06	1,9E-12	SEQ ID NO: 152
147	>1,0E-06	1,5E-12	SEQ ID NO: 153
148	>1,0E-06	1,3E-12	SEQ ID NO: 154
149	>1,0E-06	1,8E-12	SEQ ID NO: 155

150	>1,0E-06	1,8E-12	SEQ ID NO: 156
151	>1,0E-06	1,5E-12	SEQ ID NO: 157
152	>1,0E-06	2,8E-12	SEQ ID NO: 158
153	>1,0E-06	1,4E-12	SEQ ID NO: 159
154	>1,0E-06	1,1E-12	SEQ ID NO: 160
155	>1,0E-06	1,7E-12	SEQ ID NO: 161
156	>1,0E-06	4,8E-12	SEQ ID NO: 162
157	>1,0E-06	2,5E-12	SEQ ID NO: 163
158	>1,0E-06	9,9E-11	SEQ ID NO: 171
159	>1,0E-06	7,8E-10	SEQ ID NO: 172
160	>1,0E-06	9,5E-11	SEQ ID NO: 173
161	>1,0E-06	3,5E-09	SEQ ID NO: 174
162	>1,0E-06	2,7E-10	SEQ ID NO: 175
163	>1,0E-06	6,6E-09	SEQ ID NO: 176
164	>1,0E-06	1,2E-09	SEQ ID NO: 177
165	>1,0E-06	1,2E-09	SEQ ID NO: 178
166	>1,0E-06	3,5E-11	SEQ ID NO: 179
167	>1,0E-06	1,5E-10	SEQ ID NO: 180
168	>1,0E-06	3,9E-10	SEQ ID NO: 181
169	>1,0E-06	1,4E-09	SEQ ID NO: 182
170	>1,0E-06	2,0E-11	SEQ ID NO: 183
171	>1,0E-06	2,4E-10	SEQ ID NO: 184
172	>1,0E-06	2,0E-12	SEQ ID NO: 185
173	>1,0E-06	4,4E-12	SEQ ID NO: 186
174	>1,0E-06	4,2E-12	SEQ ID NO: 187
175	>1,0E-06	3,5E-12	SEQ ID NO: 188
176	>1,0E-06	1,9E-11	SEQ ID NO: 189
177	>1,0E-06	7,2E-12	SEQ ID NO: 190
178	>1,0E-06	4,2E-12	SEQ ID NO: 191
179	>1,0E-06	3,0E-12	SEQ ID NO: 192
180	>1,0E-06	1,9E-12	SEQ ID NO: 193
181	>1,0E-06	9,2E-12	SEQ ID NO: 194
182	4,8E-08	3,3E-12	SEQ ID NO: 195
183	3,3E-08	3,4E-12	SEQ ID NO: 196
184	3,0E-08	3,6E-12	SEQ ID NO: 197
185	2,6E-08	7,0E-12	SEQ ID NO: 198
186	1,3E-08	6,4E-12	SEQ ID NO: 199
187	1,1E-08	1,2E-11	SEQ ID NO: 200
188	2,0E-07	3,0E-12	SEQ ID NO: 201
189	2,7E-08	6,8E-12	SEQ ID NO: 202
190	>1,0E-06	2,1E-11	SEQ ID NO: 203
191	5,0E-08	4,1E-12	SEQ ID NO: 204
192	1,5E-08	6,5E-12	SEQ ID NO: 205
193	7,7E-08	3,6E-12	SEQ ID NO: 206
194	2,5E-08	3,5E-12	SEQ ID NO: 207
195	1,0E-07	4,8E-12	SEQ ID NO: 208
196	4,4E-08	6,3E-12	SEQ ID NO: 209
197	1,1E-08	5,6E-12	SEQ ID NO: 210

198	2,8E-08	4,5E-12	SEQ ID NO: 211
199	>1,0E-06	3,4E-11	SEQ ID NO: 212
200	2,0E-08	5,1E-12	SEQ ID NO: 213
201	1,1E-07	8,3E-12	SEQ ID NO: 214
202	1,8E-07	4,6E-12	SEQ ID NO: 215
203	>1,0E-06	4,3E-12	SEQ ID NO: 216
204	9,5E-09	8,1E-12	SEQ ID NO: 217
205	2,9E-08	3,4E-12	SEQ ID NO: 218
206	>1,0E-06	2,1E-11	SEQ ID NO: 219
207	3,0E-08	1,1E-11	SEQ ID NO: 220
208	>1,0E-06	6,1E-12	SEQ ID NO: 221
209	>1,0E-06	4,3E-12	SEQ ID NO: 222
210	>1,0E-06	3,2E-12	SEQ ID NO: 223
211	2,6E-08	3,4E-12	SEQ ID NO: 224
212	1,4E-07	4,7E-12	SEQ ID NO: 225
213	5,4E-08	3,1E-12	SEQ ID NO: 226
214	1,3E-08	4,2E-12	SEQ ID NO: 227
215	1,5E-07	2,8E-12	SEQ ID NO: 228
216	1,5E-07	4,8E-12	SEQ ID NO: 229
217	>1,0E-06	3,5E-12	SEQ ID NO: 230
218	1,3E-07	7,6E-12	SEQ ID NO: 231
219	1,6E-07	2,7E-12	SEQ ID NO: 232
220	9,9E-08	5,3E-12	SEQ ID NO: 233
221	>1,0E-06	7,1E-12	SEQ ID NO: 234
222	>1,0E-06	3,7E-12	SEQ ID NO: 235
223	>1,0E-06	5,1E-12	SEQ ID NO: 236
224	>1,0E-06	4,2E-12	SEQ ID NO: 237
226	1,2E-08	3,0E-12	SEQ ID NO: 239
227	2,8E-09	3,4E-12	SEQ ID NO: 240
228	>1,0E-06	2,3E-11	SEQ ID NO: 241
229	3,8E-08	4,8E-12	SEQ ID NO: 242
230	1,1E-08	3,9E-12	SEQ ID NO: 243
231	>1,0E-06	2,2E-11	SEQ ID NO: 244
232	>1,0E-06	3,2E-12	SEQ ID NO: 245
233	>1,0E-06	3,8E-12	SEQ ID NO: 246
234	>1,0E-06	1,5E-10	SEQ ID NO: 247
235	>1,0E-06	2,8E-11	SEQ ID NO: 248
236	>1,0E-06	4,1E-11	SEQ ID NO: 249
237	>1,0E-06	1,6E-10	SEQ ID NO: 250
238	>1,0E-06	8,3E-11	SEQ ID NO: 251
239	5,0E-08	2,5E-12	SEQ ID NO: 252
240	5,8E-09	3,0E-12	SEQ ID NO: 253
241	>1,0E-06	3,4E-11	SEQ ID NO: 254
242	>1,0E-06	6,7E-11	SEQ ID NO: 255
243	>1,0E-06	1,7E-12	SEQ ID NO: 256
244	2,2E-07	2,1E-10	SEQ ID NO: 257
245	>1,0E-06	2,2E-10	SEQ ID NO: 258
246	>1,0E-06	4,4E-10	SEQ ID NO: 259

247	>1,0E-06	1,2E-10	SEQ ID NO: 260
248	>1,0E-06	2,0E-10	SEQ ID NO: 261
249	>1,0E-06	3,0E-10	SEQ ID NO: 262
250	>1,0E-06	7,2E-11	SEQ ID NO: 263
251	1,4E-08	4,4E-11	SEQ ID NO: 264
252	>1,0E-06	7,5E-11	SEQ ID NO: 265
253	>1,0E-06	3,0E-11	SEQ ID NO: 266
254	3,1E-09	3,0E-11	SEQ ID NO: 267
255	>1,0E-06	4,4E-11	SEQ ID NO: 268
256	>1,0E-06	3,1E-10	SEQ ID NO: 269
257	>1,0E-06	9,0E-11	SEQ ID NO: 270
258	>1,0E-06	9,2E-11	SEQ ID NO: 271
259	>1,0E-06	1,2E-10	SEQ ID NO: 272
260	>1,0E-06	2,6E-10	SEQ ID NO: 273
261	>1,0E-06	5,5E-11	SEQ ID NO: 274
262	2,7E-07	5,6E-11	SEQ ID NO: 275
263	>1,0E-06	7,6E-11	SEQ ID NO: 276
264	3,0E-07	1,0E-10	SEQ ID NO: 277
265	>1,0E-06	3,1E-11	SEQ ID NO: 278
266	>1,0E-06	3,8E-11	SEQ ID NO: 279
280	>1,0E-06	1,6E-10	SEQ ID NO: 293
281	>1,0E-06	1,6E-10	SEQ ID NO: 294
282	>1,0E-06	9,9E-11	SEQ ID NO: 295
283	>1,0E-06	5,7E-11	SEQ ID NO: 296
284	>1,0E-06	4,0E-11	SEQ ID NO: 297
285	>1,0E-06	5,0E-10	SEQ ID NO: 298
286	>1,0E-06	1,0E-09	SEQ ID NO: 299
287	>1,0E-06	3,4E-10	SEQ ID NO: 300
288	>1,0E-06	1,7E-10	SEQ ID NO: 301
289	>1,0E-06	4,0E-11	SEQ ID NO: 302
290	>1,0E-06	3,8E-11	SEQ ID NO: 303
291	>1,0E-06	3,2E-11	SEQ ID NO: 304
292	>1,0E-06	3,4E-11	SEQ ID NO: 305
293	>1,0E-06	1,0E-10	SEQ ID NO: 306
294	>1,0E-06	8,9E-11	SEQ ID NO: 307
295	>1,0E-06	5,6E-11	SEQ ID NO: 308
296	>1,0E-06	6,9E-11	SEQ ID NO: 309
297	>1,0E-06	7,1E-11	SEQ ID NO: 310
298	>1,0E-06	4,6E-11	SEQ ID NO: 311
299	>1,0E-06	3,7E-09	SEQ ID NO: 312
300	>1,0E-06	2,3E-08	SEQ ID NO: 313
301	>1,0E-06	3,9E-11	SEQ ID NO: 314
302	>1,0E-06	8,4E-11	SEQ ID NO: 315
303	>1,0E-06	1,1E-10	SEQ ID NO: 316
304	>1,0E-06	3,8E-10	SEQ ID NO: 317
305	>1,0E-06	2,5E-10	SEQ ID NO: 318
306	>1,0E-06	5,9E-11	SEQ ID NO: 319
307	>1,0E-06	4,0E-11	SEQ ID NO: 320

308	>1,0E-06	2,2E-11	SEQ ID NO: 321
309	>1,0E-06	1,8E-11	SEQ ID NO: 322
310	>1,0E-06	2,6E-11	SEQ ID NO: 323
311	>1,0E-06	1,7E-10	SEQ ID NO: 324
312	>1,0E-06	7,6E-11	SEQ ID NO: 325
313	>1,0E-06	6,7E-11	SEQ ID NO: 326
314	>1,0E-06	5,3E-11	SEQ ID NO: 327
315	>1,0E-06	9,0E-11	SEQ ID NO: 328
316	>1,0E-06	3,8E-11	SEQ ID NO: 329
317	>1,0E-06	4,0E-11	SEQ ID NO: 330
318	>1,0E-06	5,2E-11	SEQ ID NO: 331
319	>1,0E-06	4,2E-11	SEQ ID NO: 332
320	>1,0E-06	4,3E-11	SEQ ID NO: 333
321	>1,0E-06	6,5E-11	SEQ ID NO: 334
322	>1,0E-06	3,5E-11	SEQ ID NO: 335
323	>1,0E-06	4,3E-10	SEQ ID NO: 336
324	>1,0E-06	2,6E-10	SEQ ID NO: 337
325	>1,0E-06	3,2E-10	SEQ ID NO: 338
326	>1,0E-06	1,9E-10	SEQ ID NO: 339
327	>1,0E-06	1,5E-10	SEQ ID NO: 340
328	>1,0E-06	6,2E-10	SEQ ID NO: 341
329	>1,0E-06	3,0E-10	SEQ ID NO: 342
330	>1,0E-06	1,6E-10	SEQ ID NO: 343
331	>1,0E-06	7,9E-11	SEQ ID NO: 344
332	>1,0E-06	3,5E-11	SEQ ID NO: 345
333	>1,0E-06	3,7E-11	SEQ ID NO: 346
334	>1,0E-06	6,7E-11	SEQ ID NO: 347
335	>1,0E-06	3,9E-11	SEQ ID NO: 348
336	>1,0E-06	6,3E-11	SEQ ID NO: 349
337	>1,0E-06	8,3E-11	SEQ ID NO: 350
338	>1,0E-06	5,6E-11	SEQ ID NO: 351
339	>1,0E-06	4,1E-11	SEQ ID NO: 352
340	>1,0E-06	5,7E-11	SEQ ID NO: 353
341	>1,0E-06	4,8E-11	SEQ ID NO: 354
342	>1,0E-06	4,5E-11	SEQ ID NO: 355
343	>1,0E-06	3,1E-11	SEQ ID NO: 356
344	>1,0E-06	2,9E-11	SEQ ID NO: 357
345	>1,0E-06	2,2E-11	SEQ ID NO: 358
346	>1,0E-06	1,8E-11	SEQ ID NO: 359
347	>1,0E-06	6,4E-11	SEQ ID NO: 360
348	>1,0E-06	1,5E-11	SEQ ID NO: 361
349	>1,0E-06	1,9E-11	SEQ ID NO: 362
350	>1,0E-06	1,6E-11	SEQ ID NO: 363
351	>1,0E-06	1,4E-11	SEQ ID NO: 364
352	>1,0E-06	4,2E-11	SEQ ID NO: 365
353	>1,0E-06	1,6E-10	SEQ ID NO: 366
354	>1,0E-06	4,5E-11	SEQ ID NO: 367
355	>1,0E-06	1,1E-10	SEQ ID NO: 368

356	>1,0E-06	5,3E-11	SEQ ID NO: 369
357	>1,0E-06	5,6E-11	SEQ ID NO: 370
358	>1,0E-06	4,0E-11	SEQ ID NO: 371
359	>1,0E-06	5,2E-11	SEQ ID NO: 372
360	>1,0E-06	8,7E-11	SEQ ID NO: 373
361	>1,0E-06	6,7E-11	SEQ ID NO: 374
362	>1,0E-06	3,4E-11	SEQ ID NO: 375
363	>1,0E-06	8,6E-11	SEQ ID NO: 376
364	>1,0E-06	6,4E-11	SEQ ID NO: 377
365	>1,0E-06	5,2E-11	SEQ ID NO: 378
366	>1,0E-06	3,8E-11	SEQ ID NO: 379
367	>1,0E-06	6,5E-11	SEQ ID NO: 380
368	>1,0E-06	6,0E-11	SEQ ID NO: 381
369	>1,0E-06	5,5E-11	SEQ ID NO: 382
370	>1,0E-06	5,6E-11	SEQ ID NO: 383
371	>1,0E-06	3,5E-11	SEQ ID NO: 384
372	>1,0E-06	7,0E-11	SEQ ID NO: 385
373	>1,0E-06	4,6E-11	SEQ ID NO: 386
374	>1,0E-06	5,4E-11	SEQ ID NO: 387
375	>1,0E-06	6,5E-11	SEQ ID NO: 388
376	>1,0E-06	5,0E-11	SEQ ID NO: 389
377	6,2E-07	3,5E-11	SEQ ID NO: 390
378	>1,0E-06	4,8E-11	SEQ ID NO: 391
379	>1,0E-06	3,1E-11	SEQ ID NO: 392
380	>1,0E-06	5,1E-11	SEQ ID NO: 393
381	>1,0E-06	4,4E-11	SEQ ID NO: 394
382	>1,0E-06	1,0E-10	SEQ ID NO: 395
383	>1,0E-06	4,3E-11	SEQ ID NO: 396
384	>1,0E-06	5,7E-11	SEQ ID NO: 397
385	>1,0E-06	8,3E-11	SEQ ID NO: 398
386	>1,0E-06	7,5E-11	SEQ ID NO: 399
387	>1,0E-06	5,9E-11	SEQ ID NO: 400
388	>1,0E-06	9,0E-11	SEQ ID NO: 401
389	>1,0E-06	8,0E-11	SEQ ID NO: 402
390	>1,0E-06	6,4E-11	SEQ ID NO: 403
391	>1,0E-06	1,1E-10	SEQ ID NO: 404
392	>1,0E-06	1,6E-10	SEQ ID NO: 405
393	>1,0E-06	8,0E-11	SEQ ID NO: 406
394	>1,0E-06	6,1E-11	SEQ ID NO: 407
395	>1,0E-06	4,4E-11	SEQ ID NO: 408
396	>1,0E-06	3,8E-11	SEQ ID NO: 409
397	>1,0E-06	1,1E-10	SEQ ID NO: 410
398	>1,0E-06	2,4E-10	SEQ ID NO: 411
399	>1,0E-06	1,2E-10	SEQ ID NO: 412
400	>1,0E-06	8,2E-11	SEQ ID NO: 413
401	>1,0E-06	1,1E-10	SEQ ID NO: 414
402	>1,0E-06	7,8E-11	SEQ ID NO: 415
403	>1,0E-06	1,1E-10	SEQ ID NO: 416

404	>1,0E-06	1,1E-10	SEQ ID NO: 417
405	>1,0E-06	4,3E-10	SEQ ID NO: 418
406	>1,0E-06	3,2E-10	SEQ ID NO: 419
407	>1,0E-06	3,6E-10	SEQ ID NO: 420
408	>1,0E-06	4,8E-10	SEQ ID NO: 421
409	>1,0E-06	8,3E-11	SEQ ID NO: 422
410	>1,0E-06	1,0E-10	SEQ ID NO: 423
411	>1,0E-06	1,1E-10	SEQ ID NO: 424
412	>1,0E-06	7,1E-11	SEQ ID NO: 425
413	>1,0E-06	1,0E-10	SEQ ID NO: 426
414	>1,0E-06	2,2E-11	SEQ ID NO: 427
415	>1,0E-06	2,4E-11	SEQ ID NO: 428
416	>1,0E-06	3,7E-10	SEQ ID NO: 429
417	>1,0E-06	3,1E-10	SEQ ID NO: 430
418	>1,0E-06	6,1E-10	SEQ ID NO: 431
419	>1,0E-06	4,9E-10	SEQ ID NO: 432
420	>1,0E-06	7,0E-11	SEQ ID NO: 433
421	>1,0E-06	1,9E-11	SEQ ID NO: 434
422	>1,0E-06	1,9E-10	SEQ ID NO: 435
423	>1,0E-06	2,4E-10	SEQ ID NO: 436
424	>1,0E-06	1,1E-10	SEQ ID NO: 437
425	>1,0E-06	8,0E-11	SEQ ID NO: 438
426	>1,0E-06	8,6E-11	SEQ ID NO: 439
427	>1,0E-06	7,8E-11	SEQ ID NO: 440
428	>1,0E-06	2,3E-10	SEQ ID NO: 441
429	>1,0E-06	1,2E-10	SEQ ID NO: 442
430	>1,0E-06	5,9E-10	SEQ ID NO: 443
431	>1,0E-06	1,7E-10	SEQ ID NO: 444
432	>1,0E-06	5,9E-11	SEQ ID NO: 445
433	>1,0E-06	4,2E-11	SEQ ID NO: 446
434	>1,0E-06	3,9E-11	SEQ ID NO: 447
435	>1,0E-06	5,1E-11	SEQ ID NO: 448
436	>1,0E-06	5,3E-11	SEQ ID NO: 449
437	>1,0E-06	5,8E-11	SEQ ID NO: 450
438	>1,0E-06	6,6E-11	SEQ ID NO: 451
439	>1,0E-06	1,6E-11	SEQ ID NO: 452
440	>1,0E-06	4,7E-11	SEQ ID NO: 453
441	>1,0E-06	3,1E-11	SEQ ID NO: 454
442	>1,0E-06	8,3E-11	SEQ ID NO: 455
443	>1,0E-06	3,1E-11	SEQ ID NO: 456
444	>1,0E-06	5,1E-11	SEQ ID NO: 457
445	>1,0E-06	5,6E-12	SEQ ID NO: 458
446	>1,0E-06	2,8E-12	SEQ ID NO: 459
447	>1,0E-06	1,8E-12	SEQ ID NO: 460
448	>1,0E-06	1,9E-12	SEQ ID NO: 461
449	>1,0E-06	2,0E-12	SEQ ID NO: 462
450	>1,0E-06	1,9E-12	SEQ ID NO: 463
451	>1,0E-06	2,0E-12	SEQ ID NO: 464

452	>1,0E-06	2,3E-12	SEQ ID NO: 465
453	>1,0E-06	3,5E-12	SEQ ID NO: 466
454	>1,0E-06	3,4E-12	SEQ ID NO: 467
455	>1,0E-06	3,3E-12	SEQ ID NO: 468
456	>1,0E-06	4,9E-12	SEQ ID NO: 469
457	>1,0E-06	2,6E-12	SEQ ID NO: 470
458	>1,0E-06	1,4E-11	SEQ ID NO: 471
459	>1,0E-06	2,7E-12	SEQ ID NO: 472
460	>1,0E-06	9,7E-13	SEQ ID NO: 473
461	>1,0E-06	1,1E-12	SEQ ID NO: 474
462	>1,0E-06	3,1E-12	SEQ ID NO: 475
463	>1,0E-06	6,6E-12	SEQ ID NO: 476
464	>1,0E-06	5,2E-12	SEQ ID NO: 477
465	>1,0E-06	5,6E-12	SEQ ID NO: 478
466	>1,0E-06	6,1E-12	SEQ ID NO: 479
467	>1,0E-06	2,0E-12	SEQ ID NO: 480
471	>1,00E-06	5,8E-11	SEQ ID NO: 484
472	>1,00E-06	3,8E-12	SEQ ID NO: 485
473	>1,00E-06	3,2E-11	SEQ ID NO: 486
474	>1,00E-06	2,0E-12	SEQ ID NO: 487
475	>1,00E-06	4,2E-11	SEQ ID NO: 488
476	>1,00E-06	3,2E-12	SEQ ID NO: 489
477	>1,00E-06	4,8E-12	SEQ ID NO: 490
478	>1,00E-06	4,5E-12	SEQ ID NO: 491
479	>1,00E-06	1,4E-11	SEQ ID NO: 492
480	>1,00E-06	1,6E-11	SEQ ID NO: 493
481	>1,00E-06	3,3E-11	SEQ ID NO: 494
482	>1,00E-06	3,9E-11	SEQ ID NO: 495
483	>1,00E-06	2,5E-11	SEQ ID NO: 496
484	>1,00E-06	2,6E-11	SEQ ID NO: 497
485	>1,00E-06	2,1E-11	SEQ ID NO: 498
486	>1,00E-06	2,5E-11	SEQ ID NO: 499
487	>1,00E-06	5,8E-11	SEQ ID NO: 500
488	>1,00E-06	1,7E-11	SEQ ID NO: 501
489	>1,00E-06	1,4E-11	SEQ ID NO: 502
490	>1,00E-06	3,5E-11	SEQ ID NO: 503
491	>1,00E-06	1,7E-11	SEQ ID NO: 504
492	>1,00E-06	1,8E-11	SEQ ID NO: 505
493	>1,00E-06	4,6E-11	SEQ ID NO: 506
494	>1,00E-06	4,4E-12	SEQ ID NO: 507
495	>1,00E-06	5,8E-12	SEQ ID NO: 508
496	>1,00E-06	1,3E-11	SEQ ID NO: 509
497	>1,00E-06	1,3E-11	SEQ ID NO: 510
498	>1,00E-06	7,3E-12	SEQ ID NO: 511
499	>1,00E-06	1,2E-11	SEQ ID NO: 512
500	>1,00E-06	5,9E-12	SEQ ID NO: 513
501	>1,00E-06	6,0E-12	SEQ ID NO: 514
502	>1,00E-06	8,4E-12	SEQ ID NO: 515

503	>1,00E-06	5,1E-12	SEQ ID NO: 516
504	>1,00E-06	8,9E-12	SEQ ID NO: 517
505	>1,00E-06	8,2E-12	SEQ ID NO: 518
506	>1,00E-06	1,2E-11	SEQ ID NO: 519
507	>1,00E-06	6,8E-12	SEQ ID NO: 520
508	>1,00E-06	1,8E-11	SEQ ID NO: 521
509	>1,00E-06	1,1E-11	SEQ ID NO: 522
510	>1,00E-06	1,8E-11	SEQ ID NO: 523
511	>1,00E-06	1,4E-11	SEQ ID NO: 524
512	>1,00E-06	1,7E-11	SEQ ID NO: 525
513	>1,00E-06	1,0E-11	SEQ ID NO: 526
514	>1,00E-06	2,4E-11	SEQ ID NO: 527
515	>1,00E-06	6,3E-12	SEQ ID NO: 528
516	>1,00E-06	6,3E-12	SEQ ID NO: 529
517	>1,00E-06	6,6E-12	SEQ ID NO: 530
518	>1,00E-06	8,1E-12	SEQ ID NO: 531
519	>1,00E-06	1,2E-11	SEQ ID NO: 532
520	>1,00E-06	5,6E-11	SEQ ID NO: 533
521	>1,00E-06	5,4E-11	SEQ ID NO: 534
522	>1,00E-06	1,2E-10	SEQ ID NO: 535

[565] (B) Оценка активности связывания с человеческим рецептором ГИП с использованием [^{125}I]-ГИП

(1) Конструирование экспрессионной плазмиды, содержащей ген человеческого рецептора ГИП

Ген человеческого рецептора ГИП, имеющий последовательность, идентичную номеру доступа Genebank U39231, клонировали в вектор pcDNA3.3 для получения чРГИП/pcDNA3.3.

[566] (2) Получение человеческий рецептор ГИП_вирусоподобной частицы (VLP) с использованием клетки Expi293F

За день до трансфекции 850 мл клеток Expi293F высевали в концентрации 1,8×106 клеток/мл в колбу объемом 3 л (Corning Incorporated) и культивировали в условиях 37 °C, 8% CO_2, 85 об/мин в течение 24 часов. Трансфекцию осуществляли с использованием набора Expi293 Expression System Kit (Thermo Fisher Scientific). Более конкретно, 0,67 мг pcDNA3.3/чРГИП и 0,33 мг плазмиды pcDNA3.3/GAG для получения VLP добавляли к 50 мл opti-MEM (Thermo Fisher Scientific) для приготовления смеси ДНК. Затем к 50 мл opti-MEM добавляли 2,7 мл Expifectamine и оставляли на 5 минут, затем смешивали с ней смесь ДНК и полученную смесь оставляли на 20 минут, а затем дополнительно добавляли в культуральную среду. Через 20 часов после трансфекции к ней добавляли 5 мл энхансеров 1 и 50 мл энхансеров

2. Через 96 часов после трансфекции культуральную среду центрифугировали при 850 g в течение 15 минут с получением таким образом супернатанта. Полученный супернатант ультрацентрифугировали при 54000 g в течение 1 часа с получением таким образом фракции РГИП_VLP. Осадок однократно промывали PBS и затем суспендировали в небольшом количестве PBS с получением таким образом РГИП_VLP. Полученную РГИП_VLP хранили при -80°C до использования. Количественное определение белка проводили с использованием реагента GelCode Blue Safe Protein Stain (Thermo Fisher Scientific) с BSA в качестве стандарта.

[567] (3) Измерение активности связывания тестируемых соединений с человеческим рецептором ГИП

Для измерения активности связывания с рецептором ГИП [^{125}I]ГИП (PerkinElmer, Inc.) в конечной концентрации 100 пМ и тестируемое соединение в указанной концентрации смешивали с РГИП_VLP в буфере для анализа (50 мМ HEPES (pH 7,4), WAKO 342-01375), 5 мМ EGTA (WAKO 346-01312), 5 мМ $MgCl_2$ (WAKO 136-03995), 0,1% BSA (Merckmillipore 81-066-04) и 0,005% твин-20 (BioRad 170-6531)) и проводили взаимодействие при комнатной температуре в течение 2 часов. VLP, с которой связывался [^{125}I]ГИП, улавливали в 96-луночном планшете со стекловолоконным фильтром GF/C (PerkinElmer 6005274) с использованием коллектора клеток и промывали буфером для анализа. 96-луночный планшет со стекловолоконным фильтром GF/C с уловленной VLP сушили при 42 °C в течение ночи. После этого в 96-луночный планшет со стекловолоконным фильтром GF/C с запечатанным дном добавляли MicroScint-O (PerkinElmer 6013611), и планшет запечатывали сверху. Наконец, измеряли радиационную активность каждой лунки с использованием Topcount (PerkinElmer) и рассчитывали активность связывания тестируемого соединения с рецептором ГИП, где активность связывания [^{125}I]ГИП в присутствии ГИП в конечной концентрации 1 мкМ составляла 100%, а активность связывания [^{125}I]ГИП лунок, в которые был добавлен ДМСО, составляла 0%.

[568] Как показано в таблице 2-2, соединения согласно настоящему изобретению обладают превосходной активностью связывания с рецептором ГИП.

[569] Таблица 2-2

Соединение №	Активность связывания (IC_{50}, М)	SEQ ID NO:
	Рецептор ГИП	
1	8,8E-09	SEQ ID NO: 7
2	1,4E-09	SEQ ID NO: 8

3	6,0E-09	SEQ ID NO: 9
4	1,5E-09	SEQ ID NO: 10
5	2,6E-09	SEQ ID NO: 11
6	2,5E-09	SEQ ID NO: 12
7	5,9E-09	SEQ ID NO: 13
8	1,7E-08	SEQ ID NO: 14
9	1,1E-07	SEQ ID NO: 15
10	5,8E-09	SEQ ID NO: 16
11	1,7E-09	SEQ ID NO: 17
12	9,4E-09	SEQ ID NO: 18
13	2,5E-09	SEQ ID NO: 19
14	7,0E-09	SEQ ID NO: 20
15	7,0E-08	SEQ ID NO: 21
16	1,3E-07	SEQ ID NO: 22
17	1,3E-07	SEQ ID NO: 23
18	1,4E-07	SEQ ID NO: 24
19	2,6E-07	SEQ ID NO: 25
20	2,1E-07	SEQ ID NO: 26
21	3,9E-07	SEQ ID NO: 27
22	9,4E-08	SEQ ID NO: 28
23	2,1E-07	SEQ ID NO: 29
24	3,7E-07	SEQ ID NO: 30
25	5,2E-07	SEQ ID NO: 31
26	4,2E-07	SEQ ID NO: 32
27	6,3E-08	SEQ ID NO: 33
28	4,8E-08	SEQ ID NO: 34
29	4,6E-08	SEQ ID NO: 35
30	1,3E-09	SEQ ID NO: 36
31	1,4E-09	SEQ ID NO: 37
32	2,0E-09	SEQ ID NO: 38
33	2,0E-09	SEQ ID NO: 39
34	1,8E-09	SEQ ID NO: 40
35	2,2E-09	SEQ ID NO: 41
36	1,5E-09	SEQ ID NO: 42
37	1,7E-09	SEQ ID NO: 43
38	2,0E-09	SEQ ID NO: 44
39	1,6E-09	SEQ ID NO: 45
40	1,6E-09	SEQ ID NO: 46
41	1,0E-09	SEQ ID NO: 47
42	1,1E-09	SEQ ID NO: 48
43	3,3E-09	SEQ ID NO: 49
44	1,4E-09	SEQ ID NO: 50
45	1,3E-08	SEQ ID NO: 51
46	2,0E-07	SEQ ID NO: 52
47	2,5E-08	SEQ ID NO: 53
48	1,2E-08	SEQ ID NO: 54
49	2,1E-08	SEQ ID NO: 55

50	8,7E-09	SEQ ID NO: 56
51	2,5E-08	SEQ ID NO: 57
52	1,9E-09	SEQ ID NO: 58
53	1,5E-09	SEQ ID NO: 59
54	1,6E-09	SEQ ID NO: 60
55	1,8E-09	SEQ ID NO: 61
56	2,3E-09	SEQ ID NO: 62
57	1,9E-09	SEQ ID NO: 63
58	2,1E-09	SEQ ID NO: 64
59	1,1E-09	SEQ ID NO: 65
60	1,4E-09	SEQ ID NO: 66
61	1,5E-09	SEQ ID NO: 67
62	1,1E-09	SEQ ID NO: 68
63	1,8E-09	SEQ ID NO: 69
64	2,4E-09	SEQ ID NO: 70
65	1,6E-09	SEQ ID NO: 71
66	1,3E-09	SEQ ID NO: 72
67	2,0E-09	SEQ ID NO: 73
68	2,4E-09	SEQ ID NO: 74
69	1,3E-09	SEQ ID NO: 75
70	1,8E-09	SEQ ID NO: 76
71	2,1E-09	SEQ ID NO: 77
72	2,7E-09	SEQ ID NO: 78
73	1,3E-09	SEQ ID NO: 79
74	1,9E-09	SEQ ID NO: 80
75	1,3E-09	SEQ ID NO: 81
76	1,7E-09	SEQ ID NO: 82
77	1,1E-09	SEQ ID NO: 83
78	2,5E-09	SEQ ID NO: 84
79	1,2E-09	SEQ ID NO: 85
80	1,8E-09	SEQ ID NO: 86
81	1,1E-09	SEQ ID NO: 87
82	1,5E-09	SEQ ID NO: 88
83	3,1E-09	SEQ ID NO: 89
84	1,2E-09	SEQ ID NO: 90
85	1,4E-09	SEQ ID NO: 91
86	1,3E-09	SEQ ID NO: 92
87	1,5E-09	SEQ ID NO: 93
88	1,0E-09	SEQ ID NO: 94
89	9,5E-10	SEQ ID NO: 95
90	2,0E-09	SEQ ID NO: 96
91	1,2E-09	SEQ ID NO: 97
92	2,3E-09	SEQ ID NO: 98
93	1,0E-09	SEQ ID NO: 99
94	1,5E-09	SEQ ID NO: 100
95	1,1E-09	SEQ ID NO: 101
96	1,8E-09	SEQ ID NO: 102

97	1,1E-09	SEQ ID NO: 103
98	1,3E-09	SEQ ID NO: 104
99	2,1E-09	SEQ ID NO: 105
100	1,4E-09	SEQ ID NO: 106
101	9,4E-10	SEQ ID NO: 107
102	1,4E-09	SEQ ID NO: 108
103	2,0E-09	SEQ ID NO: 109
104	1,5E-09	SEQ ID NO: 110
105	1,3E-09	SEQ ID NO: 111
106	1,6E-09	SEQ ID NO: 112
107	1,3E-09	SEQ ID NO: 113
108	2,2E-09	SEQ ID NO: 114
109	1,1E-09	SEQ ID NO: 115
110	1,7E-09	SEQ ID NO: 116
111	2,5E-09	SEQ ID NO: 117
112	1,1E-09	SEQ ID NO: 118
113	1,9E-09	SEQ ID NO: 119
114	1,1E-09	SEQ ID NO: 120
115	1,0E-09	SEQ ID NO: 121
116	9,7E-10	SEQ ID NO: 122
117	5,2E-09	SEQ ID NO: 123
118	1,2E-09	SEQ ID NO: 124
119	1,5E-09	SEQ ID NO: 125
120	1,1E-09	SEQ ID NO: 126
121	1,0E-09	SEQ ID NO: 127
122	9,0E-10	SEQ ID NO: 128
123	1,5E-09	SEQ ID NO: 129
124	1,6E-09	SEQ ID NO: 130
125	1,8E-09	SEQ ID NO: 131
126	1,1E-09	SEQ ID NO: 132
127	1,0E-09	SEQ ID NO: 133
128	9,2E-10	SEQ ID NO: 134
129	1,1E-09	SEQ ID NO: 135
130	1,1E-09	SEQ ID NO: 136
131	1,9E-09	SEQ ID NO: 137
132	1,8E-09	SEQ ID NO: 138
133	1,8E-09	SEQ ID NO: 139
134	1,2E-09	SEQ ID NO: 140
135	2,0E-09	SEQ ID NO: 141
136	2,1E-09	SEQ ID NO: 142
137	9,8E-10	SEQ ID NO: 143
138	1,5E-09	SEQ ID NO: 144
139	9,9E-10	SEQ ID NO: 145
140	1,2E-09	SEQ ID NO: 146
141	1,1E-09	SEQ ID NO: 147
142	1,1E-09	SEQ ID NO: 148
143	1,3E-09	SEQ ID NO: 149

144	1,1E-09	SEQ ID NO: 150
145	1,1E-09	SEQ ID NO: 151
146	2,3E-09	SEQ ID NO: 152
147	1,3E-09	SEQ ID NO: 153
148	1,3E-09	SEQ ID NO: 154
149	1,2E-09	SEQ ID NO: 155
150	1,6E-09	SEQ ID NO: 156
151	1,5E-09	SEQ ID NO: 157
152	2,1E-09	SEQ ID NO: 158
153	1,1E-09	SEQ ID NO: 159
154	1,2E-09	SEQ ID NO: 160
155	1,9E-09	SEQ ID NO: 161
156	1,9E-09	SEQ ID NO: 162
157	1,6E-09	SEQ ID NO: 163
158	3,4E-09	SEQ ID NO: 171
159	8,1E-09	SEQ ID NO: 172
160	4,1E-09	SEQ ID NO: 173
161	2,4E-08	SEQ ID NO: 174
162	5,4E-09	SEQ ID NO: 175
163	5,0E-08	SEQ ID NO: 176
164	4,2E-09	SEQ ID NO: 177
165	2,0E-08	SEQ ID NO: 178
166	2,9E-09	SEQ ID NO: 179
167	7,0E-09	SEQ ID NO: 180
168	3,7E-09	SEQ ID NO: 181
169	1,6E-08	SEQ ID NO: 182
170	3,5E-09	SEQ ID NO: 183
171	3,2E-09	SEQ ID NO: 184
172	3,1E-09	SEQ ID NO: 185
173	7,1E-09	SEQ ID NO: 186
174	3,8E-09	SEQ ID NO: 187
175	2,0E-09	SEQ ID NO: 188
176	3,4E-09	SEQ ID NO: 189
177	2,4E-09	SEQ ID NO: 190
178	3,0E-09	SEQ ID NO: 191
179	2,1E-09	SEQ ID NO: 192
180	1,2E-09	SEQ ID NO: 193
181	2,6E-09	SEQ ID NO: 194
182	1,3E-09	SEQ ID NO: 195
183	2,0E-09	SEQ ID NO: 196
184	2,1E-09	SEQ ID NO: 197
185	1,9E-08	SEQ ID NO: 198
186	1,8E-08	SEQ ID NO: 199
187	1,1E-08	SEQ ID NO: 200
188	2,7E-09	SEQ ID NO: 201
189	1,3E-08	SEQ ID NO: 202
190	5,8E-09	SEQ ID NO: 203

191	2,7E-09	SEQ ID NO: 204
192	2,5E-09	SEQ ID NO: 205
193	2,5E-09	SEQ ID NO: 206
194	2,3E-09	SEQ ID NO: 207
195	2,3E-09	SEQ ID NO: 208
196	2,4E-09	SEQ ID NO: 209
197	2,6E-09	SEQ ID NO: 210
198	1,8E-09	SEQ ID NO: 211
199	2,4E-09	SEQ ID NO: 212
200	2,0E-09	SEQ ID NO: 213
201	1,6E-09	SEQ ID NO: 214
202	1,7E-09	SEQ ID NO: 215
203	2,1E-09	SEQ ID NO: 216
204	2,6E-09	SEQ ID NO: 217
205	1,6E-09	SEQ ID NO: 218
206	2,2E-09	SEQ ID NO: 219
207	1,8E-09	SEQ ID NO: 220
208	1,3E-09	SEQ ID NO: 221
209	1,9E-09	SEQ ID NO: 222
210	1,1E-09	SEQ ID NO: 223
211	3,5E-09	SEQ ID NO: 224
212	3,5E-09	SEQ ID NO: 225
213	3,1E-09	SEQ ID NO: 226
214	3,3E-09	SEQ ID NO: 227
215	2,8E-09	SEQ ID NO: 228
216	3,5E-09	SEQ ID NO: 229
217	2,5E-09	SEQ ID NO: 230
218	2,9E-09	SEQ ID NO: 231
219	2,8E-09	SEQ ID NO: 232
220	2,9E-09	SEQ ID NO: 233
221	3,0E-09	SEQ ID NO: 234
222	2,9E-09	SEQ ID NO: 235
223	3,0E-09	SEQ ID NO: 236
224	2,5E-09	SEQ ID NO: 237
226	2,8E-09	SEQ ID NO: 239
227	3,1E-09	SEQ ID NO: 240
228	6,1E-09	SEQ ID NO: 241
229	2,6E-09	SEQ ID NO: 242
230	2,6E-09	SEQ ID NO: 243
231	8,8E-09	SEQ ID NO: 244
232	2,1E-09	SEQ ID NO: 245
233	2,2E-09	SEQ ID NO: 246
234	8,2E-08	SEQ ID NO: 247
235	1,8E-08	SEQ ID NO: 248
236	1,2E-08	SEQ ID NO: 249
237	1,1E-07	SEQ ID NO: 250
238	4,3E-08	SEQ ID NO: 251

239	2,2E-09	SEQ ID NO: 252
240	2,4E-09	SEQ ID NO: 253
241	1,3E-08	SEQ ID NO: 254
242	1,8E-08	SEQ ID NO: 255
243	1,7E-09	SEQ ID NO: 256
244	1,0E-08	SEQ ID NO: 257
245	1,3E-08	SEQ ID NO: 258
246	7,2E-09	SEQ ID NO: 259
247	5,9E-09	SEQ ID NO: 260
248	1,5E-08	SEQ ID NO: 261
249	6,4E-09	SEQ ID NO: 262
250	6,9E-09	SEQ ID NO: 263
251	3,2E-09	SEQ ID NO: 264
252	1,4E-08	SEQ ID NO: 265
253	7,0E-09	SEQ ID NO: 266
254	2,7E-09	SEQ ID NO: 267
255	1,1E-08	SEQ ID NO: 268
256	1,4E-08	SEQ ID NO: 269
257	1,5E-08	SEQ ID NO: 270
258	1,5E-08	SEQ ID NO: 271
259	2,2E-08	SEQ ID NO: 272
260	1,5E-08	SEQ ID NO: 273
261	1,7E-08	SEQ ID NO: 274
262	8,6E-09	SEQ ID NO: 275
263	2,0E-08	SEQ ID NO: 276
264	4,8E-09	SEQ ID NO: 277
265	1,0E-08	SEQ ID NO: 278
266	1,0E-08	SEQ ID NO: 279
280	4,0E-08	SEQ ID NO: 293
281	3,3E-08	SEQ ID NO: 294
282	1,9E-08	SEQ ID NO: 295
283	7,8E-09	SEQ ID NO: 296
284	6,5E-09	SEQ ID NO: 297
285	8,6E-09	SEQ ID NO: 298
286	1,5E-08	SEQ ID NO: 299
287	1,5E-08	SEQ ID NO: 300
288	3,6E-09	SEQ ID NO: 301
289	5,8E-09	SEQ ID NO: 302
290	6,6E-09	SEQ ID NO: 303
291	7,4E-09	SEQ ID NO: 304
292	7,3E-09	SEQ ID NO: 305
293	9,4E-09	SEQ ID NO: 306
294	1,1E-08	SEQ ID NO: 307
295	6,2E-09	SEQ ID NO: 308
296	6,5E-09	SEQ ID NO: 309
297	1,5E-08	SEQ ID NO: 310
298	7,1E-09	SEQ ID NO: 311

299	>1,00E-06	SEQ ID NO: 312
300	>1,00E-06	SEQ ID NO: 313
301	9,4E-09	SEQ ID NO: 314
302	4,0E-08	SEQ ID NO: 315
303	6,7E-08	SEQ ID NO: 316
304	2,5E-07	SEQ ID NO: 317
305	7,6E-08	SEQ ID NO: 318
306	7,1E-09	SEQ ID NO: 319
307	5,0E-09	SEQ ID NO: 320
308	4,2E-09	SEQ ID NO: 321
309	4,0E-09	SEQ ID NO: 322
310	3,5E-09	SEQ ID NO: 323
311	1,2E-07	SEQ ID NO: 324
312	5,4E-08	SEQ ID NO: 325
313	5,7E-08	SEQ ID NO: 326
314	4,8E-08	SEQ ID NO: 327
315	1,0E-07	SEQ ID NO: 328
316	4,5E-08	SEQ ID NO: 329
317	5,8E-08	SEQ ID NO: 330
318	8,3E-08	SEQ ID NO: 331
319	1,0E-07	SEQ ID NO: 332
320	6,9E-08	SEQ ID NO: 333
321	5,1E-08	SEQ ID NO: 334
322	4,0E-08	SEQ ID NO: 335
323	1,1E-08	SEQ ID NO: 336
324	7,8E-09	SEQ ID NO: 337
325	1,6E-08	SEQ ID NO: 338
326	1,5E-08	SEQ ID NO: 339
327	1,3E-08	SEQ ID NO: 340
328	2,8E-08	SEQ ID NO: 341
329	2,5E-08	SEQ ID NO: 342
330	1,1E-08	SEQ ID NO: 343
331	1,5E-08	SEQ ID NO: 344
332	8,3E-09	SEQ ID NO: 345
333	7,3E-09	SEQ ID NO: 346
334	1,5E-08	SEQ ID NO: 347
335	7,2E-09	SEQ ID NO: 348
336	1,3E-08	SEQ ID NO: 349
337	1,7E-08	SEQ ID NO: 350
338	1,4E-08	SEQ ID NO: 351
339	1,4E-08	SEQ ID NO: 352
340	1,4E-08	SEQ ID NO: 353
341	1,6E-08	SEQ ID NO: 354
342	1,3E-08	SEQ ID NO: 355
343	3,6E-09	SEQ ID NO: 356
344	3,8E-09	SEQ ID NO: 357
345	5,2E-09	SEQ ID NO: 358

346	3,5E-09	SEQ ID NO: 359
347	1,1E-08	SEQ ID NO: 360
348	4,5E-09	SEQ ID NO: 361
349	4,2E-09	SEQ ID NO: 362
350	1,4E-08	SEQ ID NO: 363
351	3,2E-09	SEQ ID NO: 364
352	1,3E-08	SEQ ID NO: 365
353	2,3E-08	SEQ ID NO: 366
354	1,4E-08	SEQ ID NO: 367
355	2,0E-08	SEQ ID NO: 368
356	1,0E-08	SEQ ID NO: 369
357	2,6E-08	SEQ ID NO: 370
358	1,6E-08	SEQ ID NO: 371
359	9,4E-09	SEQ ID NO: 372
360	2,6E-08	SEQ ID NO: 373
361	1,8E-08	SEQ ID NO: 374
362	9,6E-09	SEQ ID NO: 375
363	1,2E-08	SEQ ID NO: 376
364	9,6E-09	SEQ ID NO: 377
365	8,7E-09	SEQ ID NO: 378
366	8,7E-09	SEQ ID NO: 379
367	1,4E-08	SEQ ID NO: 380
368	1,4E-08	SEQ ID NO: 381
369	1,5E-08	SEQ ID NO: 382
370	1,2E-08	SEQ ID NO: 383
371	8,3E-09	SEQ ID NO: 384
372	3,3E-08	SEQ ID NO: 385
373	9,7E-09	SEQ ID NO: 386
374	1,7E-08	SEQ ID NO: 387
375	1,7E-08	SEQ ID NO: 388
376	1,3E-08	SEQ ID NO: 389
377	8,7E-09	SEQ ID NO: 390
378	2,7E-08	SEQ ID NO: 391
379	6,7E-09	SEQ ID NO: 392
380	1,4E-08	SEQ ID NO: 393
381	8,7E-09	SEQ ID NO: 394
382	1,2E-08	SEQ ID NO: 395
383	1,0E-08	SEQ ID NO: 396
384	1,7E-08	SEQ ID NO: 397
385	1,5E-08	SEQ ID NO: 398
386	2,1E-08	SEQ ID NO: 399
387	8,2E-09	SEQ ID NO: 400
388	9,4E-09	SEQ ID NO: 401
389	1,9E-08	SEQ ID NO: 402
390	1,4E-08	SEQ ID NO: 403
391	3,4E-08	SEQ ID NO: 404
392	2,7E-08	SEQ ID NO: 405

393	1,2E-08	SEQ ID NO: 406
394	1,0E-08	SEQ ID NO: 407
395	1,5E-08	SEQ ID NO: 408
396	9,4E-09	SEQ ID NO: 409
397	1,7E-08	SEQ ID NO: 410
398	2,0E-08	SEQ ID NO: 411
399	3,0E-08	SEQ ID NO: 412
400	2,0E-08	SEQ ID NO: 413
401	2,3E-08	SEQ ID NO: 414
402	1,8E-08	SEQ ID NO: 415
403	3,1E-08	SEQ ID NO: 416
404	2,4E-08	SEQ ID NO: 417
405	3,6E-08	SEQ ID NO: 418
406	2,9E-08	SEQ ID NO: 419
407	5,3E-08	SEQ ID NO: 420
408	8,4E-08	SEQ ID NO: 421
409	1,7E-08	SEQ ID NO: 422
410	4,4E-08	SEQ ID NO: 423
411	2,4E-08	SEQ ID NO: 424
412	1,6E-08	SEQ ID NO: 425
413	2,4E-08	SEQ ID NO: 426
414	4,0E-09	SEQ ID NO: 427
415	4,3E-09	SEQ ID NO: 428
416	1,6E-07	SEQ ID NO: 429
417	3,9E-07	SEQ ID NO: 430
418	3,8E-07	SEQ ID NO: 431
419	5,0E-07	SEQ ID NO: 432
420	1,2E-08	SEQ ID NO: 433
421	3,2E-09	SEQ ID NO: 434
422	2,3E-08	SEQ ID NO: 435
423	2,5E-07	SEQ ID NO: 436
424	5,0E-08	SEQ ID NO: 437
425	2,6E-08	SEQ ID NO: 438
426	2,2E-08	SEQ ID NO: 439
427	1,5E-08	SEQ ID NO: 440
428	7,2E-08	SEQ ID NO: 441
429	5,7E-08	SEQ ID NO: 442
430	3,1E-07	SEQ ID NO: 443
431	2,8E-08	SEQ ID NO: 444
432	9,2E-09	SEQ ID NO: 445
433	8,7E-09	SEQ ID NO: 446
434	1,0E-08	SEQ ID NO: 447
435	1,8E-08	SEQ ID NO: 448
436	2,2E-08	SEQ ID NO: 449
437	3,0E-08	SEQ ID NO: 450
438	2,5E-08	SEQ ID NO: 451
439	3,1E-09	SEQ ID NO: 452

440	8,0E-09	SEQ ID NO: 453
441	3,8E-09	SEQ ID NO: 454
442	9,8E-09	SEQ ID NO: 455
443	4,5E-09	SEQ ID NO: 456
444	1,2E-08	SEQ ID NO: 457
445	9,2E-10	SEQ ID NO: 458
446	7,4E-10	SEQ ID NO: 459
447	7,9E-10	SEQ ID NO: 460
448	1,0E-09	SEQ ID NO: 461
449	1,2E-09	SEQ ID NO: 462
450	1,1E-09	SEQ ID NO: 463
451	9,9E-10	SEQ ID NO: 464
452	1,0E-09	SEQ ID NO: 465
453	1,5E-09	SEQ ID NO: 466
454	1,1E-09	SEQ ID NO: 467
455	1,1E-09	SEQ ID NO: 468
456	1,6E-09	SEQ ID NO: 469
457	1,4E-09	SEQ ID NO: 470
458	3,2E-09	SEQ ID NO: 471
459	1,7E-09	SEQ ID NO: 472
460	1,3E-09	SEQ ID NO: 473
461	1,3E-09	SEQ ID NO: 474
462	2,0E-09	SEQ ID NO: 475
463	2,1E-09	SEQ ID NO: 476
464	1,9E-09	SEQ ID NO: 477
465	2,2E-09	SEQ ID NO: 478
466	1,8E-09	SEQ ID NO: 479
467	1,4E-09	SEQ ID NO: 480
471	9,6E-09	SEQ ID NO: 484
472	1,8E-09	SEQ ID NO: 485
473	6,8E-09	SEQ ID NO: 486
474	1,1E-09	SEQ ID NO: 487
475	8,9E-09	SEQ ID NO: 488
476	1,8E-09	SEQ ID NO: 489
477	2,8E-09	SEQ ID NO: 490
478	2,3E-09	SEQ ID NO: 491
479	4,6E-09	SEQ ID NO: 492
480	5,8E-09	SEQ ID NO: 493
481	1,4E-08	SEQ ID NO: 494
482	1,8E-08	SEQ ID NO: 495
483	8,5E-09	SEQ ID NO: 496
484	1,0E-08	SEQ ID NO: 497
485	1,2E-08	SEQ ID NO: 498
486	1,7E-08	SEQ ID NO: 499
487	2,1E-08	SEQ ID NO: 500
488	6,4E-09	SEQ ID NO: 501
489	9,4E-09	SEQ ID NO: 502

490	2,1E-08	SEQ ID NO: 503
491	1,3E-08	SEQ ID NO: 504
492	1,3E-08	SEQ ID NO: 505
493	2,5E-08	SEQ ID NO: 506
494	3,2E-09	SEQ ID NO: 507
495	4,6E-09	SEQ ID NO: 508
496	1,0E-08	SEQ ID NO: 509
497	8,4E-09	SEQ ID NO: 510
498	7,7E-09	SEQ ID NO: 511
499	9,6E-09	SEQ ID NO: 512
500	6,6E-09	SEQ ID NO: 513
501	6,3E-09	SEQ ID NO: 514
502	1,4E-08	SEQ ID NO: 515
503	8,0E-09	SEQ ID NO: 516
504	9,1E-09	SEQ ID NO: 517
505	4,0E-09	SEQ ID NO: 518
506	5,3E-09	SEQ ID NO: 519
507	5,4E-09	SEQ ID NO: 520
508	9,1E-09	SEQ ID NO: 521
509	7,3E-09	SEQ ID NO: 522
510	1,2E-08	SEQ ID NO: 523
511	8,3E-09	SEQ ID NO: 524
512	1,3E-08	SEQ ID NO: 525
513	8,4E-09	SEQ ID NO: 526
514	1,2E-08	SEQ ID NO: 527
515	5,7E-09	SEQ ID NO: 528
516	4,1E-09	SEQ ID NO: 529
517	8,7E-09	SEQ ID NO: 530
518	5,8E-09	SEQ ID NO: 531
519	1,4E-08	SEQ ID NO: 532
520	1,8E-08	SEQ ID NO: 533
521	2,0E-08	SEQ ID NO: 534
522	2,8E-08	SEQ ID NO: 535

[570] Тестовый пример 2

Пероральный глюкозотолерантный тест (1)

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) проводили с использованием мышей C57BL/6J с глюкозной нагрузкой 0,03 нмоль/кг. Каждый пептид или растворитель (контрольная группа) вводили подкожно за 30 минут до глюкозной нагрузки, и измеряли уровни глюкозы через 30 минут и 60 минут после перорального введения глюкозы для оценки действия соединения. Действие соединения рассчитывали по формуле расчета, приведенной ниже, и выражали как степень повышения уровня глюкозы в крови (%).

Степень повышения уровня глюкозы в крови (%) = (уровень глюкозы в крови после глюкозной нагрузки – уровень глюкозы в

крови до глюкозной нагрузки в группе, которой вводили соединение) / (уровень глюкозы в крови после глюкозной нагрузки – уровень глюкозы в крови до глюкозной нагрузки контрольной группы) x 100

Результаты приведены в таблице 3-1. Как показано в таблице 3-1, подтверждено, что соединения согласно настоящему изобретению подавляют повышение уровня глюкозы в крови, вызванное пероральной глюкозной нагрузкой.

[571] Таблица 3-1

Соединение №	Степень повышения уровня глюкозы в крови (%)	
	30 мин	60 мин
4	83	55
6	56	31
13	61	35
30	96	85
41	55	31
42	70	43
52	74	42
54	85	92
59	41	23
60	40	34
61	58	31
62	59	22
63	54	25
64	45	20
65	38	36
66	51	32
67	42	16
68	42	11
69	47	23
71	52	27
72	46	17
73	44	29
74	46	34
75	45	16
76	52	37
77	98	92
78	40	16
79	51	32
81	56	29
82	41	16
83	48	25
84	44	16
85	46	29
86	48	27
87	40	21

88	45	30
89	52	26
90	40	17
91	56	31
92	44	17
93	43	31
94	45	22
95	49	23
96	40	16
97	47	30
98	94	85
99	91	73
100	89	52
101	88	66
102	34	16
103	35	15
104	31	8
105	50	19
106	42	13
107	36	8
108	42	9
109	53	34
110	42	23
111	52	21
113	48	11
114	43	17
117	51	16
125	35	14
129	59	31
130	50	33
131	56	31
132	62	34
133	46	24
134	53	22
135	54	39
136	59	31
137	53	31
138	45	18
139	46	17
140	54	56
141	65	50
142	44	20
143	64	66
144	63	48
145	52	58
146	45	23
147	43	23

150	57	40
151	62	35
152	65	37
153	69	39
154	48	34
155	62	29
156	66	55
157	61	50

[572] Пероральный глюкозотолерантный тест (2)

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) проводили с использованием мышей C57BL/6J с глюкозной нагрузкой 3 нмоль/кг. Каждый пептид или растворитель (контрольная группа) вводили подкожно за 72 часа до глюкозной нагрузки, и измеряли уровни глюкозы в крови через 30 минут после перорального введения глюкозы для оценки действия соединения. Действие соединения рассчитывали по формуле расчета, приведенной ниже, и выражали как степень повышения уровня глюкозы в крови (%).

Степень повышения уровня глюкозы в крови (%) = (уровень глюкозы в крови после глюкозной нагрузки – уровень глюкозы в крови до глюкозной нагрузки в группе, которой вводили соединение) / (уровень глюкозы в крови после глюкозной нагрузки – уровень глюкозы в крови до глюкозной нагрузки контрольной группы) x 100

Результаты приведены в таблице 3-2. Как показано в таблице 3-2, подтверждено, что соединения согласно настоящему изобретению подавляют повышение уровня глюкозы в крови, вызванное пероральной глюкозной нагрузкой.

[573] Таблица 3-2

соединение №	Степень повышения уровня глюкозы в крови (%)
	72 ч
341	47
349	69

[574] Тестовый пример 3: тест с условнорефлекторно выработанным отвращением к пище у мышей

(фиг. 1-1, фиг. 1-2)

0,1% сахариновую воду и агонист рецепторов Y2R длиной 14 остатков PYY-1119 (4-имидазолкарбонил-Ser-D-Hyp-Iva-Pya(4)-Cha-Leu(Me)-Asn-Lys-Aib-Thr-Arg-Gln-Arg-Cha-NH_2 (SEQ ID NO: 164), вызывающий чувство отвращения, давали самцам мышей C57BL/6J, чтобы вызвать таким образом условнорефлекторное отвращение к

пище (CTA) к сахариновой воде, и оценивали действие соединений согласно настоящему изобретению на вызванное PYY-1119 отвращение к пище. Общепринятая процедура для проведения эксперимента с CTA заключается в следующем.

Выработку условных рефлексов осуществляли следующим образом: на 1-й и 3-й день мышам давали сахариновую воду и через 10 минут вводили PYY-1119 (10 нмоль/кг, п/к). Кроме того, одновременно с PYY-1119 подкожно вводили тестируемое соединение или растворитель.

На 2-й день через 10 минут после дачи водопроводной воды вводили только растворитель.

На 4-й день давали только водопроводную воду.

На 5-й день проводили тест с выбором из бутылок сахариновой воды и водопроводной воды и оценивали избирательный выбор сахариновой воды.

[575] Соединение 6 растворяли в 10% ДМСО/физиологическом растворе и вводили одновременно с PYY-1119 в дозе 1 нмоль/кг, 3 нмоль/кг, 10 нмоль/кг, 30 нмоль/кг или 100 нмоль/кг. В результате соединение 6 подавляло вызванное PYY-1119 отвращение к пище дозозависимым образом (фиг. 1-1).

[576] Соединение 117 растворяли в 0,1% твин-80/10% ДМСО/физиологическом растворе и вводили одновременно с PYY-1119 в дозе 0,003 нмоль/кг, 0,01 нмоль/кг, 0,03 нмоль/кг, 0,1 нмоль/кг, 0,3 нмоль/кг или 1 нмоль/кг. В результате соединение 117 подавляло вызванное PYY-1119 отвращение к пище дозозависимым образом (фиг. 1-2).

[577] Тестовый пример 4: тест с подавлением рвоты у хорьков

1. Действие подкожно инъецированного соединения 6 на модели острой рвоты, вызванной цисплатином

Тест на хорьках был проведен компанией Nissei Bilis Co., Ltd. (префектура Сига, Япония). Цисплатин (10 мг/кг в/б) вводили самцам хорьков (10-недельного возраста, n=6), чтобы вызвать острую рвоту. С помощью вышеупомянутых хорьков оценивали носитель (10% ДМСО/физиологический раствор, п/к), соединение 6 (16,7 или 167 нмоль/кг/час (что соответствует приблизительно 70,7 и 707 мкг/кг/час, соответственно), инъецировали подкожно, начиная за 1 час до введения цисплатина) и апрепитант (антагонист NK-1R-рецепторов, 3 мг/кг перорально, вводили за 1 час до введения цисплатина). За частотой рвоты (чувство тошноты, рвота) наблюдали в течение 8 часов после введения цисплатина.

При введении в дозировке 167 нмоль/кг/час соединение 6 полностью устраняло острую рвоту по меньшей мере в той же степени, что и апрепитант (фиг. 2-1). Уровни соединения 6 в плазме, оцененные по завершении теста, составляли 133,4 и 392,7 нмоль/л при введении в дозировке 16,7 или 167 нмоль/кг/час, соответственно.

[578] 2. Действие подкожно инъецированного соединения 117 на модели острой рвоты, вызванной цисплатином

24 хорька делили на 6 групп по 4 животных в каждой, и группам подкожно инъецировали носитель (0,09 масс./об.% твин-80/10% ДМСО/физиологический раствор) и 0,15, 0,5, 1,5, 5 и 15 мкг/кг (0,03, 0,1, 0,3, 1 и 3 нмоль/кг) соединения 117, соответственно, и через 1 час каждой группе внутрибрюшинно вводили 10 мг/кг цисплатина. На протяжении вплоть до 6 часов после введения цисплатина наблюдали за состоянием хорьков для регистрации частоты и моментов времени появления сокращений мышц абдоминальной области и рвотных поведений. В результате было отмечено подавление симптома рвоты дозозависимым образом в группах, которым вводили соединение 117 (фиг. 2-2).

[579] 3. Действия соединения 117 и соединения 341 на модели отсроченной рвоты, вызванной цисплатином

28 хорьков делили на 4 группы по 7 животных в каждой и внутрибрюшинно вводили 5 мг/кг цисплатина, а спустя 34 часа группам подкожно инъецировали носитель (0,09 масс./об.% твин-80/10% ДМСО/физиологический раствор), 1,5 мкг/кг и 15 мкг/кг соединения 117 и 144 мкг/кг соединения 341, соответственно. На протяжении вплоть до 72 часов после введения цисплатина наблюдали за состоянием хорьков для регистрации частоты и моментов времени появления сокращений мышц абдоминальной области и рвотных поведений. В результате при введении 1,5 мкг/кг (0,3 нмоль/кг) или 15 мкг/кг (3 нмоль/кг) соединения 117 латентность симптома рвоты (время от введения цисплатина до первоначального проявления симптом рвоты) была пролонгирована (фиг. 2-3), и при введении 144 мкг/кг (30 нмоль/кг) соединения 341 было отмечено подавление симптома рвоты.

[580] 4. Действие подкожно введенного аналога агониста ГИП на модели острой рвоты, вызванной морфином

Многократно использовали самцов хорьков (4-месячного возраста) до достижения 8-месячного возраста. Для оценки противорвотного действия аналоги агониста ГИП, отличные от природного человеческого ГИП, вводили подкожно за 30 минут до

введения морфина. Природный человеческий ГИП вводили подкожно за 5 минут до введения морфина. Соединение 6 в дозе 4,2 мкг/кг (1 нмоль/кг) полностью ослабляло вызванную морфином (0,6 мг/кг, п/к) рвоту у хорьков (фиг. 3). Соединение 59 (0,45 мкг/кг, 0,1 нмоль/кг; 4,47 мкг/кг, 1 нмоль/кг; 13,4 мкг/кг, 3 нмоль/кг), соединение 75 (4,44 мкг/кг, 1 нмоль/кг), соединение 104 (4,35 мкг/кг, 1 нмоль/кг), соединение 113 (0,43 мкг/кг, 0,1 нмоль/кг; 4,35 мкг/кг, 1 нмоль/кг) и соединение 117 (4,45 мкг/кг, 1 нмоль/кг) также подавляли вызванную морфином рвоту у хорьков (фиг. 4, фиг. 5).

[581] 5. Действие подкожно введенного соединения 341, соединения 349, 253, 268, 284, 292 и 314 на модели острой рвоты, вызванной морфином

144 мкг/кг (30 нмоль/кг) соединения 341, 144 мкг/кг (30 нмоль/кг) соединения 349, 144 мкг/кг (30 нмоль/кг) соединения 253, 145 мкг/кг (30 нмоль/кг соединения 268, 144 мкг/кг (30 нмоль/кг) соединения 284, 145 мкг/кг (30 нмоль/кг) соединения 292 и 145 мкг/кг (30 нмоль/кг) соединения 314 растворяли в носителе (0,09 масс./об.% твин-80/10% ДМСО/физиологический раствор), соответственно, для приготовления тестируемых растворов. 0,5 мг/кг тестируемых растворов и носителя, соответственно, подкожно вводили хорькам (по 4 в каждой группе). Через каждые 4 часа или через 120 часов после введения подкожно вводили 0,6 мг/кг морфина. Вплоть до 60 минут после введения морфина наблюдали за состоянием хорьков для регистрации частоты и моментов времени появления сокращений мышц абдоминальной области, рвотных поведений, лизания языком и беспокойных поведений.

В результате в эксперименте, в котором морфин вводили через 4 часа после введения, рвотное поведение было отмечено у всех 4 хорьков в группе носителя, но симптом рвоты не наблюдался ни у одного из 4 хорьков в каждой из группы, получавшей 144 мкг/кг соединения 341, группы, получавшей 144 мкг/кг соединения 349, группы, получавшей 144 мкг/кг соединения 253, группы, получавшей 145 мкг/кг соединения 268, группы, получавшей 144 мкг/кг соединения 284, группы, получавшей 145 мкг/кг соединения 292, и группы, получавшей 145 мкг/кг соединения 314 (фиг. 6-1). Кроме того, уровни в плазме соединения 341, соединения 349, соединения 253, соединения 268, соединения 284, соединения 292 и соединения 314 через 4 часа после введения составляли 154,0 нмоль/л, 143,4

нмоль/л, 108,4 нмоль/л, 104,9 нмоль/л, 163,3 нмоль/л, 96,7 нмоль/л и 172,7 нмоль/л, соответственно.

Кроме того, в эксперименте, в котором морфин вводили через 120 часов после введения, рвотное поведение было отмечено у всех 4 хорьков в группе носителя, но симптом рвоты не наблюдался ни у одного из 4 хорьков в группе, получавшей 144 мкг/кг соединения 341, и подавление симптома рвоты было отмечено в группе, получавшей 144 мкг/кг соединения 349 (фиг. 6-2). Кроме того, уровни в плазме соединения 341 и соединения 349 через 120 часов после введения составляли 82,3 нмоль/л и 43,3 нмоль/л, соответственно.

[582] 6. Вызванная PYY-1119 рвота у собак

Действия однократного подкожного введения соединения 6 и соединения 117 на рвоту, вызванную PYY-1119 (10 мкг/кг [приблизительно 5 нмоль/кг], п/к), оценивали у биглей.

[583] Для соединения 6 испытывали комбинированное применение и введение только PYY-1119 у 2 самок и 2 самцов (в возрасте от 24 до 32 месяцев) с интервалами в 7 дней, и соединение 6 вводили за 10 минут до введения PYY-1119. Соединение 6 (150 нмоль/кг) в течение 2-часового периода наблюдения после введения PYY-1119 заметно подавляло частоту рвоты до от 0 до 3 раз, тогда как наблюдаемая частота рвоты при введении только PYY-1119 составляла от 6 до 28 раз (фиг. 7-1).

[584] Для соединения 117 тест проводили в виде перекрестного теста с использованием 4 самок (36-месячного возраста) с интервалами в 7 дней, и соединение 117 и содержащий его носитель вводили за 1 час до введения PYY-1119. Соединение 117 (10 нмоль/кг) в течение 2-часового периода наблюдения после введения PYY-1119 заметно подавляло частоту рвоты до от 0 до 3 раз, тогда как наблюдаемая частота рвоты в группе, получавшей носитель, составляла от 8 до 30 раз, и средняя степень подавления частоты рвоты составила 93% (фиг. 7-2).

[585] Пример состава 1

(1) Соединение примера 1 10,0 мг

(2) Лактоза 70,0 мг

(3) Кукурузный крахмал 50,0 мг

(4) Растворимый крахмал 7,0 мг

(5) Стеарат магния 3,0 мг

Соединение примера 1 (10,0 мг) и стеарат магния (3,0 мг) гранулируют с раствором водорастворимого крахмала (0,07 мл) (7,0

мг в виде растворимого крахмала), сушат и смешивают с лактозой (70,0 мг) и кукурузным крахмалом (50,0 мг). Смесь прессуют с получением таблетки.

[586] Пример состава 2

(1) Соединение примера 1 5,0 мг

(2) Хлорид натрия 20,0 мг

(3) Дистиллированная вода до общего количества 2 мл

Соединение примера 1 (5,0 мг) и хлорид натрия (20,0 мг) растворяют в дистиллированной воде и добавляют воду до общего количества 2,0 мл. Раствор фильтруют и заполняют в ампулу объемом 2 мл в асептических условиях. Ампулу стерилизуют и плотно запечатывают с получением раствора для инъекций.

Промышленная применимость

[587] Соединение согласно настоящему изобретению обладает превосходной селективной агонистической активностью в отношении рецептора ГИП и пригодно в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения различных заболеваний, связанных с рецептором ГИП, например, диабета, ожирения, заболевания, связанного с рвотой или тошнотой, и тому подобного.

[588] Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте.

Произвольный текст для перечня последовательностей

[589] SEQ ID NO: 1: Синтетический пептид

SEQ ID NO: 2: Синтетический пептид

SEQ ID NO: 3: Синтетический пептид

SEQ ID NO: 4: Синтетический пептид (Референсный пример 1)

SEQ ID NO: 5: Синтетический пептид (Референсный пример 2)

SEQ ID NO: 6: Синтетический пептид (Референсный пример 3)

SEQ ID NO: 7-163: Синтетические пептиды (соединения 1-157, соответственно)

SEQ ID NO: 164: Синтетический пептид (PYY-1119)

SEQ ID NO: 165: Синтетический пептид (формула (I))

SEQ ID NO: 166: Синтетический пептид (формула (II))

SEQ ID NO: 167: Синтетический пептид (формула (III))

SEQ ID NO: 168: Синтетический пептид (формула (IV))

SEQ ID NO: 169: Синтетический пептид (формула (V))

SEQ ID NO: 170: Синтетический пептид (формула (VI))

SEQ ID NO: 171-480: Синтетические пептиды (соединения 158-467, соответственно)

SEQ ID NO: 481: Синтетический пептид (Референсный пример A: соединение 468)

SEQ ID NO: 482: Синтетический пептид (Референсный пример B: соединение 469)

SEQ ID NO: 483: Синтетический пептид (Референсный пример C: соединение 470)

SEQ ID NO: 484-535: Синтетические пептиды (соединения 471-522, соответственно)

SEQ ID NO: 536-565: Синтетические пептиды

SEQ ID NO: 566: Синтетический пептид (формула (X)

SEQ ID NO: 567-569: Синтетический пептид (формулы (VII)-(IX))

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептид, представленный формулой (I):

P^1-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P^2 (SEQ ID NO: 165),

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A2 представляет собой Aib или D-Ala;

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile, Lys или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp, Leu или Phe;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Aib или Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr;

A16 представляет собой Arg или Lys;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln или Ser;

A20 представляет собой Aib, Ala или Gln;

A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser;

A22 представляет собой Phe или αMePhe;

A23 представляет собой Ile или Val;

A24 представляет собой Arg, Asn, Asp, Lys или Lys(Ac);

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Aib, Iva или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac);

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg, Gly или делецию;

A31 представляет собой Pro или делецию;

A32 представляет собой Ser или делецию;

A33 представляет собой Ser или делецию;

A34 представляет собой Gly или делецию;

A35 представляет собой Ala или делецию;

A36 представляет собой Pro или делецию;

A37 представляет собой Pro или делецию;

A38 представляет собой Pro или делецию;

A39 представляет собой Lys, Ser или делецию;

A40 представляет собой Arg, Lys или делецию; и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

при условии, что в случае, когда все из A31 – A40 представляют собой делеции, A2 представляет собой Aib,

или его соль.

2. Пептид по п. 1, представленный формулой (II):

P^1-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-A39-A40-P^2 (SEQ ID NO: 166),

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

где каждый из R^{A1}, R^{A2} и R^{A3} независимо представляет собой

атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

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

A2 представляет собой Aib или D-Ala;

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile, Lys или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp, Leu или Phe;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Aib или Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr;

A16 представляет собой Arg или Lys;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln или Ser;

A20 представляет собой Aib, Ala или Gln;

A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser;

A22 представляет собой Phe или αMePhe;

A23 представляет собой Ile или Val;

A24 представляет собой Arg, Asn, Asp, Lys или Lys(Ac);

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Aib, Iva или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac);

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg или Gly;

A39 представляет собой Lys или Ser;

A40 представляет собой Arg, Lys или делецию; и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 - A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

3. Пептид по п. 1, представленный формулой (III):

P^1-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Val-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-A39-A40-P^2 (SEQ ID NO: 167),

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A2 представляет собой Aib или D-Ala;

A7 представляет собой Ile, Lys или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp, Leu или Phe;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu или Tyr;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr;

A16 представляет собой Lys;

A17 представляет собой Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln или Ser;

A20 представляет собой Aib или Gln;

A21 представляет собой Glu или Leu;

A22 представляет собой Phe;

A23 представляет собой Ile или Val;

A24 представляет собой Lys или Lys(Ac);

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Aib или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Lys или Lys(Ac);

A29 представляет собой Gly;

A30 представляет собой Gly;

A39 представляет собой Lys или Ser;

A40 представляет собой Lys или делецию; и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

4. Пептид по п. 1, представленный формулой (IV):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-A40-P^2 (SEQ ID NO: 168),

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp или Leu;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Aib или Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala или D-Iva;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp;

A16 представляет собой Arg;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln;

A20 представляет собой Aib, Ala или Gln;

A21 представляет собой Glu, Asn, Asp или Ser;

A22 представляет собой Phe или αMePhe;

A23 представляет собой Val;

A24 представляет собой Arg, Asn или Asp;

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Leu или Iva;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala или Arg;

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg или Gly;

A40 представляет собой Arg или делецию; и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

5. Пептид по п. 1, представленный формулой (V):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P^2 (SEQ ID NO: 169),

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile, Lys или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp, Leu или Phe;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Aib или Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr;

A16 представляет собой Arg или Lys;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln или Ser;

A20 представляет собой Aib, Ala или Gln;

A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser;

A22 представляет собой Phe или αMePhe;

A23 представляет собой Ile или Val;

A24 представляет собой Arg, Asn, Lys или Lys(Ac);

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Aib, Iva или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac);

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg, Gly или делецию;

A31 - A40 представляют собой делецию; и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 - A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

6. Пептид по п. 1, представленный формулой (VI):

P^1-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-A40-P^2 (SEQ ID NO: 170),

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp или Leu;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib или Ala;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp;

A16 представляет собой Arg или Lys;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln;

A20 представляет собой Aib или Gln;

A21 представляет собой Asn, Glu или Asp;

A22 представляет собой Phe;

A23 представляет собой Val;

A24 представляет собой Arg, Asn или Lys;

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Iva или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala, Arg или Lys;

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg или Gly;

A40 представляет собой Arg, Lys или делецию; и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A8 – A30, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

7. Пептид по п. 1, представленный формулой (I):

P^1-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P^2,

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A2 представляет собой Aib или D-Ala;

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile, Lys или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp, Leu или Phe;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Aib или Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr;

A16 представляет собой Arg или Lys;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln или Ser;

A20 представляет собой Aib, Ala или Gln;

A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser;

A22 представляет собой Phe или αMePhe;

A23 представляет собой Ile или Val;

A24 представляет собой Arg, Asn, Asp, Lys или Lys(Ac);

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Aib, Iva или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac);

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg, Gly или делецию;

A31 представляет собой Pro или делецию;

A32 представляет собой Ser или делецию;

A33 представляет собой Ser или делецию;

A34 представляет собой Gly или делецию;

A35 представляет собой Ala или делецию;

A36 представляет собой Pro или делецию;

A37 представляет собой Pro или делецию;

A38 представляет собой Pro или делецию;

A39 представляет собой Lys, Ser или делецию; и

A40 представляет собой Arg, Lys или делецию,

или его соль.

8. Пептид по п. 1, представленный формулой (I):

P^1-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-A8-A9-A10-A11-A12-A13-A14-A15-A16-A17-A18-A19-A20-A21-A22-A23-A24-A25-A26-A27-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P^2,

где

P^1 представляет собой группу, представленную формулой

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

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

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ или

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,

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

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

A2 представляет собой Aib или D-Ala;

A6 представляет собой Iva, Phe или Val;

A7 представляет собой Ile, Lys или Val;

A8 представляет собой Ser;

A9 представляет собой Asp, Leu или Phe;

A10 представляет собой Tyr;

A11 представляет собой Aib или Ser;

A12 представляет собой Ile;

A13 представляет собой Aib, Ala, Gln, Leu, Tyr или D-Iva;

A14 представляет собой Leu;

A15 представляет собой Asp, Glu, Lys, Ser или Tyr;

A16 представляет собой Arg или Lys;

A17 представляет собой Aib, Gln или Ile;

A18 представляет собой Ala или His;

A19 представляет собой Gln или Ser;

A20 представляет собой Aib, Ala или Gln;

A21 представляет собой Asn, Asp, Glu, Leu или Ser;

A22 представляет собой Phe или αMePhe;

A23 представляет собой Ile или Val;

A24 представляет собой Arg, Asn, Lys или Lys(Ac);

A25 представляет собой Trp;

A26 представляет собой Aib, Iva или Leu;

A27 представляет собой Leu;

A28 представляет собой Ala, Arg, Lys или Lys(Ac);

A29 представляет собой Gln или Gly;

A30 представляет собой Arg, Gly или делецию;

A31 представляет собой Pro или делецию;

A32 представляет собой Ser или делецию;

A33 представляет собой Ser или делецию;

A34 представляет собой Gly или делецию;

A35 представляет собой Ala или делецию;

A36 представляет собой Pro или делецию;

A37 представляет собой Pro или делецию;

A38 представляет собой Pro или делецию;

A39 представляет собой Lys, Ser или делецию;

A40 представляет собой Arg, Lys или делецию, и

любые одна или две аминокислоты, выбранные из A12, A14 и A17, необязательно представляют собой Lys(R), и R представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

9. Пептид по п. 1, где R представляет собой X-L-, L представляет собой двухвалентный линкер, содержащий полиэтиленгликоль (PEG) и/или аминокислоту, и X представляет собой группу-заместитель,

или его соль.

10. Пептид по п. 1, где R представляет собой X-L-, L представляет собой связь или двухвалентную группу-заместитель, и

X представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу, или его соль.

11. Пептид по п. 1, представленный формулой: H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Val-Ser-Leu-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH_2 (SEQ ID NO: 12), или его соль.

12. Пептид по п. 1, представленный формулой: H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Val-Val-Ser-Leu-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Gln-Ala-Gln-Aib-Glu-Phe-Val-Arg-Trp-Leu-Leu-Arg-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 36), или его соль.

13. Пептид по п. 1, представленный формулой: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Ile-Ala-Gln-Gln-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 65), или его соль.

14. Пептид по п. 1, представленный формулой: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 110), или его соль.

15. Пептид по п. 1, представленный формулой: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 119), или его соль.

16. Пептид по п. 1, представленный формулой: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-His-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Arg-NH_2 (SEQ ID NO: 123), или его соль.

17. Пептид по п. 1, представленный формулой: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(Eda-GGGGG-)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 354), где R представляет собой группу-заместитель, или его соль.

18. Пептид по п. 1, представленный формулой: Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Iva-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Lys(Oda-GGGGG-)-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Iva-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2 (SEQ ID NO: 362), где R представляет собой группу-заместитель, или его соль.

19. Лекарственное средство, содержащее пептид по п. 1 или его соль.

20. Лекарственное средство по п. 19, являющееся активатором рецептора ГИП (глюкозозависимого инсулинотропного полипептида).

21. Лекарственное средство по п. 19, представляющее собой препарат для подавления рвоты или тошноты.

22. Способ подавления рвоты или тошноты у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества пептида по п. 1 или его соли.

23. Способ активации рецептора ГИП у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества пептида по п. 1 или его соли.

24. Применение пептида по п. 1 или его соли для изготовления препарата для подавления рвоты или тошноты.

25. Пептид по п. 1 или его соль для применения для подавления рвоты или тошноты.

26. Лекарственное средство по п. 21, способ по п. 22, применение по п. 24 или пептид по п. 25, где рвота или тошнота вызвана одним или более состояниями или причинами, выбранными из следующего: (1) – (6):

(1) заболевания, такие как гастропарез, гипокинезия желудочно-кишечного тракта, перитонит, абдоминальная опухоль, запор, желудочно-кишечная непроходимость, синдром циклической рвоты, хроническая тошнота и рвота неустановленной этиологии, острый и хронический панкреатит, гиперкалиемия, отек головного мозга, внутричерепное поражение, метаболическое нарушение, гастрит, вызванный инфекцией, послеоперационное заболевание, инфаркт миокарда, мигрень, внутричерепная гипертензия и внутричерепная гипотензия (например, высотная болезнь);

(2) лекарственные средства, такие как (i) алкилирующие средства (например, циклофосфамид, кармустин, ломустин, хлорамбуцил, стрептозоцин, дакарбазин, ифосфамид, темозоломид, бусульфан, бендамустин и мелфалан), цитотоксические антибиотики (например, дактиномицин, доксорубицин, митомицин-С, блеомицин, эпирубицин, актиномицин D, амрубицин, идарубицин, даунорубицин и пирарубицин), антиметаболиты (например, цитарабин, метотрексат, 5-фторурацил, эноцитабин и клофарабин), алкалоиды барвинка (например, этопозид, винбластин и винкристин), другие химиотерапевтические средства, такие как цисплатин, прокарбазин, гидроксимочевина, азацитидин, иринотекан, интерферон-α, интерлейкин-2, оксалиплатин, карбоплатин, недаплатин и мириплатин; (ii) опиоидные анальгетики (например, морфин); (iii) агонисты D1- и D2-дофаминовых рецепторов (например, апоморфин); (iv) каннабис и препараты на основе каннабиноидов, включая

синдром каннабиноидного гиперемезиса;

(3) лучевая болезнь или лучевая терапия грудной клетки, абдоминальной области или подобные методы, применяемые для лечения раковых заболеваний;

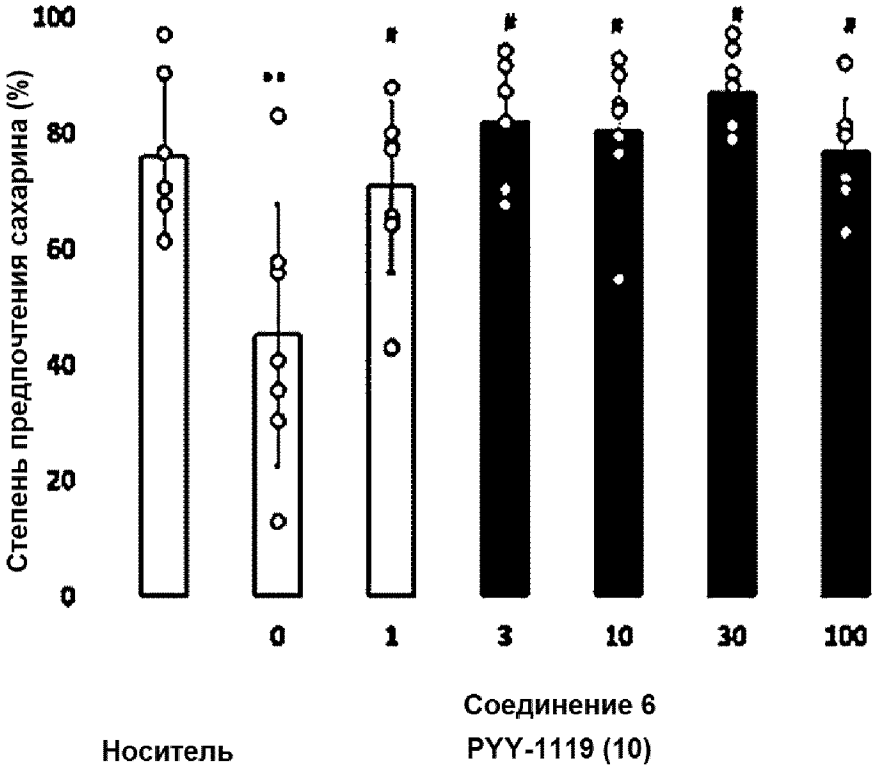
(4) токсичное вещество или токсин;

(5) беременность, включая рвоту беременных; и

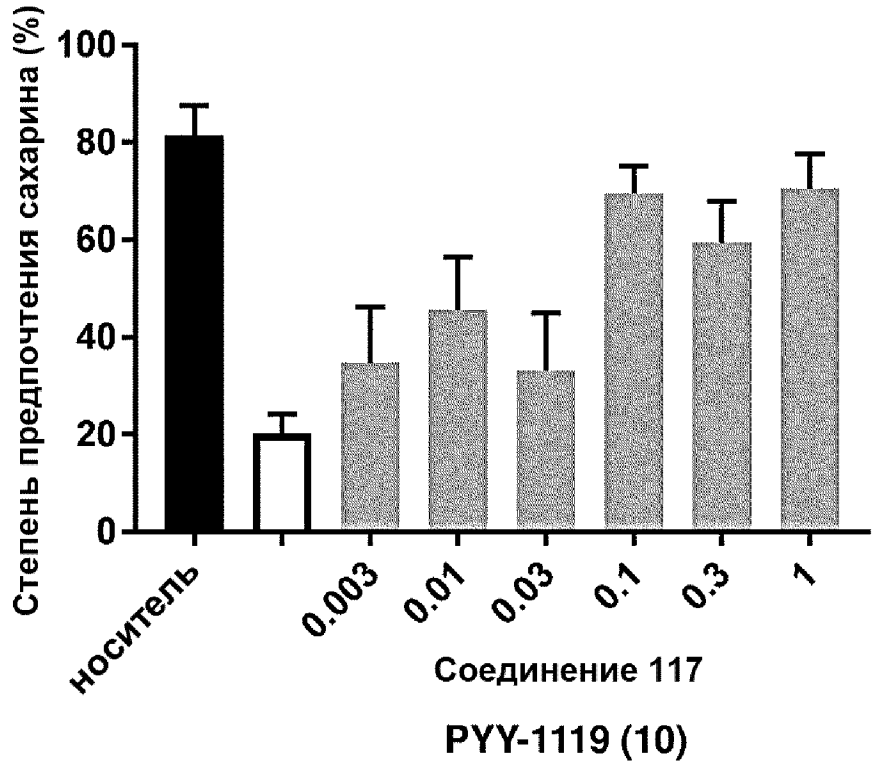
(6) вестибулярное нарушение, такое как кинетоз или головокружение.

По доверенности

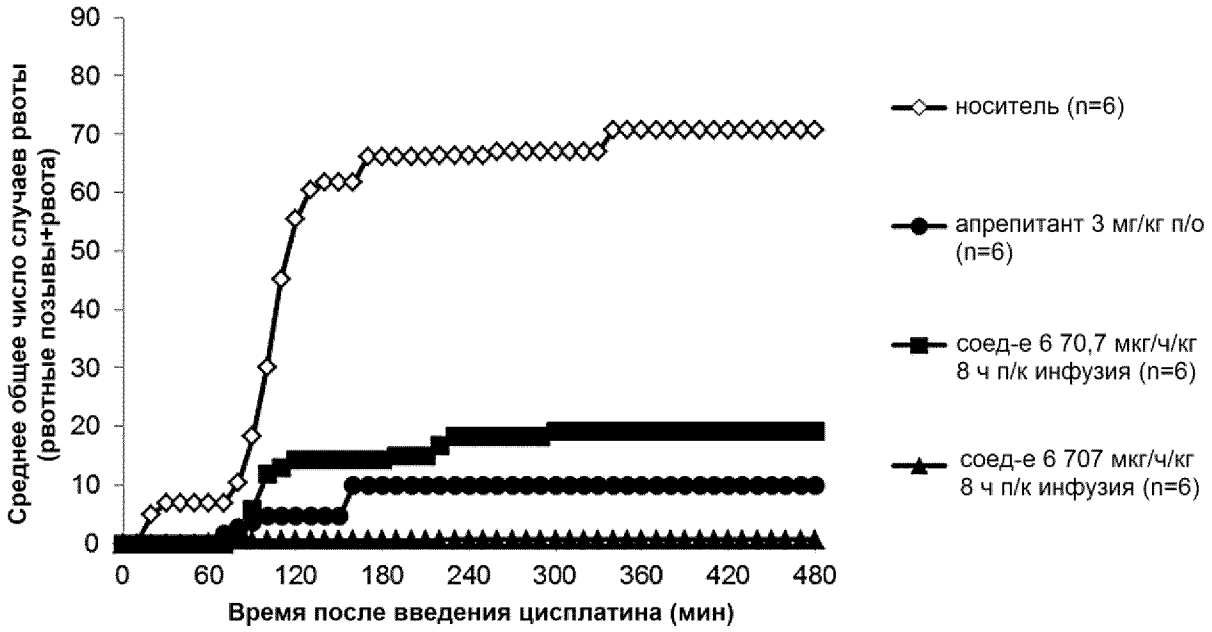
Фиг. 1-1


Степень предпочтения сахарина (%)
100
80
60
40
20
0
0
1
3
10
30
100
Соединение 6
Носитель
PYY-1119 (10)

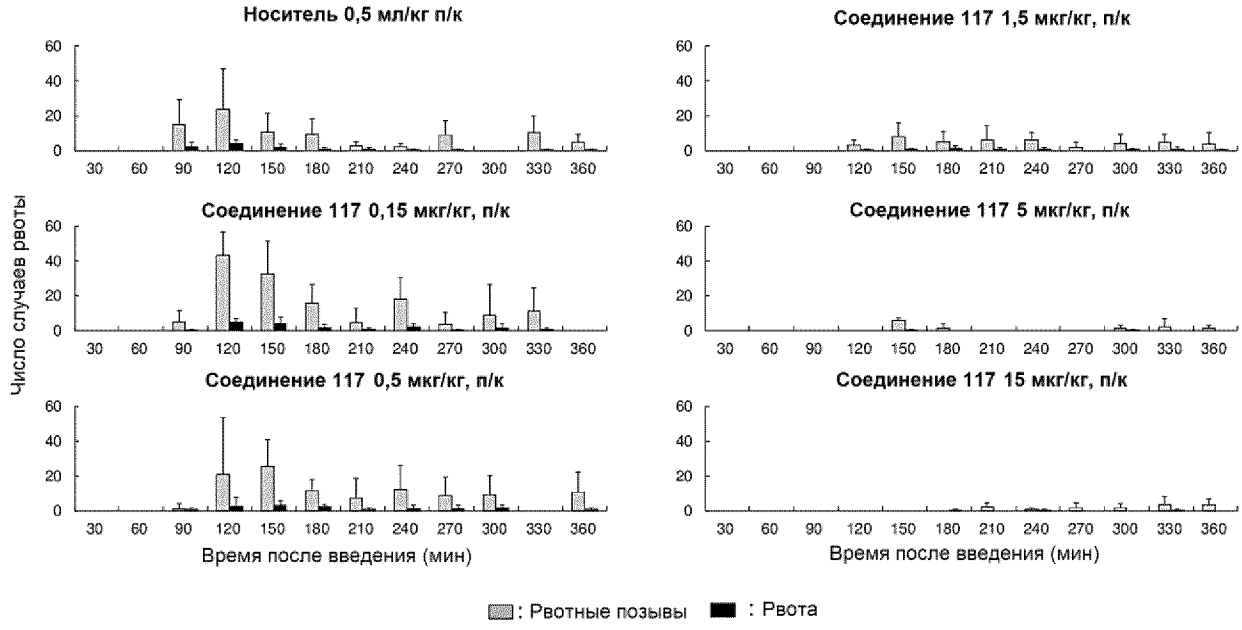
Фиг. 1-2


Степень предпочтения сахарина (%)
100
80
60
40
20
0
Носитель
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
Соединение 117
PYY-1119 (10)

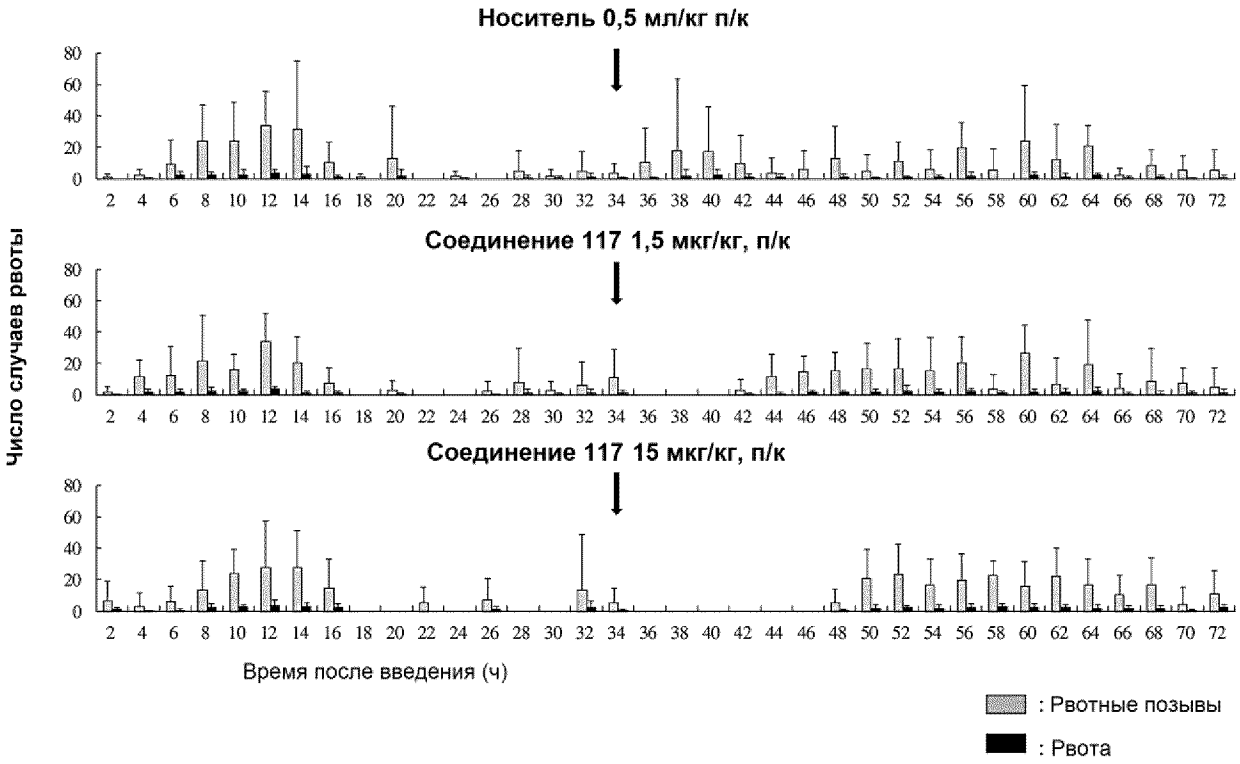
Фиг. 2-1


Среднее общее число случаев рвоты (рвотные позывы+рвота)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
60
120
180
240
300
360
420
480
Время после введения цисплатина (мин)
носитель (n=6)
апрепитант 3 мг/кг п/о (n=6)
соед-е 6 70,7 мкг/ч/кг 8 ч п/к инфузия (n=6)
соед-е 6 707 мкг/ч/кг 8 ч п/к инфузия (n=6)

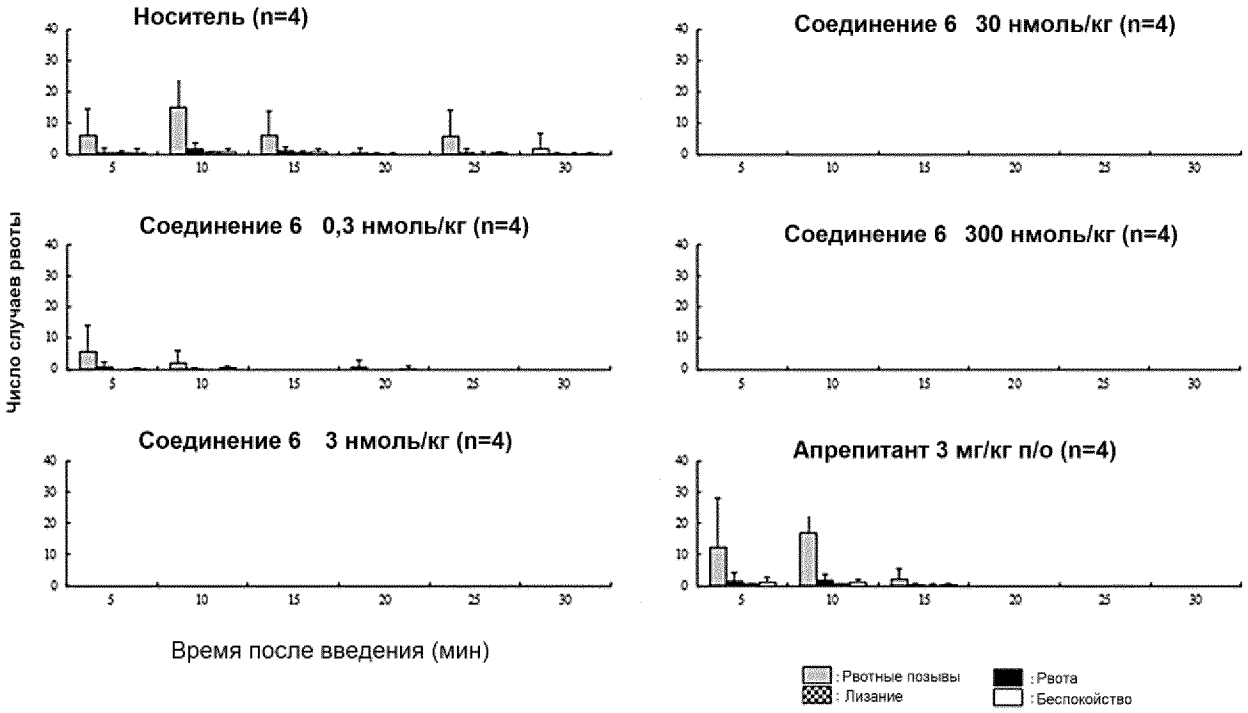
Фиг. 2-2

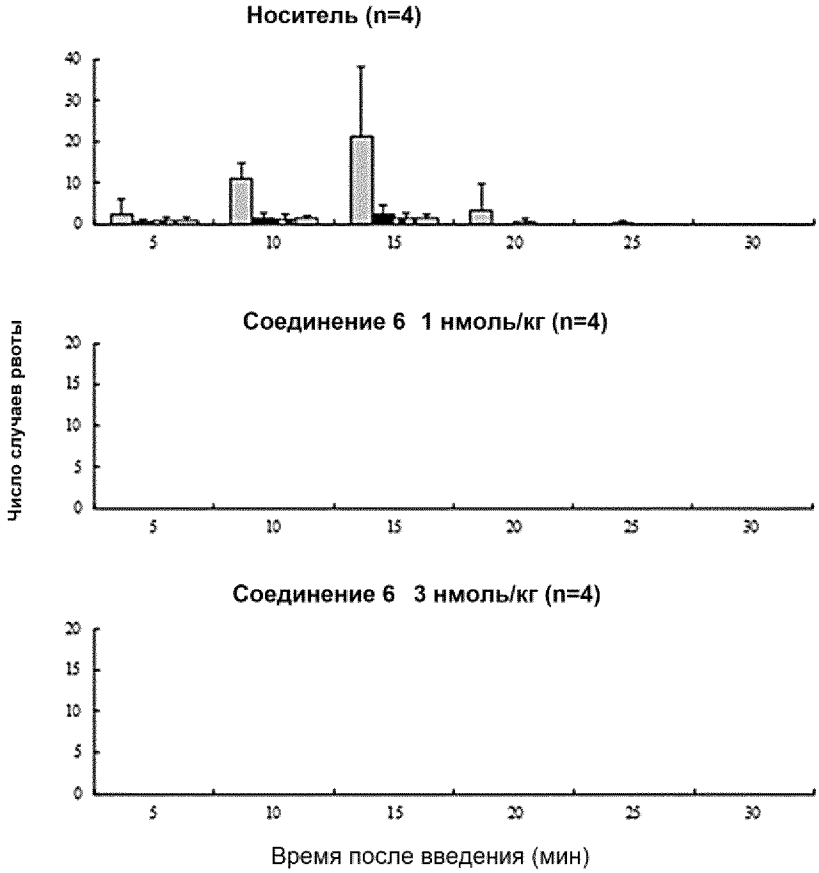

Носитель 0,5 мл/кг п/к
Соединение 117 1,5 мкг/кг, п/к
Соединение 117 0,15 мкг/кг, п/к
Соединение 117 5 мкг/кг, п/к
Соединение 117 0,5 мкг/кг, п/к
Соединение 117 15 мкг/кг, п/к
Число случаев рвоты
Время после введения (мин)
Время после введения (мин)
: Рвотные позывы
: Рвота

Фиг. 2-3

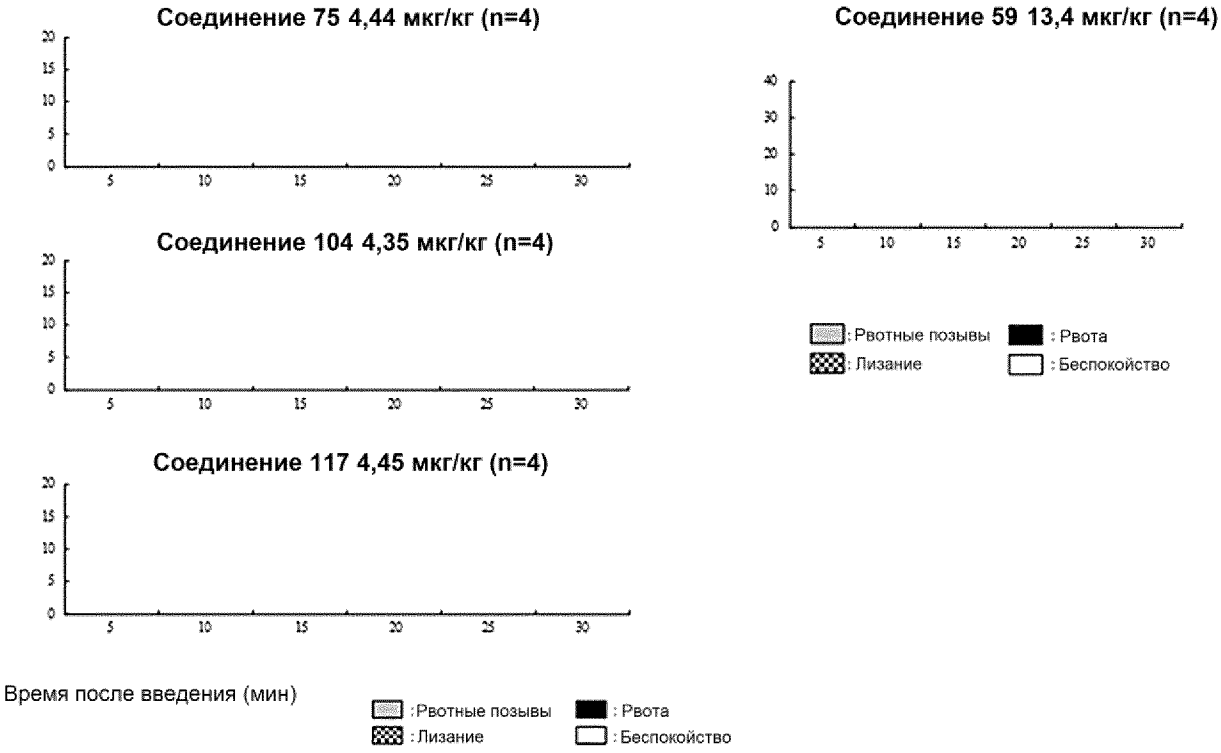

Носитель 0,5 мл/кг п/к
Соединение 117 1,5 мкг/кг, п/к
Соединение 117 15 мкг/кг, п/к
Число случаев рвоты
Время после введения (ч)
: Рвотные позывы
: Рвота

Фиг. 3

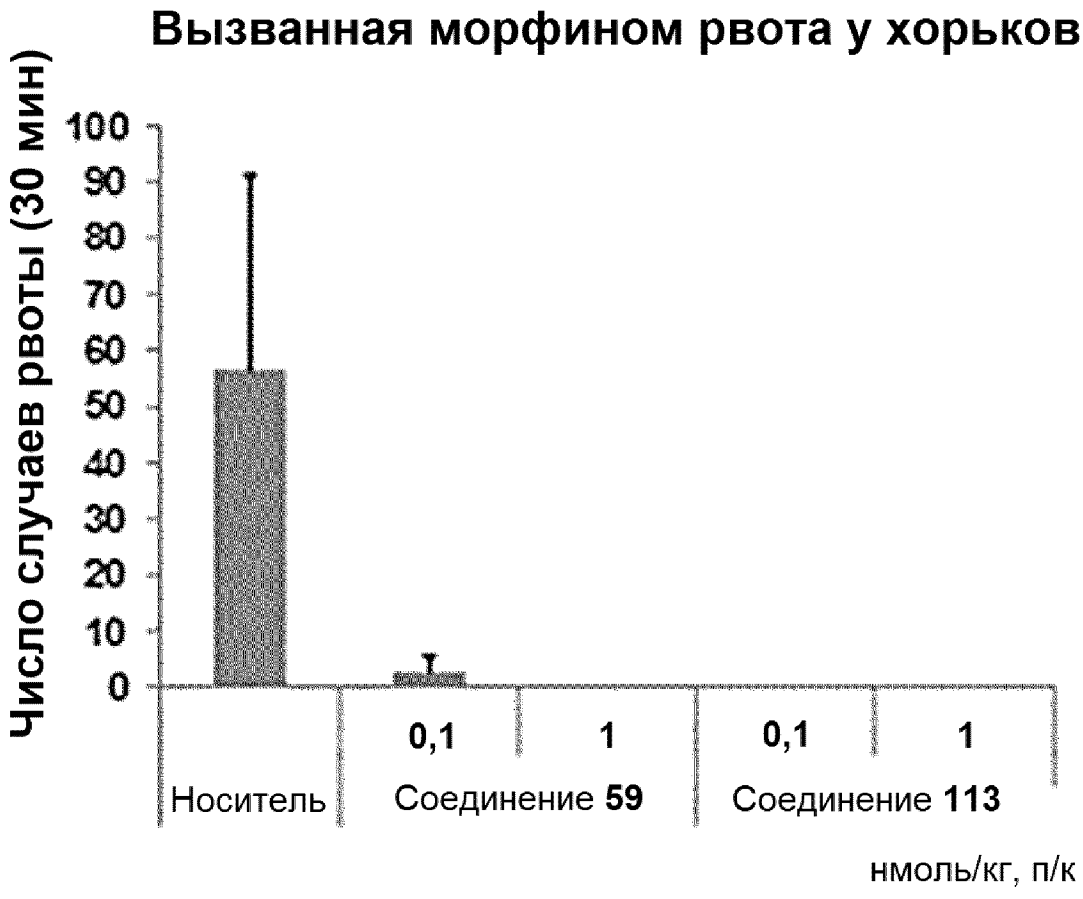

Носитель (n=4)
Соединение 6 30 нмоль/кг (n=4)
Соединение 6 0,3 нмоль/кг (n=4)
Соединение 6 300 нмоль/кг (n=4)
Соединение 6 3 нмоль/кг (n=4)
Апрепитант 3 мг/кг п/о (n=4)
Число случаев рвоты
Время после введения (мин)
: Рвотные позывы
: Лизание
: Рвота
: Беспокойство


Носитель (n=4)
Соединение 6 1 нмоль/кг (n=4)
Соединение 6 3 нмоль/кг (n=4)
Число случаев рвоты
Время после введения (мин)

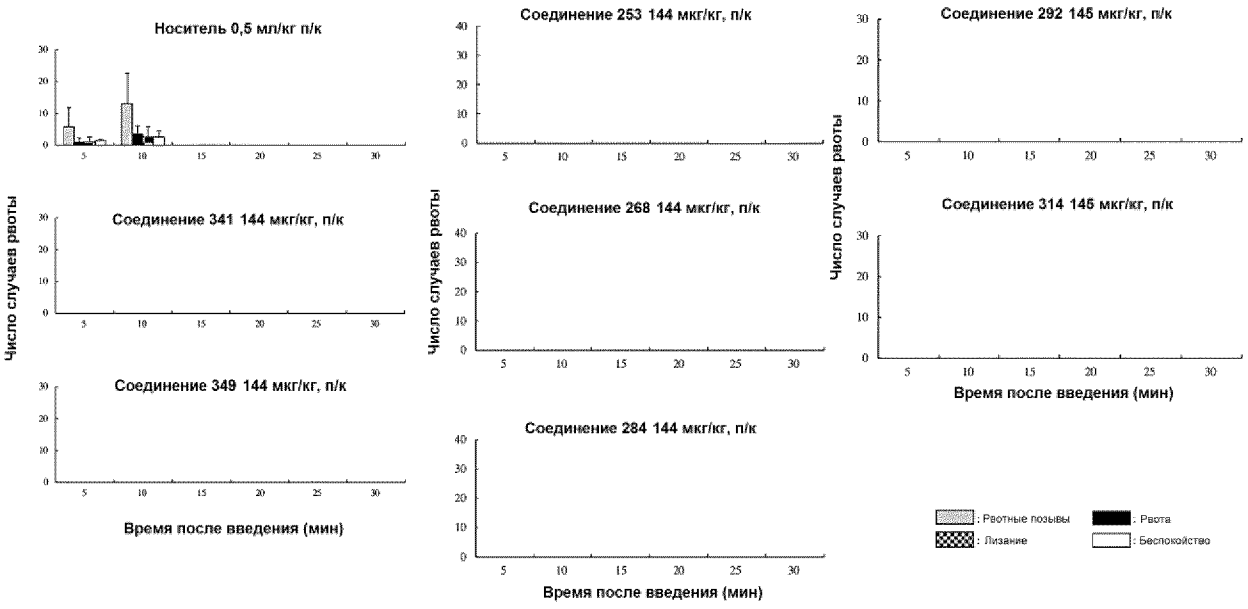
Фиг. 4


Соединение 75 4,44 мкг/кг (n=4)
Соединение 59 13,4 мкг/кг (n=4)
Соединение 104 4,35 мкг/кг (n=4)
Соединение 117 4,45 мкг/кг (n=4)
: Рвотные позывы
: Рвота
: Лизание
: Беспокойство
Время после введения (мин)

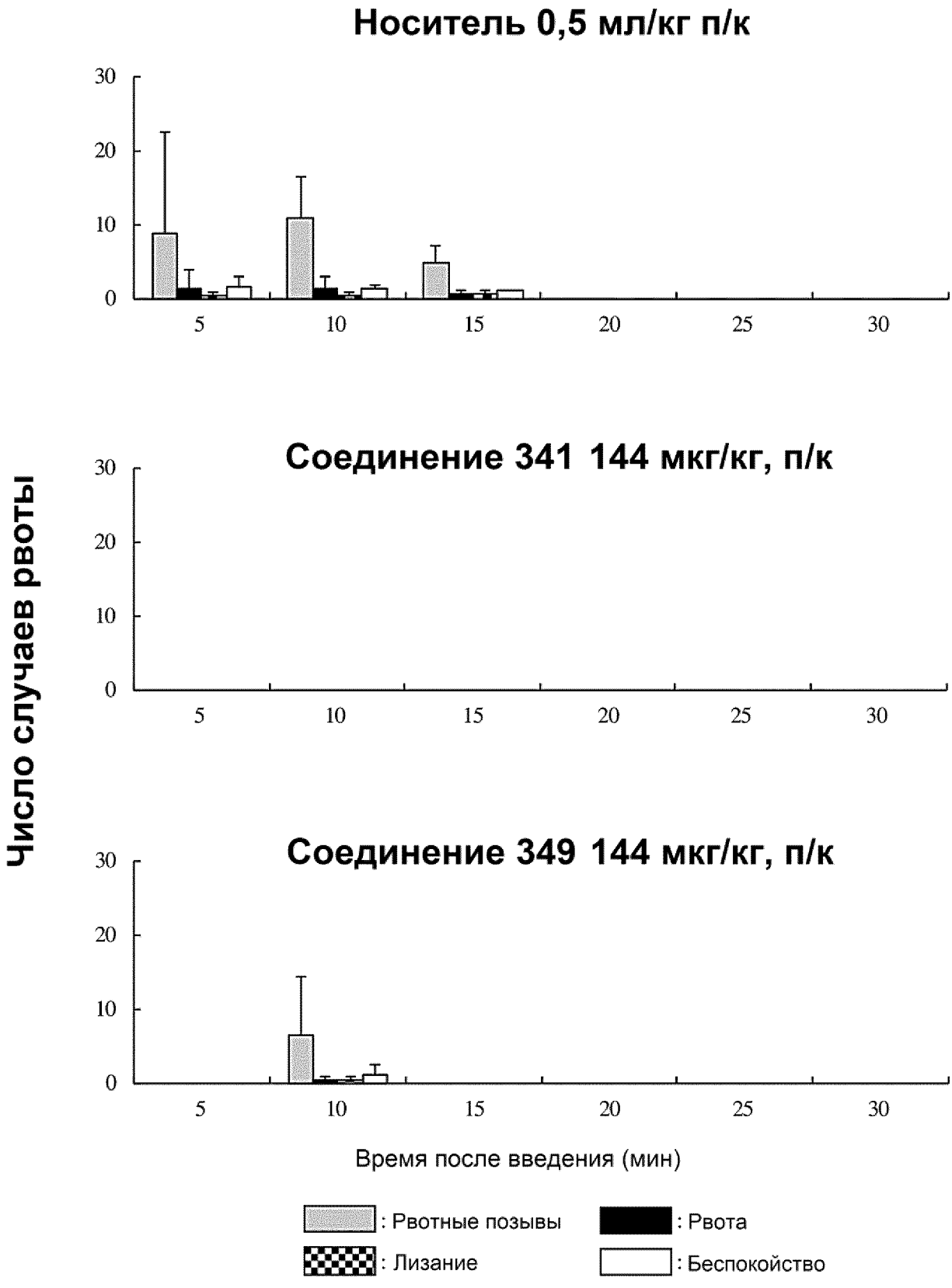
Фиг. 5


Вызванная морфином рвота у хорьков
Число случаев рвоты (30 мин)
0,1
1
0,1
1
Носитель
Соединение 59
Соединение 113
нмоль/кг, п/к

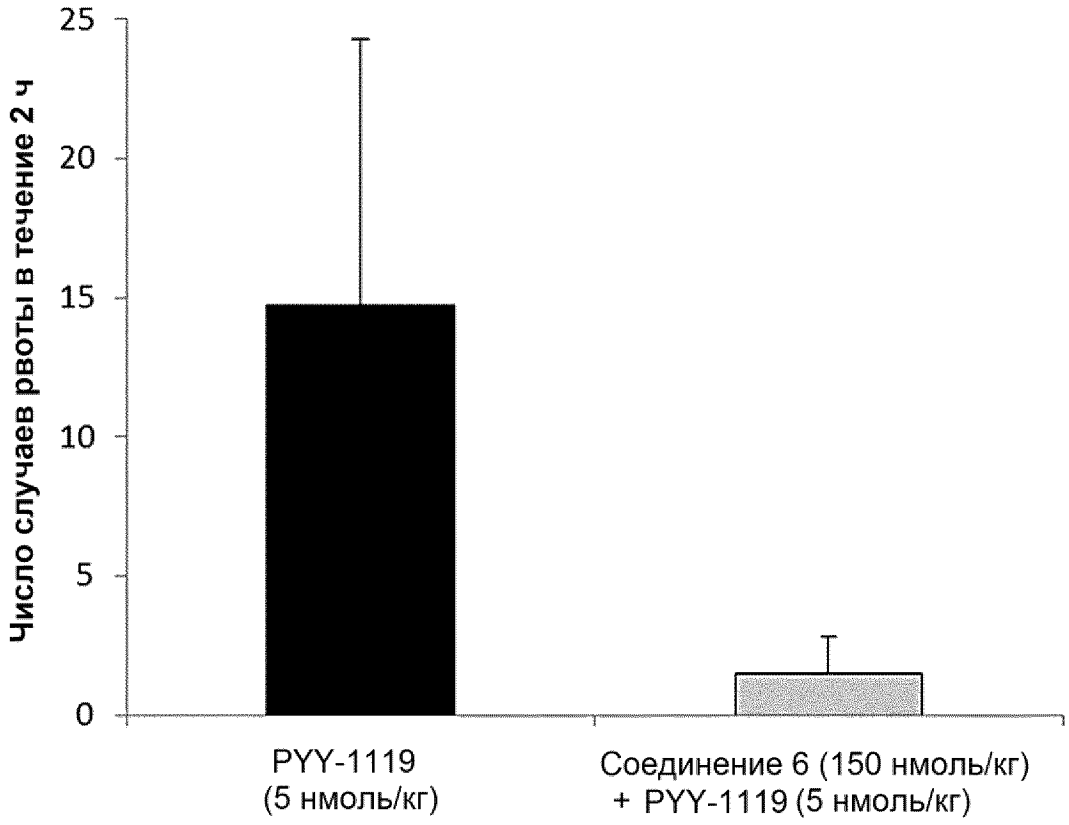
Фиг. 6-1


Носитель 0,5 мл/кг п/к
Соединение 253 144 мкг/кг, п/к
Соединение 292 145 мкг/кг, п/к
Соединение 341 144 мкг/кг, п/к
Соединение 268 144 мкг/кг, п/к
Соединение 314 145 мкг/кг, п/к
Соединение 349 144 мкг/кг, п/к
Соединение 284 144 мкг/кг, п/к
Число случаев рвоты
Время после введения (мин)
: Рвотные позывы
: Рвота
: Лизание
: Беспокойство

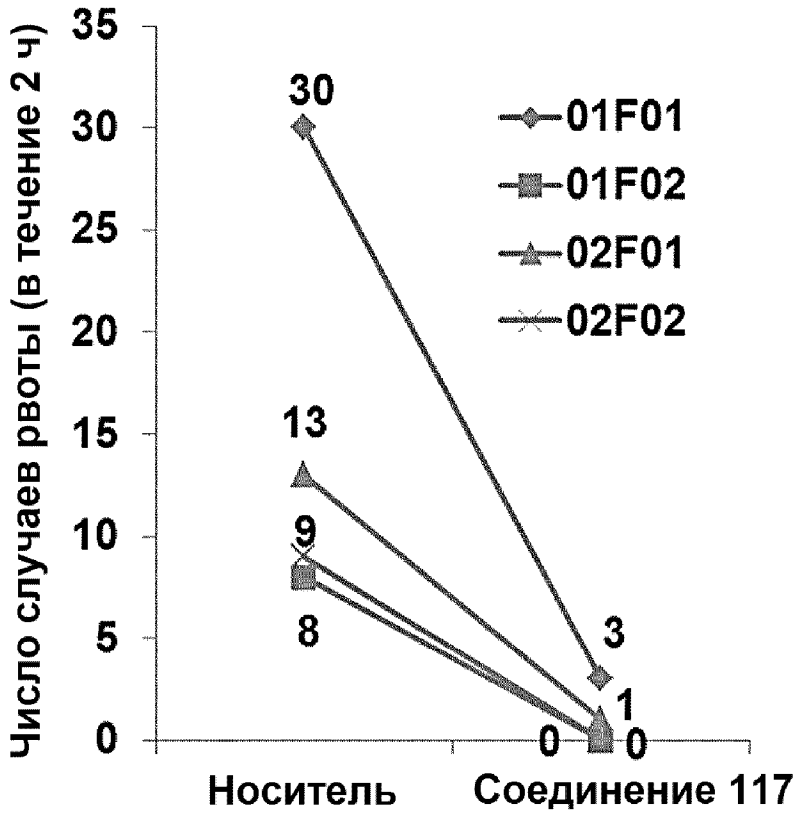
Фиг. 6-2


Носитель 0,5 мл/кг п/к
Соединение 341 144 мкг/кг, п/к
Соединение 349 144 мкг/кг, п/к
Число случаев рвоты
30
20
10
0
5
10
15
20
25
30
Время после введения (мин)
: Рвотные позывы
: Рвота
: Лизание
: Беспокойство

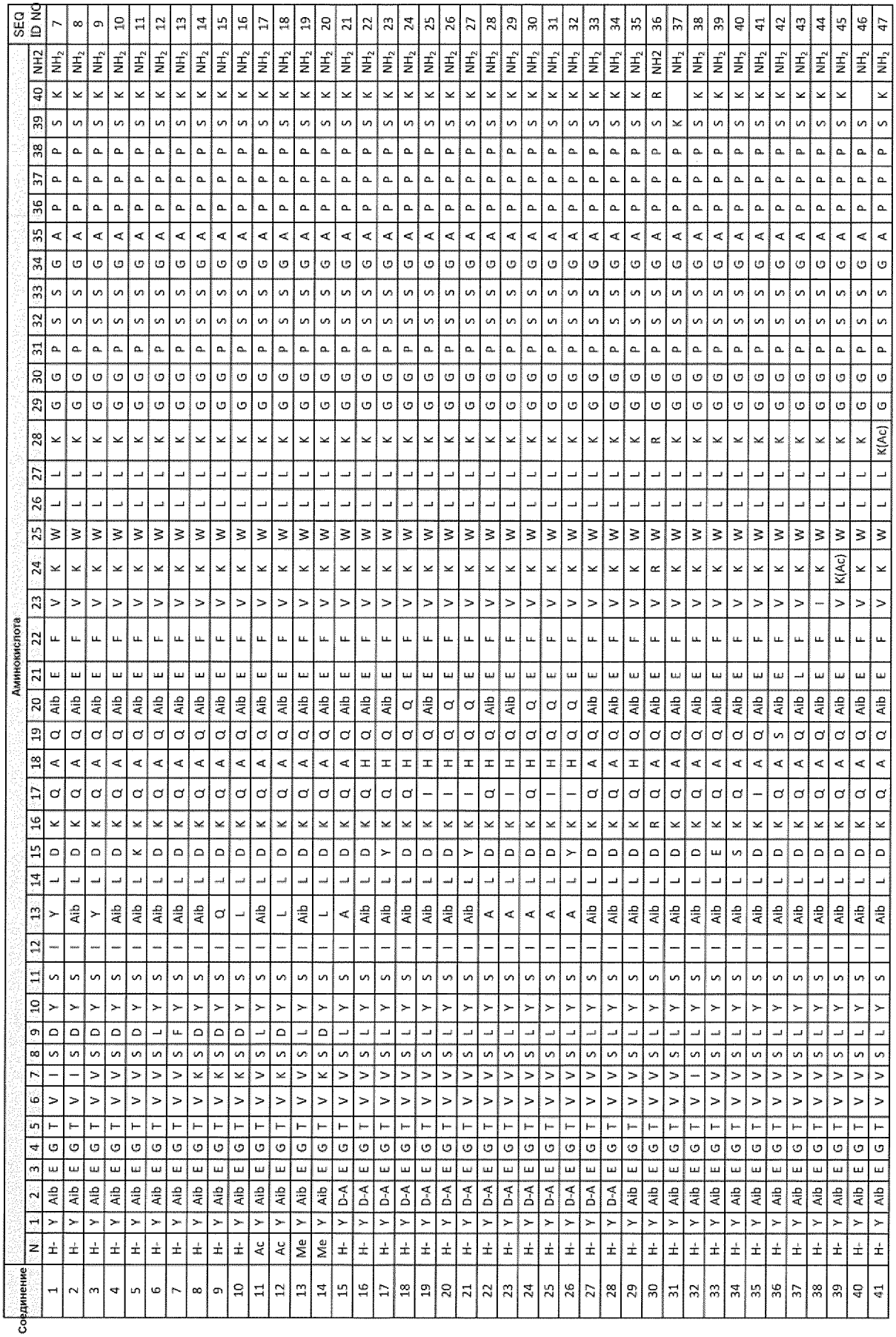
Фиг. 7-1


Число случаев рвоты в течение 2 ч
25
20
15
10
5
0
PYY-1119
(5 нмоль/кг)
Соединение 6 (150 нмоль/кг)
+ PYY-1119 (5 нмоль/кг)

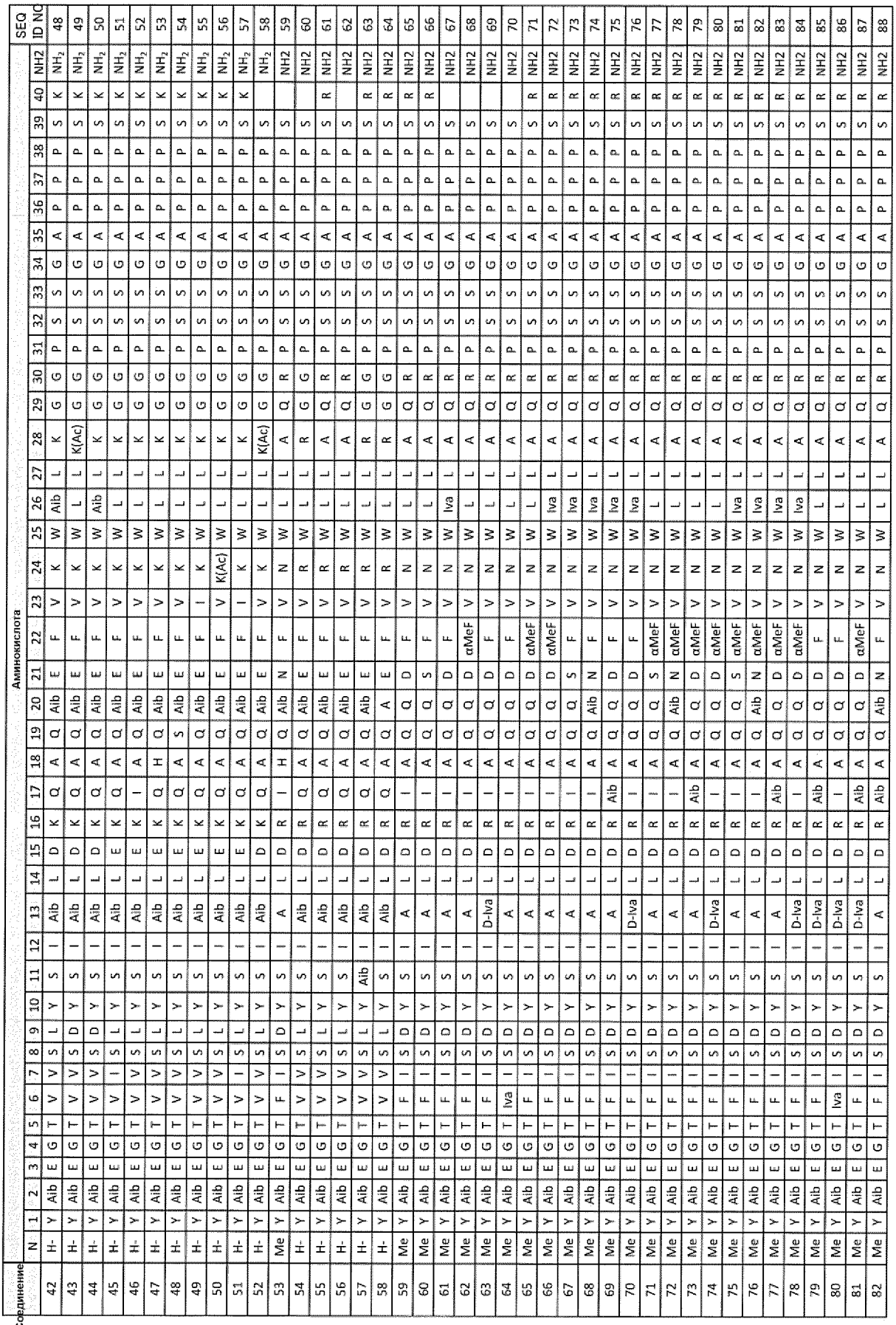
Фиг. 7-2


Число случаев рвоты (в течение 2 ч)
35
30
25
20
15
10
5
0
30
13
9
8
3
1
0
0
01F01
01F02
02F01
02F02
Носитель
Соединение 117

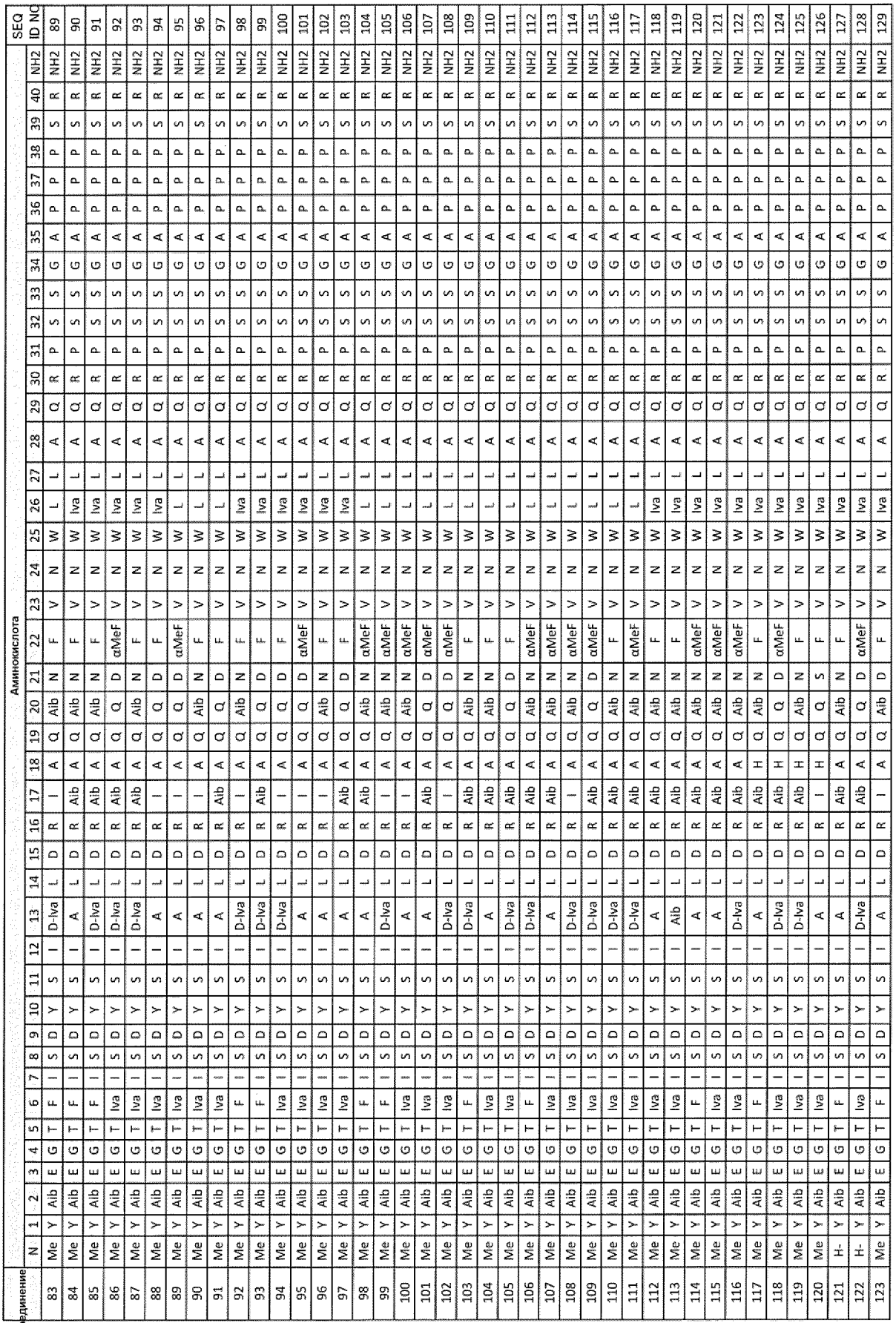
Фиг. 8A



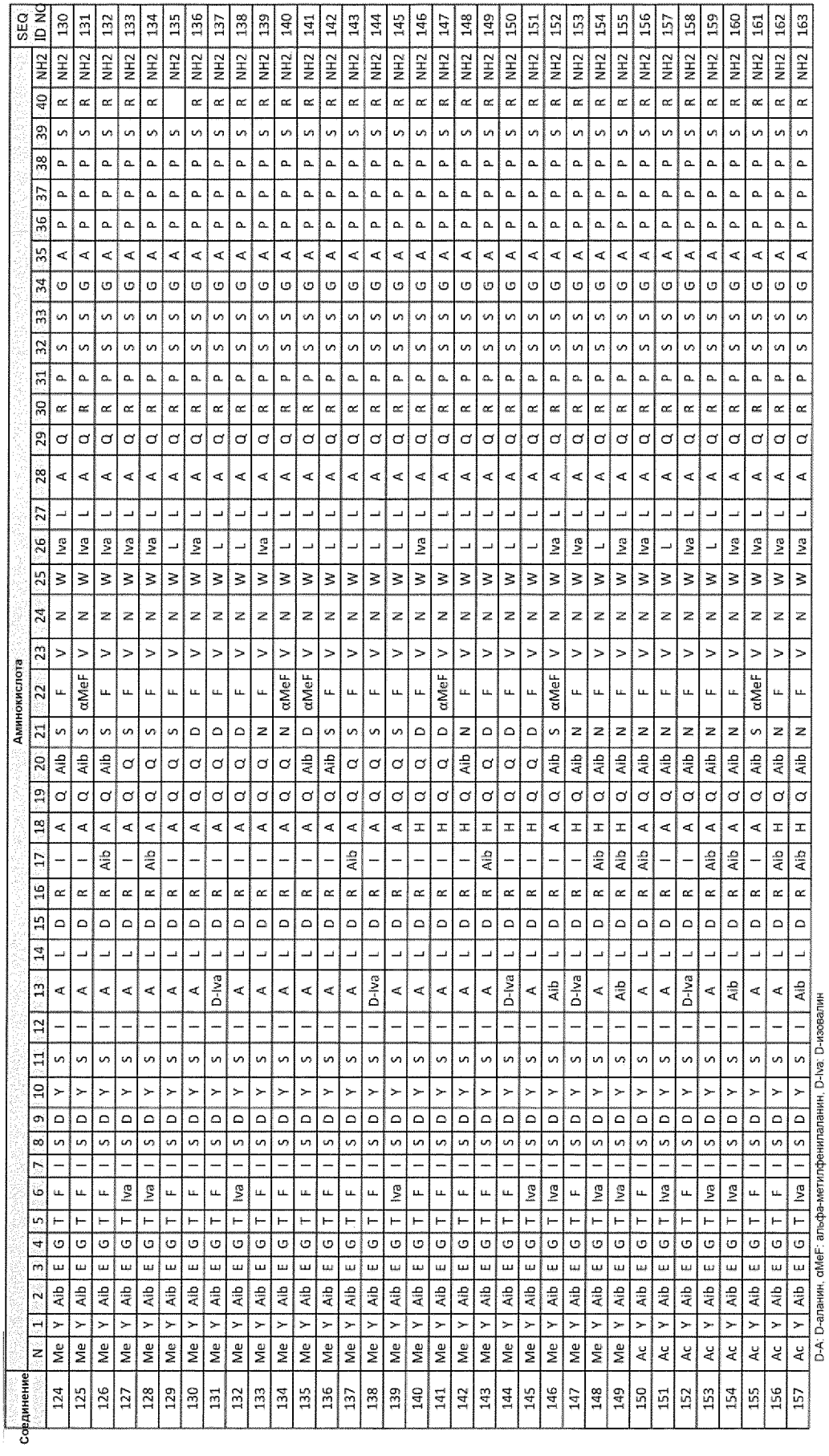
Фиг. 8B



Фиг. 8C


Соединение
Аминокислота
SEQ ID NO
N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40
83 Me Y Aib E G T F I S D Y S I D-Iva L D R I A Q Aib N F V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 89
84 Me Y Aib E G T F I S D Y S I A L D R Aib A Q Aib N F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 90
85 Me Y Aib E G T F I S D Y S I D-Iva L D R Aib A Q Aib N F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 91
86 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R Aib A Q Q D αMeF V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 92
87 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R Aib A Q Aib N F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 93
88 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R I A Q Q D F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 94
89 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R I A Q Q D αMeF V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 95
90 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R I A Q Aib N F V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 96
91 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R Aib A Q Q D F V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 97
92 Me Y Aib E G T F I S D Y S I D-Iva L D R I A Q Aib N F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 98
93 Me Y Aib E G T F I S D Y S I D-Iva L D R Aib A Q Q D F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 99
94 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R I A Q Q D F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 100
95 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R I A Q Q D αMeF V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 101
96 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R I A Q Aib N F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 102
97 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R Aib A Q Q D F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 103
98 Me Y Aib E G T F I S D Y S I A L D R Aib A Q Aib N αMeF V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 104
99 Me Y Aib E G T F I S D Y S I D-Iva L D R I A Q Aib N αMeF V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 105
100 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R I A Q Aib N αMeF V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 106
101 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R Aib A Q Q D αMeF V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 107
102 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R I A Q Q D αMeF V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 108
103 Me Y Aib E G T F I S D Y S I D-Iva L D R Aib A Q Aib N F V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 109
104 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R Aib A Q Aib N F V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 110
105 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R Aib A Q Q D F V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 111
106 Me Y Aib E G T F I S D Y S I D-Iva L D R Aib A Q Aib N αMeF V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 112
107 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R Aib A Q Aib N αMeF V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 113
108 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R I A Q Aib N αMeF V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 114
109 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R Aib A Q Q D αMeF V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 115
110 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R Aib A Q Aib N F V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 116
111 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R Aib A Q Aib N αMeF V N W L L A Q R P S S G A P P P S R NH2 117
112 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R Aib A Q Aib N F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 118
113 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I Aib L D R Aib A Q Aib N F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 119
114 Me Y Aib E G T F I S D Y S I A L D R Aib A Q Aib N αMeF V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 120
115 Me Y Aib E G T F I S D Y S I A L D R Aib A Q Aib N αMeF V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 121
116 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R Aib A Q Aib N αMeF V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 122
117 Me Y Aib E G T F I S D Y S I A L D R Aib H Q Aib N F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 123
118 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R Aib H Q Q D αMeF V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 124
119 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R Aib H Q Aib N F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 125
120 Me Y Aib E G T Iva I S D Y S I A L D R I H Q Q S F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 126
121 H- Y Aib E G T F I S D Y S I A L D R Aib A Q Aib N F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 127
122 H- Y Aib E G T Iva I S D Y S I D-Iva L D R Aib A Q Q D αMeF V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 128
123 Me Y Aib E G T F I S D Y S I A L D R I A Q Aib D F V N W Iva L A Q R P S S G A P P P S R NH2 129

Фиг. 8D



Соединение	Аминокислота																																SEQ
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	NH2	ID NO
124	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Aib	S	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	130
125	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Aib	S	αMeF	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	131
126	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	S	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	132
127	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Q	S	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	133
128	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Q	S	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	134
129	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Q	S	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	135
130	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Q	D	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	136
131	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	D-Iva	L	D	R	I	A	Q	Q	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	137
132	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Q	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	138
133	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Q	N	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	139
134	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Q	N	αMeF	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	140
135	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Aib	D	αMeF	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	141
136	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Aib	S	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	142
137	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Q	S	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	143
138	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	D-Iva	L	D	R	I	A	Q	Q	S	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	144
139	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Q	S	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	145
140	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Q	D	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	146
141	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Q	D	αMeF	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	147
142	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	148
143	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Q	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	149
144	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	D-Iva	L	D	R	I	H	Q	Q	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	150
145	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Q	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	151
146	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	I	A	Q	Aib	S	αMeF	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	152
147	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	D-Iva	L	D	R	I	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	153
148	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	154
149	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	155
150	Ac	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	156
151	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	157
152	Ac	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	D-Iva	L	D	R	I	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	158
153	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	159
154	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	160
155	Ac	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	A	Q	Aib	S	αMeF	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	161
156	Ac	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	162
157	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	163

D-A: D-аланин, αMeF: альфа-метилфенилаланин, D-Iva: D-изовалин

Фиг. 9-1A

соединение №	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
158	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(PEG(2)-Pal)	Aib
159	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Pal)	Aib
160	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	I	Aib
161	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	I	Aib
162	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	I	Aib
163	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	I	Aib
164	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Pal)	Aib
165	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda)	Aib
166	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(GGGG-Pal)	Aib
167	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-GGGG-)	Aib
168	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Pal)	Aib
169	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda)	Aib
170	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(GGGG-Pal)	Aib
171	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-GGGG-)	Aib
172	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-Pal)	A
173	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-Ac)	A
174	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-гексаноил)	A
175	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-додеканоил)	A
176	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-октадеканоил)	A
177	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-Pal)	A
178	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-Ac)	A
179	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-гексаноил)	A
180	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-додеканоил)	A
181	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-октадеканоил)	A
182	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-деканоил)	A
183	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-ундеканоил)	A
184	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-додеканоил)	A
185	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-тридеканоил)	A
186	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-тетрадеканоил)	A
187	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-пентадеканоил)	A
188	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-Dda)	A
189	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(4)-додеканоил)	A
190	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(PEG(4)-Pal)	A
191	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
192	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
193	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
194	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
195	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
196	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
197	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
198	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
199	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	Dlva
200	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
201	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
202	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
203	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
204	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
205	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
206	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	Dlva
207	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
208	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
209	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
210	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
211	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
212	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
213	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
214	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
215	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
216	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
217	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
218	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
219	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
220	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
221	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
222	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
223	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
224	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(додеканоил-PEG(2)-)	A
225	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	C(1S2S-11NC-ацетил)	A
226	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
227	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
228	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
229	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-додек)	Aib
230	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(PEG(2)-Pal)	Aib

Фиг. 9-1B

Аминокислота								
14	15	16	17	18	19	20	21	22
L	D	K	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	K	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	K	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	K	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	K	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	K	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	I	H	Q	Q	D	F
L	D	R	I	H	Q	Q	D	F
L	D	R	I	H	Q	Q	D	F
L	D	R	I	H	Q	Q	D	F
L	D	R	I	H	Q	Q	D	F
L	D	R	I	H	Q	Q	D	F
L	D	R	I	H	Q	Q	D	F
L	D	R	I	H	Q	Q	D	F
L	D	R	I	H	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	αMeF
L	D	R	I	A	Q	Q	S	F
L	D	R	I	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	αMeF
L	D	R	I	A	Q	Q	S	F
L	D	R	I	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	A	Q	Q	D	F
L	D	R	I	H	Q	Q	D	αMeF
L	D	R	I	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	H	Q	Q	D	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	I	A	Q	Aib	N	αMeF
L	D	R	Aib	A	Q	Q	D	αMeF
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	I	H	Q	Aib	N	αMeF
L	D	R	Aib	H	Q	Q	D	αMeF
L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	I	A	Q	Q	S	F
L	D	R	I	A	Q	Q	S	αMeF
L	D	R	I	H	Q	Q	S	F
L	D	R	I	H	Q	Q	S	αMeF
L	D	R	Aib	H	Q	Q	S	F
L	D	R	I	H	Q	Q	D	F
L	D	R	K(PEG(2)-додек)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(PEG(2)-Pal)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F

Фиг. 9-1C

23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	C	SEQ ID NO:
V	K	W	L	L	A	Q	K											NH2	171
V	K	W	L	L	A	Q	K											NH2	172
V	K	W	L	L	A	Q	K	K(PEG(2)-Pal)										NH2	173
V	K	W	L	L	A	Q	K	K(Pal)										NH2	174
V	K	W	L	L	K	G	K(PEG(2)-Pal)											NH2	175
V	K	W	L	L	K	G	K(Pal)											NH2	176
V	R	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	177
V	R	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	178
V	R	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	179
V	R	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	180
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	181
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	182
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	183
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	184
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	185
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	186
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	187
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	188
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	189
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	190
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	191
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	192
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	193
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	194
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	195
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	196
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	197
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	198
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	199
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	200
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	201
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	202
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	203
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	204
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	205
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	206
V	N	αMeF	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	207
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	208
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	209
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	210
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	211
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	212
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	213
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	214
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	215
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	216
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	217
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	218
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	219
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	220
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	221
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	222
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	223
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	224
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	225
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	226
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	227
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	228
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	229
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	230
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	231
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	232
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	233
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	234
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	235
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	236
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	237
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	238
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	239
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	240
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	241
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	242
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	243

Фиг. 9-2A

соединение №	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
231	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
232	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
233	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
234	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
235	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
236	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(-PEG3-PEG3-isoGlu-Eda)	Aib
237	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
238	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(-PEG3-PEG3-isoGlu-Eda)	A
239	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
240	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
241	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
242	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(-PEG3-PEG3-isoGlu-Eda)	A
243	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
244	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
245	Ac	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-GGGG-)	Aib
246	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(эйкозаноил-GGGG-)	Aib
247	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
248	Ac	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-GGGG-)	Aib
249	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(эйкозаноил-GGGG-)	Aib
250	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGG-)	Aib
251	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(эйкозаноил-PEG(2)-)	Aib
252	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
253	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
254	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
255	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
256	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-GGGG-)	Aib
257	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(октадеканоил-GGGG-)	Aib
258	Ac	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(октадеканоил-GGGG-)	Aib
259	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-GGGG-)	Aib
260	Ac	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-GGGG-)	Aib
261	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(октадеканоил-GGGG-)	Aib
262	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGG-)	Aib
263	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGG-)	Aib
264	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
265	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
266	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
267	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
268	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
269	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
270	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
271	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	E
272	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	E	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
273	Me	Y	Aib	E	G	E	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
274	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	E	Aib
275	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda- - -)	Aib
276	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG3-)	Aib
277	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-(PEG3)2-)	Aib
278	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-(PEG3)3-)	Aib
279	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-(PEG3)4-)	Aib
280	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda- - -)	Aib
281	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-G-)	Aib
282	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GG-)	Aib
283	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGG-)	Aib
284	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGG-)	Aib
285	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	I	Aib
286	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	I	Aib
287	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	K(Eda-PEG(2)-)	D	Y	S	I	Aib
288	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	K(Eda-PEG(2)-)	Y	S	I	Aib
289	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	K(Eda-PEG(2)-)	S	I	Aib
290	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	K(Eda-PEG(2)-)	I	Aib
291	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	K(Eda-PEG(2)-)
292	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
293	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
294	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
295	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
296	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
297	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
298	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
299	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
300	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
301	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
302	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
303	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib

Фиг. 9-2B

Аминокислота								
14	15	16	17	18	19	20	21	22
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(PEG(2)-додек)	H	Q	Q	D	F
L	D	R	K(PEG(2)-Pal)	H	Q	Q	D	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	H	Q	Q	D	F
L	D	R	K(-PEG3-PEG3-isoGlu-Eda)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(-PEG3-PEG3-isoGlu-Eda)	H	Q	Q	D	F
L	D	R	I	H	Q	Q	D	F
L	D	R	K(PEG(2)-додек)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(PEG(2)-Pal)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Ac--)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(эйкозаноил-PEG(2)-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	E	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	K(Eda-GGGG-)	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-PEG(2)-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	K(Eda-PEG(2)-)	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	K(Eda-PEG(2)-)	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	K(Eda-PEG(2)-)	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	K(Eda-PEG(2)-)	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	K(Eda-PEG(2)-)	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	K(Eda-PEG(2)-)	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	K(Eda-PEG(2)-)
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F

Фиг. 9-2C

23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	C	SEQ ID NO:
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	244
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	245
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	246
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	247
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	248
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	249
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	250
V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	251
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	252
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	253
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	254
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	255
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	256
V	R	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	257
V	R	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	258
V	R	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	259
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	260
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	261
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	262
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	263
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	264
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	265
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	266
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	267
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	268
V	R	W	L	L	A	Q	R											NH2	269
V	R	W	L	L	A	Q	R											NH2	270
V	R	W	L	L	A	Q	R											NH2	271
V	K(Ac)	W	L	L	A	Q	R											NH2	272
V	K(Ac)	W	L	L	A	Q	R											NH2	273
V	K(Ac)	W	L	L	A	Q	R											NH2	274
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	275
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	276
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	277
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	278
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	279
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	E	NH2	280
V	D	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	281
V	E	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	282
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	283
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	284
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	285
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	286
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	287
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	E	NH2	288
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	E	NH2	289
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	E	NH2	290
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	E	NH2	291
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	E	NH2	292
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	293
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	294
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	295
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	296
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	297
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	298
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	299
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	300
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	301
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	302
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	303
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	304
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	305
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	306
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	307
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	308
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	309
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	31
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	311
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	312
K(Eda-PEG(2)-)	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	313
V	K(Eda-PEG(2)-)	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	314
V	N	K(Eda-PEG(2)-)	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	315
V	N	W	K(Eda-PEG(2)-)	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	316

Фиг. 9-3A

соединение №	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
304	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
305	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
306	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
307	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
308	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
309	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
310	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
311	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
312	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
313	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
314	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
315	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-γGlu-)	Aib
316	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-γE-PEG3-)	Aib
317	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-(γE)2-PEG3-)	Aib
318	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-(γGlu)2-)	Aib
319	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-(γGlu)3-)	Aib
320	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-γE-GGG-)	Aib
321	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-ГАМК-GGG-)	Aib
322	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-ГАМК-(PEG3)2-)	Aib
323	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-PEG3-)	Aib
324	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-PEG3-PEG3-)	Aib
325	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-γE-PEG3-)	Aib
326	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-γE-(PEG3)2-)	Aib
327	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-GGG-)	Aib
328	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-γGlu-)	Aib
329	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-γE-GGG-)	Aib
330	H-	Y	Aib	E	G	T	V	V	S	L	Y	S	K(Eda-GGGGG-)	Aib
331	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG3-)	Aib
332	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-(PEG3)2-)	Aib
333	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-(PEG3)3-)	Aib
334	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-Tra-PEG3-)	Aib
335	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-εLys-PEG3-)	Aib
336	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-NpipAc-PEG3-)	Aib
337	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-AMBZ-PEG3-)	Aib
338	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-γE-Tra-PEG3-)	Aib
339	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-γE-AMBZ-PEG3-)	Aib
340	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
341	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
342	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
343	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Oda-GGGG-)	Aib
344	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Oda-GGGGG-)	Aib
345	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Oda-γE-(PEG3)2-)	Aib
346	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Oda-PEG(2)-)	Aib
347	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGGG-)	Aib
348	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
349	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
350	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
351	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
352	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
353	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-Tra-GGG-)	Aib
354	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-G9-)	Aib
355	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Dda-GGGGG-)	Aib
356	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-εLys-GGG-)	Aib
357	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
358	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
359	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
360	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
361	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
362	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
363	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGG-)	Aib
364	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGGG-)	Aib
365	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-(PEG3)2-)	Aib
366	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-(PEG3)3-)	Aib
367	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-γE-(PEG3)2-)	Aib
368	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
369	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
370	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
371	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
372	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
373	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
374	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
375	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
376	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib

Фиг. 9-3B

Аминокислота								
14	15	16	17	18	19	20	21	22
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda- - -)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG3-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-(PEG3)2-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-(PEG3)3-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-(PEG3)4-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-(PEG3)5-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-G-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Q	A	Q	Aib	E	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Oda-GGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Oda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Oda-γE-(PEG3)2-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Oda-PEG(2)-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-γE-GGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GABA-GGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-εLys-GGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-Tra-GGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Dda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-G9-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-(PEG3)2-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-γE-(PEG3)2-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-(PEG3)3-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGGG-)	A	Q	Aib	N	F

Фиг. 9-3C

23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	C	SEQ ID NO:
V	N	W	Iva	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	317
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	318
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	319
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	320
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	321
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	322
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	323
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	324
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	325
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	326
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	327
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	328
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	329
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	330
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	331
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	332
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	333
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	334
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	335
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	336
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	337
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	338
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	339
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	340
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	341
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	342
V	K(Ac)	W	L	L	R	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	343
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	344
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	345
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	346
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	347
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	348
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	349
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	350
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	351
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	352
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	353
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	354
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	355
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	356
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	357
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	358
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	359
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	360
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	361
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	362
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	363
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	364
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	365
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	366
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	367
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	368
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	369
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	370
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	371
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	372
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	373
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	374
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	375
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	376
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	377
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	378
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	379
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	380
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	381
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	382
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	383
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	384
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	385
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	386
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	387
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	388
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	389

Фиг. 9-4A

соединение №	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
377	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
378	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
379	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
380	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
381	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	A
382	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGG-)	A
383	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
384	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
385	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
386	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
387	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	A
388	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGG-)	A
389	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
390	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
391	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
392	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
393	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGG-)	Aib
394	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
395	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
396	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
397	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGG-)	Aib
398	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
399	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
400	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
401	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGG-)	A
402	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	A
403	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
404	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
405	Ac	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGG-)	A
406	Ac	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	A
407	Ac	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
408	Ac	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
409	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGG-)	Aib
410	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
411	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGG-)	Aib
412	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
413	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
414	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
415	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
416	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
417	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
418	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
419	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
420	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
421	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
422	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-GGGGG-)	Aib
423	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	K(Eda-PEG(2)-)	Aib
424	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
425	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
426	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
427	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
428	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
429	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
430	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
431	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
432	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
433	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
434	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
435	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
436	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
437	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
438	Ac	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
439	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
440	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
441	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
442	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
443	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
444	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
445	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
446	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
447	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
448	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
449	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib

Фиг. 9-4B

Аминокислота								
14	15	16	17	18	19	20	21	22
L	D	R	K(Eda-(PEG3)2-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-γE-(PEG3)2-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-(PEG3)3-)	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-PEG(2)-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	I	A	Q	Q	N	F
L	D	R	I	A	Q	Q	N	F
K(Eda-PEG(2)-)	D	R	I	A	Q	Q	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	I	A	Q	Q	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	Q	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	A	Q	Q	N	F
L	D	R	I	A	Q	Q	N	F
L	D	R	I	A	Q	Q	N	F
K(Eda-PEG(2)-)	D	R	I	A	Q	Q	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	I	A	Q	Q	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	Q	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	A	Q	Q	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	I	A	Q	Q	N	F
L	D	R	I	A	Q	Q	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	A	Q	Q	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	Q	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
K(Oda-PEG(2)-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Oda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-PEG(2)-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-PEG(2)-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Oda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Dda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-PEG(2)-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-PEG(2)-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Oda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Dda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Oda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Dda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Oda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Dda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Heda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Teda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Doda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Trda-GGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Trda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F

Фиг. 9-4C

23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	C	SEQ ID NO:
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	390
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	391
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	392
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	393
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	394
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	395
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	396
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	397
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	398
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	399
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	400
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	401
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	402
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	403
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	404
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	405
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	406
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	407
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	408
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	409
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	410
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	411
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	412
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	413
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	414
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	415
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	416
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	417
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	418
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	419
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	420
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	421
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	422
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	423
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	424
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	425
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	426
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	427
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											NH2	428
V	N	W	Iva	L	A	Q												OH	429
V	N	W	Iva	L	A	Q												OH	430
V	N	W	Iva	L	A	Q												OH	431
V	N	W	Iva	L	A	Q												OH	432
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	433
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	434
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											OH	435
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											OH	436
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											OH	437
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											OH	438
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											OH	439
V	N	W	Iva	L	A	Q	R											OH	440
V	N	W	Iva	L	A	Q	K(Eda-GGGGG-)											NH2	441
V	N	W	Iva	L	A	Q	K(Eda-PEG(2)-)											NH2	442
V	N	W	Iva	L	A	Q	K(Eda-GGGGG-)											OH	443
V	N	W	Iva	L	A	Q	K(Eda-PEG(2)-)											OH	444
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	445
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	446
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	447
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	448
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	449
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	450
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	451
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	452
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	453
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	454
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	455
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	456
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		OH	457
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	458
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	459
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	460
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	461
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	462

Фиг. 9-5A

соединение №	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
450	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
451	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
452	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
453	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
454	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
455	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
456	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
457	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
458	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
459	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
460	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
461	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
462	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
463	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
464	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
465	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
466	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
467	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
471	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
472	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
473	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
474	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
475	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
476	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
477	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
478	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
479	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
480	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
481	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
482	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
483	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
484	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
485	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
486	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
487	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
488	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
489	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
490	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
491	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
492	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
493	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
494	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
495	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
496	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
497	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
498	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
499	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
500	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
501	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
502	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
503	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
504	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
505	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
506	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
507	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
508	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
509	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
510	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
511	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
512	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
513	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
514	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
515	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
516	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
517	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
518	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A
519	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
520	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
521	Me	Y	Aib	E	G	T	Iva	I	S	D	Y	S	I	Aib
522	Me	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A

Фиг. 9-5B

Аминокислота								
14	15	16	17	18	19	20	21	22
K(Trda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Teda-GGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Teda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Peda-GGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Peda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Peda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Heda-GGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Heda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Oda-GGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Hda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Doda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Teda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Heda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	Lys(Hepda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
K(Hepda-GGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Hepda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Hepda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Hda-G9-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Teda-GGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Teda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Teda-GGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Heda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Heda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Oda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Oda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Oda-GGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Oda-GGGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Oda-GGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Oda-GGGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Oda-GGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Oda-GGGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Oda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Oda-GGGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Oda-GGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Oda-GGGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Eda-GGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Heda-GGGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Hepda-GGGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Oda-GGGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Hepda-GGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Heda-GGGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Hepda-GGGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Hepda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Hepda-GGGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Hepda-GGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Heda-GGGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Hepda-GGGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
K(Hepda-GGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Hepda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Heda-GGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Hepda-GGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Heda-GGGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Hepda-GGGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Heda-GGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Hepda-GGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Heda-GGGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Hepda-GGGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Heda-GGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Heda-GGGGGG-)	A	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Heda-GGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
L	D	R	K(Heda-GGGGG-)	H	Q	Aib	N	F
K(Oda-PEG(2)-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGGG-)	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F
K(Eda-GGGGGG-)	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F

Фиг. 9-5C

23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	C	SEQ ID NO:
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	463
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	464
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	465
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	466
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	467
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	468
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	469
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	470
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	471
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	472
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	473
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	474
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	475
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	476
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	477
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	478
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	479
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	480
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	484
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	485
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	486
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	487
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	488
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	489
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	490
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	491
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	492
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	493
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	494
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	495
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	496
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	497
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	498
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	499
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	500
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	501
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	502
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	503
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	504
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	505
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	506
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	507
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	508
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	509
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	510
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	511
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	512
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	513
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	514
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	515
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	516
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	517
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	518
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	519
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	520
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	521
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	522
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	523
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	524
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	525
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	526
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	527
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	528
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	529
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	530
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	531
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	532
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	533
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S		NH2	534
V	N	W	Iva	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	R	NH2	535