

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291401** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.08.09

(51) Int. Cl. *A61K 38/22* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.09

(54) **АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА NPY2**

(31) **19208394.7**

(32) **2019.11.11**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2020/081513**

(87) **WO 2021/094259 2021.05.20**

(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Хебель Петер Вильгельм, Бреннаэр
Альберт (DE), Мадсен Шарлотта
Шталь, Педерсен Сёрен Льюнгберг
(DK), Петерс Штефан (DE)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение касается аналогов РУУ, содержащих аланин в позиции 4, лизин в позиции 7, QRY в качестве С-конца и продлевающую период полувыведения группу. Аналоги согласно изобретению являются растворимыми при приблизительно рН 6 и рН 7. Изобретение также касается фармацевтических композиций, включающих такие аналоги РУУ, и медицинского применения этих аналогов.

A1

202291401

202291401

A1

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА NPY2

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение касается аналогов PYY, являющихся агонистами рецептора нейропептида Y2 (NPY2), и их медицинского применения в лечении и/или профилактике различных заболеваний, состояний и нарушений, например, лечения и/или профилактике чрезмерного потребления пищи, избыточной массы тела, ожирения, нарушений обмена веществ и других состояний и нарушений, связанных с избыточной массой тела или ожирением, например, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ УРОВНЕ ТЕХНИКИ

Избыточный вес и ожирение определяются как аномальное или избыточное накопление жира, представляющее угрозу для здоровья. В этом отношении избыточный вес и ожирение представляют главные факторы риска для многих хронических заболеваний, включая диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и рак. Согласно ВОЗ, избыточный вес и ожирение перестали рассматриваться как проблема, ограниченная странами с высокими доходами – сейчас их показатели стремительно возрастают в странах с доходами от низких до средних. Глобальная база данных статистики здравоохранения ВОЗ указывает, что в 2016 г. 39 % женщин или мужчин в возрасте от 18 лет имели избыточный вес, и 11 % мужчин и 15 % женщин страдали от ожирения.

Несмотря на многолетние усилия, число пациентов с избыточным весом и ожирением продолжает расти. Терапия первой линии для пациентов с избыточным весом и ожирением включает диету и физические упражнения, но они часто бывают недостаточно эффективными. Варианты лечения второй линии включают бариатрическую хирургию и фармакотерапию. По-видимому, имеющиеся в наличии способы фармакологического лечения являются недостаточно эффективными и/или безопасными, и в США и Европе доступно только ограниченное количество утвержденных способов терапии.

Таким образом, в медицине все еще сохраняется высокая потребность в более эффективных и безопасных вариантах лечения.

NPY (нейропептид Y; SEQ ID NO: 1 – человеческая последовательность), PYY (пептид YY; SEQ ID NO: 2 – человеческая последовательность) и PP (панкреатический полипептид; SEQ ID NO: 3 – человеческая последовательность) являются естественно секретируемыми гомологичными состоящими из 36 аминокислот амидированными на С-конце пептидами и относятся к семейству пептидов PP-fold.

Последовательность hPYY (3-36):

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr (SEQ ID NO: 4)

PYY расщепляют до PYY(3-36) дипептидилпептидазой IV (DPP IV). PYY(3-36) демонстрирует повышенную селективность к Y2-рецептору нейропептида через Y1-, Y4- и Y5-рецепторы нейропептида по сравнению с PYY(1-36), хотя определенная аффинность Y1 и Y5 сохраняется. Считается, что PYY или PYY(3-36) демонстрирует подавляющее действие при приеме пищи через активацию Y2-рецептора нейропептида (*Inhibition of Food Intake in Obese Subjects by Peptide YY₃₋₃₆*, N Engl J Med 2003; 349; 941 - 8).

Однако PYY, а также PYY(3-36) имеют короткий период полувыведения в организме и демонстрируют нежелательные химические или физические свойства, например, низкую устойчивость. Кроме того, ограниченным выглядит фармакологический эффект, например, эффективность в качестве снижающего массу тела агента.

В документе WO2014/178018 раскрываются аналоги PYY и их способность к снижению потребления пищи у мышей.

В документах WO2011/033068 и WO2011/058165 раскрываются длительно действующие агонисты рецептора Y2.

Документы WO2015/071355, WO2016/198682 и WO2020/092191 касаются соединений PYY, которые являются селективными агонистами рецептора Y2. Раскрываются соединения PYY, включающие ковалентно присоединенный заместитель или модифицирующую группу, также называемую авторами пролонгирующим компонентом.

В области существует потребность в других (длительно действующих) аналогах PYY, выборочно действующих на рецептор NPY2. Например, было бы желательным дополнительно повысить растворимость аналогов PYY, предпочтительно повысить растворимость при приблизительно pH 7 и/или

приблизительно рН 6. Это увеличило бы выбор готовых к применению вариантов рецептуры и могло бы обеспечить возможность комбинаций с другими (пептидными) терапевтическими средствами для улучшения их эффективности.

5 Было обнаружено, что аналоги РУУ согласно настоящему изобретению в целом растворимы при приблизительно рН 6 и рН 7.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте изобретение обеспечивает аналог РУУ, причем аналог включает

10 I) аланин в позиции, соответствующей позиции 4 hPYU(3-36)
 II) лизин в позиции, соответствующей позиции 7 hPYU(3-36)
 III) последовательность QRY на его С-конце,
 и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к
 15 эпсилон-аминогруппе лизина в позиции 7 или лизина в позициях 6, 10, 11, 14,
 17, 21, 22 или 30, или к карбоновокислотной группе боковой цепи аспартата или
 глутамата в позициях 14 или 30.

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает

I) аланин в позиции, соответствующей позиции 4 hPYU(3-36)
 II) лизин в позиции, соответствующей позиции 7 hPYU(3-36)
 20 III) глутамат в позиции, соответствующей позиции 9 hPYU(3-36)
 IV) тирозин в позиции, соответствующей позиции 20 hPYU(3-36)
 V) триптофан в позиции, соответствующей позиции 30 hPYU(3-36)
 VI) лейцин в позиции, соответствующей позиции 31 hPYU(3-36)
 VII) последовательность RQRY на его С-конце,
 25 и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к
 эпсилон-аминогруппе лизина в позиции 7 или лизина в позициях 6, 10, 11, 14,
 17, 21 или 22, или к карбоновокислотной группе боковой цепи аспартата или
 глутамата в позиции 14.

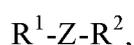
В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает

30 I) аланин в позиции, соответствующей позиции 4 hPYU(3-36)
 II) лизин в позиции, соответствующей позиции 7 hPYU(3-36)
 III) глутамат в позиции, соответствующей позиции 9 hPYU(3-36)
 IV) тирозин в позиции, соответствующей позиции 20 hPYU(3-36)
 V) последовательность WLTRQRY на его С-конце,

и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к эписилон-аминогруппе лизина в позиции 7 или лизина в позициях 6, 10, 11, 14, 17, 21, или 22, или к карбоновокислотной группе боковой цепи аспартата или глутамата в позициях 14.

5 В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ соответствует одному из вышеупомянутых вариантов осуществления и содержит продлевающую период полувыведения группу, которая присоединена к эписилон-аминогруппе лизина в позиции 7.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог РУУ является соединением, имеющим формулу:



где R^1 является водородом, $-C(O)C_{1-6}$ алкилом, $-C(O)C_6H_6$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкилом, $-C(O)C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкилом или C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкилом:

15 R^2 является ОН или NHR^3 , причем R^3 является водородом или C_{1-3} алкилом; и

Z является аминокислотной последовательностью формулы III:

Ala-Pro-X6-Lys-Pro-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-Tyr-X21-Val-X23-Leu-Arg-His-Tyr-Tyr-Asn-Trp-Leu-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr (III)

20 причем

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X9 выбирают из группы, состоящей из Glu и Gly;

X10 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X11 выбирают из группы, состоящей из Ala, Asp, Glu и Pro;

25 X12 выбирают из группы, состоящей из Ala и Ser;

X13 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser, Thr и Pro;

X14 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu и Pro;

X15 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu,

X16 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

30 X17 выбирают из группы, состоящей из Ile, Leu, Thr и Val;

X18 выбирают из группы, состоящей из Glu и Gln;

X19 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Arg, Lys и Gln;

X21 выбирают из группы, состоящей из Glu и Tyr;

X23 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser и Thr;

и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к эпсилон-аминогруппе лизина в позиции 7.

В некоторых вариантах осуществления продлевающая период полувыведения группа состоит из липофильного заместителя X и линкера U, причем линкер U присоединен к боковой цепи аминокислоты, и X присоединен к U, и линкер U состоит из одной, двух или трех подчастей (U1, U2, U3).

В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель X выбирают из группы, состоящей из 15-карбоксо-пентадеcanoила, 17-карбоксо-гептадеcanoила (C18DA) и 19-карбоксо-нонадеcanoила, и линкер U состоит из одной, двух или трех подчастей, независимо выбранных из группы, состоящей из Gly, Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, Ser и OEG, или независимо выбранных из группы, состоящей из γ -Glu, и OEG.

В одном варианте осуществления аналог PYY выбирают из соединений с 1 по 244, описанных авторами.

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY существует в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также обеспечивает композицию, включающую аналог PYY, так описывается авторами.

Настоящее изобретение также обеспечивает аналог PYY для применения согласно способу медицинского лечения, например, для применения при лечении ожирения и разных связанных с ожирением состояний, заболеваний или нарушений, таких как диабет 2 типа, НАЖБП или НАСГ.

Изобретение обеспечивает аналог PYY согласно изобретению для применения в соответствии со способом лечения, подавления или снижения набора веса, способствования потере веса и/или снижения избыточной массы тела.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И УСЛОВЕННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Термины, специально не определенные авторами, следует понимать в том значении, в каком их понимал бы специалист в данной области с учетом описания и контекста. Однако в том виде, в каком они применяются в описании, если специально не указано обратное, следующие термины имеют указанные значения, и следует придерживаться условленных значений.

По всему тексту данного описания аминокислотные позиции аналогов РУУ пронумерованы в соответствии с соответствующей позицией в природном человеческом РУУ, имеющем показанную выше последовательность.

Аналоги РУУ

5 Аналог РУУ является пептидом, включающим аминокислотную последовательность, соответствующую аминокислотной последовательности hPYU(3-36). Другими словами, аналог РУУ является пептидом, структура которого связана с РУУ, в котором один или несколько аминокислотных остатков были модифицированы по сравнению с hPYU(3-36). Возможными
10 модификациями являются замещения, вставки или делеции аминокислот в конкретных позициях. Аналог РУУ согласно изобретению касается пептида, сохранившего определенную аффинность связывания (K_i) в отношении рецептора hNPY2.

Термин “Аналог РУУ” включает сам пептид, а также пептид в
15 ионизированном состоянии (например, одна или несколько боковых цепей его аминокислот являются ионизированными, т. е., (де)протонированными).

Термин “аналог РУУ” также может касаться пептидов, в которых продлевающая период полувыведения группа присоединена к одной или
20 нескольким аминокислотам пептида. В таких случаях боковая цепь аминокислоты содержит ковалентно присоединенную продлевающую период полувыведения группу.

В контексте данного описания термин “фармацевтически приемлемая соль” означает соль, которая является безвредной для пациента или субъекта, которому вводят данную соль. В оптимальном варианте это может быть соль,
25 выбранная, например, из кислотно-аддитивных солей и основных солей. В контексте данного описания “фармацевтически приемлемая соль” означает производные описанных аналогов или соединений, причем исходный аналог или соединение модифицируют путем образования его кислотной или основной соли. Примерами кислотно-аддитивных солей являются хлориды, цитраты и
30 ацетаты. Примерами основных солей являются соли, в которых катион выбран из катионов щелочных металлов, таких как ионы натрия или калия, катионов щелочноземельных металлов, таких как ионы кальция или магния, а также ионы замещенного аммония, такие как ионы типа $N(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)^+$, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо друг от друга обычно означают водород или необязательно

замещенный C₁₋₆-алкил. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в публикации "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (и ее более поздних изданиях), в энциклопедии "Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology", 3rd edition, James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007, и в *J. Pharm. Sci.* 66: 2 (1977).

Термин "агонист", применяемый в контексте изобретения, касается вещества, активирующего данный тип рецептора, как правило, путем связывания с ним (т. е., в качестве лиганда).

Каждый вариант осуществления описываемого авторами изобретения может быть взят отдельно или в комбинации с одним или несколькими вариантами осуществления изобретения.

По всему тексту данного описания, если встречающиеся в природе аминокислоты не указываются по их полному названию (например, аланин, аргинин, и т. п.), они обозначаются их условными трехбуквенными или однобуквенными сокращениями (например, Ala или A для аланина, Arg или R для аргинина и т. п.).

Если не указано иного, указываются L-изометрические формы данных аминокислот.

Дополнительные сокращения включают следующие:

Hyp: 4-гидроксипролин, например, (2S,4R)-4-гидроксипролин
[также обозначенный как (4R)-4-гидрокси-L-пролин]

γ -Glu: γ -глутаминовая кислота [также обозначенный как γ Glu]

Термин "C_{1-n} алкил", в котором n является целым числом, выбранным из 2, 3, 4, 5 или 6, отдельно или в комбинации с другим радикалом, означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с числом атомов C от 1 до n. Например, термин C₁₋₅-алкил охватывает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Термин "C_{3-n}-циклоалкил", в котором n является целым числом от 4 до n, отдельно или в комбинации с другим радикалом означает циклический,

насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с числом атомов С от 3 до n. Например, термин "C₃₋₆-циклоалкил" включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

“C(O)” или “C(=O)” относится к карбонильной группе.

Номенклатура соединений:

Например,

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
)PGEDASPEELQRYVSLRHYYNALTRQRY-NH₂,

где iVal представляет 3-метилбутаноил (-C(O)CH₂CH(CH₃)₂),

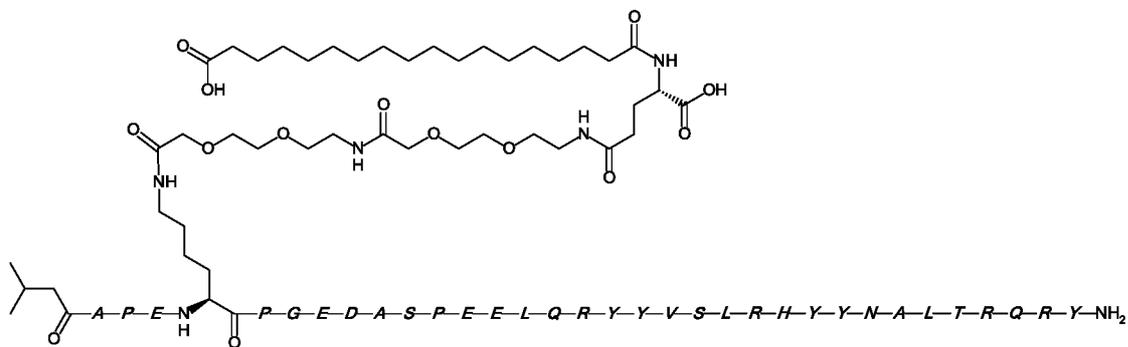
C18DA представляет 17-карбоксигептадеканоил,

gGlu представляет L-γ-глутамил, соединенный через его аминогруппу с C18DA и через его γ-карбоксигруппу с OEG1, и

OEG1 представляет 2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]ацетоил, соединенный через его аминогруппу с gGlu и через его карбоксигруппу с OEG2, и

OEG2 представляет 2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]ацетоил, соединенный через его аминогруппу с OEG1 и через его карбоксигруппу с ε-аминогруппой лизина (K),

полностью определяет аналог PYY следующей структуры:



В альтернативном варианте то же соединение может быть определено следующим образом:

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,18Q,22V,28Y,30A,31L]hPYY(4-36).

Термины "лечение" и их грамматические варианты (например, "подвергнутый лечению", "лечить"), применяемые в данном контексте, касаются подхода к получению благоприятных или желаемых клинических результатов. С

точки зрения этого изобретения, благоприятные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочих, смягчение симптомов, снижение степени заболевания, стабилизацию (т. е., отсутствие ухудшения) состояния болезни, задержку или замедление прогрессирования заболевания, ослабление или временное облегчение состояния болезни и ремиссию (частичную или полную), обнаружимые или необнаружимые. "Лечение" также может означать продление выживания относительно ожидаемого времени выживания при отсутствии получаемого лечения. Субъект (например, человек), нуждающийся в лечении, таким образом, может быть субъектом, уже страдающим от данного заболевания или нарушения. Термин "лечение" включает подавление или уменьшение повышения тяжести патологического состояния или симптомов (например, набора веса или гипергликемии) по сравнению с отсутствием лечения и не обязательно подразумевает полное прекращение соответствующего заболевания, нарушения или состояния.

Термины "профилактика", их синонимы и грамматические варианты (например, "предотвращенный", "предотвращение", "предотвращать"), применяемые в данном контексте, касаются подхода к препятствованию или предотвращению развития или изменению патологии состояния, заболевания или нарушения. Соответственно, "профилактика" может относиться к профилактическим или предотвращающим мерам. С точки зрения этого изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочих, предотвращение или замедление симптомов, прогрессирования или развития болезни, обнаружимых или необнаружимых. Субъект (например, человек), нуждающийся в "профилактике", таким образом, может быть субъектом, еще не страдающим от данного заболевания или нарушения. Таким образом, термин "профилактика" включает подавление или замедление наступления болезни по сравнению с отсутствием лечения и не обязательно предполагает окончательное предотвращение соответствующего заболевания, нарушения или состояния.

Продлевающая период полувыведения группа

Как описывается авторами, продлевающая период полувыведения группа ковалентно присоединена к функциональной группе боковой цепи аминокислоты или аналога РУУ. Продлевающая период полувыведения группа включает или состоит из липофильного заместителя (X) и необязательно линкера (U), причем

один конец линкера U (при наличии) присоединен к аминокислоте аналога RYY, а другой конец присоединен к липофильному заместителю (-U-X).

Без привязывания к какой-либо конкретной теории считается, что такие липофильные заместители (и другие классы продлевающих период полувыведения компонентов) связывают альбумин и другие компоненты плазмы в кровотоке, таким образом, защищая соединение согласно изобретению от почечной фильтрации, а также ферментативного расщепления и, таким образом, возможного увеличения периода полувыведения соединения *in vivo*. Липофильный заместитель также может модулировать действенность соединения в качестве агониста рецептора NPY2 или других рецепторов из семейства рецепторов NPY.

Липофильный заместитель X присоединяется к линкеру U через сложный эфир, эфир, сложный сульфониловый эфир, сложный тиоэфир, амид, амин, триазол или сульфонамид. Соответственно, следует понимать, что липофильный заместитель X предпочтительно включает ацильную группу, сульфонильную группу, алкин, азид, атом N, атом O или атом S, который составляет часть сложного эфира, сложного сульфонилового эфира, сложного тиоэфира, триазола, амида, амина или сульфонамида. Предпочтительно ацильная группа, или атом O или N в липофильном заместителе X образует часть амида или сложного эфира с линкером U.

Продлевающую период полувыведения группу (ее линкер U, при наличии) присоединяют к аминокислотному остатку аналога RYY через сложный эфир, сложный сульфониловый эфир, сложный тиоэфир, амид, амин или сульфонамид. Соответственно, следует понимать, что продлевающая период полувыведения группа (ее линкер U, при наличии) предпочтительно включает ацильную группу, сульфонильную группу, атом N, атом O или атом S, который образует часть сложного эфира, сложный сульфониловый эфир, сложный тиоэфир, амид, амин или сульфонамид. Предпочтительно ацильная группа, или атом O или N в линкере U образует часть амида или сложного эфира с аминокислотным остатком.

Липофильный заместитель X может включать углеводородную цепь, имеющую от 10 до 24 атомов C, например, от 14 до 22 атомов C, например, от 16 до 20 атомов C. Предпочтительно он имеет по меньшей мере 14 атомов C, предпочтительно 20 атомов C или меньше. Например, углеводородная цепь

может содержать 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. Углеводородная цепь может быть линейной или разветвленной и может быть насыщенной или ненасыщенной. Кроме того, она может включать функциональную группу на конце углеводородной цепи, например, карбоновокислотную группу, сульфоновокислотную группу, или тетразольную группу. Из приведенного выше обсуждения также станет понятно, что углеводородная цепь предпочтительно замещена компонентом, образующим часть присоединения к аминокислотному остатку аналога RYY или к линкеру U, например ацильной группой, сульфонильной группой, атомом N, атомом O или атомом S.

Наиболее предпочтительно углеводородная цепь замещена ацильной группой (для присоединения к линкеру U) и, соответственно, углеводородная цепь может быть частью алканоильной группы, например, додеканоильной, 2-бутилоктаноильной, тетрадеканоильной, гексадеканоильной, гептадеканоильной, октадеканоильной, нонадеканоильной или эйкозаноильной группы. Эти углеводородные цепи, замещенные ацильной группой на одном конце, могут быть далее функционализованы карбоновокислотной группой на другом конце цепи. Примерами функционализованных углеводородных цепей (например, липофильных заместителей X) являются 15-карбокси-пентадеканоил, 17-карбокси-гептадеканоил и 19-карбокси-нонадеканоил.

В некоторых вариантах осуществления линкерная часть U сама может включать одну, две, три или более связанных подчастей (U^1 , U^2 , U^3 и т. д.). В некоторых из этих вариантов осуществления линкер может включать один или несколько (например, один, два или три) связанных аминокислотных остатков, каждый из которых независимо от других может быть остатком любой встречающейся в природе или не встречающейся в природе аминокислоты. Например, линкер может включать один, два или три связанных аминокислотных остатка, каждый из которых независимо от других может быть остатком Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Cys, Phe, Tyr, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α -Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, Asp, β -Asp, Ser, Thr, Aib, AEA (2-(2-аминоэтокси)уксусной кислоты), AEEEE (2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}уксусной кислоты), H_2N -dPEG(4)-COOH (15-амино-4,7,10,13-тетраокса-пентадекановой кислоты), H_2N -dPEG(6)-COOH (1-амино-3,6,9,12,15,18-гексаоксагеникозан-21-овой кислоты), H_2N -dPEG(12)-COOH (1-амино-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-додекаоксанатриаконтан-39-овой кислоты), OEG-OEG (2-[2-(2-{2-[2-(2-

аминоэтокси)этокси]ацетамидо}этокси)этокси]уксусной кислоты), H-Ebes (3-
 ({2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил}карбамоил)пропановой кислоты), H-DOOA-
 DIG-OH (2-[(2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил}карбамоил)метокси]уксусной
 кислоты), H-TTD-DIG-OH (2-[(3-{2-[2-(3-
 5 аминопропокси)этокси]этокси}пропил)карбамоил]метокси} уксусной кислоты),
 H-TTDS-OH (3-[(3-{2-[2-(3-аминопропокси)этокси]этокси}пропил)-
 карбамоил]пропановой кислоты) или 8Ado (т. е., 8-амино-3,6-диоксаоктаноила,
 также обозначенного авторами как OEG).

Ссылки на γ -Glu, ϵ -Lys и β -Asp указывают на остатки аминокислот,
 10 участвующих в связях через их карбоксильные группы боковой цепи или
 аминные функциональные группы. Таким образом, γ -Glu и β -Asp участвуют в
 связях через их альфа-аминогруппы и карбоксильные группы боковой цепи,
 тогда как ϵ -Lys участвует через его карбоксильные группы и аминогруппы
 боковой цепи. В контексте настоящего изобретения γ -Glu, gGlu и isoGlu
 15 являются взаимозаменяемыми.

В некоторых вариантах осуществления линкер U включает или состоит из
 одной, двух или трех выбранных независимо одна от другой подчастей (U^1 , U^2 ,
 U^3), выбранных из группы, состоящей из Ala, Glu, γ -Glu, Gly, ϵ -Lys, Ser, OEG и
 OEG-OEG.

20 Предпочтение отдают линкерам, состоящим из γ -Glu, γ -Glu- γ -Glu, γ -Glu-
 OEG, OEG-OEG, γ -Glu- γ -Glu-OEG, γ -Glu-OEG-OEG.

Синтез аналогов РУУ

Изобретение обеспечивает способ синтеза аналога РУУ согласно
 изобретению. Аналоги РУУ изготавливают стандартными способами синтеза,
 25 включая стандартную твердофазную или жидкофазную методологию. Пептиды
 собирают либо поэтапно, либо путем слияния фрагментов, и необязательно
 выделяют и очищают для получения на выходе готового пептидного продукта.
 Примеры синтеза описаны в многочисленных публикациях, включая Fields, G.B.
 et al., "Principles and Practice of Solid-Phase Peptide Synthesis" в Synthetic
 30 Peptides, Grant G.A. (ed.), Oxford University Press (2nd edition, 2002).

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В первом аспекте изобретение обеспечивает аналог РУУ, причем аналог
 включает

I) аланин в позиции, соответствующей позиции 4 hPYY(3-36)

II) лизин в позиции, соответствующей позиции 7 hPYU(3-36)

III) последовательность QRY на его C-конце,

и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к
 5 эпсилон-аминогруппе лизина в позиции 7 или лизина в позициях 6, 10, 11, 14,
 17, 21, 22 или 30, или к карбоновокислотной группе боковой цепи аспартата или
 глутамата в позициях 14 или 30.

В некоторых вариантах осуществления аналог PYU включает глутамат в
 позиции, соответствующей позиции 9 hPYU(3-36).

10 В некоторых вариантах осуществления аналог PYU включает тирозин в
 позиции, соответствующей позиции 20 hPYU(3-36).

В одном из вариантов осуществления аналог PYU включает триптофан в
 позиции, соответствующей позиции 30 hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог PYU включает лейцин в
 позиции, соответствующей позиции 31 hPYU(3-36).

15 В некоторых вариантах осуществления аналог PYU включает аргинин или
 лизин в позиции, соответствующей позиции 33 hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог PYU содержит
 продлевающую период полувыведения группу, которая присоединена к эпсилон-
 20 аминогруппе лизина в позиции 7.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения
 20 продлевающая период полувыведения группа состоит из липофильного
 заместителя X и линкера U, причем линкер U присоединяется к боковой цепи
 аминокислоты, и X присоединяется к U.

В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель X
 25 выбирают из группы, состоящей из 15-карбоксо-пентадеканоила, 17-карбоксо-
 гептадеканоила (C18DA) и 19-карбоксо-нонадеканоила.

В некоторых вариантах осуществления линкер U включает одну или
 несколько подчастей, причем по меньшей мере одной из подчастей является
 OEG.

30 В некоторых вариантах осуществления линкер U состоит из одной, двух
 или трех подчастей (U1, U2, U3), причем подчасть независимо от других
 выбрана из группы, состоящей из Gly, Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, Ser и OEG.

В некоторых вариантах осуществления аналог PYU включает

I) аланин в позиции, соответствующей позиции 4 hPYU(3-36)

- II) лизин в позиции, соответствующей позиции 7 hPYY(3-36)
- III) глутамат в позиции, соответствующей позиции 9 hPYY(3-36)
- IV) тирозин в позиции, соответствующей позиции 20 hPYY(3-36)
- V) триптофан в позиции, соответствующей позиции 30 hPYY(3-36)
- 5 VI) лейцин в позиции, соответствующей позиции 31 hPYY(3-36)
- VII) последовательность RQR Υ на его С-конце,

и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к эписилон-аминогруппе лизина в позиции 7 или лизина в позициях 6, 10, 11, 14, 17, 21 или 22, или к карбоновокислотной группе боковой цепи аспартата или
10 глутамата в позиции 14.

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY включает треонин в позиции, соответствующей позиции 32 hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY включает последовательность WLTRQR Υ на его С-конце.

15 В некоторых вариантах осуществления аналог PYY содержит продлевающую период полувыведения группу, которая присоединена к эписилон-аминогруппе лизина в позиции 7.

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY включает

- I) аланин в позиции, соответствующей позиции 4 hPYY(3-36)
- 20 II) лизин в позиции, соответствующей позиции 7 hPYY(3-36)
- III) глутамат в позиции, соответствующей позиции 9 hPYY(3-36)
- IV) тирозин в позиции, соответствующей позиции 20 hPYY(3-36)
- V) последовательность WLTRQR Υ на его С-конце,

и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к эписилон-аминогруппе лизина в позиции 7 или лизина в позициях 6, 10, 11, 14, 17, 21, или 22, или к карбоновокислотной группе боковой цепи аспартата или
25 глутамата в позициях 14.

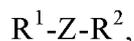
В некоторых вариантах осуществления аналог PYY включает аргинин в позиции, соответствующей позиции 25 hPYY(3-36).

30 В некоторых вариантах осуществления аналог PYY содержит продлевающую период полувыведения группу, которая присоединена к эписилон-аминогруппе лизина в позиции 7.

В некоторых вариантах осуществления одну конкретную продлевающую период полувыведения группу присоединяют к аналогу PYY, причем

вышеупомянутую продлевающую период полувыведения группу присоединяют к эpsilon-аминогруппе лизина в позиции 7.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог РУУ является соединением, имеющим формулу:



где R^1 является водородом, $-C(O)C_{1-6}$ алкилом, $-C(O)C_6H_6$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкилом, $-C(O)C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкилом, C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкилом:

R^2 является OH или NHR^3 , причем R^3 является водородом или C_{1-3} алкилом;

и

Z является пептидом, включающим аминокислотную последовательность формулы I:

Ala-X5-X6-Lys-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-Tyr-
X21-X22-X23-X24-Arg-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-Arg-Gln-Arg-Tyr (I)

причем

X5 выбирают из группы, состоящей из Pro и Hyp;

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X8 выбирают из группы, состоящей из Ala, Ile, Pro, Thr, Val и Hyp;

X9 выбирают из группы, состоящей из Glu, Gly, Gln и Pro;

X10 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X11 выбирают из группы, состоящей из Ala, Asp, Glu и Pro;

X12 выбирают из группы, состоящей из Ala, Gly, Ser, Thr и Val;

X13 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser, Gln, Thr и Pro;

X14 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Gly, Pro и Hyp;

X15 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu и Ser;

X16 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu и Ser;

X17 выбирают из группы, состоящей из Ala, Ile, Leu, Thr и Val;

X18 выбирают из группы, состоящей из Glu и Gln;

X19 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Arg, Lys и Gln;

X21 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Gln и Tyr;

X22 выбирают из группы, состоящей из Ile, Ser, Thr и Val;

X23 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser и Thr;

X24 выбирают из группы, состоящей из Ala, Ile, Leu, Thr и Val;

X26 выбирают из группы, состоящей из Ala, His и Lys;

X27 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

X28 выбирают из группы, состоящей из His, Trp и Tyr;

X29 выбирают из группы, состоящей из Asn, Trp и Tyr;

X30 выбирают из группы, состоящей из Ala, His, Trp, и Tyr;

5 X31 выбирают из группы, состоящей из Ala, Ile, Leu и Thr;

X32 выбирают из группы, состоящей из Gln, Leu и Thr;

причем от одной до трех аминокислот X5, X6, X8 - X19, X21 - X24 и X26 - X32 могут отсутствовать,

10 и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к эпсилон-аминогруппе лизина в позиции 7.

В другом варианте осуществления аналог РУУ соответствует предыдущему варианту осуществления, причем ни один из X5, X6, X8 - X19, X21 - X24 и X26 - X32 не отсутствует.

15 В другом варианте осуществления R^1 является $-C(O)C_{1-4}$ алкилом, $-C(O)C_{3-5}$ циклоалкилом, $-C(O)C_{1-3}$ алкил- C_{3-4} циклоалкилом, C_{1-4} алкилом или C_{1-3} алкил- C_{3-4} циклоалкилом.

В другом варианте осуществления R^1 является $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2$ -циклобутилом, $-C(O)CH_2$ -циклопропилом

20 Было обнаружено, что аналоги РУУ согласно настоящему изобретению, содержащие аланин в позиции 4 и лизин в позиции 7, как правило, являются растворимыми при приблизительно рН 6 и рН 7.

Пептидные терапевтические средства обычно обеспечиваются в форме жидкой фармацевтической рецептуры в предварительно наполненном готовом к применению устройстве. Эти пептидные рецептуры для подкожного введения имеют ограниченные объемы применения. Таким образом, в готовом к применению устройстве предварительным условием для применения является хорошая растворимость пептидов.

30 Еще одним важным аспектом является долговременная устойчивость и растворимость пептидов в жидкой рецептуре. Фундаментально важным свойством для физической устойчивости является собственная растворимость (при данном значении рН).

Также желателен широкий диапазон значений рН, в пределах которого пептидное терапевтическое средство является достаточно растворимым (окно

растворимости), поскольку он обеспечивает возможность большей гибкости для разработки фармацевтической рецептуры. Эта гибкость может быть желательной, поскольку другие факторы, такие как химическая устойчивость, также зависят уровня от рН. В целом считается, что пептидная рецептура с уровнем рН около 6,0 демонстрирует снижение показателей окисления (например, окисления Cys, дисульфидного перекрестного связывания и окисления остатков Trp), дезаминирования и изомеризации аспартата по сравнению с композицией при рН 7. Например, в публикации Bak et al. (A. Bak, D. Leung, S. E. Barrett, S. Forster, E. D. Minnihan, A. W. Leithead, J. Cunningham, N. Toussaint, L. S. Crocker, The AAPS Journal, Vol. 17, No. 1, 2015, p. 144 - 155) указано, что склонность к окислению в целом снижается при меньшем уровне рН, и поддержание уровня рН <7 рекомендуется в качестве стратегии уменьшения рисков, связанных с окислением. Таким образом, желательным было бы наличие варианта рецептирования при приблизительно рН 6 в случае, когда речь идет о химической устойчивости пептидов, содержащих аспарагин, аспартат или глутамин, триптофан, цистеин или метионин.

Эффективность терапевтических средств против ожирения ограничена. Однако эффективность может быть улучшена путем комбинирования различных терапевтических средств. Агонисты рецептора NPY2 считаются привлекательными партнерами для комбинации с другими терапевтическими средствами для снижения веса. Например, агонисты рецептора NPY2 демонстрируют повышенную эффективность для потери веса с агонистами рецептора GLP-1 (например, документы WO2005/077072, WO2014/178018, WO2018/081370) или амилином (например, документы WO2006/066024, WO2009/064298). Природный амилин и многие аналоги амилина (или кальцитонина) включают дисульфидный мостик. Таким образом, для комбинации фиксированной дозы аналога PYY с аналогом амилина может быть благоприятной возможность рецептирования при низком уровне рН, при которой дисульфидный мостик аналога амилина потенциально демонстрирует улучшенную устойчивость (например, благодаря ослабленным реакциям сшивания внутримолекулярной дисульфидной связи). Этот факт иллюстрирует, что преимущество, состоящее в возможности рецептирования при уровне рН ниже 7 не обязательно может быть обусловлено более высокой устойчивостью аналога NPY, а и может состоять в том, что партнер по комбинации

демонстрирует улучшенную устойчивость (или растворимость) при более низком уровне рН.

Таким образом, для возможности разработки совместной рецептуры с широким диапазоном партнеров крайне желательным может быть распознавание агонистов рецептора NPY2 с широким окном растворимости.

Однако повышенная растворимость не должна обеспечиваться за счет снижения активности или эффективности. Неожиданно было обнаружено, что аланин в позиции 4 повышает растворимость при приблизительно рН 6 в аналогах РУУ согласно изобретению без или почти без неблагоприятного влияния на активность или эффективность или другие важные свойства (например, химическую или физическую устойчивость).

Длительный период полувыведения *in-vivo* также является благоприятным свойством для агентов, предназначенных для снижения потребления пищи, у пациентов с избыточным весом или ожирением. Желательны соединения с профилем длительного действия (по сравнению с очень коротким периодом полувыведения *in-vivo* природного (человеческого) РУУ), снижающие частоту введения.

В одном аспекте изобретение касается аналогов РУУ, являющихся агонистами рецептора NPY2.

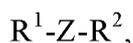
В одном аспекте изобретение касается аналогов РУУ, демонстрирующих селективность в отношении рецептора NPY подтипа Y2 по сравнению с рецептором Y подтипов Y1, Y4 и Y5.

В одном аспекте изобретение касается аналогов РУУ с продленным периодом полувыведения, например, с более длительным периодом полувыведения по сравнению с периодом полувыведения hPYU(3-36). Например, аналоги РУУ согласно изобретению являются подходящими для введения раз в неделю.

В дополнительном или альтернативном варианте изобретение касается аналогов РУУ, обладающих высокой химической и/или физической устойчивостью, например, при приблизительно рН 6 или рН 7.

Кроме того, более конкретные варианты осуществления определены ниже:

В другом варианте осуществления настоящего изобретения аналог РУУ является соединением, имеющим формулу:



где R^1 является водородом, $-C(O)C_{1-6}$ алкилом, $-C(O)C_6H_6$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкилом, $-C(O)C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкилом или C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкилом:

R^2 является OH или NHR^3 , причем R^3 является водородом или C_{1-3} алкилом;

5 и

Z является аминокислотной последовательностью формулы II:

Ala-X5-X6-Lys-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-Tyr-
X21-X22-X23-X24-Arg-X26-Tyr-X28-X29-X30-X31-X32-Arg-Gln-Arg-Tyr (II)

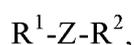
причем

- 10 X5 выбирают из группы, состоящей из Pro и Hyp;
 X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;
 X8 выбирают из группы, состоящей из Ala, Pro и Hyp;
 X9 выбирают из группы, состоящей из Gln, Gly, Glu и Pro;
 X10 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;
 15 X11 выбирают из группы, состоящей из Ala, Asp, Glu и Pro;
 X12 выбирают из группы, состоящей из Ala, Gly и Ser;
 X13 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser, Thr и Pro;
 X14 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Pro и Hyp;
 X15 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu и Ser;
 20 X16 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu и Ser;
 X17 выбирают из группы, состоящей из Ile, Leu, Thr и Val;
 X18 выбирают из группы, состоящей из Gln и Glu;
 X19 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Arg, Lys и Gln
 X21 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Gln и Tyr;
 25 X22 выбирают из группы, состоящей из Ile, Ser, Thr и Val;
 X23 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser и Thr;
 X24 выбирают из группы, состоящей из Ala, Ile, Leu, Thr и Val;
 X26 выбирают из группы, состоящей из Ala, His и Lys;
 X28 выбирают из группы, состоящей из Trp и Tyr;
 30 X29 выбирают из группы, состоящей из Asn и Tyr;
 X30 выбирают из группы, состоящей из His, Trp, и Tyr;
 X31 выбирают из группы, состоящей из Ala, Ile и Leu;
 X32 выбирают из группы, состоящей из Gln и Thr;

и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к эпсилон-аминогруппе лизина в позиции 7.

В некоторых вариантах осуществления, в соответствии с вариантом осуществления, описанным непосредственно выше, продлевающая период полувыведения группа состоит из липофильного заместителя X и линкера U, причем линкер U присоединяется к боковой цепи аминокислоты, и X присоединяется к U, и липофильный заместитель X выбирают из группы, состоящей из 15-карбоксо-пентадеканоила, 17-карбоксо-гептадеканоила (C18DA) и 19-карбоксо-нонадеканоила, и линкер U состоит из одной, двух или трех подчастей (U1, U2, U3), причем подчасть независимо от других выбрана из группы, состоящей из Gly, Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, Ser и OEG.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог РУУ является соединением, имеющим формулу:



где R^1 является водородом, $-C(O)C_{1-6}$ алкилом, $-C(O)C_6H_6$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкилом, $-C(O)C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкилом или C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкилом:

R^2 является OH или NHR^3 , причем R^3 является водородом или C_{1-3} алкилом;

и

Z является аминокислотной последовательностью формулы III:

Ala-Pro-X6-Lys-Pro-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-Tyr-X21-Val-X23-Leu-Arg-His-Tyr-Tyr-Asn-Trp-Leu-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr (III)

причем

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X9 выбирают из группы, состоящей из Glu и Gly;

X10 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X11 выбирают из группы, состоящей из Ala, Asp, Glu и Pro;

X12 выбирают из группы, состоящей из Ala и Ser;

X13 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser, Thr и Pro;

X14 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu и Pro;

X15 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu,

X16 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X17 выбирают из группы, состоящей из Ile, Leu, Thr и Val;

X18 выбирают из группы, состоящей из Glu и Gln;

X19 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Arg, Lys и Gln;

X21 выбирают из группы, состоящей из Glu и Tyr;

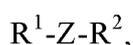
X23 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser и Thr;

и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к
5 эpsilon-аминогруппе лизина в позиции 7.

В других вариантах осуществления аналог РУУ является соединением согласно формуле от I до III, причем по меньшей мере две аминокислоты из X6, X10, X11, X13 и X23 выбраны из группы, состоящей из Asp и Glu.

В других вариантах осуществления аналог РУУ является соединением
10 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, причем лишь один из X6, X10 и X15 является Ala.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения аналог РУУ является соединением, имеющим формулу:



15 где R^1 является водородом, $-C(O)C_{1-6}$ алкилом, $-C(O)C_6H_6$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкилом, $-C(O)C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкилом или C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкилом:

R^2 является OH или NHR^3 , причем R^3 является водородом или C_{1-3} алкилом;

и

20 Z является аминокислотной последовательностью формулы IV:

Ala-Pro-X6-Lys-Pro-Glu-X10-X11-Ala-X13-X14-Glu-Glu-X17-Gln-X19-Tyr-
Tyr-Val-X23-Leu-Arg-His-Tyr-Tyr-Asn-Trp-Leu-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr (IV)

причем

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

25 X10 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X11 выбирают из группы, состоящей из Ala, Asp и Glu;

X13 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser, и Thr;

X14 выбирают из группы, состоящей из Ala, Pro и Hyp;

X17 выбирают из группы, состоящей из Ile и Leu;

30 X19 выбирают из группы, состоящей из Arg, Lys, и Gln;

X23 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, и Ser;

и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к
эpsilon-аминогруппе лизина в позиции 7.

В другом варианте осуществления аналог РУУ является соединением согласно формуле IV, причем по меньшей мере 2 аминокислоты из X6, X10, X11, X13 и X23 выбраны из Asp или Glu.

В других вариантах осуществления аналог РУУ является соединением согласно формуле IV, причем лишь один из X6 и X10 является Ala.

В других вариантах осуществления аналог РУУ является соединением согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, причем X6 является Ala.

В других вариантах осуществления R^1 является водородом, $-C(O)C_{1-6}$ алкилом, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкилом или C_{1-6} алкилом.

В других вариантах осуществления R^1 является водородом или $-C(O)C_{1-6}$ алкилом.

В других вариантах осуществления R^1 является водородом или $-C(O)C_{1-4}$ алкилом.

В более конкретных вариантах осуществления R^1 является $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$.

В более конкретных вариантах осуществления R^2 является NH_2 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог РУУ является соединением, имеющим формулу:

R^1-Z-R^2 ,

причем R^1 и R^2 являются такими, как определено в любом из представленных выше определений; и

Z является аминокислотной последовательностью, выбранной из Таблицы 1:

Ср. соединение	Последовательность	SEQ ID NO
1	АРЕКРЕЕДАQPEELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY	5
2	АНурЕКРЕЕДАSPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	6
3	АРЕКРЕЕЕASPAELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	7
4	АРЕКРЕЕДАSPEELQRYYYVSLRHYYNWLQRQRY	8
5	АРЕКРЕЕЕVSPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	9
6	АРЕКРЕЕЕASPEELQRYYYVSARHYYNWLTRQRY	10
7	АРЕКРЕЕДАSPEELQAYYYVSLRHYYNWLTRQRY	11
8	АРЕКРЕЕДАSPEELQYYYYVSLRHYYNWLTRQRY	12
9	АРЕКРЕЕДАSPEEIQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	13
10	АРЕКРЕАДАSPEETQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	14
11	АРЕКРЕЕДАSPEEIQQYYVSLRHYYNWLTRQRY	15
12	АРЕКРЕЕДАPGEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	16
13	АРЕКРЕЕДАAPEELQYYVSLRHYYNWLTRQRY	17
14	АРЕКРЕАДАTPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	18
15	АРЕКРЕЕДАSPEEIQRYEYVSLRHYYNWLTRQRY	19

Ср. соединение	Последовательность	SEQ ID NO
16	APEKPEEDASPEETQRYYVTLRHYYNWLTRQRY	20
17	APEKPEEDASPAELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	21
18	APEKPEEDAPEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY	22
19	APEKPEADASPEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY	23
20	APEKPEEDAPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY	24
21	APEKPEEDASPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY	25
22	APEKPEEDASPEELQRYYTSLRHYYNWLTRQRY	26
23	APAKPEEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	27
24	APEKPEEDASPEELQRYYVSLRKYYNWLTRQRY	28
25	APEKPEEEASAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	29
26	APEKPPEDATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	30
27	APEKPPEDAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	31
28	APEKPEEDTSPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY	32
29	APEKPEAPASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY	33
30	APEKPEADASEEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	34
31	APEKPEEDASPEETQRYYVALRHYYNWLTRQRY	35
32	APEKPEEDTSPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY	36
33	APEKPEEPASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY	37
34	APEKPEEDASPEELQRYYVSTRHYYNWLTRQRY	38
35	APEKPEEDAPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	39
36	APEKAEEDAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	40
37	APEKPEEDASPEETQRYEVSLRHYYNWLTRQRY	41
38	APEKPPEDASPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY	42
39	APEKPPADAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	43
40	APEKPEEDATPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	44
41	APEKPEEEATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	45
42	APEKPEEAASPEELQRYYVSTRHYYNWLTRQRY	46
43	APEKPEAPASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	47
44	APEKPEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	48
45	APEKPEEEASPELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	49
46	APEKPEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	50
47	APEKPPADASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	51
48	APEKPEEDTEPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	52
49	APEKPEEDASPEELQQYYVELRHYYNWLTRQRY	53
50	APEKPEEDASAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	54
51	APEKAEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	55
52	APEKAEEDASEEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	56
53	APEKPEADASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	57
54	APEKPEEDASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	58
55	APEKPEEDASPEEAQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	59
56	APEKPEADAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	60
57	APEKPEEDASAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	61
58	APEKPEEDASPEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY	62
59	APEKPEEDASPEETEQYYVSLRHYYNWLTRQRY	63
60	APEKPEEAASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY	64
61	APEKPPEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	65
62	APEKPGEDASPEELERYVSLRHYYNWLTRQRY	66
63	APEKPEEDASPEELQRYYVSLRAYYNWLTRQRY	67
64	APEKPGEDASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	68
65	APEKPEEDASPEELQRYYVEIRHYYNWLTRQRY	69
66	APEKPEEDASAEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	70
67	APEKPEEDSAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	71
68	APEKPEEEASPEELQAYYVSLRHYYNWLTRQRY	72
69	APEKPEEDSSAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	73
70	APEKPEEAASPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY	74
71	APEKPEEEASPELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	75
72	APEKPEEEGSPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	76

Ср. соединение	Последовательность	SEQ ID NO
73	APEKPEEEASPEELQRYYYVSLRAYYNWLTRQRY	77
74	APEKPEEDASAEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	78
75	APEKPEEDASAEELQRYYYVTLRHYYNWLTRQRY	79
76	APEKPGEDASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	80
77	APEKPEEDASEEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	81
78	APEKPEEDAPEEELQRYYYVTLRHYYNWLTRQRY	82
79	APEKPEEEASEEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	83
80	APEKPEEEASPEETQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	84
81	APEKPEEDASPEELQRYYYVSIRHYYNWLTRQRY	85
82	APEKPEEDASPEALQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	86
83	APEKPEADASPAELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	87
84	APEKPEEDASPEEIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	88
85	APEKPEEDASPEELQRYAVSLRHYYNWLTRQRY	89
86	APEKPEADASPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY	90
87	APEKPEEDSSPAELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	91
88	APEKPPEDASPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	92
89	APEKPEEEAPEEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	93
90	APEKPEEDASPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY	94
91	APEKPEEDAPAEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	95
92	APEKPEEDTSPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	96
93	APEKPEEDASAEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	97
94	APEKPEEDASPEETQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	98
95	APEKPEEDASPAEIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	99
96	APEKPEADASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	100
97	APEKPEEDASPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	101
98	APEKPEEDASPEELQRYYSALRHYYNWLTRQRY	102
99	APEKPEEDAEEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	103
100	APAKPPEDASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	104
101	APEKPEEDATPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	105
102	APEKPEEDASPEELQRYYYVTLRHYYNWLTRQRY	106
103	APAKPEEDASEEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	107
104	APEKPEEDASAEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	108
105	APEKPEEDAPEEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	109
106	APAKPEEDATPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	110
107	APEKPEEDASPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	111
108	APEKPEEDASPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	112
109	APEKPEEAASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	113
110	APEKPEEDAPEEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	114
111	APEKPEEDAPEEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	115
112	APEKPEEDATPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	116
113	APEKAEEDATPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	117
114	APEKPEEDASPEELQRYYYVSLRHYYHWLTRQRY	118
115	APEKPEEEASPEALQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	119
116	APEKPEEDAAAEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	120
117	APAKPEEDASPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	121
118	APEKPEEDASAAELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	122
119	APEKPEEEASPEELQRYYYVTLRHYYNWLTRQRY	123
120	APEKPGEDAEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	124
121	APAKPEADASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	125
122	APEKPEEDAPEEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	126
123	APEKPEEDASPEELQRYYYVSLRHYYWHLTRQRY	127
124	APEKPEEDAPEEIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	128
125	APEKPGEDASPEELQRYYYVSLRHYYNWATRQRY	129
126	APAKPEEDSSPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	130
127	APAKPEEDASAEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	131
128	APEKPEEDAPAEIIRQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	132
129	APEKPEEDASPEETQRYYYTALRHYYNWLTRQRY	133

Ср. соединение	Последовательность	SEQ ID NO
130	APEKPEEDTSAEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	134
131	APEKAEEDASPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	135
132	APEKPEEDASPEELQKYYVTLRHYYNWLTRQRY	136
133	APEKPEEDASPEEVQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	137
134	APEKPEEDASPEEIQRYYTEL RHYYNWLTRQRY	138
135	APEKPEADASPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	139
136	APEKPEADSSPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	140
137	APEKPEEDASPEELQRYYYVSLRHYYNWITRQRY	141
138	APAKPEEDASPEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY	142
139	APEKPEEESSPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	143
140	APEKPGEDASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY	144
141	APEKPEEAASPEELQRYYYVSARHYYNWLTRQRY	145
142	APEKPPEEASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	146
143	APEKPEEDATPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	147
144	APEKAEEDASPEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY	148
145	APEKPEEDSSPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	149
146	APEKPEEEASPEELQRYYYVSTRHYYNWLTRQRY	150
147	APEKPEEDASPEETQKYYVSLRHYYNWLTRQRY	151
148	APEKPEEDAPAEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	152
149	APEKPEEAASPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	153
150	APEKPEEDAPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY	154
151	APEKPEAEASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	155
152	APEKAEEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	156
153	APEKVEEEASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	157
154	APEKPEEEASPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY	158
155	APEKPEEDASPEETQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	159
156	APEKPEEDASEEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY	160
157	APAKPEEDASPEETQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	161
158	APEKPEEDASPEELQRYYYVSLRHYYWNYLTRQRY	162
159	APEKPEADASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY	163
160	APEKPEADAEPEELQRYYSRLRHYYNWLTRQRY	164
161	APEKPEEDATPEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY	165
162	APEKPEEDASPEELQRYEVSLRAYYNWLTRQRY	166
163	APEKPEEAASPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	167
164	APEKPEEDASEEELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY	168
165	APEKPEEDASPEELQRYQVSLRHYYNWLTRQRY	169
166	APEKPPADASPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	170
167	APEKPEEDASPEELQQYEVSLRHYYNWLTRQRY	171
168	APEKPEEDAPEELQRYYYVSLRHYYNWITRQRY	172
169	APEKPEEEASPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	173
170	APEKPEEEASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY	174
171	APEKPEEDATPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	175
172	APEKPEEDAPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	176
173	APAKPEEDASPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	177
174	APAKPEEDAPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	178
175	APEKPEEDAPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	179
176	APEKPEEDASEEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	180
177	APEKPEEDSSPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	181
178	APEKPEEDATPEETERYYVSLRHYYNWLTRQRY	182
179	APAKPEEDASPAELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	183
180	APEKPEEDASPEETQQYYVSLRHYYNWLTRQRY	184
181	APEKPEADASPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	185
182	APEKPEEDGSPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	186
183	APEKPPEDASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	187
184	APEKPEEAASPEELQRYYYVTLRHYYNWLTRQRY	188
185	APEKPEEEASPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	189
186	APEKPEEDASAEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	190

Ср. соединение	Последовательность	SEQ ID NO
187	APEKPEEDASPEELQRYYVSLRHQYNWLTRQRY	191
188	APEKPEEDAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	192
189	APEKPEEDASEAELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	193
190	APEKPEEEAPPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	194
191	APEKPEEDASPEELQRYYISLRHYYNWLTRQRY	195
192	APEKPEEDAAPAELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	196
193	APEKPEEDASEEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	197
194	AHypEKPEEDASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	198
195	APEKPEEDASPEALQRYYVELRHYYNWLTRQRY	199
196	APAKPPEDAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	200
197	APAKPEADASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY	201
198	APEKPEEDAPEALQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	202
199	APEKPEEDAPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	203
200	APEKHypEEDASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	204
201	APEKPQEDAPEELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY	205
202	APEKPEEDAPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY	206
203	APAKPEEDASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	207
204	APEKPEEEASPEEVQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	208
205	APEKPEEEASPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY	209
206	APEKPEEDASPEELEQYEVSLRHYYNWLTRQRY	210
207	APAKPEADAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	211
208	APEKPEEDASEEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	212
209	APEKPEEDSEPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	213
210	APEKIEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	214
211	APEKPEEDATAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	215
212	APEKPEEDTAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	216
213	APEKPEEETSPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	217
214	APEKPEEDASEEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY	218
215	APEKPEEDASPAELQRYYVELRHYYNWLTRQRY	219
216	APAKPEEDASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY	220
217	APEKPEEDASPAELQRYYVALRHYYNWLTRQRY	221
218	APEKPEEDSSPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY	222
219	APEKPEEEAAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	223
220	APEKPEEAAAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	224
221	APEKPEEDAPEEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	225
222	APEKPEEDASAEELQYYVSLRHYYNWLTRQRY	226
223	APEKPEEAAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	227
224	APEKPGEEASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY	228
225	APEKPGEDAPEEELQYYVSLRHYYNWLTRQRY	229
226	APEKPEEAAASPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	230
227	APEKAEEDASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY	231
228	APEKPEEDASPEELQYYVSLRAYYNWLTRQRY	232
229	APEKPEEDASPEELQRYYVSARHYYNWLTRQRY	233
230	APEKPEEDASPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY	234
231	APEKPEEDATPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY	235
232	APAKPPEDAPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY	236
233	APEKPEEAAASPEELQYYVSLRHYYNWLTRQRY	237
234	APAKPEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	238
235	APEKPEEDASHypEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	239
236	APEKPEEEAPAELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	240
237	APEKPEEDASPEELQRYYVEVRHYYNWLTRQRY	241
238	APEKTEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	242
239	APEKPEEDASEEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY	243
240	APEKPEEDASPEALQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	244
241	APEKPEEEASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	245
242	APEKPEADASAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	246
243	APEKPEEEASPEELQYYVSLRHYYNWLTRQRY	247

Ср. соединение	Последовательность	SEQ ID NO
244	АРЕКРЕЕДАЕРАЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	248

Таблица 1

и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к
 5 ε-аминогруппе лизина в позиции 7 или лизина в позициях 6, 10, 11, 14,
 17, 21 или 22, или к карбоновокислотной группе боковой цепи аспартата или
 глутамата в позиции 14.

В варианте осуществления согласно настоящему изобретению аналог РYY
 является соединением, имеющим формулу:



10 причем R^1 и R^2 являются такими, как определено выше;

Z является аминокислотной последовательностью, выбранной из Таблицы
 1; и

где продлевающая период полувыведения группа присоединена к ε-амино-
 15 аминогруппе лизина в позиции 7, и она состоит из липофильного заместителя X
 и линкера U,

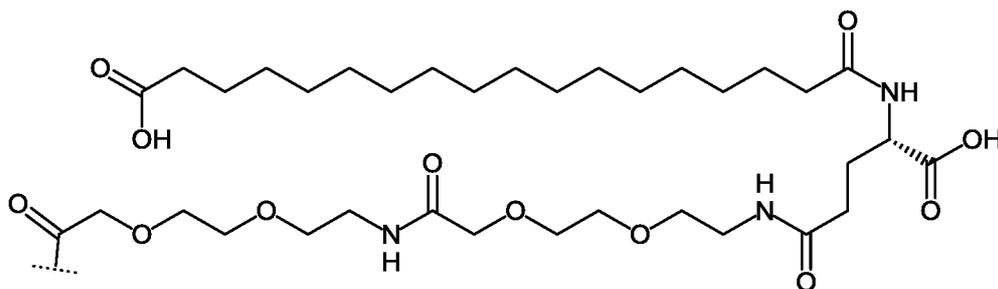
причем линкер U присоединен к боковой цепи аминокислоты, и X
 присоединен к U, и линкер U состоит из одной, двух или трех подчастей (U1, U2,
 U3).

В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель X
 20 выбирают из группы, состоящей из 15-карбокси-пентадеканоила, 17-карбокси-
 гептадеканоила (C18DA) и 19-карбокси-нонадеканоила.

В некоторых вариантах осуществления линкер U состоит из одной, двух
 или трех подчастей (U^1 , U^2 , U^3) независимо выбранных из группы, состоящей из
 Gly, Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, Ser и OEG, или независимо выбранных из группы,
 25 состоящей из γ -Glu и OEG.

В некоторых вариантах осуществления линкер U выбирают из группы,
 состоящей из γ -Glu, γ -Glu- γ -Glu, γ -Glu-OEG, OEG-OEG, γ -Glu- γ -Glu-OEG, γ -Glu-
 OEG-OEG.

В конкретных вариантах осуществления продлевающая период
 30 полувыведения группа является C18DA- γ -Glu-OEG-OEG-, т. е.,



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог РУУ является соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения с 1 по 244, как определено ниже.

5 В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет как максимум 15 аминокислотных модификаций по сравнению с hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет как максимум 14 аминокислотных модификаций по сравнению с hPYY(3-36).

10 В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет как максимум 13 аминокислотных модификаций по сравнению с hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет как максимум 12 аминокислотных модификаций по сравнению с hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет как максимум 11 аминокислотных модификаций по сравнению с hPYY(3-36).

15 В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет от 7 до 15 (т. е., 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYY(3-36).

20 В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет от 8 до 14 (т. е., 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет от 5 до 13 (т. е., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYY(3-36).

25 В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет от 7 до 13 (т. е., 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет от 8 до 13 (т. е., 8, 9, 10, 11, 12 или 13) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYU(3-36).

5 В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет от 9 до 13 (т. е., 9, 10, 11, 12 или 13) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет от 10 до 13 (т. е., 10, 11, 12 или 13) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет от 8 до 12 (т. е., 8, 9, 10, 11 или 12) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYU(3-36).

10 В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет от 9 до 12 (т. е., 9, 10, 11 или 12) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет от 10 до 12 (т. е., 10, 11 или 12) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYU(3-36).

15 В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет от 9 до 11 (т. е., 9, 10 или 11) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ имеет от 11 и 12 (т. е., 11 или 12) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ или соединение согласно вышеупомянутым вариантам осуществления существует в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли.

Аналоги РУУ согласно изобретению способны связываться с человеческим рецептором NPY2 (hNPY2-R).

25 Связывание с биологическими рецепторами измеряют с применением соответствующих анализов, известных специалистам в данной области. Например, связывание аналогов РУУ с рецептором NPY2 оценивают путем конкурентных анализов радиолигандного связывания, например, как описано в Примере 1 ниже.

В некоторых вариантах осуществления соединений согласно настоящему изобретению аффинность связывания (K_i) в отношении рецептора hNPY2 является меньшей, чем 100 нМ (например, от 0,01 до 100 нМ).

В некоторых вариантах осуществления соединений согласно настоящему изобретению аффинность связывания (K_i) в отношении рецептора hNPY2 является меньшей, чем 50 нМ (например, от 0,01 до 50 нМ).

В некоторых вариантах осуществления соединений согласно настоящему изобретению аффинность связывания (K_i) в отношении рецептора hNPY2 является меньшей, чем 10 нМ (например, от 0,01 до 10 нМ).

5 В некоторых вариантах осуществления соединений согласно настоящему изобретению аффинность связывания (K_i) в отношении рецептора hNPY2 является меньшей, чем 5 нМ (например, от 0,01 до 5 нМ).

В некоторых вариантах осуществления соединений согласно настоящему изобретению аффинность связывания (K_i) в отношении рецептора hNPY2 является меньшей, чем 2 нМ (например, от 0,01 до 2 нМ).

10 Аналоги PYY согласно изобретению активируют человеческий рецептор NPY2, т. е., они являются агонистами NPY2.

В целом преимущество отдают применению биологического анализа, позволяющего измерять внутриклеточный сигнал, вызванный связыванием соединения с соответствующим рецептором. Активация рецептора NPY2 соединениями согласно изобретению (действующими как агонисты рецептора) снижает концентрацию цАМФ, влияющую на внутриклеточные сигнальные пути. Таким образом, снижение цАМФ или любого другого подходящего параметра в клетках, экспрессирующих рецептор, используют для наблюдения за активностью агониста в отношении рецептора. Специалисту в данной области известны подходящие форматы анализа, примеры которых приведены ниже.

20 Значения EC_{50} могут быть использованы в качестве числовой меры эффективности агониста в данном рецепторе. Значение EC_{50} является мерой концентрации соединения, требуемого для достижения половины максимальной активности этого соединения в конкретном анализе, например, в анализе, описанном ниже в Примере 2.

В некоторых вариантах осуществления соединений согласно настоящему изобретению значение EC_{50} в отношении рецептора hNPY2 является меньшим, чем 100 нМ (например, от 0,001 до 100 нМ).

30 В некоторых вариантах осуществления соединений согласно настоящему изобретению, значение EC_{50} в отношении рецептора hNPY2 является меньшим, чем 50 нМ (например, от 0,001 до 50 нМ).

В некоторых вариантах осуществления соединений согласно настоящему изобретению, значение EC_{50} в отношении рецептора hNPY2 является меньшим, чем 10 нМ (например, от 0,001 до 10 нМ).

В некоторых вариантах осуществления соединений согласно настоящему изобретению, значение EC_{50} в отношении рецептора hNPY2 является меньшим, чем 5 нМ (например, от 0,001 до 5 нМ).

5 В некоторых вариантах осуществления соединений согласно настоящему изобретению, значение EC_{50} в отношении рецептора hNPY2 является меньшим, чем 2 нМ (например, от 0,001 до 2 нМ).

Как было упомянуто выше, аналоги РУУ или соединение согласно настоящему изобретению в целом растворимы при уровне рН приблизительно 7 и 6. Существует несколько известных специалистам в данной области способов
10 определения растворимости. Один такой эксперимент описан ниже в Примере 3. Если в авторами представлена удельная растворимость в мг/мл, она относится к определению растворимости по Примеру 3.

В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению является большей, чем 1,0 мг/мл при
15 приблизительно рН 6 (например, при рН $6,1 \pm 0,2$).

В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению является большей, чем 3,0 мг/мл, при приблизительно рН 6 (например, при рН $6,1 \pm 0,2$).

В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению является большей, чем 5,0 мг/мл, при
20 приблизительно рН 6 (например, при рН $6,1 \pm 0,2$).

В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению равняется или превышает 7,0 мг/мл при приблизительно рН 6 (например, при рН $6,1 \pm 0,2$).

25 В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению равняется или превышает 8,0 мг/мл при приблизительно рН 6 (например, при рН $6,1 \pm 0,2$).

В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению является большей, чем 1,0 мг/мл, при
30 приблизительно рН 7 (например, при рН $6,8 \pm 0,2$).

В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению является большей, чем 5,0 мг/мл, при приблизительно рН 7 (например, при рН $6,8 \pm 0,2$).

В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению является большей, чем 7,0 мг/мл, при приблизительно рН 7 (например, при рН $6,8 \pm 0,2$).

5 В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению равняется или превышает 8,0 мг/мл при приблизительно рН 7 (например, при рН $6,8 \pm 0,2$).

В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению является большей, чем 1,0 мг/мл, при приблизительно рН 6 (например, при рН $6,1 \pm 0,2$) и приблизительно рН 7
10 (например, при рН $6,8 \pm 0,2$).

В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению является большей, чем 3,0 мг/мл, при приблизительно рН 6 (например, при рН $6,1 \pm 0,2$) и приблизительно рН 7
15 (например, при рН $6,8 \pm 0,2$).

В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению является большей, чем 5,0 мг/мл, при приблизительно рН 6 (например, при рН $6,1 \pm 0,2$) и приблизительно рН 7
20 (например, при рН $6,8 \pm 0,2$).

В некоторых вариантах осуществления растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению является большей, чем 6,0 мг/мл, при приблизительно рН 6 (например, при рН $6,1 \pm 0,2$) и приблизительно рН 7
25 (например, при рН $6,8 \pm 0,2$).

В некоторых вариантах осуществления аналоги РУУ или соединения согласно изобретению обладают благоприятными фармакокинетическими
30 свойствами. В этом отношении в некоторых вариантах осуществления изобретения период полувыведения *in-vivo* аналогов РУУ или соединений составляет по меньшей мере 3 часа у мышей (мыши NMRI, см. измерение, описанное в Примере 5). В некоторых вариантах осуществления период полувыведения *in-vivo* составляет по меньшей мере 5 часов у мышей. В некоторых вариантах осуществления период полувыведения *in-vivo* составляет по меньшей мере 7 часов у мышей. В некоторых вариантах осуществления период полувыведения *in-vivo* составляет по меньшей мере 10 часов у мышей.

Изобретение также обеспечивает композицию, включающую аналог РУУ, как описывается выше. Композиция может быть фармацевтической композицией

и может включать фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или инертное вещество.

Изобретение также обеспечивает способ синтеза аналога РУУ, как описано выше. Способ может включать этапы синтеза пептида твердофазными или жидкофазными способами и, необязательно, с выделением и/или очисткой конечного продукта.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

Настоящее изобретение касается аналогов РУУ или соединения согласно вышеупомянутым вариантам осуществления, применимых в профилактике и/или лечении заболевания и/или состояния связанного с активностью рецептора NPY2 или модулируемого ею, включая, помимо прочего лечение и/или профилактику ожирения и различных связанных с ожирением состояний, болезней или сочетанных заболеваний, таких как диабет 2 типа и НАСГ (неалкогольный стеатогепатит).

Описанные авторами соединения применяют, помимо прочего, для предотвращения набора веса или способствования потере веса. Под "предотвращением" следует понимать подавление или снижение по сравнению с отсутствием лечения, и оно не обязательно означает полное прекращение набора веса. Пептиды могут вызывать снижение потребления пищи и/или повышенный расход энергии и могут иметь благоприятное влияние на контроль глюкозы и/или на системный уровень холестерина, будучи способными к снижению системного уровня ЛПНП и повышению соотношения ЛПВП/ЛПНП. Таким образом, соединения согласно изобретению применяют для прямой или опосредованной терапии любого состояния, вызываемого или характеризующегося избыточной массой тела, например, для лечения и/или профилактики ожирения, морбидного ожирения, связанного с ожирением воспаления, связанного с ожирением заболевания желчного пузыря и связанного с ожирением апноэ во сне. Они также могут быть использованы для профилактики состояний или лечения связанных с ожирением сочетанных заболеваний, вызываемых или характеризующихся недостаточным контролем глюкозы или дислипидемией (например, повышенным уровнем ЛПНП или сниженным соотношением ЛПВП/ЛПНП), диабета 2 типа, метаболического синдрома, гипертонии, атерогенной дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, коронарная болезнь сердца, заболевание

периферических артерий, инсульт или микрососудистое заболевание, и рака. Их эффект при этих состояниях может быть результатом их влияния на массу тела, или может быть связан с ним, или может не зависеть от него.

5 Как было упомянуто выше, аналоги РУУ или соединения согласно вышеупомянутым вариантам осуществления применяют для снижения потребления пищи, способствования потере веса и подавления или снижения набора веса. В результате они могут применяться для лечение различных состояний, заболеваний или нарушений у субъекта, включая, помимо прочих, ожирение и различные связанные с ожирением состояния, заболевания или 10 сочетанные заболевания, такие как диабет 2 типа, гипертония, дислипидемия, апноэ во сне, сердечно-сосудистое заболевание, стеатоз печени, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и рак. Субъект может страдать от ожирения, сопровождаемого по меньшей мере одним связанным с избыточным весом сочетанным состоянием, таким как диабет 2 15 типа, гипертония, дислипидемия, апноэ во сне, сердечно-сосудистое заболевание, стеатоз печени, НАЖБП и НАСГ. Следует понимать, что аналоги РУУ, таким образом, могут быть введены субъектам, страдающим от состояний, характеризующихся недостаточным контролем аппетита или перееданием по другой причине, таких как компульсивное переедание и синдром Прадера- 20 Вилли. Становится понятным, что аналоги могут быть использованы для лечения комбинаций описанных состояний.

Таким образом, изобретение обеспечивает аналог РУУ для применения согласно способу медицинского лечения, например, для лечения, подавления или снижения набора веса, способствования потере веса и/или снижения 25 избыточной массы тела. Лечение может быть достигнуто, например, путем контролирования аппетита, рациона, потребления пищи, потребления калорий и/или затрат энергии.

Изобретение также обеспечивает аналог РУУ согласно изобретению для применения в соответствии со способом лечения ожирения, а также связанных с 30 ним заболеваний, нарушений и состояний, включая, помимо прочих, морбидное ожирение, ожирение перед хирургической операцией, связанное с ожирением воспаление, связанное с ожирением заболевание желчного пузыря и связанные с ожирением апноэ во сне и респираторные проблемы, дегенерация хряща, остеоартрит и осложнения для репродуктивного здоровья в связи с ожирением

или избыточным весом, такие как бесплодие. Субъект может страдать от ожирения, сопровождаемого по меньшей мере одним связанным с весом сопутствующим заболеванием, таким как диабет 2 типа, гипертония, дислипидемия, апноэ во сне, сердечно-сосудистое заболевание, рак, стеатоз
5 печени, НАЖБП и НАСГ.

Изобретение также обеспечивает аналог РУУ согласно изобретению для применения согласно способу профилактики или лечения вышеупомянутых состояний.

Соответственно, настоящее изобретение касается аналога РУУ или
10 соединения согласно вышеупомянутым вариантам осуществления для применения в качестве медикамента.

Кроме того, настоящее изобретение касается применения аналога РУУ или соединения согласно вышеупомянутым вариантам осуществления для лечения и/или профилактики заболевания и/или состояния, связанного с активацией
15 рецептора NPY2 или модулируемого ею.

Кроме того, настоящее изобретение касается применения аналога РУУ или соединения согласно вышеупомянутым вариантам осуществления для лечения и/или профилактики ожирения и различных связанных с ожирением состояний, болезней или сочетанных заболеваний, таких как диабет 2 типа и НАСГ
20 (неалкогольный стеатогепатит), и других, которые были упомянуты выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение касается применения аналога РУУ или соединения согласно вышеупомянутым вариантам осуществления для приготовления медикамента для лечения и/или профилактики вышеупомянутых заболеваний и состояний.

В еще одном аспекте настоящее изобретение касается способов лечения или профилактики вышеупомянутых заболеваний и состояний, причем способ включает введение эффективного количества аналога РУУ или соединения согласно вышеупомянутым вариантам осуществления человеку.

Диапазон применяемых в неделю доз соединений общей формулы 1 обычно охватывает от 0,01 до 100 мг для человека (подкожное введение).

Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая доза обычно зависят от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и масса тела пациента, путь введения и тяжесть болезни. В любом случае соединения вводят в дозах и с применением

способов, которые позволяют доставлять фармацевтически эффективное количество на основе уникального состояния пациента.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Аналог РУУ согласно изобретению вводят в рамках комбинированной
5 терапии вместе с другим активным агентом для лечения данной болезни или нарушения, например, средством против ожирения, противодиабетическим средством, средством для лечения метаболического синдрома, антидислипидемическим средством, антигипертензивным средством, ингибитором протонного насоса или противовоспалительным агентом. В таких
10 случаях два активных агента вводят вместе или по отдельности, например, в качестве составляющих одной фармацевтической композиции или рецептуры или в качестве отдельных рецептур.

Таким образом, пептид согласно изобретению применяют в комбинации со средством против ожирения известного типа. Средством против ожирения может
15 быть агонист рецептора GIP или GLP-1 (включая GLP-1 или аналог GLP-1, эксендин-4 или аналог эксендина-4, любой другой агонист рецептора GLP-1, включая Лираглутид (Saxenda™), Семаглутид, Дулаглутид, Альбиглутид, МК-8521 или двойной агонист глюкагона-GLP-1 (например, HM-12525, SAR-425899, MEDI-0382, NN-9277 или как описано в документах WO2008/101017,
20 WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195, WO2015/055801, WO2015/055802, WO2016/166289), оксинтомодулин или аналог оксинтомодулина (например, TT-401) или двойной агонист GLP-1/GIP (например, Тирзепатид или как описано в
25 WO2013/164483), или тройные агонисты GLP-1/GIP/глюкагона (например, NN-9423 или как описано в документах WO2015/067716, WO2016/198624, WO2017/116204, WO2017/116205, WO2018/100134, WO2018/100135).

Средством против ожирения может быть амилин или аналог амилина, например, прамлинтид, NN-9838 или аналог амилина (или кальцитонина),
30 описываемые в документах WO2012/168430, WO2012/168431, WO2012/168432, WO2015/040182, WO2015/071229, WO2016/146739, WO2018/046719 или WO2018/172390.

В альтернативном варианте средством против ожирения может быть Orlistat™, Sibutramine™, фентермин, антагонист рецептора 1

меланиноконцентрирующего гормона, ССК, аналог лептина, ингибитор GOAT, антагонист рецептора грелина, другой аналог нейропептида Y (NPY), агонист рецептора NPY4, антагонист рецептора NPY5, антагонист рецептора 1 каннабиноида, агонист бета-3, ингибитор липазы, человеческий проостровковый пептид (HIP), агонист рецептора 4 меланокортина, а также их аналоги.

Кроме того, пептид согласно изобретению может иметь некоторое преимущество при введении в комбинации с противодиабетическим средством известного типа, включая, помимо прочих, метформин, сульфонилмочевину, глинид, ингибитор DPP-IV, глитазон, агонист рецептора GLP-1 (включая GLP-1 или аналог GLP-1, эксендин-4 или аналог эксендина-4, любой другой агонист рецептора GLP-1, включая лираглутид (Victoza™), семаглутид, дулаглутид, альбиглутид, МК-8521, или двойной агонист глюкагона-GLP-1 (например, HM-12525, SAR-425899, MEDI-0382, NN-9277 или как описано в документах WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195, WO2015/055801, WO2015/055802, WO2016/166289), оксинтомодулин или аналог оксинтомодулина (например, ТТ-401), или ингибитор SGLT2 (т. е., ингибитор транспорта натрия-глюкозы, например, глифлозин, такой как эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин или ипраглифлозин), агонист GPR40 (агонист FFAR1/FFA1, например, фазиглифам), или инсулин или аналог инсулина. Примерами соответствующих аналогов инсулина являются, помимо прочих, Lantus™, Novorapid™, Humalog™, Novomix™, Actraphane™ HM, Levemir™ Degludec™ и Apidra™. К другим соответствующим противодиабетическим средствам в этой связи относятся агонисты рецептора GLP-1, такие как эксенатид (Byetta™ и Bydureon™ эксендин-4) и Byetta LAR™, а также ликсисенатид (Lixumia™).

Согласно более конкретным вариантам осуществления, аналог PYY согласно настоящему изобретению вводят в рамках комбинированной терапии вместе с

- агонистом рецептора GLP-1, выбранным из группы, состоящей из лираглутида, семаглутида, дулаглутида и альбиглутида, или двойным агонистом глюкагона-GLP-1, описанным в документах WO2011/006497, WO2014/041195, WO2015/055801, WO2015/055802, WO2016/166289, или

- агонистом рецептора амилина, выбранным из группы, состоящей из прамлинтида или аналога амилина, раскрываемых в документах WO2012/168430, WO2012/168431, WO2012/168432, WO2015/040182, WO2016/146739 или WO2018/046719.

5 Пептид согласно изобретению также может применяться в комбинации с медикаментами, направленными против сердечно-сосудистых заболеваний для лечения гипертонии, дислипидемии, воспаление и функции тромбоцитов. Медикаменты для лечения гипертонии выбирают из группы, включающей, помимо прочих, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор
10 рецептора ангиотензина II, диуретик, бета-блокатор или блокатор кальциевых каналов.

Пептид согласно изобретению также может применяться в комбинации с антидислипидемическим средством известного типа, включая, помимо прочих, статин, фибрат, ниацин, ингибитор PCSK9 (пропротеинконвертазы субтилизин /
15 кексин типа 9) или ингибитор абсорбции холестерина.

Пептид согласно изобретению также может применяться в комбинации с ингибитором протонного насоса (т. е., фармацевтическим средством, обладающим фармакологической активностью в качестве ингибитора H^+/K^+ -АТФазы) известного типа, включая, помимо прочих, агент типа производной
20 бензимидазола или типа производной имидазопиридина, такой как Omeprazole™, Lansoprazole™, Dexlansoprazole™, Esomeprazole™, Pantoprazole™, Rabeprazole™, Zolpidem™, Alpidem™, Saripidem™ или Necopidem™.

Кроме того, в отношении противовоспалительного лечения пептид согласно
25 изобретению может быть благоприятным при введении в комбинации с противовоспалительным агентом известного типа, включая, помимо прочих:

стероиды и кортикостероиды, такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, дексаметазон и гидрокортизон;

нестероидные противовоспалительные агенты (НПВА), такие как
30 производные пропионовой кислоты (например, альминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флубипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен); производные уксусной кислоты (например, индометацин,

ацетатацетин, аклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозоя кислота, фентиазак, фуурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак); производные фенаминовой кислоты (например, флуфенаминовая кислота, меклофенаминовая кислота, мефенаминовая кислота, нифлумовая кислота и толфенаминовая кислота); производные бифенилкарбоновой кислоты (например, дифлунизал и флуфенизал); оксикамы (например, изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикам); салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота и сульфазалазин); и пиразолонь (например, апазон, пензпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон);

ингибиторь СОХ II, такие как рофекоксиб и целекоксиб; препараты интерферона бета (например, интерферон бета-1а или интерферон бета-1б);

и некоторые другие соединения, такие как 5-аминосалициловая кислота, и их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ

Общая процедура твердофазного пептидного синтеза

Все пептиды синтезировали с применением стандартной твердофазной пептидной химии на основе Fmoc на смоле Tentagel S RAM (загрузка 0,23 - 0,25 ммоль/г, размер гранул 90 мкм) от Iris Biotech GmbH или Rapp Polymere GmbH.

Применяли следующие защищенные аминокислоты: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Glu-OtBu, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Lys(Dde)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH. Использовали L-форму аминокислотных структурных единиц, если не указано иное. Модульную продлевающую период полувыведения группу составляли путем твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) с применением защищенных структурных единиц, к которым, помимо прочих, относятся 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановая кислота (C18DA(tBu)), 2-[2-[2-[[2-[2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбонил-амино)этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]уксусная кислота (Fmoc-OEG-OEG-OH), 2-[2-[2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)этокси]этокси]уксусная кислота (Fmoc-OEG-OH) и Fmoc-Glu-OtBu.

Аминокислоты, Fmoc-Glu-OtBu, Охума и DIC, приобретали у традиционных поставщиков, например, Bachem, Novabiochem, ABCR, Iris Biotech GmbH, Sigma-Aldrich. 18-(*mpem*-бутоксид)-18-оксооктадекановую кислоту (C18DA(tBu)) поставляли Cool Pharm Ltd. или AstraTech, 2-[2-[2-[[2-[2-[2-(9H-Флуорен-9-илметоксикарбонил-амино)этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]уксусную кислоту (Fmoc-OEG-OEG-OH) поставляли ABCR GmbH & CO. KG или Iris Biotech GmbH, 2-[2-[2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)этокси]этокси]уксусную кислоту (Fmoc-OEG-OH) поставляли Combi Blocks Inc., Iris Biotech GmbH или Hangzhou APIChem Technology Co., Ltd. 3-метилбутановую кислоту поставляла компания Sigma-Aldrich GmbH.

Сборку пептидов начинали с С-конца путем постепенного удлинения цепи в направлении N-конца согласно соответствующими последовательностями до достижения N-концевой блокирующей группы. После снятия защитной группы боковой цепи разветвленной аминокислоты, например, Lys(Dde), осуществляли сборку продлевающей период полувыведения группы.

Аналоги РУУ получали в форме солей ТФУК от расщепления / снятия защитной группы или от очистки путем ВЭЖХ. Трифторацетат обменивают с применением распространенных процедур, таких как процедуры с ионообменными смолами, например, как раскрывается в публикации *Roux, St. et al. J. Pept. Sci. 2008; 14: 354 - 359.*

Способ синтеза 1 (S01)

Пептиды синтезировали путем твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) с помощью СВЧ излучения на синтезаторе пептидов SEM Liberty Blue в масштабе 0,25 ммоль на смоле Tentagel S RAM с применением стратегии Fmoc.

Стандартное соединение аминокислот выполняли с 4 экв. соответствующим образом защищенной аминокислоты ДМФА (0,2 моль/л, 5 мл), 4 экв. Охума в ДМФА (1 моль/л, 1 мл) и 8 экв. DIC в ДМФА (1 моль/л, 2 мл) при 90 °С в течение 4 мин. Fmoc-Arg(Pbf)-OH дважды соединяли при 90 °С в течение 4 мин, Fmoc-His(Trt)-OH дважды соединяли при 50 °С в течение 12 мин и Fmoc-Glu-OtBu соединяли 4 раза при 50 °С в течение 12 мин. Fmoc-OEG-OH, Fmoc-OEG-OEG-OH и C18DA(tBu) дважды соединяли в течение 4 мин при 90 °С. Кэппирования N-конца достигали путем трехкратного соединения 3-метилбутановой кислоты при 90 °С в течение 4 мин.

Снятие защитной группы N^α Fmoc выполняли с 20 % пиперидином / ДМФА (10 мл) в течение 1 мин при 90 °С. Снятие защитной группы Lys(Dde) осуществляли дважды с 5 % гидразингидрат в ДМФА (10 мл) в течение 3 мин при 90 °С.

5 Необработанные продукты промывали на смоле с ДХМ и высушивали перед отщеплением. Отщепление от смолы и снятие защитной группы выполняли со смесью 95 % ТФУК/воды (10 мл) и триизопропилсилана (250 мкл) в течение 40 мин при 42 °С. Необработанные пептиды осаждали холодным диэтиловым эфиром, растворяли в 50 % ацетонитриле / воде и очищали путем
10 препаративной ВЭЖХ (P01).

Способ синтеза 2 (S02)

Пептиды синтезировали путем ТФПС на MultiSynTech SYRO II в масштабе 0,2 ммоль.

Стандартного соединения аминокислот достигали путем применения 4 экв.
15 соответствующим образом защищенных аминокислот, растворенных в 0,5 моль/л раствора Охума-ДМФА (0,5 моль/л, 1,6 мл) и 4,5 экв. DIC (0,5 моль/л, 1,8 мл) в ДМФА. Fmoc-Phe-OH растворяли в 0,5 моль/л Охума-NMP и 4 экв. применяли для соединения (0,5 моль/л, 1,6 мл).

Время соединения первых 15 аминокислот, начиная с С-конца, составляло 2
20 ч при комнатной температуре. Последующие соединения осуществляли путем двойного соединения (2 × 2 ч при комнатной температуре). Кэппирования N-конец достигали путем соединения с 3-метилбутановой кислотой (2 × 2 ч при комнатной температуре). Снятие защитной группы Lys(Dde) осуществляли селективно с применением 5 % гидразина в ДМФА (5 × 5 мин при комнатной
25 температуре, 4 мл) с последующим соединением 4 экв. Fmoc-OEG-OEG-OH (3 × 2 ч при комнатной температуре), 4 экв. Fmoc-Glu-OtBu и 4 экв. C18DA(tBu) (2 × 2 ч при комнатной температуре).

Снятие защитных групп N^α Fmoc выполняли с применением 40 % пиперидина в NMP (4 мл) в течение 3 мин с последующим применением 20 %
30 пиперидина в NMP (4 мл) в течение 15 мин при комнатной температуре.

Пептиды отщепляли от смолы и снимали защитные группы с боковых цепей путем добавления 15 мл 95:2:1:2 ТФУК:DODT:ТЭС:воды в течение 4 ч при комнатной температуре или 45 мин при 45 °С. Пептиды осаждали холодным

диэтиловым эфиром, растворяли в ацетонитриле / воде и очищали путем препаративной ВЭЖХ(P02).

Способ синтеза 3 (S03)

5 Пептиды синтезировали с применением излучения ТФПС с помощью СВЧ на синтезаторе Biotage Alstra в масштабе 0,2 ммоль.

Стандартного соединения аминокислот достигали путем применения 5 экв. соответствующим образом защищенной аминокислоты, растворенной в 0,5 моль/л раствора Охута-ДМФА (0,5 моль/л, 2 мл) и 5 экв. DIC в ДМФА (0,5 моль/л, 2 мл). Соединения первых 15 аминокислот, начиная с С-конца достигали 10 путем нагрева в течение 5 мин до 75 °С. Последующие соединения осуществляли путем двойного соединения (2 x 5 мин при 75 °С).

Снятие защитных групп N^α Fmoc осуществляли с применением 20 % пиперидина в ДМФА в течение 30 сек с последующим применением 20 % пиперидина в течение 3 мин при 75 °С.

15 Особые условия применяли для: соединения Fmoc-His(Trt)-ОН (2 × 12 мин при 50 °С) и последующего снятия защитной группы Fmoc при комнатной температуре (20 % пиперидина в ДМФА в течение 3 мин с последующим применением 20 % пиперидина в ДМФА в течение 10 мин); соединения Fmoc-Glu-OtBu (2 × 6 мин при 75 °С) и Fmoc-Arg(Pbf)-ОН (2 × 5 мин при 75 °С); 20 соединения Fmoc-Asp(tBu)-ОН и последующего снятия защитной группы Fmoc при комнатной температуре (20 % пиперидин в ДМФА в течение 3 мин с последующим применением 20 % пиперидина в ДМФА в течение 10 мин); снятия защитной группы Dde с 5 % гидразина в ДМФА (5 × 5 мин при комнатной температуре); соединения 4 экв. Fmoc-OEG-OEG-ОН (3 × 10 мин при 25 75 °С) и 2,5 экв. C18DA(tBu) (2 × 10 мин при 75 °С).

Отщепление от смолы и снятие защитной группы с боковой цепи выполняли путем добавления 8 мл 95:2:1:2 ТФУК:ДОДТ:ТЭС:воды в течение 4 часов при комнатной температуре или 45 мин при 45 °С. Необработанные пептиды осаждали холодным диэтиловым эфиром, растворяли в 50 % 30 ацетонитриле / воде и очищали путем препаративной ВЭЖХ (P02).

Способ очистки 1 (P01)

Необработанные пептиды очищали путем хроматографии с обращением фаз с применением системы Agilent для ВЭЖХ-МС с препаративными насосами G1361A, детектором на диодной матрице G1315B, масс-спектрометром G1956B

и коллектором фракций CTC PAL IFC. Колонка Waters XSelect CSH Prep C18 (130 Å, 5 мкм, OBD, 30 мм x 150 мм) служила в качестве неподвижной фазы. Мобильную фазу прогоняли с градиентом буфера А (0,1 % ТФУК в H₂O) и буфера В (0,1 % ТФУК в ACN, градиент: 20 - 42 % в течение 44 мин) при расходе 50 мл/мин при 40 °С. Соответствующие фракции собирали и лиофилизировали. Готовый продукт характеризовали путем аналитической ВЭЖХ-МС (A01).

Способ очистки 2 (P02)

Необработанные пептиды очищали путем ВЭЖХ с обращением фаз с применением препаративной ВЭЖХ Waters с колонкой C8 (Reprosil Gold 200 Å, 5 мкм, 40 мм × 250 мм), препаративных насосов (Waters 2545), детектора UV/VIS (Waters 2489) и коллектором фракций III Waters. Мобильную фазу прогоняли с градиентом буфера А (0,1 % ТФУК в H₂O) и буфера В (0,1 % ТФУК в ACN, градиент: 35 - 45 % В в течение 10 мин) при расходе 50 мл/мин при комнатной температуре. Соответствующие фракции анализировали, собирали и лиофилизировали. Готовый продукт характеризовали путем аналитической СЭЖХ/МС (A02).

Аналитический способ 1 (A01)

Чистоту и массу пептида определяли путем аналитической ВЭЖХ-МС на колонке C8 (Phenomenex, 100 Å, 2,6 мкм, 4,6 мм x 150 мм) с применением системы ВЭЖХ Waters Acquity, оснащенной масс-детектором 3100. Анализ выполняли путем градиентного элюирования с буфером А (0,3 % ТФУК в H₂O) и буфером В (0,24 % ТФУК в ACN) при температуре 40 °С. Детали градиента и расхода сведены ниже в таблице. Записывали время удержания и показатели массы.

Название способа:	A01	Время градиента / растворителя [мин]	% раст. [вода 0,3 % ТФУК (об./об.)]	% раст. [ACN 0,24 % ТФУК (об./об.)]	Расход [мл/мин]	Темп. [°С]
Описание устройства:	Waters Acquity с 3100 MS	0,0	65,0	35,0	0,5	40,0
Колонка:	Kinetex C8_4,6 x 150 мм_2,6 мкм	15,0	45,0	55,0	0,5	40,0
Производитель колонки:	Phenomenex	16,0	10,0	90,0	1,0	40,0
		17,01	65,0	35,0	1,0	40,0
		18,0	65,0	35,0	1,0	40,0

Аналитический способ 2 (A02)

Аналитическую СЭЖХ/МС выполняли на Waters Acquity класса H с применением колонки Waters Acquity UPLC C18 (пептид CSH™ 130Å, 1,7 мкм, 2,1 мм × 100 мм) и градиентного потока буфера С (0,3 % ТФУК в H₂O) и буфера D (10 % H₂O + 0,3 % ТФУК в ACN; 38 - 48 % D в течение 14 мин), соединенной с SQ детектором 2 (ESI, Waters).

Список сокращений

ACN: ацетонитрил

Woc: *трет*-бутилоксикарбонил

C18DA(tBu): 18-(*трет*-бутокси)-18-оксооктадекановая кислота

DPBS: Фосфатно-буферный раствор Дульбекко

ДХМ: дихлорметан

DIC: диизопропилкарбодиимид

DIPEA: диизопропилэтиламин

Dde: (4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)этил

ДМФА: N,N-диметилформамид

DODT: 3,6-диокса-1,8-октандитиол

Fmoc: 9H-флуорен-9-илметоксикарбонил

Fmoc-OEG-OH: 2-[2-[2-(9H-флуорен-9-

илметоксикарбониламино)этокси]этокси]уксусная кислота

Fmoc-OEG-OEG-OH: 2-[2-[2-[[2-[2-[2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбонил-амино)этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]уксусная кислота

HTRF: равномерная флуоресценция с разрешением по времени

IBMX: 3-изобутил-1-метилксантин

iVal: 3-метилбутаноил (изовалерианоил)

MRT: среднее время удержания после введения препарата

NMP: 1-метил-пирролидин-2-он

Охума: 2-циано-2-(гидроксиимино)уксусная кислота сложный этиловый эфир

OEG: 2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]уксусная кислота

Pbf: 2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил

Rt: время удержания

RT: комнатная температура

ТФПС: твердофазный пептидный синтез

tBu: *трет*-бутил

Trt: тритил

ТЭС: триэтилсилан

ТФУК: трифтороуксусная кислота

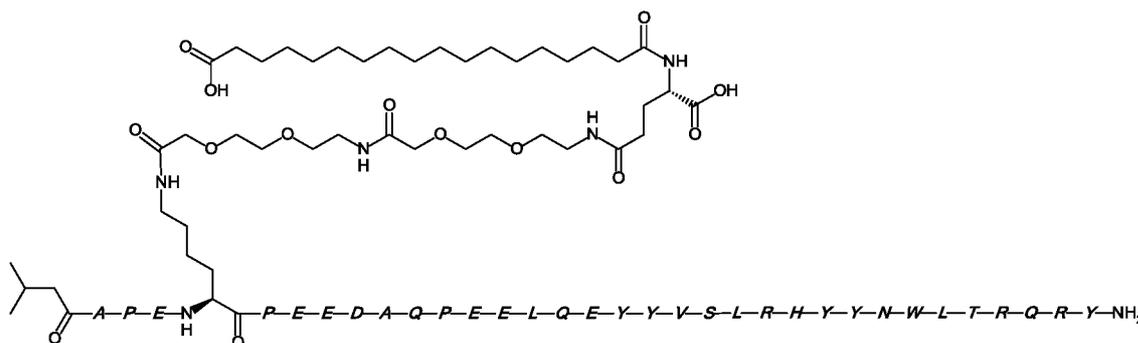
5 Синтезировали следующие соединения. Все соединения получали в форме солей ТФУК:

Соединение 1

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13Q,18Q,19E,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAQPPEELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



15 Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,17 мин; m/3: 1668,0 m/4: - m/5: -

Соединение 2

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,5Hур,7K,9E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-AHурEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

25 Молекулярная масса (расчетная): 5003,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,29 мин; m/3: 1668,0 m/4: - m/5: -

Соединение 3

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,15A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEEASPAELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4943,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,86 мин; m/3: - m/4: 1237,0 m/5: -

Соединение 4

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,28Y,30W,31L,32Q]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEDASPEELQRYYVSLRHYYNWLQRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5014,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,31 мин; m/3: 1672,0 m/4: - m/5: -

Соединение 5

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,12V,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEEVSPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5029,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,02 мин; m/3: - m/4: 1258,0 m/5: -

Соединение 6

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,11Е,18Q,22V,24А,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEEASPEELQRYVVSARHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4959,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,32 мин; m/3: - m/4: 1241,0 m/5: -

Соединение 7

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбоксии-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,18Q,19А,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEDASPEELQAYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4902,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,00 мин; m/3: - m/4: 1226,0 m/5: -

Соединение 8

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбоксии-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,14Е,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEDASEEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 4991,6 Да

Способы синтеза и очистки: S02; P02

ЖХМС: А02; Rt: 12,75 мин; m/3: 1665,3 m/4: 1248,9 m/5: 999,2

Соединение 9

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбоксии-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,17I,18Q,22V,23Е,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEDASPEEIQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5029,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,60 мин; m/3: 1677,0 m/4: - m/5: -

Соединение 10

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEADASPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4917,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,21 мин; m/3: - m/4: 1230,0 m/5: -

Соединение 11

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,17I,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

20)PEEDASPEEIQQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4959,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,79 мин; m/3: - m/4: 1241,0 m/5: -

Соединение 12

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13P,14G,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEEDAPGEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4957,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,87 мин; m/3: - m/4: 1240,0 m/5: -

Соединение 13

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
 5 ацетамидо]-[4A,7K,9E,13A,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDA APEELQ QYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4943,6 Да

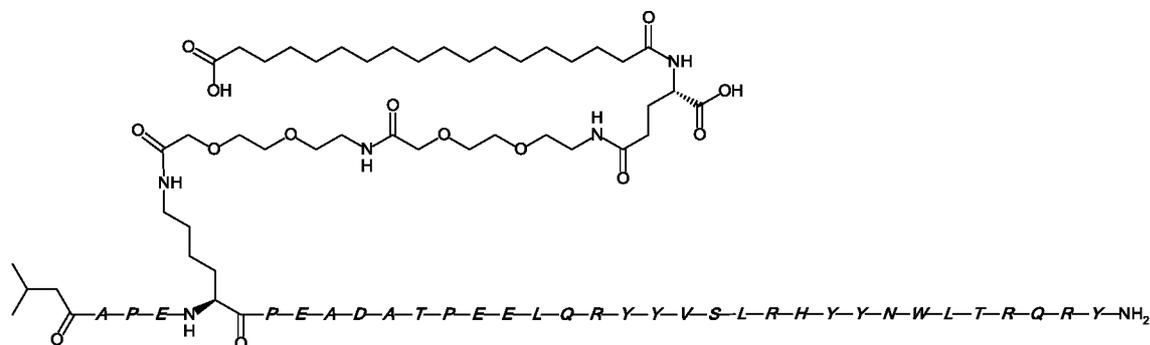
Способы синтеза и очистки: S01; P01

10 ЖХМС: A01; Rt: 10,70 мин; m/3: - m/4: 1237,0 m/5: -

Соединение 14

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
 15 ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEADATPEELQ RYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4943,6 Да

20 Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,96 мин; m/3: 1648,0 m/4: - m/5: -

Соединение 15

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
 25 ацетамидо]-[4A,7K,9E,17I,18Q,21E,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEEIQR YEVS L RHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4953,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,22 мин; m/3: 1652,0 m/4: - m/5: -

Соединение 16

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,17T,18Q,22V,23T,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEDASPEETQRYVTLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4989,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,28 мин; m/3: - m/4: 1248,0 m/5: -

Соединение 17

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,15A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEDASPAELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4929,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,77 мин; m/3: 1643,0 m/4: - m/5: -

Соединение 18

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13E,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEEDAEPPEELQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,27 мин; m/3: - m/4: 1251,0 m/5: -

Соединение 19

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEADASPEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4901,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,90 мин; m/3: 1634,0 m/4: - m/5: -

Соединение 20

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13A,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAAPPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5013,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,72 мин; m/3: - m/4: 1253,0 m/5: -

Соединение 21

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,19K,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4959,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,62 мин; m/3: - m/4: 1241,0 m/5: -

Соединение 22

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,18Q,22Т,28У,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEDASPEELQRYYTSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

5 Молекулярная масса (расчетная): 4989,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

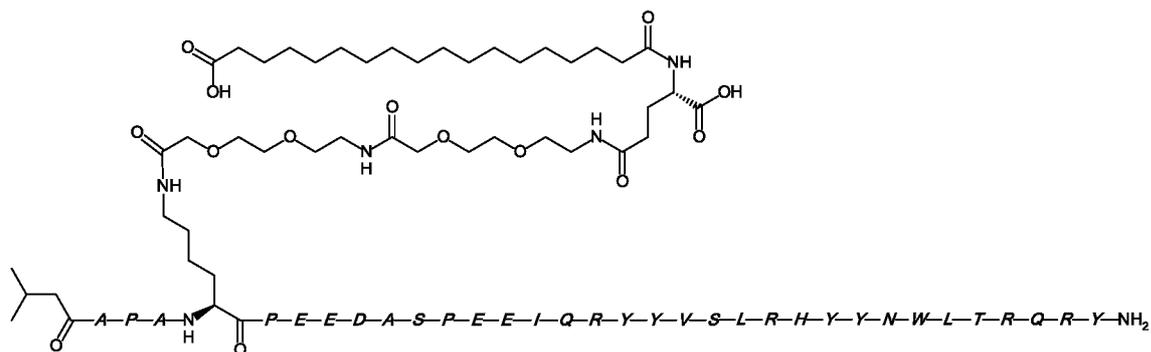
ЖХМС: А01; Rt: 9,63 мин; m/3: 1664,0 m/4: - m/5: -

Соединение 23

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,6А,7К,9Е,17I,18Q,22V,28У,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



15 Молекулярная масса (расчетная): 4929,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,82 мин; m/3: - m/4: 1233,0 m/5: -

Соединение 24

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,18Q,22V,26К,28У,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
25 PEEDASPEELQRYYVSLRKYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4978,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,70 мин; m/3: 1661,0 m/4: - m/5: -

Соединение 25

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетоксисацетидами]этоксисетоксисацетидами]-[4А,7К,9Е,11Е,14А,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEEASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4975,6 Да

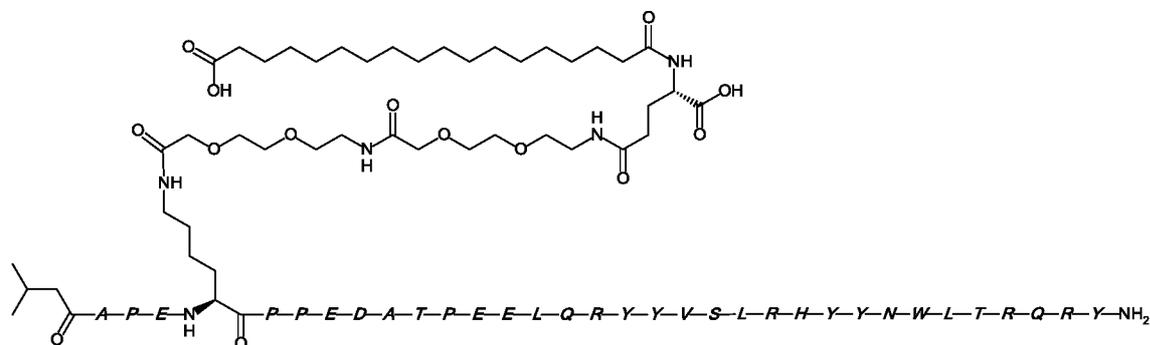
Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,74 мин; m/3: - m/4: 1245,0 m/5: -

Соединение 26

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетоксисацетидами]этоксисетоксисацетидами]-[4А,7К,9Р,13Т,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PPEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4969,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,74 мин; m/3: - m/4: 1243,0 m/5: -

Соединение 27

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетоксисацетидами]этоксисетоксисацетидами]-[4А,7К,9Р,13Е,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PPEDAEPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4997,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,11 мин; m/3: 1667,0 m/4: - m/5: -

Соединение 28

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,12T,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEDTSPEELQRYVELRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 5059,7 Да

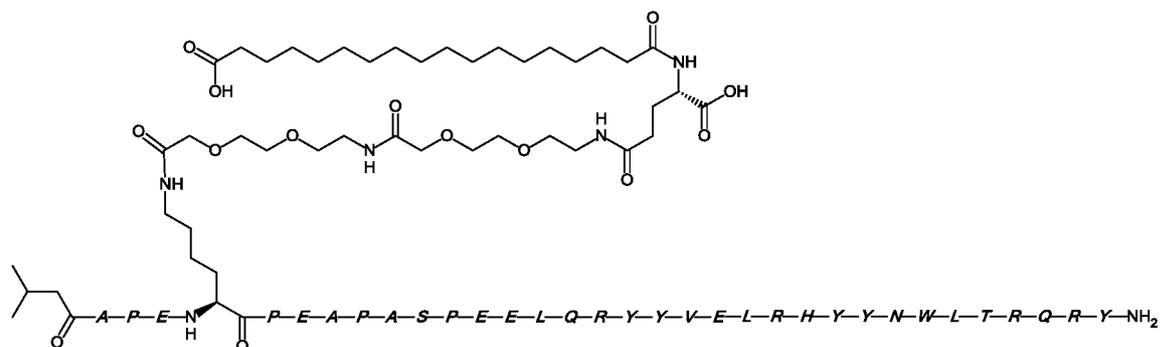
Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,77 мин; m/3: 1688,0 m/4: - m/5: -

Соединение 29

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,11P,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEAPASPEELQRYVELRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4953,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,97 мин; m/3: - m/4: 1239,0 m/5: -

25 Соединение 30

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,10А,14Е,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEADASEEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4961,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,47 мин; m/3: - m/4: 1241,0 m/5: -

Соединение 31

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,17Т,18Q,22V,23А,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEETQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4959,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,26 мин; m/3: 1654,0 m/4: - m/5: -

Соединение 32

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

20 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,12Т,18Q,21Е,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

)PEEDTSPEELQRYYEVALRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 4983,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,46 мин; m/3: - m/4: 1247,0 m/5: -

Соединение 33

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

30 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,11Р,18Q,22V,23Е,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

)PEEPASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5011,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,85 мин; m/3: - m/4: 1254,0 m/5: -

Соединение 34

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,24T,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

10)PEEDASPEELQRYYVSTRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4975,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,20 мин; m/3: 1660,0 m/4: - m/5: -

Соединение 35

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13A,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEDAAREETQRYYVSLRHYYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4959,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,45 мин; m/3: - m/4: 1240,0 m/5: -

Соединение 36

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,8A,9E,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 AEEDAEPPEELQRYYVSLRHYYYNWLTRQRY-NH2

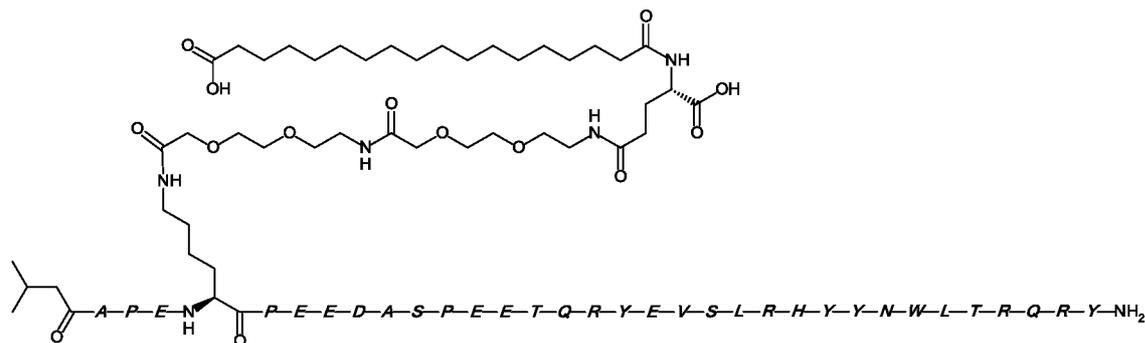
Молекулярная масса (расчетная): 5003,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,34 мин; m/3: - m/4: 1252,0 m/5: -

Соединение 37

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
 5 ацетамидо]-[4A,7K,9E,17T,18Q,21E,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEDASPEETQRYEVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4941,5 Да

10 Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 8,97 мин; m/3: 1649,0 m/4: - m/5: -

Соединение 38

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 15 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
 ацетамидо]-[4A,7K,9P,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
 PPEDASPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4939,6 Да

20 Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,75 мин; m/3: - m/4: 1236,0 m/5: -

Соединение 39

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 25 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
 ацетамидо]-[4A,7K,9P,10A,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
 PPADAPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4939,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,18 мин; m/3: - m/4: 1236,0 m/5: -

Соединение 40

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13T,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEDATPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4989,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 8,84 мин; m/3: 1664,0 m/4: - m/5: -

Соединение 41

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

20)PEEEATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5015,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,93 мин; m/3: - m/4: 1255,0 m/5: -

Соединение 42

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11A,18Q,22V,24T,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

30)PEEAASPEELQRYVSTRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4931,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,35 мин; m/3: - m/4: 1234,0 m/5: -

Соединение 43

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,11P,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEAPASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4911,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,86 мин; m/3: 1638,0 m/4: - m/5: -

Соединение 44

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,18Q,22V,28Y,30W,31I]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWITRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,66 мин; m/3: 1668,0 m/4: - m/5: -

Соединение 45

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,16S,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEEASPESLQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4959,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,96 мин; m/3: - m/4: 1240,0 m/5: -

Соединение 46

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,11Е,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,80 мин; m/3: 1668,0 m/4: - m/5: -

Соединение 47

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Р,10А,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PPADASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4897,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,60 мин; m/3: - m/4: 1224,0 m/5: -

Соединение 48

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,12Т,13Е,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEDTEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 5059,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,08 мин; m/3: 1688,0 m/4: - m/5: -

Соединение 49

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,18Q,19Q,22V,23Е,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEDASPEELQQYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,95 мин; m/3: - m/4: 1251,0 m/5: -

Соединение 50

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетокси)ацетамидо]этоксисетокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,14A,18Q,22V,28Y,30W,31I]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

10)PEEDASAEELQRYVSLRHYYNWITRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4961,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,33 мин; m/3: - m/4: 1241,0 m/5: -

Соединение 51

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетокси)ацетамидо]этоксисетокси)ацетамидо]-[4A,7K,8A,9E,11E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 AEEEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4975,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,07 мин; m/3: 1659,0 m/4: - m/5: -

Соединение 52

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетокси)ацетамидо]этоксисетокси)ацетамидо]-[4A,7K,8A,9E,14E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 AEEDASEEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

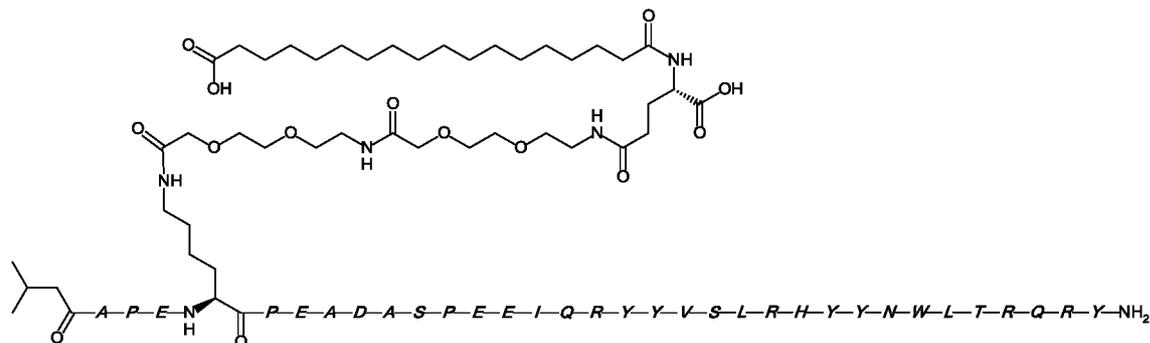
Молекулярная масса (расчетная): 4993,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,76 мин; m/3: - m/4: 1249,0 m/5: -

Соединение 53

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
 ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEADASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4929,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,72 мин; m/3: - m/4: 1233,0 m/5: -

Соединение 54

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
 ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEDASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4987,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,77 мин; m/3: - m/4: - m/5: 997,0

Соединение 55

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
 ацетамидо]-[4A,7K,9E,17A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEDASPEEAQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4945,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,25 мин; m/3: 1649,0 m/4: - m/5: -

Соединение 56

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEADAEPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,17 мин; m/3: - m/4: 1244,0 m/5: -

Соединение 57

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,14A,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEDASAEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4961,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,50 мин; m/3: - m/4: 1241,0 m/5: -

Соединение 58

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEEDASPEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4959,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,87 мин; m/3: - m/4: 1241,0 m/5: -

Соединение 59

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,17T,18E,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEDASPEETE QYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4948,5 Да

Способы синтеза и очистки: S02; P02

ЖХМС: A02; Rt: 13,67 мин; m/3: 1651,0 m/4: 1238,0 m/5: 990,5

Соединение 60

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11A,18E,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEAASPEELE QYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4916,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,30 мин; m/3: - m/4: 1230,0 m/5: -

Соединение 61

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9P,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PPEDASPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4955,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,51 мин; m/3: - m/4: 1240,0 m/5: -

Соединение 62

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,18E,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PGEDASPEELERYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4916,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,91 мин; m/3: - m/4: - m/5: 983,0

Соединение 63

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,26A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEDASPEELQRYVSLRAYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4921,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,10 мин; m/3: 1641,0 m/4: - m/5: -

Соединение 64

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PGEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 4915,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

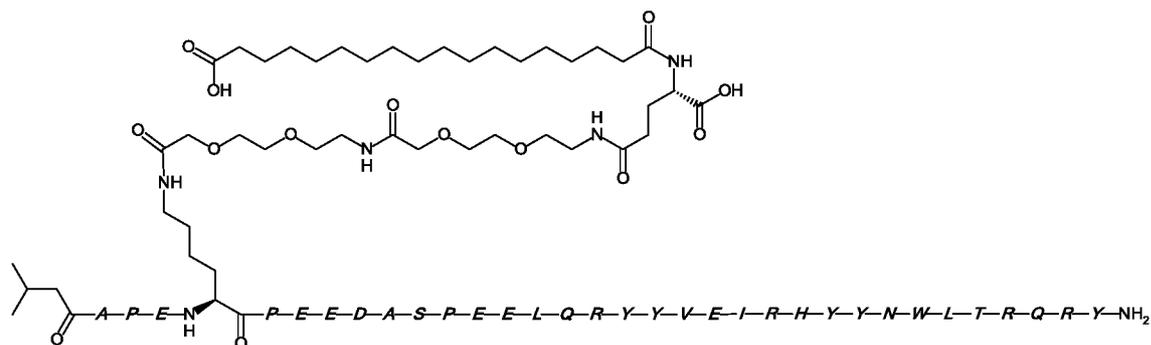
ЖХМС: A01; Rt: 9,65 мин; m/3: 1639,0 m/4: - m/5: -

Соединение 65

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,23E,24I,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
)PEEDASPEELQRYVVEIRHYYNWLTRQRY-NH2



Молекулярная масса (расчетная): 5029,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,82 мин; m/3: - m/4: 1258,0 m/5: -

5 Соединение 66

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,14A,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASAEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4949,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,61 мин; m/3: - m/4: 1238,0 m/5: -

15 Соединение 67

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,12S,13A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

)PEEDSAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4987,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,60 мин; m/3: - m/4: 1248,0 m/5: -

25 Соединение 68

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,18Q,19A,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEEASPEELQAYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4916,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,13 мин; m/3: - m/4: 1230,0 m/5: -

Соединение 69

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,12S,14A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEDSSAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4977,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,26 мин; m/3: - m/4: 1245,0 m/5: -

Соединение 70

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,11A,18Q,21E,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEAASPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 4909,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,55 мин; m/3: 1638,0 m/4: - m/5: -

Соединение 71

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,15S,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEEASPSELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4959,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,96 мин; m/3: - m/4: 1242,0 m/5: -

Соединение 72

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетокси)ацетамидо]этоксисетокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,12G,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

10)PEEEGSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4987,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,87 мин; m/3: - m/4: 1248,0 m/5: -

Соединение 73

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетокси)ацетамидо]этоксисетокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,18Q,22V,26A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

20)PEEEASPEELQRYVSLRAYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4935,6 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

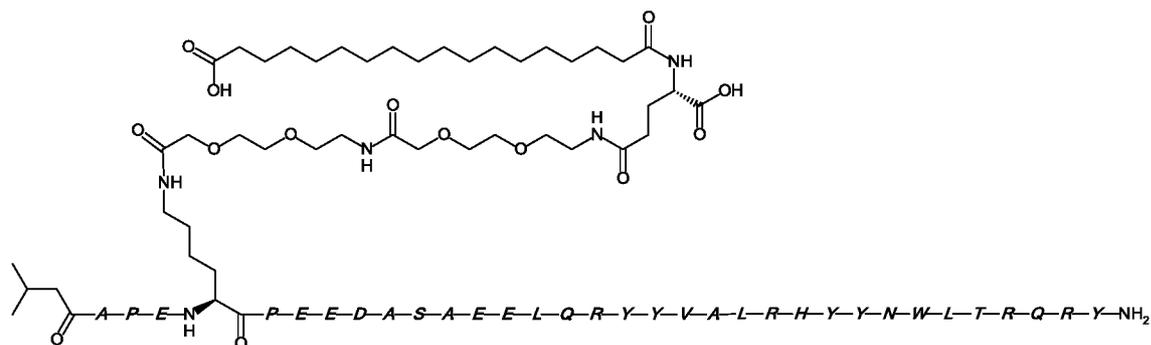
ЖХМС: A02; Rt: 12,23 мин; m/3: 1646,8 m/4: 1235,0 m/5: 988,0

Соединение 74

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетокси)ацетамидо]этоксисетокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,14A,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEEDASAEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY-NH2



Молекулярная масса (расчетная): 4945,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,72 мин; m/3: 1650,0 m/4: - m/5: -

5 Соединение 75

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,14A,18Q,22V,23T,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASAEELQRYVTLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4975,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

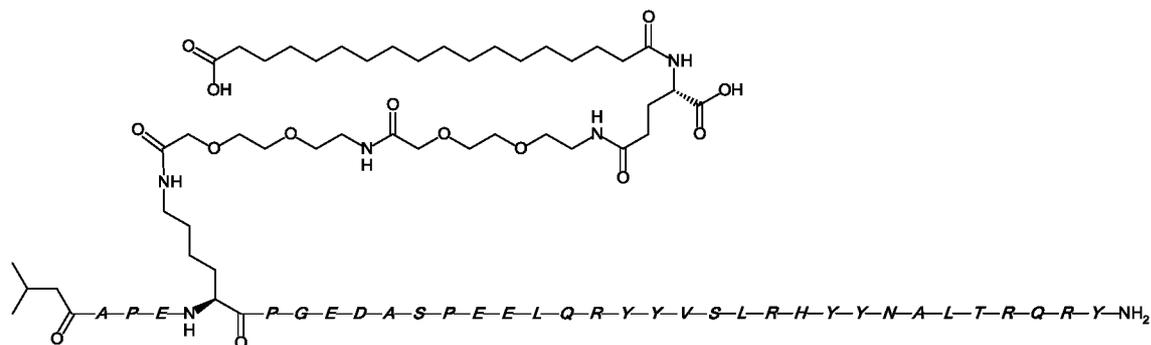
ЖХМС: A01; Rt: 10,74 мин; m/3: - m/4: 1244,0 m/5: -

15 Соединение 76

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,18Q,22V,28Y,30A,31L]hPYY(4-36)

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PGEDASPEELQRYVSLRHYYNALTRQRY-NH2



Молекулярная масса (расчетная): 4800,4 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,12 мин; m/3: - m/4: 1201,0 m/5: -

Соединение 77

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,14E,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEDASEEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5061,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,44 мин; m/3: - m/4: 1266,0 m/5: -

Соединение 78

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,13E,18Q,19Q,22V,23T,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEDAEPPEELQQYYVTLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5043,7 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 12,75 мин; m/3: 1682,6 m/4: 1262.1 m/5: 1009,7

Соединение 79

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,14E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

30)PEEEASEEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5033,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,66 мин; m/3: - m/4: 1260,0 m/5: -

Соединение 80

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
)PEEEASPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4989,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,19 мин; m/3: - m/4: 1248,0 m/5: -

Соединение 81

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,24I,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
)PEEDASPEELQRYYVSIRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4987,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,72 мин; m/3: 1664,0 m/4: - m/5: -

Соединение 82

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,16A,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
 PEEDASPEALQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4913,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,28 мин; m/3: - m/4: 1229,0 m/5: -

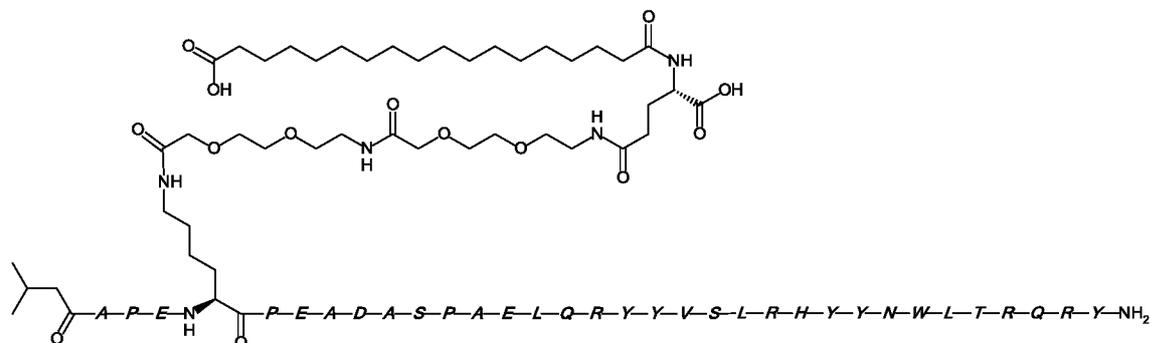
Соединение 83

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,15A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEADASPAELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4871,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

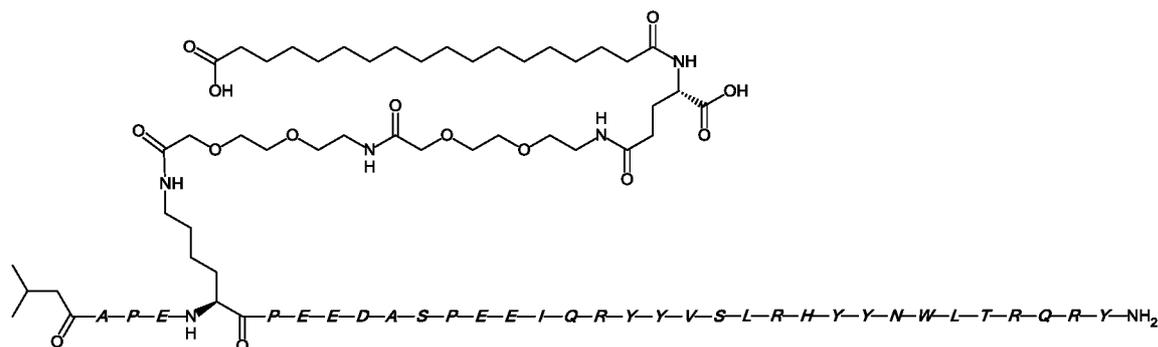
ЖХМС: A01; Rt: 9,85 мин; m/3: - m/4: 1219,0 m/5: -

Соединение 84

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

15)PEEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4987,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,60 мин; m/3: 1664,0 m/4: - m/5: -

Соединение 85

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,18Q,21А,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEDASPEELQRYAVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

5 Молекулярная масса (расчетная): 4895,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,82 мин; m/3: 1633,0 m/4: - m/5: -

Соединение 86

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,10А,18Q,21Е,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEADASPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

15 Молекулярная масса (расчетная): 4895,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

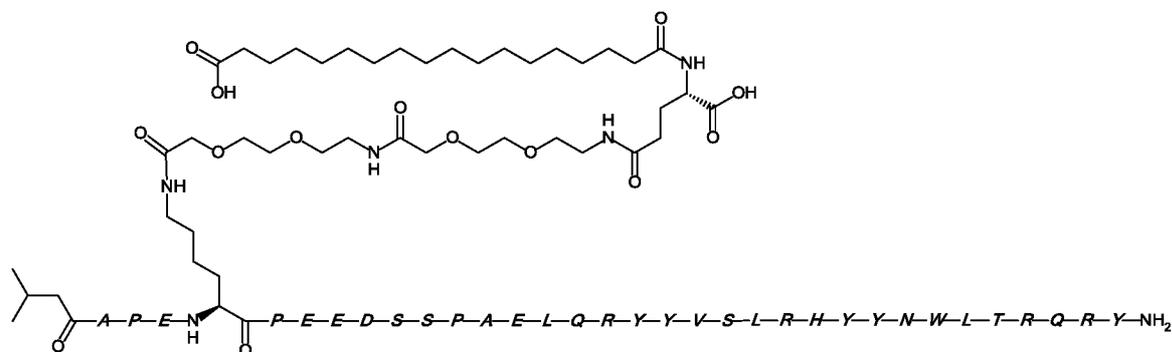
ЖХМС: А01; Rt: 9,44 мин; m/3: - m/4: 1224,0 m/5: -

Соединение 87

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,12S,15А,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-
)PEEDSSPAELQRYVYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4945,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,82 мин; m/3: - m/4: 1237,0 m/5: -

Соединение 88

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9P,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
)PPEDASPEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4997,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,62 мин; m/3: - m/4: 1250,0 m/5: -

Соединение 89

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
)PEEEAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5043,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,08 мин; m/3: - m/4: 1261,0 m/5: -

Соединение 90

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,21E,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
)PEEDASPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4953,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,46 мин; m/3: 1651,0 m/4: - m/5: -

Соединение 91

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,13P,14A,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAPAEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 5013,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 11,44 мин; m/3: - m/4: 1254,0 m/5: -

Соединение 92

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,12T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

)PEEDTSPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 5017,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,76 мин; m/3: - m/4: 1256,0 m/5: -

Соединение 93

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

20 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,14A,18Q,19K,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

)PEEDASAEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 4933,6 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 12,03 мин; m/3: 1646,0 m/4: 1234,3 m/5: 987,4

Соединение 94

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

30 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,17T,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEETQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5017,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,15 мин; m/3: - m/4: 1256,0 m/5: -

Соединение 95

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,15A,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

10)PEEDASPAEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4929,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,69 мин; m/3: 1644,0 m/4: - m/5: -

Соединение 96

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEADASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4929,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,70 мин; m/3: 1644,0 m/4: - m/5: -

Соединение 97

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEEDASPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,86 мин; m/3: - m/4: 1244,0 m/5: -

Соединение 98

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетоксисацетамидо]этоксисетоксисацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22S,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

5 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEDASPEELQRYYSALRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4959,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,71 мин; m/3: 1654,0 m/4: - m/5: -

10 Соединение 99

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетоксисацетамидо]этоксисетоксисацетамидо]-[4A,7K,9E,13E,14A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

15 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEDAЕAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5003,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,61 мин; m/3: 1668,0 m/4: - m/5: -

20 Соединение 100

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетоксисацетамидо]этоксисетоксисацетамидо]-[4A,6A,7K,9P,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

25 iVal-АРАК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PPEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4897,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,76 мин; m/3: - m/4: 1225,0 m/5: -

30 Соединение 101

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетоксисацетамидо]этоксисетоксисацетамидо]-[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDATPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5043,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

5 ЖХМС: A01; Rt: 9,92 мин; m/3: - m/4: 1261,0 m/5: -

Соединение 102

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,23T,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

10

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYYVTLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

15 ЖХМС: A01; Rt: 9,88 мин; m/3: 1668,0 m/4: - m/5: -

Соединение 103

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,6A,7K,9E,14E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

20

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASEEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4961,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

25 ЖХМС: A01; Rt: 10,03 мин; m/3: 1654,0 m/4: - m/5: -

Соединение 104

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,14A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

30

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4963,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,39 мин; m/3: - m/4: 1241,0 m/5: -

Соединение 105

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 5 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
 ацетамидо]-[4А,7К,9Е,13Е,18Q,19Е,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
 PEEDAPEELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

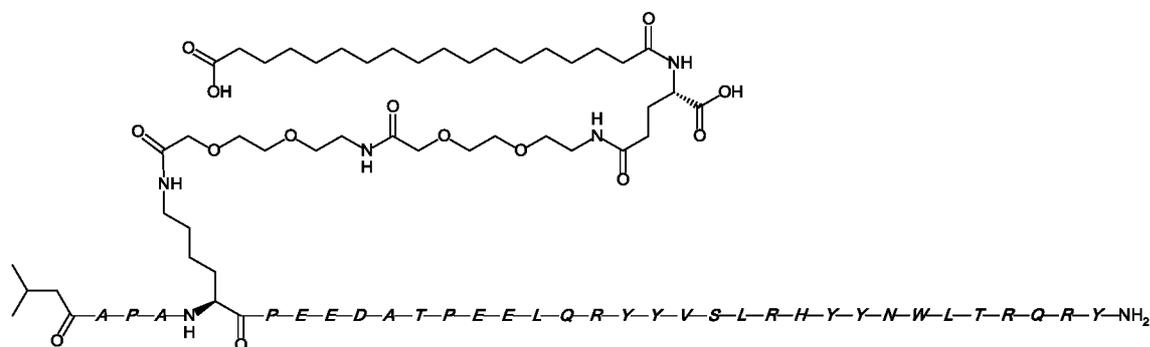
Молекулярная масса (расчетная): 5002,6 Да

10 Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,41 мин; m/3: - m/4: 1251,0 m/5: -

Соединение 106

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 карбокси-4-(17-
 15 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
 ацетамидо]-[4А,6А,7К,9Е,13Т,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
 iVal-АРАК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
 PEEDATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2



20 Молекулярная масса (расчетная): 4943,6 Да

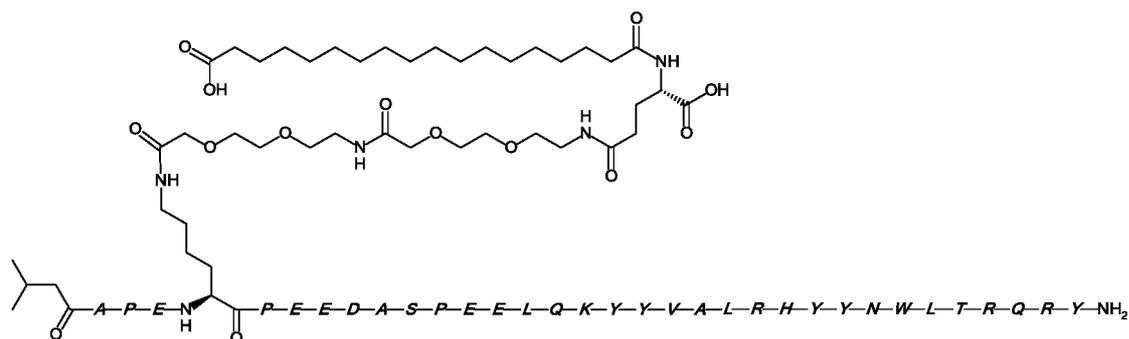
Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,03 мин; m/3: - m/4: 1237,0 m/5: -

Соединение 107

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
 25 карбокси-4-(17-
 карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
 ацетамидо]-[4А,7К,9Е,18Q,19К,22V,23А,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEDASPEELQKYYVALRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4943,6 Да

5 Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 11,80 мин; m/3: 1648,6 m/4: 1236,9 m/5: 989,5

Соединение 108

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
10 карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEDASPEELQRYVELRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 5029,6 Да

15 Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 11,47 мин; m/3: 1678,1 m/4: 1258,1 m/5: 1006,7

Соединение 109

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
20 карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,11A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEAASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4943,6 Да

25 Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,90 мин; m/3: 1649,0 m/4: - m/5: -

Соединение 110

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
5 ацетамидо]-[4A,7K,9E,13E,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAEP EIQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 5029,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

10 ЖХМС: A01; Rt: 10,10 мин; m/3: - m/4: 1258,0 m/5: -

Соединение 111

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
15 ацетамидо]-[4A,7K,9E,13E,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAEP EELQRYVVELRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 5071,7 Да

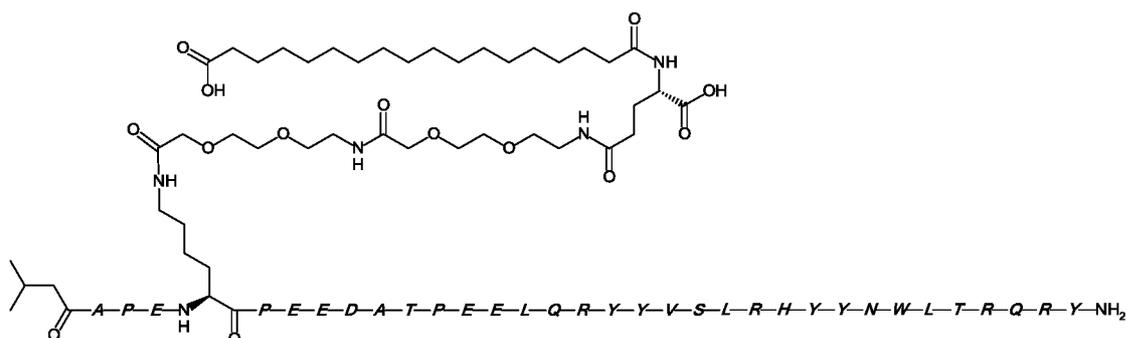
Способы синтеза и очистки: S01; P01

20 ЖХМС: A01; Rt: 10,17 мин; m/3: - m/4: 1268,0 m/5: -

Соединение 112

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
25 ацетамидо]-[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,85 мин; m/3: - m/4: 1252,0 m/5: -

Соединение 113

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,8A,9E,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 AEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4975,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,22 мин; m/3: 1659,0 m/4: - m/5: -

Соединение 114

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,28H,29W,30Y,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEDASPEELQRYVSLRHYNHWYLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5010,6 Да

Способы синтеза и очистки: S02; P02

ЖХМС: A02; Rt: 12,38 мин; m/3: 1671,2 m/4: 1253,9 m/5: -

Соединение 115

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,16A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEEEEASPEALQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4943,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,09 мин; m/3: - m/4: 1237,0 m/5: -

Соединение 116

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13A,14A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): .0 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

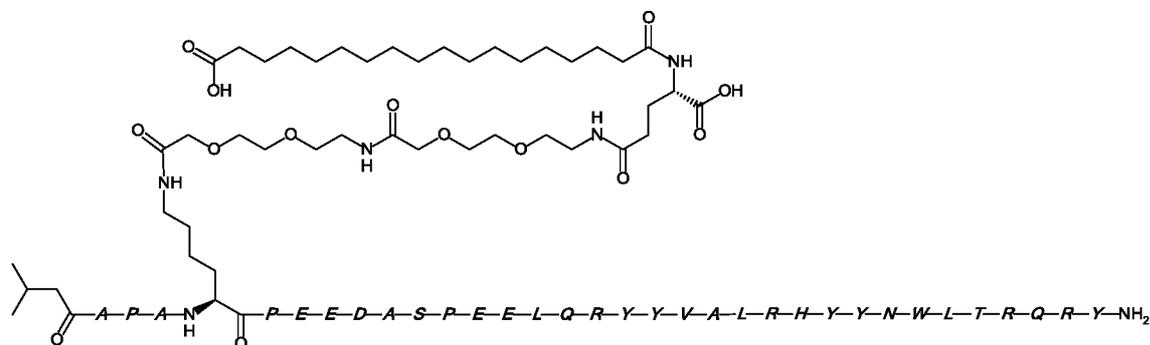
ЖХМС: A01; Rt: 11,36 мин; m/3: - m/4: 1238,0 m/5: -

Соединение 117

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,6A,7K,9E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APAK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4913,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,08 мин; m/3: - m/4: 1228,0 m/5: -

Соединение 118

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,14A,15A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASAAELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4903,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,49 мин; m/3: 1636,0 m/4: - m/5: -

Соединение 119

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,18Q,22V,23T,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEEEASPEELQRYVTLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5015,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,99 мин; m/3: - m/4: 1254,0 m/5: -

Соединение 120

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,13E,14E,18Q,19E,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PGEDAEEEEELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4962,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,78 мин; m/3: - m/4: 1241,0 m/5: -

Соединение 121

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,6A,7K,9E,10A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEADASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4871,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,95 мин; m/3: 1624,0 m/4: m/5: -

Соединение 122

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAAPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,55 мин; m/3: 1658,0 m/4: - m/5: -

Соединение 123

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,28W,29Y,30H,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYVSLRHYYWYHLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5010,6 Да

Способы синтеза и очистки: S02; P02

ЖХМС: A02; Rt: 9,68 мин; m/3: 1671,7 m/4: 1253,7 m/5: -

Соединение 124

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13A,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAAPPEEQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,55 мин; m/3: - m/4: 1244,0 m/5: -

Соединение 125

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,18Q,22V,28Y,30W,31А]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PGEDASPEELQRYVSLRHYYNWATRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4873,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,06 мин; m/3: 1625,0 m/4: - m/5: -

Соединение 126

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,6А,7К,9Е,12S,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDSSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4945,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,89 мин; m/3: 1649,0 m/4: - m/5: -

Соединение 127

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

20 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,6А,7К,9Е,14А,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 4903,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,80 мин; m/3: - m/4: 1226,0 m/5: -

Соединение 128

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

30 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,13Р,14А,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAPAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 11,28 мин; m/3: 1658,0 m/4: - m/5: -

Соединение 129

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,17T,18Q,22T,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEDASPEETQRYYTALRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4961,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,22 мин; m/3: - m/4: 1241,0 m/5: -

Соединение 130

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,12T,14A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEDTSAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4991,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,30 мин; m/3: 1665,0 m/4: - m/5: -

Соединение 131

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)
ацетамидо]-[4A,7K,8A,9E,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 AEEDASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5002,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,10 мин; m/3: - m/4: 1251,0 m/5: -

Соединение 132

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,19K,22V,23T,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQKYVTLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4973,6 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 11,78 мин; m/3: 1659,4 m/4: 1244,6 m/5: 995,3

Соединение 133

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,17V,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEEVQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 5015,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,45 мин; m/3: - m/4: 1254,0 m/5: -

Соединение 134

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,17I,18Q,22T,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEEIQRYYTELRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 5031,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,54 мин; m/3: - m/4: 1258,0 m/5: -

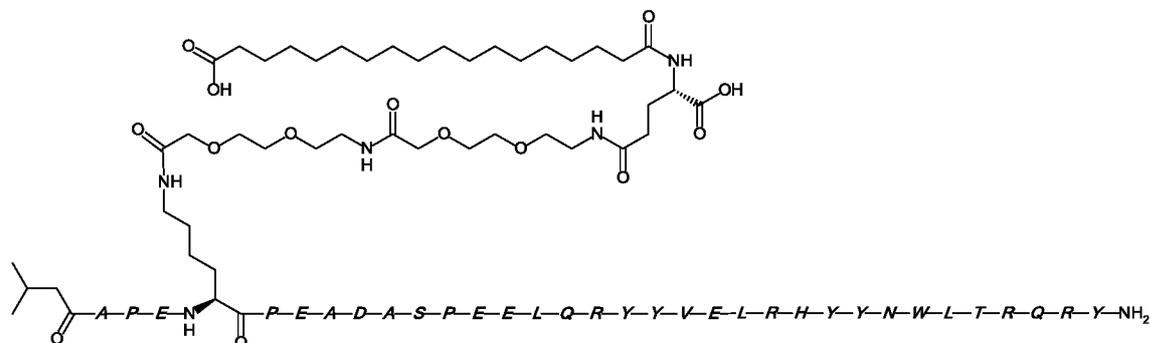
Соединение 135

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEADASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,81 мин; m/3: - m/4: 1244,0 m/5: -

Соединение 136

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбоксо-4-(17-
карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,12S,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

15 PEADSSPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4945,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,79 мин; m/3: 1649,0 m/4: - m/5: -

Соединение 137

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбоксо-4-(17-
карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,28Y,30W,31I]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

25 PEEDASPEELQRYYVSLRHYYNWITRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4987,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,56 мин; m/3: 1664,0 m/4: - m/5: -

Соединение 138

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,6A,7K,9E,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4901,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,03 мин; m/3: - m/4: 1226,0 m/5: -

Соединение 139

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,12S,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEESPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5017,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,79 мин; m/3: - m/4: 1256,0 m/5: -

Соединение 140

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,18E,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PGEDASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4888,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,01 мин; m/3: - m/4: 1223,0 m/5: -

Соединение 141

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,11А,18Q,22V,24А,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEAASPEELQRYYVSARHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4901,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,46 мин; m/3: - m/4: 1227,0 m/5: -

Соединение 142

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Р,11Е,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4969,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,79 мин; m/3: - m/4: 1243,0 m/5: -

Соединение 143

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

20 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,13Т,18Q,22V,23А,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDATPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 4985,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,10 мин; m/3: 1662,0 m/4: - m/5: -

Соединение 144

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

30 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,8А,9Е,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

AEEDASPEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4933,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,14 мин; m/3: 1645,0 m/4: - m/5: -

Соединение 145

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,12S,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEDSSPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5003,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,74 мин; m/3: - m/4: 1251,0 m/5: -

Соединение 146

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,18Q,22V,24T,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEEEASPEELQRYYVSTRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4989,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,22 мин; m/3: - m/4: 1248,0 m/5: -

Соединение 147

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,17T,18Q,19K,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEEDASPEETQKYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4947,5 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 9,18 мин; m/3: 1650,3 m/4: 1238,1 m/5: 990,4

Соединение 148

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13P,14A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAPAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 11,20 мин; m/3: - m/4: 1242,0 m/5: -

Соединение 149

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11A,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEAASPEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4985,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,99 мин; m/3: - m/4: 1248,0 m/5: -

Соединение 150

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13E,18Q,19K,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAEPPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 11,23 мин; m/3: 1668,7 m/4: 1251,5 m/5: 1001,2

Соединение 151

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,10А,11Е,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEAEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4943,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,87 мин; m/3: - m/4: 1237,0 m/5: -

Соединение 152

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,8А,9Е,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

AEEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4961,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,95 мин; m/3: 1654,0 m/4: - m/5: -

Соединение 153

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

20 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,8V,9Е,11Е,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

VEEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 5003,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,62 мин; m/3: - m/4: - m/5: 1001

Соединение 154

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

30 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,11Е,18Q,21Е,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4967,6 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 10,32 мин; m/3: 1657,2 m/4: 1243,0 m/5: 994,4

Соединение 155

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEDASPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4975,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,19 мин; m/3: 1659,0 m/4: - m/5: -

Соединение 156

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,14E,18E,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEDASEEELEQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4992,5 Да

Способы синтеза и очистки: S02; P02

ЖХМС: A02; Rt: 13,23 мин; m/3: 1665,6 m/4: 1248,9 m/5: 999,2

Соединение 157

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,6A,7K,9E,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEEDASPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4917,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,28 мин; m/3: 1640,0 m/4: - m/5: -

Соединение 158

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,28W,30Y,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYVSLRHYNLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4987,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,09 мин; m/3: - m/4: 1248,0 m/5: -

Соединение 159

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,18E,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEADASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4902,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

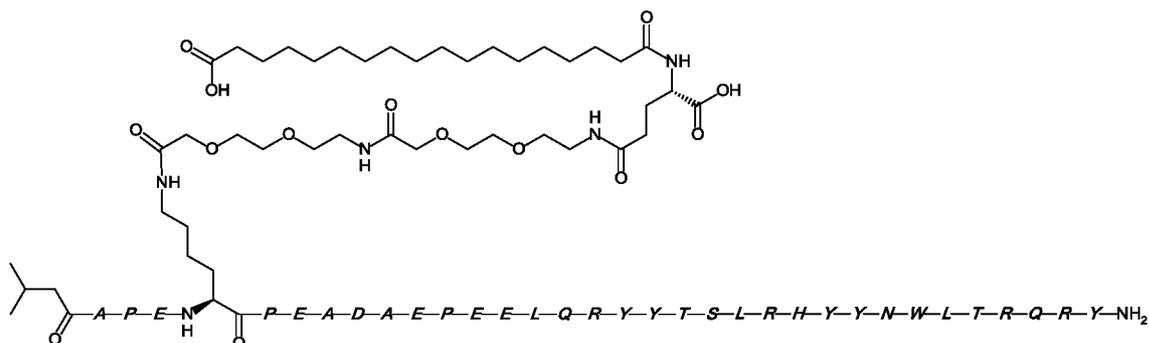
ЖХМС: A01; Rt: 10,13 мин; m/3: - m/4: 1226,0 m/5: -

Соединение 160

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,13E,18Q,22T,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEADAPEELQRYYTSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4973,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

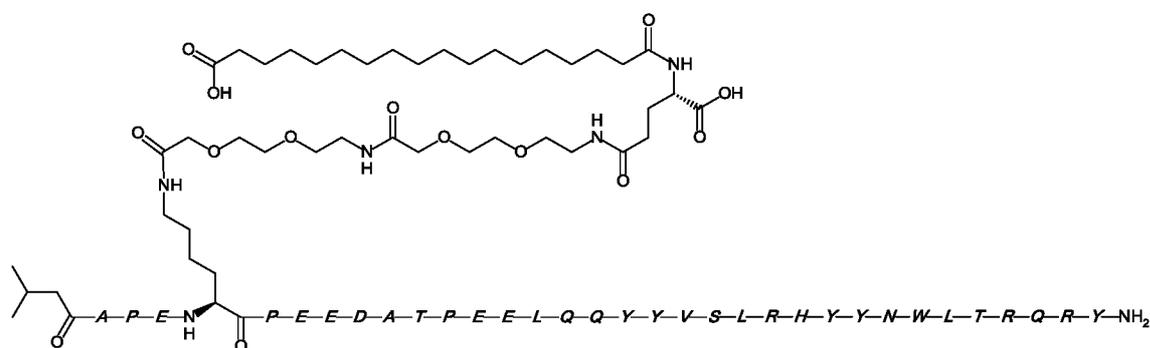
ЖХМС: A01; Rt: 10,10 мин; m/3: - m/4: 1244,0 m/5: -

Соединение 161

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,13T,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEDATPEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4973,6 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 11,90 мин; m/3: 1658.2 m/4: 1244,5 m/5: 995,7

15 Соединение 162

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,21E,22V,26A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYEVSLRAYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4887,5 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 11,22 мин; m/3: 1630,5 m/4: 1223,0 m/5: 978,3

25 Соединение 163

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,11А,18Q,22V,23А,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEAASPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4927,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,16 мин; m/3: - m/4: 1234,0 m/5: -

Соединение 164

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,14Е,18Q,19Е,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASEEELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4992,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,65 мин; m/3: 1665,0 m/4: - m/5: -

Соединение 165

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

20 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,18Q,21Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYQVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 4952,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,26 мин; m/3: - m/4: 1239,0 m/5: -

Соединение 166

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

30 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Р,10А,18Q,22V,23Е,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PPADASPEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4939,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,58 мин; m/3: 1647,0 m/4: - m/5: -

Соединение 167

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,19Q,21E,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEDASPEELQQYEVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4925,5 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 10,95 мин; m/3: 1643.1 m/4: 1232,5 m/5: 985,5

Соединение 168

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,13E,18Q,22V,28Y,30W,31I]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEDAEPPEELQRYYVSLRHYYNWIWTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5029,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,66 мин; m/3: 1678,0 m/4: - m/5: -

Соединение 169

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEEEEASPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4985,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,96 мин; m/3: 1663,0 m/4: - m/5: -

Соединение 170

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,18E,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEEASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

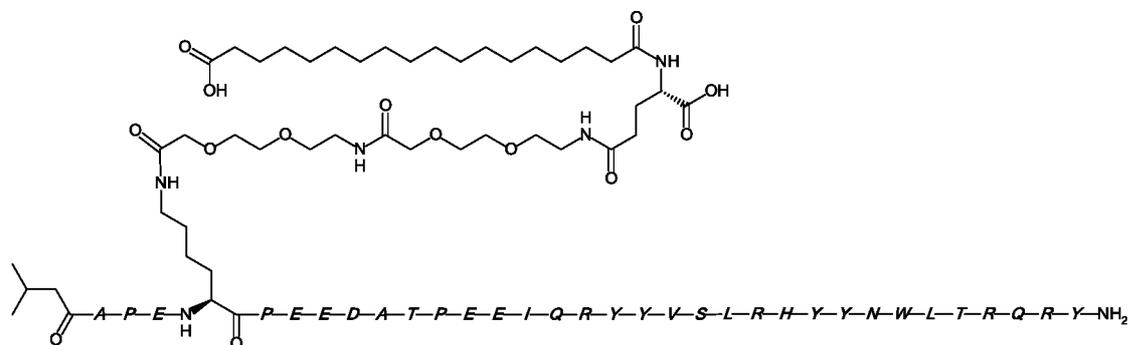
Молекулярная масса (расчетная): 4974,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,18 мин; m/3: - m/4: 1244,0 m/5: -

Соединение 171

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13T,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDATPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,82 мин; m/3: - m/4: 1251,0 m/5: -

Соединение 172

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAEPPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 5013,6 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 12,87 мин; m/3: 1672,6 m/4: 1254,6 m/5: 1003,6

Соединение 173

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,6A,7K,9E,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-АРАК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEDASPEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,91 мин; m/3: - m/4: 1245,0 m/5: -

Соединение 174

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,6A,7K,9E,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-АРАК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEDAEPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,27 мин; m/3: - m/4: 1244,0 m/5: -

Соединение 175

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13A,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEEDAAPPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4955,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,87 мин; m/3: 1653,0 m/4: - m/5: -

Соединение 176

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,14E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASEEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5019,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,40 мин; m/3: 1674,0 m/4: - m/5: -

Соединение 177

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,12S,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDSSPEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5045,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,85 мин; m/3: - m/4: 1262,0 m/5: -

Соединение 178

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13T,17T,18E,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDATPEETERYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4990,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,35 мин; m/3: - m/4: 1249,0 m/5: -

Соединение 179

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,6А,7К,9Е,15А,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPAELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4871,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,96 мин; m/3: 1625,0 m/4: m/5: -

Соединение 180

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,17Т,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEETQQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4947,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,27 мин; m/3: 1650,0 m/4: - m/5: -

Соединение 181

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

20 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,10А,18Q,22V,23А,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEADASPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 4913,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,93 мин; m/3: - m/4: 1229,0 m/5: -

Соединение 182

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

30 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,12G,18Q,22V,23Е,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDGSPEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5015,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 11,02 мин; m/3: 1672,0 m/4: - m/5: -

Соединение 183

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9P,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PPEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4955,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,46 мин; m/3: 1652,0 m/4: - m/5: -

Соединение 184

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11A,18Q,22V,23T,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEAASPEELQRYVTLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4957,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,13 мин; m/3: - m/4: 1241,0 m/5: -

Соединение 185

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEEEEASPEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5043,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,83 мин; m/3: 1683,0 m/4: - m/5: -

Соединение 186

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,14A,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASAEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5003,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,55 мин; m/3: - m/4: 1252,0 m/5: -

Соединение 187

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22V,27Q,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYVSLRHQYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4952,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,22 мин; m/3: 1652,0 m/4: - m/5: -

Соединение 188

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAEPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5031,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,87 мин; m/3: - m/4: 1257,0 m/5: -

Соединение 189

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,14E,15A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASEAELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4961,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,40 мин; m/3: - m/4: 1241,0 m/5: -

Соединение 190

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,13P,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEEAPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 5011,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,32 мин; m/3: - m/4: 1254,0 m/5: -

Соединение 191

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

20 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,18Q,22I,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,81 мин; m/3: 1668,0 m/4: - m/5: -

Соединение 192

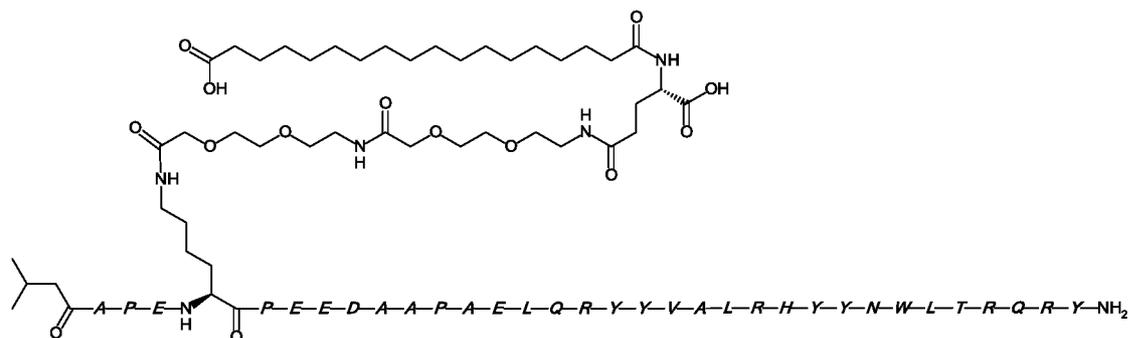
N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

30 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,13A,15A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAAPAELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2



Молекулярная масса (расчетная): 4913,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,60 мин; m/3: - m/4: 1229,0 m/5: -

5 Соединение 193

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетокси}этоксисетокси)ацетамидо]этоксисетокси}этоксисетокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,14E,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASEEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5019,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,37 мин; m/3: 1674,0 m/4: - m/5: -

15 Соединение 194

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксисетокси}этоксисетокси)ацетамидо]этоксисетокси}этоксисетокси)ацетамидо]-[4A,5Hур,7K,9E,18Q,22V,28Y,30W,31T,32L]hPYY(4-36)

20 iVal-AHурEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYYVSLRHYYNWTLRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5003,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 8,84 мин; m/3: - m/4: 1252,0 m/5: -

25 Соединение 195

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,16А,18Q,22V,23Е,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEALQRYYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,11 мин; m/3: 1658,0 m/4: - m/5: -

Соединение 196

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,6А,7К,9Р,13Е,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PPEDAEPPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4939,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,28 мин; m/3: - m/4: 1236,0 m/5: -

Соединение 197

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

20 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,6А,7К,9Е,10А,18Q,22V,23Е,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEADASPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 4913,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,00 мин; m/3: 1639,0 m/4: m/5: -

Соединение 198

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

30 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,13Е,16А,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAEPPEALQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,31 мин; m/3: - m/4: 1244,0 m/5: -

Соединение 199

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13E,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEDAEPETQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5017,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,37 мин; m/3: - m/4: 1255,0 m/5: -

Соединение 200

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,8Hyp,9E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 HupEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5003,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,53 мин; m/3: - m/4: 1250,0 m/5: -

Соединение 201

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9Q,13E,18Q,19E,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PQEDAEPPEELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,24 мин; m/3: - m/4: 1251,0 m/5: -

Соединение 202

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13A,18Q,19K,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAAPPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

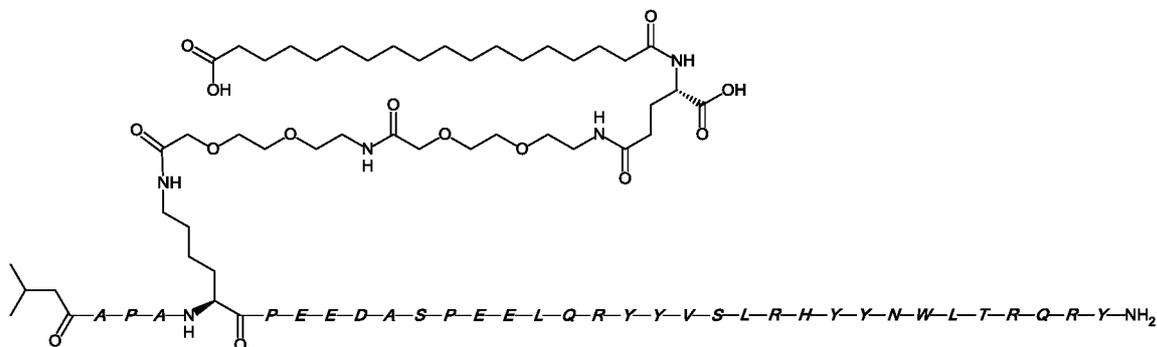
Молекулярная масса (расчетная): 4943,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,48 мин; m/3: - m/4: 1237,0 m/5: -

Соединение 203

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,6A,7K,9E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4929,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,83 мин; m/3: 1644,0 m/4: - m/5: -

Соединение 204

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,17V,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEEASPEEVQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4987,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,62 мин; m/3: 1663,0 m/4: - m/5: -

Соединение 205

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,18Q,19K,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEEEASPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4973,6 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 11,05 мин; m/3: 1659.2 m/4: 1244,4 m/5: 995,5

Соединение 206

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,18E,19Q,21E,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEDASPEELEQYEVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4926,5 Да

Способы синтеза и очистки: S02; P02

ЖХМС: A02; Rt: 11,60 мин; m/3: 1643,3 m/4: 1232,8 m/5: 986,2

Соединение 207

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,6A,7K,9E,10A,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEADAEPPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4913,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,37 мин; m/3: - m/4: 1229,0 m/5: -

Соединение 208

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,14E,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASEEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5007,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,63 мин; m/3: 1670,0 m/4: - m/5: -

Соединение 209

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,12S,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDSEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5045,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,09 мин; m/3: - m/4: 1263,0 m/5: -

Соединение 210

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,8I,9E,11E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

IEEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5017,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 11,05 мин; m/3: - m/4: 1255,0 m/5: -

Соединение 211

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,13T,14A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDATAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4975,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,92 мин; m/3: - m/4: 1245,0 m/5: -

Соединение 212

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,12T,13A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDTAPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,56 мин; m/3: - m/4: 1251,0 m/5: -

Соединение 213

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

20 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,12T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEETSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 5031,7 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,79 мин; m/3: 1678,0 m/4: - m/5: -

Соединение 214

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

30 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,14E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASEEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5003,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,70 мин; m/3: 1668,0 m/4: - m/5: -

Соединение 215

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,15A,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEDASPAELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,86 мин; m/3: - m/4: 1244,0 m/5: -

Соединение 216

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,6A,7K,9E,18E,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEDASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4902,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,24 мин; m/3: 1635,0 m/4: - m/5: -

Соединение 217

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,15A,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

30 PEEDASPAELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4913,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,99 мин; m/3: 1639,0 m/4: m/5: -

Соединение 218

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,12S,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDSSPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4987,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,00 мин; m/3: - m/4: 1247,0 m/5: -

Соединение 219

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,13A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEEAAPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4985,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,41 мин; m/3: - m/4: 1247,0 m/5: -

Соединение 220

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11A,14A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEAASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4917,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,70 мин; m/3: - m/4: 1230,0 m/5: -

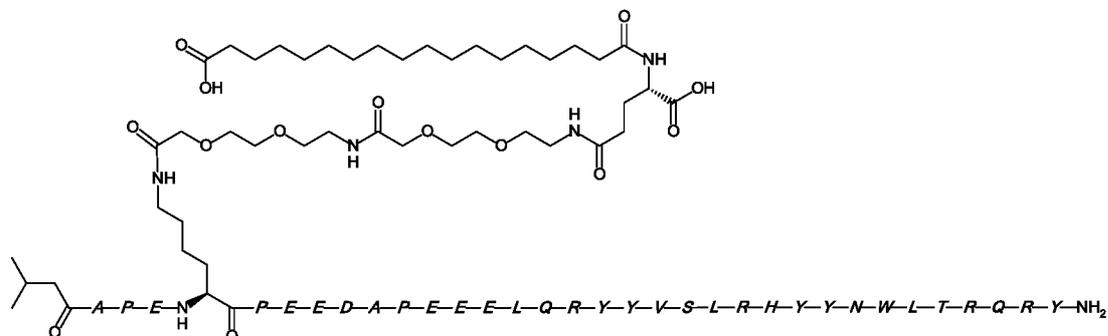
Соединение 221

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,13P,14E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAPEEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 5029,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 11,00 мин; m/3: - m/4: 1258,0 m/5: -

Соединение 222

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,14A,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

15 PEEDASAEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4933,5 Да

Способы синтеза и очистки: S02; P02

ЖХМС: A02; Rt: 13.32 мин; m/3: 1645,5 m/4: 1234,4 m/5: 987,4

Соединение 223

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,11A,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

25 PEAAAEPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4985,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,21 мин; m/3: - m/4: 1247,0 m/5: -

Соединение 224

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,11E,18E,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PGEEASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4902,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,12 мин; m/3: 1634,0 m/4: - m/5: -

Соединение 225

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,13E,18E,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PGEDAEPPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4930,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,96 мин; m/3: 1644,0 m/4: - m/5: -

Соединение 226

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11A,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEAASPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4931,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,26 мин; m/3: 1645,0 m/4: - m/5: -

Соединение 227

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,8А,9Е,18Е,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

AEEDASPEELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 4934,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 10,38 мин; m/3: - m/4: 1235,0 m/5: -

Соединение 228

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,18Q,19Q,22V,26А,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQQYYVSLRAYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4893,5 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: А02; Rt: 12,98 мин; m/3: 1632,6 m/4: 1224,3 m/5: 979,6

Соединение 229

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

20 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,18Q,22V,24А,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYVVSARHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 4945,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,27 мин; m/3: 1650,0 m/4: - m/5: -

Соединение 230

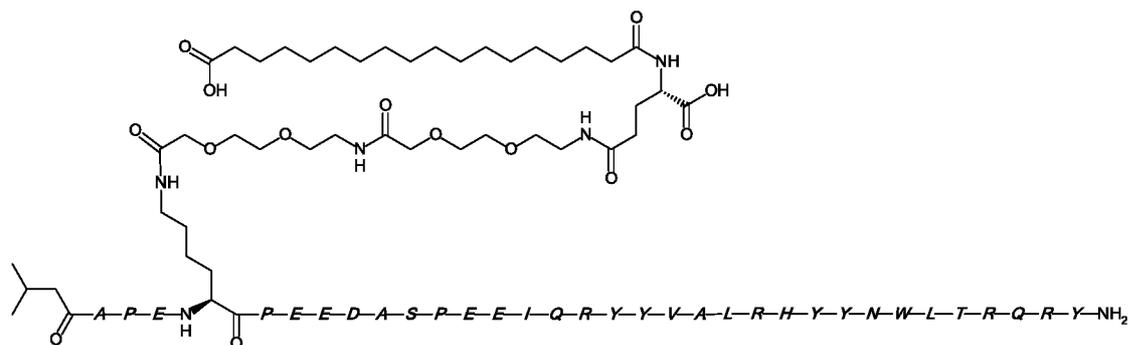
N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

30 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,17I,18Q,22V,23А,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY-NH2



Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

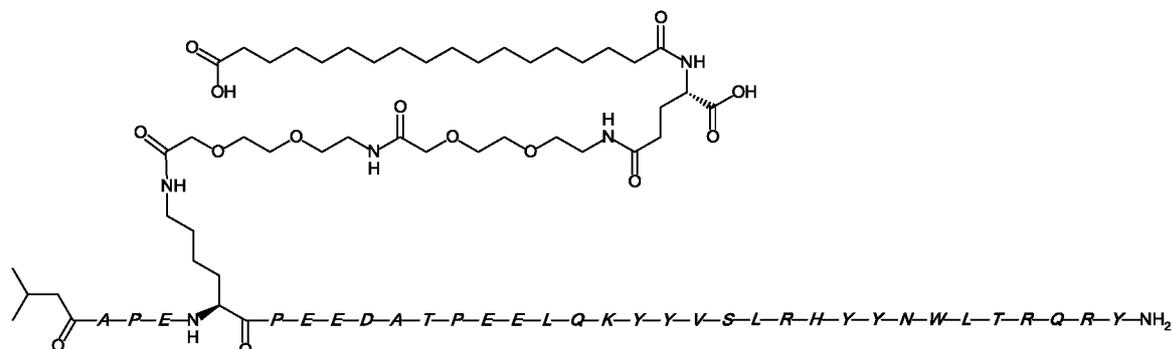
Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,81 мин; m/3: - m/4: 1243,0 m/5: -

5 Соединение 231

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13T,18Q,19K,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PEEDATPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2



Молекулярная масса (расчетная): 4973,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

15 ЖХМС: A01; Rt: 9,79 мин; m/3: - m/4: 1245,0 m/5: -

Соединение 232

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,6A,7K,9P,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

20 iVal-APAK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)
PPEDASPEELQRYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4939,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,71 мин; m/3: - m/4: 1235,0 m/5: -

Соединение 233

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11A,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEAASPEELQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

Молекулярная масса (расчетная): 4915,5 Да

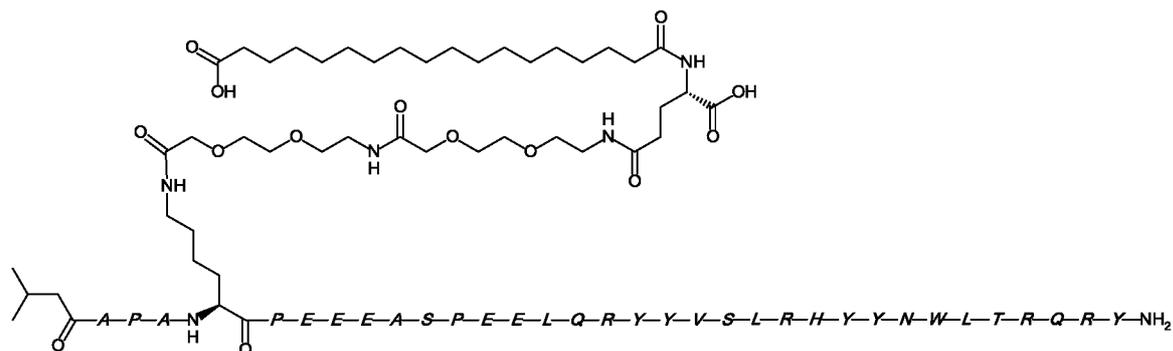
Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 12,58 мин; m/3: 1639,6 m/4: 1230,1 m/5: 984,0

Соединение 234

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,6A,7K,9E,11E,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



Молекулярная масса (расчетная): 4943,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,96 мин; m/3: 1649,0 m/4: - m/5: -

25 Соединение 235

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,14Нур,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASHурEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

5 Молекулярная масса (расчетная): 5003,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,28 мин; m/3: - m/4: 1252,0 m/5: -

Соединение 236

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

10 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,11Е,13Р,14А,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEEAPAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

15 Молекулярная масса (расчетная): 4985,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 11,15 мин; m/3: - m/4: 1247,0 m/5: -

Соединение 237

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

20 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,9Е,18Q,22V,23Е,24V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDASPEELQRYYVEVRHYYNWLTRQRY-NH2

25 Молекулярная масса (расчетная): 5015,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: А01; Rt: 9,60 мин; m/3: 1672,0 m/4: - m/5: -

Соединение 238

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-

30 карбокси-4-(17-

карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4А,7К,8Т,9Е,11Е,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

TEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5005,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,89 мин; m/3: 1669,0 m/4: - m/5: -

Соединение 239

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,14E,18Q,21E,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

10 PEEDASEEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4985,5 Да

Способы синтеза и очистки: S02; P02

ЖХМС: A02; Rt: 11,55 мин; m/3: 1662,9 m/4: 1247,5 m/5: 998,0

Соединение 240

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,16A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

20 PEEDASPEALQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4929,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,96 мин; m/3: 1643,0 m/4: - m/5: -

Соединение 241

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-
карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этокси}этокси)ацетамидо]этокси}этокси)
ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

30)PEEEASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 5001,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 9,70 мин; m/3: - m/4: 1251,0 m/5: -

Соединение 242

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,10A,14A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEADASAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4903,5 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,72 мин; m/3: - m/4: 1226,0 m/5: -

Соединение 243

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,11E,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-

)PEEEASPEELQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4973,6 Да

Способы синтеза и очистки: S03; P02

ЖХМС: A02; Rt: 11,78 мин; m/3: 1659,0 m/4: 1244,6 m/5: 995,5

Соединение 244

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]этоксис}этоксис)ацетамидо]-[4A,7K,9E,13E,15A,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PEEDAEP AELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

Молекулярная масса (расчетная): 4971,6 Да

Способы синтеза и очистки: S01; P01

ЖХМС: A01; Rt: 10,08 мин; m/3: 1658,0 m/4: - m/5: -

Следующее соединение, раскрываемое как Соединение 38 в документе WO 2016/198682 A1, было синтезировано в качестве образца:

Обр. 1

iVal-RPEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PGEDASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2 (SEQ ID NO: 249)

Дальнейшие соединения синтезировали в качестве образцов:

Обр. 2

iVal-RPEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PGEDASPEELQRYYYVSLRAHYYNWLTRQRY-NH2 (SEQ ID NO: 250)Обр. 3

iVal-RPEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PGEDASPEELQRYYYVSLRAYYNWLTRQRY-NH2 (SEQ ID NO: 251)Обр. 4

iVal-RPEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PGEDASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTAQRY-NH2 (SEQ ID NO: 252)Обр. 5

iVal-RPEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)

PGEDASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQAY-NH2 (SEQ ID NO: 253)

Структура Обр. 1, за исключением аланина в позиции 4, является идентичной Соединению 64. Эта мутация R4A ведет к соединению, демонстрирующему более высокую растворимость при pH 6,2 (0,5 мг/мл для Обр. 1 по сравнению с 8,7 мг/мл для соединением 64). В то же время, высокая аффинность связывания и рецепторная активность для соединения 64 сохраняются (см. Таблицу 2). Другие мутации с заменой аргинина на аланин в различных позициях (R25A в Обр. 2; R33A в Обр. 4; R35A в Обр. 5) или гистидина на аланин в позиции 26 (H26A в Обр. 3) отрицательно сказываются на аффинности связывания и рецепторной активности или физической устойчивости полученных в результате соединений.

Соед.	Посл. мод. по сравн. с Обр. 1	hY2 RLB (нМ) (Пример 1)	hY2 цАМФ (нМ) (Пример 2)	Раст. pH 6 (мг/мл) [кон. pH] (Пример 3)	Раст. pH 7 (мг/мл) [кон. pH] (Пример 3)	DLS pH 7,2 (Пример 4)
Обр. 1	-	0,47	0,075	0,5 [6,2]	8,7 [6,9]	не опр.
Соед. 64	R4A	0,76	0,157	8,7 [6,2]	9,6 [6,8]	ОК
Обр. 2	R25A	8,38	1,121	9,2 [6,0]	9,0 [6,7]	не опр.
Обр. 3	H26A	1,69	0,375	10,0 [6,0]	9,7 [6,7]	не ОК

Соед.	Посл. мод. по сравн. с Обр. 1	hY2 RLB (нМ) (Пример 1)	hY2 цАМФ (нМ) (Пример 2)	Раст. рН 6 (мг/мл) [кон. рН] (Пример 3)	Раст. рН 7 (мг/мл) [кон. рН] (Пример 3)	DLS рН 7,2 (Пример 4)
Обр. 4	R33A	30,94	12,615	10,0 [6,1]	10,0 [6,8]	не опр.
Обр. 5	R35A	316,00	293,059	9,7 [6,1]	10,0 [6,8]	не опр.

Таблица 2. не опр.: не определено

ПРИМЕРЫ

Представленные ниже примеры демонстрируют некоторые конкретные варианты осуществления настоящего изобретения. Представленные ниже примеры выполняли с применением стандартных технологий, хорошо известных и привычных для специалистов в данной области, за исключением случаев, когда подробно описывается иное.

Пример 1: Конкурентные анализы радиолигандного связывания (RLB)

Фильтрационный анализ RLB осуществляли в 96-луночных планшетах в конечном объеме 100 мкл на лунку. Высушенные замораживанием испытуемые пептиды растворяли в 100 % диметилсульфоксиде (ДМСО) до исходных растворов 1 мМ и выполняли последовательные разведения в аналитическом буфере (50 мМ HEPES, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ CaCl₂, рН 7,4), содержащем 0,2 % овальбумина. 10 мкл/лунку испытуемого раствора пептида добавляли в планшеты для получения конечной концентрации от 1 мкМ до 3 пМ. Затем в лунки добавляли 10 мкл человеческого ¹²⁵I-PYY(1-36) (Perkin Elmer) в аналитическом буфере, содержащем 0,2 % овальбумина, для получения конечной концентрации 0,02 нМ. После этого 80 мкл мембраны (HTS066M, мембранный препарат ChemiSCREEN™ Y2-рецептора человеческого нейропептида, CHEMICON) добавляли в каждую лунку для получения конечной концентрации белка 0,5 мкг/лунку. Планшеты герметически запечатывали и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов в планшетном шейкере, установленном на 400 об/мин. Инкубацию прекращали путем вакуумной фильтрации на предварительно пропитанных 0,5 % полиэтиленамином (PEI) GF/C фильтрах с применением 96-луночного коллектора FilterMate™ (Perkin Elmer) с последующим четырехкратным промыванием 300 мкл/лунку промывочного буфера ледяной температуры (50 мМ HEPES, 500 мМ NaCl, рН 7,4). Фильтровальные пластины затем высушивали в

течение 60 мин при комнатная температуре и дно планшетов герметически запечатывали лентой UniFilter-96. В заключение добавляли 50 мкл/лунку сцинтилляционного коктейля (Microscint20, Packard) и радиоактивность подсчитывали в сцинтилляционном счетчике Packard TopCount NXT. Значения IC_{50} (половина максимальной ингибирующей концентрации агониста) вычисляли с применением анализа нелинейной регрессии сигмоидальной кривой зависимости эффекта от дозы. Значения K_i для аффинности связывания получали при помощи уравнения Ченга-Пруссоффа ($K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$), где K_d является ранее измеренной константой рецептор-специфической диссоциации (для $NPY2R = 0,07$ нМ), и $[L]$ является концентрацией радиолиганда ^{125}I -PYY(1-36).

Результаты RLB сведены ниже в Таблице 3.

Соединение	K_i [нМ]
1	2,50
2	1,81
3	3,14
4	1,43
5	14,77
6	6,52
7	1,02
9	1,22
10	1,28
11	0,74
12	12,73
13	1,29
14	0,31
15	2,89
16	3,09
17	0,93
18	3,71
19	0,39
20	2,57
21	1,52
22	1,36
23	0,63
24	2,22
25	4,36
26	0,77
27	0,96
28	6,03
29	0,29
30	0,47
31	0,90

Соединение	K_i [нМ]
32	4,84
33	0,45
34	6,40
35	1,21
36	10,64
37	4,85
38	0,49
39	0,76
40	1,21
41	3,22
42	5,92
43	0,40
44	4,44
45	3,97
46	3,30
47	0,42
48	38,88
49	0,89
50	2,48
51	39,36
52	8,53
53	0,24
54	0,95
55	3,35
56	1,26
57	2,23
58	2,66
60	5,95
61	0,40
63	3,13

Соединение	Ki [нМ]
64	0,76
65	1,02
66	2,23
67	4,37
68	8,47
69	5,74
70	4,86
71	5,22
74	0,57
75	1,92
77	6,17
79	4,52
80	6,96
81	3,36
82	1,53
83	0,57
84	1,19
85	1,56
86	1,19
87	1,97
88	0,83
89	9,61
90	1,60
91	4,66
92	1,57
93	1,01
94	2,07
95	0,66
96	0,76
97	1,12
98	1,30
99	4,88
100	0,44
101	3,29
102	0,87
103	0,95
104	1,37
105	6,94
106	0,66
107	1,10
108	0,99
109	0,94
110	0,77
111	5,43
112	1,36
115	1,94
116	10,03

Соединение	Ki [нМ]
117	0,34
118	1,37
119	3,32
120	4,81
121	0,61
122	1,84
124	0,50
126	1,18
127	1,01
128	2,10
129	1,14
130	11,10
131	8,54
132	1,18
133	2,31
134	1,17
135	1,31
136	0,89
137	2,35
138	1,42
139	3,83
140	2,66
141	3,12
142	1,17
143	0,83
144	8,92
145	1,55
146	5,05
147	1,19
148	1,75
149	2,75
150	2,02
151	1,43
152	5,18
153	14,43
155	2,05
157	0,71
158	4,43
159	0,83
160	2,00
163	0,96
164	4,33
165	2,49
166	0,66
168	6,36
169	2,34
170	12,29

Соединение	Ki [нМ]
171	0,34
173	1,71
174	3,89
175	1,24
176	3,05
177	2,55
178	2,05
179	1,00
180	3,85
181	0,67
182	3,45
183	0,70
184	2,06
185	3,58
186	3,36
187	2,76
188	3,09
189	2,08
190	6,05
191	1,70
192	1,65
193	3,81
194	13,36
195	0,75
196	0,98
197	0,87
198	2,40
199	5,69
200	2,34
202	0,60
203	0,75
204	3,35
205	1,90
207	1,07

Соединение	Ki [нМ]
208	3,80
209	8,07
210	10,48
211	3,43
212	20,28
213	6,54
214	2,56
215	0,48
216	0,93
217	1,01
218	1,49
219	7,60
220	2,99
221	5,49
223	4,77
224	4,64
225	5,89
226	1,21
227	12,28
229	2,84
230	0,71
231	1,96
232	0,81
234	1,95
235	1,04
236	5,58
237	0,76
238	25,11
240	1,36
241	2,95
242	0,81
243	2,07
244	1,84

Таблица 3

В целом данные анализа RLB прогнозируемы для подавления острого потребления пищи у мышей (Эксперимент б).

5

Пример 2: Анализ HTRF цАМФ Gi

Технология равномерной флуоресценции с разрешением по времени (HTRF), оптимизированная для Gi-связанных рецепторов, была тщательно описана в пособии к комплекту Cisbio cAMP Gi. В общих чертах, выработка внутриклеточного цАМФ создает конкуренцию между немеченым цАМФ и

экзогенно добавляемым d2-цАМФ для антител против цАМФ, конъюгированных с криптопатом. Клетки CHO-K1, устойчиво экспрессирующие рецепторы NPY1, NPY2, NPY4 и NPY5 человека, применяли с клетками, оживленными после хранения в замороженном виде, непосредственно перед выполнением анализа.

2000 клеток на лунку применяли для анализов всех четырех подтипов рецептора NPY. 384-луночный формат применяли с общим объемом 20 мкл с использованием 5 мкл клеток, 2,5 мкл агониста пептида, 2,5 мкл форсколина и 5 мкл каждого из флуорофоров. Клетки инкубировали с агонистами пептидов (11-точечные кривые концентрация-эффект) и форсколином (уровень активности ~90 %, 3 - 11 мкМ форсколина) в течение 40 мин при 37 °С с применением DPBS, содержащего 0,5 мМ IBMX в качестве стимулирующего буфера. После добавления проявляющих реагентов HTRF® и инкубации со встряхиванием (2400 об/мин) в течение одного часа при комнатной температуре обнаруживали сигналы при 620 и 665 нм (грубые показатели: соотношение 665/620). Оценку концентрации-эффекта соединений выполняли с 11-ю концентрациями агонистов пептидов (охватывая 3 десятилетия). Значения EC₅₀ вычисляли путем нелинейной регрессии с применением сигмоидальной кривой зависимости эффекта от концентрации с переменным уклоном.

Результаты активности *in vitro* (выраженные в значениях EC₅₀) сведены ниже в Таблице 4.

№ соединения	hY2R (нМ)	hY1R (нМ)	hY4R (нМ)	hY5R (нМ)
hPYU3-36	0,160	250	>5000	73,2
11	0,334	>5000	>5000	>5000
18	0,167	>5000	>5000	>5000
23	0,150	>5000	>5000	>5000
41	0,159	>5000	>5000	>5000
46	0,152	>5000	>5000	>5000
53	0,119	>5000	>5000	>5000
54	0,131	>5000	>5000	>5000
74	0,129	>5000	>5000	>5000
104	0,096	>5000	>5000	>5000
105	0,284	>5000	>5000	>5000
106	0,173	>5000	>5000	>5000
117	0,129	>5000	>5000	>5000
120	0,210	>5000	>5000	>5000
164	0,235	>5000	>5000	>5000
171	0,181	>5000	>5000	>5000
188	0,106	>5000	>5000	>5000
230	0,199	>5000	>5000	>5000
231	0,107	>5000	>5000	>5000

Таблица 4Пример 3: Определение растворимости

Пептиды (в форме солей ТФУК) отвешивали в фильтрующем узле без шприца (Mini-UniPrep 0,45 мкм, Whatman) и добавляли 0,1 М буфера дифосфата натрия при рН 6,4 или 7,0 для достижения конечной концентрации 10 мг/мл. Пептид растворяли путем горизонтального встряхивания фильтрующего узла при 600 об/мин в течение 2 часов при комнатной температуре. Образец фильтровали для удаления любых нерастворимых частиц и разводили до 1 мг/мл в 50 % ацетонитриле. Контроль приготавливали путем отвешивания соответствующего пептида и растворения его в 50 % ацетонитриле до конечной концентрации 1 мг/мл. И контроль, и образец анализировали с применением хроматографии с обращением фаз. Площадь под пиком для образца сравнивали с контролем и растворимость рассчитывали на основе этого соотношения.

Уровень рН измеряли и записывали для каждого образца. Как правило, показатель рН буфера снижался на 0,2 - 0,3 единицы рН из-за содержания ТФУК в пептиде.

Способ СЭЖХ:

Система: UltiMate 3000 UPLC, ThermoFisher

Мобильная фаза А: 5 % ацетонитрила, 95 % воды, 0,03 % трифторуксусной кислоты.

Мобильная фаза В: 95 % ацетонитрила, 5 % воды, 0,03 % трифторуксусной кислоты.

Расход: 1 мл/мин

Градиент: 0 - 100 % мобильной фазы В (2 мин)

Колонка: Kinetix, 5 мкм С8, 100 Å, 50 x 2,1 мм

Температура колонки: 50°C

Результаты определения растворимости сведены ниже в Таблице 5.

Соединение	Sol6 (мг/мл)	Sol6 рН	Sol7 (мг/мл)	Sol7 рН
3	10,0	6,1	9,7	6,8
5	8,7	6,1	9,7	6,8
8	10,0	6,0	9,9	6,7
10	9,9	6,1	10,0	6,8
11	10,0	6,1	10,0	6,8
12	10,0	6,1	9,8	6,7
13	9,6	6,1	9,1	6,7

Соединение	Sol6 (мг/мл)	Sol6 pH	Sol7 (мг/мл)	Sol7 pH
14	9,8	6,1	9,9	6,8
16	10,0	6,1	9,9	6,7
17	10,0	6,1	9,0	6,9
19	9,9	6,1	9,9	6,8
20	10,0	6,0	9,7	6,7
23	7,6	6,1	10,0	6,8
24	9,0	6,1	9,7	6,8
26	9,7	6,2	10,0	6,9
27	9,8	6,1	10,0	6,8
29	10,0	6,2	9,1	6,8
30	9,5	6,1	9,8	6,8
31	10,0	6,1	10,0	6,7
33	10,0	6,1	9,6	6,7
35	8,7	6,1	9,3	6,8
36	10,0	6,1	10,0	6,8
38	8,9	6,2	9,2	6,8
39	9,6	6,2	9,2	6,9
40	10,0	6,1	10,0	6,7
41	9,6	6,1	8,9	6,7
43	0,2	6,2	9,9	6,9
45	9,8	6,1	9,6	6,7
47	0,7	6,2	9,3	6,8
48	9,7	6,1	9,6	6,7
49	10,0	6,1	10,0	6,7
52	7,7	6,1	9,9	6,8
53	9,7	6,2	9,5	6,8
54	9,4	6,1	10,7	6,8
56	10,0	6,1	10,0	6,8
57	9,0	6,1	8,0	6,7
59	10,0	6,1	10,0	6,8
60	9,2	6,1	10,0	6,7
61	9,2	6,2	9,7	6,8
64	8,7	6,2	9,6	6,8
65	8,2	6,0	9,7	6,8
67	9,2	6,0	9,1	6,8
68	10,0	6,1	10,0	6,7
70	9,7	6,1	9,1	6,7
72	9,2	6,1	9,5	6,7
74	8,6	6,1	9,4	6,8
78	10,0	6,1	10,0	6,7
79	10,0	6,1	10,0	6,7
80	10,0	6,1	10,0	6,7
81	10,0	6,1	9,1	6,9
82	8,9	6,2	9,9	6,8
83	0,0	6,2	3,2	6,8
87	7,9	6,2	10,0	6,8

Соединение	Sol6 (мг/мл)	Sol6 pH	Sol7 (мг/мл)	Sol7 pH
88	10,0	6,1	9,8	6,8
89	9,9	6,1	10,0	6,7
91	9,9	6,1	9,6	6,7
93	9,9	6,1	8,5	6,7
95	9,9	6,2	9,6	6,8
96	10,0	6,1	10,0	6,9
97	9,7	6,0	9,1	6,8
100	0,8	6,2	9,0	6,8
101	10,0	6,0	9,3	6,7
102	9,3	6,0	8,6	6,8
103	10,0	6,1	10,0	6,8
106	9,5	6,2	9,9	6,8
109	9,5	6,2	9,2	6,8
110	9,4	6,0	9,5	6,7
112	9,9	6,1	9,8	6,7
113	9,8	6,1	10,0	6,7
115	9,7	6,2	9,5	6,8
117	9,4	6,1	8,8	6,8
118	8,8	6,2	8,4	6,8
119	10,0	6,0	10,0	6,7
121	0,3	6,2	9,3	6,8
122	7,3	6,1	9,7	6,7
124	9,8	6,1	10,0	6,7
126	9,5	6,2	9,0	6,8
127	8,5	6,1	7,9	6,8
128	10,0	6,1	9,6	6,8
129	9,5	6,1	10,0	6,8
131	8,6	6,1	9,1	6,8
132	9,2	6,2	9,5	6,8
133	8,7	6,0	10,0	6,7
134	10,0	6,1	9,9	6,8
135	9,6	6,1	7,9	6,8
136	9,2	6,2	10,0	6,8
138	9,7	6,1	10,0	6,7
139	10,0	6,0	8,9	6,7
142	9,1	6,1	9,7	6,8
143	10,0	6,2	9,6	6,8
144	9,7	6,1	10,0	6,8
145	8,8	6,1	9,5	6,8
148	9,5	6,1	10,0	6,7
149	9,6	6,1	9,4	6,8
150	9,8	6,0	10,0	6,7
151	9,5	6,1	9,5	6,8
152	10,0	6,1	10,0	6,8
153	10,0	6,0	10,0	6,7
155	9,8	6,0	8,9	6,8

Соединение	Sol6 (мг/мл)	Sol6 pH	Sol7 (мг/мл)	Sol7 pH
156	10,0	6,1	9,6	6,7
157	9,1	6,1	9,4	6,8
159	10,0	6,1	9,7	6,7
160	10,0	6,1	10,0	6,7
161	10,0	6,1	8,8	6,7
163	9,2	6,1	10,0	6,8
165	10,0	6,1	9,6	6,8
166	10,0	6,2	10,0	6,8
169	9,8	6,1	10,0	6,7
171	9,7	6,1	9,5	6,8
172	10,0	6,1	10,0	6,7
173	9,9	6,1	10,0	6,7
174	8,9	6,1	8,8	6,8
175	9,0	6,1	10,0	6,8
177	7,7	6,1	7,3	6,8
178	9,8	6,1	9,7	6,7
179	0,0	6,3	0,4	6,8
181	10,0	6,2	10,0	6,8
182	9,7	6,1	9,3	6,7
183	9,3	6,2	8,0	6,9
184	9,7	6,1	10,0	6,7
185	10,0	6,1	9,5	6,8
186	8,8	6,1	9,6	6,8
189	8,3	6,1	9,8	6,8
190	10,0	6,1	10,0	6,7
192	9,1	6,2	8,9	6,8
193	9,8	6,1	9,9	6,8
195	8,8	6,1	9,7	6,7
196	9,7	6,2	9,8	6,9
197	10,0	6,1	10,0	6,8
198	9,8	6,1	9,7	6,8
199	9,2	6,1	9,1	6,8
202	9,7	6,1	9,8	6,7
203	8,8	6,2	9,6	6,9
204	8,5	6,1	9,5	6,8
205	10,0	6,1	9,9	6,7
206	10,0	6,0	10,0	6,7
207	9,1	6,2	9,7	6,9
208	5,1	6,1	9,6	6,8
209	8,9	6,0	9,5	6,7
211	9,0	6,1	6,2	6,8
213	9,5	6,1	10,0	6,8
214	10,0	6,1	10,0	6,8
215	9,7	6,1	10,0	6,8
216	9,9	6,1	9,8	6,7
217	10,0	6,2	10,0	6,7

Соединение	Sol6 (мг/мл)	Sol6 pH	Sol7 (мг/мл)	Sol7 pH
218	9,3	6,1	9,4	6,8
220	9,8	6,2	9,1	6,8
221	9,8	6,1	10,0	6,7
222	9,0	6,1	8,7	6,7
227	9,5	6,1	9,5	6,7
229	8,8	6,0	8,2	6,9
230	8,6	6,1	8,2	6,7
231	8,0	6,1	9,9	6,7
232	10,0	6,1	9,7	6,8
233	10,0	6,1	-	-
234	9,3	6,1	7,8	6,7
236	10,0	6,1	9,7	6,7
237	10,0	6,1	9,8	6,7
239	9,9	6,0	9,6	6,7
240	10,0	6,2	10,0	6,9
241	9,8	6,1	9,5	6,7
242	8,3	6,1	8,5	6,8
244	9,3	6,1	8,8	6,8
Обр. 1	0,5	6,2	8,7	6,9

Таблица 5

Пример 4: Исследования ДРС

Агрегацию в сочетании с ростом частиц в растворах пептидов обнаруживали путем динамического рассеяния света (ДРС). Испытуемые пептиды (5 мг/мл) растворяли в 50 мМ фосфатного буфера с ЭДТК (0,05 мг/мл), который регулировали до конечного уровня pH 7,2. Растворы фильтровали сквозь фильтр 0,2 мкм и встряхивали с применением лабораторного шейкера при приблизительно 150 об/мин при комнатной температуре в течение 5 - 7 дней. Образцы анализировали при помощи анализатора размеров частиц (DLS, Horiba Nano Particle Analyzer SZ-100) в 0-й день и в конце исследования. Образование агрегатов обнаруживали по увеличению размера частиц со временем и давали оценку ОК, указывающую на отсутствие увеличения размера частиц, и НОК, указывающую на увеличение размера частиц.

Результаты исследований ДРС сведены в Таблице 6.

Пример	ДРС
23	ОК
53	ОК
64	ОК
106	ОК
117	ОК

Пример	ДРС
171	ОК
230	ОК

Таблица 6

Пример 5: Фармакокинетика у мышей

Фармакокинетические параметры испытуемых соединений определяли после внутривенного введения мышам NMRI.

Самцов мышей NMRI получали либо от Charles River (Германия), либо от Janvier (Франция), массой приблизительно от 30 до 40 г. Мышей помещали в стандартные клетки со световым циклом 12-часовой темноты и 12-часового света. Стандартизированный корм и воду животным давали без ограничений в течение всего экспериментального периода.

Соответствующий пептид растворяли в 50 мМ фосфатного буфера (рН 7,0), содержащего 5 % маннита. Внутривенные дозы 30 нмоль/кг вводили через хвостовую вену.

Последовательные образцы крови брали из подкожной вены в пробирки, содержавшие ЭДТК в качестве антикоагулянта, в разные моменты времени до 48 ч после введения дозы. После центрифугирования в течение приблизительно 5 минут образцы плазмы переносили в 96-луночные ПЦР-планшеты, сразу же замораживали и держали при приблизительно -20 °С до проведения анализа на концентрацию в плазме путем жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Отдельные профили концентрации в плазме – времени анализировали некомпартментным способом и определяли полученные в результате фармакокинетические параметры.

Соединение	MRT у мышей (ч)	Конечный период полувыведения (ч)
Обр. 1	11	8,2

Измеряемые у мышей показатели MRT аналогов РУУ в соответствии с изобретением были сравнимы с Обр. 1 и демонстрировали очень длительный период полувыведения по сравнению с периодом полувыведения hPYY(3-36).

Пример 6: Влияние на острое потребление пищи у нормальных мышей NMRI

Самцов мышей NMRI получали от Charles River (Charles River, Research Models & Services Germany GmbH) или от Janvier (Janvier Labs, Франция) в

возрасте 5 недель. Животных расселяли по группам по 4 мыши на клетку с циклом 12/12 ч темноты-света, с выключением света в 15.00. Комнатную температуру контролировали на уровне $21\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, с влажностью $60\% \pm 20\%$. Животные имели неограниченный доступ к стандартному рациону для грызунов (KLIVA Nafag 3430 или Altromin 1324, Brogaarden, Дания) и водопроводной воде.

Животных перемещали за 5 - 7 дней до начала исследования в систему наблюдения за потреблением пищи в реальном времени, НМ-2 (МВRose, Дания), что позволяло им акклиматизироваться к экспериментальным условиям. Поскольку животные имели уникальные идентификаторы в форме микрочипов, каждое отдельное животное идентифицировали по его микрочипу при входе и выходе из канала питания. Рандомизацию мышей для каждой исследуемой группы (n=7-8) осуществляли на основе массы тела, измеренной за день до начала исследования. Группу, получавшую инертное вещество (50 мМ фосфатного буфера, рН 7, с 5 % маннита), включали в каждый эксперимент. За шесть часов до начала ночной фазы животных не кормили. За час до фазы темноты животным подкожно вводили одну дозу (10 нмоль/кг) испытуемого пептида. Потребление пищи фиксировали каждый час в течение периода 24 ч. Потребление пищи в экспериментальных группах нормализовали (в %) к среднему потреблению пищи в группе, получавшей инертное вещество (Таблица 7). Статистическую значимость оценивали с применением однофакторного дисперсионного анализа с критерием множественного сравнения Turkey. $P < 0,05$ считали статистически значимым.

Соединение	Острое потребление пищи 24 ч [% инертного вещества]
1	77
3	62
7	47
9	44
11	42
14	46
16	67
18	58
21	89
23	48
29	63
30	45

Соединение	Острое потребление пищи 24 ч [% инертного вещества]
31	53
33	54
41	44
46	39
49	60
53	29
54	42
56	53
58	44
74	41
79	75
90	70

Соединение	Острое потребление пищи 24 ч [% инертного вещества]
97	52
101	63
103	67
104	61
105	72
106	39
108	47
110	67
115	49
117	45
120	74
124	58
132	64
133	57
135	44
139	74
148	60
150	67
151	45
154	73
159	53
163	50
164	64
167	73

Соединение	Острое потребление пищи 24 ч [% инертного вещества]
171	44
173	49
174	41
176	52
180	74
185	39
188	55
193	57
195	50
202	48
205	65
208	61
209	50
211	62
221	61
230	44
231	39
234	42
241	45
244	49
Обр. 1	41

Таблица 7

Пример 7: Активность после инкубации в растворах при разных значениях рН

- 5 Пептиды (в форме солей ТФУК) отвешивали в фильтрующем узле без шприца (Mini-UniPrep 0,45 мкм, Whatman) и добавляли 0,1 М буфера дифосфата натрия при рН 6,4 или 7,4, соответственно, или 0,2 М буфера TRIS при рН 8,3 для достижения конечной концентрации 10 мг/мл. Пептид растворяли (частично) путем горизонтального встряхивания фильтрующего узла при приблизительно 10 400 об/мин в течение 2 часов при комнатной температуре. Образец фильтровали для удаления любых нерастворимых частиц. Фильтрат затем подвергали анализу связывания, как описано в Примере 1. Кажущуюся аффинность связывания (K_i), указываемую в Таблице 8, вычисляют на основе предполагаемой концентрации 10 мг/мл.

Соединения согласно изобретению активны в анализе связывания после инкубации в растворах при разных значениях рН, включая рН 6. Этот факт демонстрирует фундаментальную осуществимость жидкой рецептуры соединений согласно изобретению при ~рН 6 (в диапазоне рН от ~6 до ~8).

5 Однако после инкубации при ~рН 6 растворы Обр. 1 (после фильтрации) демонстрируют слабый ответ в анализе связывания (потеря кажущейся значительной (>35x) аффинности из-за низкой растворимости Обр. 1 в буферной среде при рН 6). Таким образом, низкая собственная растворимость Обр. 1 при ~рН 6 ограничивает пространство для рецептирования в физиологическом
10 диапазоне рН 6-8 жидкой рецептуры Обр. 1.

Соединение	hY2R RLB K _i (нМ) DMCO	RLB 6 (рН 6,1 – 6,2) (нМ)	RLB 7 (рН 7,1 – 7,2) (нМ)	RLB 8 (рН 8,1 – 8,2) (нМ)	RLB соотн. (RLB6 /RLB7)	RLB соотн. (RLB8 /RLB7)
Обр. 1	3,0	> 216	2,9	2,4	> 74	0,8
23	4,9	6,3	6,3	6,3	1,0	1,0
29	4,6	3,8	4,4	2,3	0,9	0,5
53	2,0	3,4	3,1	2,5	1,1	0,8
84	3,5	6,6	2,9	4,1	2,3	1,4
106	6,0	7,7	9,3	7,5	0,8	0,8
117	4,1	6,7	2,1	8,8	3,2	4,2
171	6,7	3,0	6,1	5,6	0,5	0,9
203	3,0	4,6	11,1	8,8	0,4	0,8

Таблица 8

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аналог РУУ, включающий аминокислотную последовательность, соответствующую аминокислотной последовательности hPYU(3-36), причем аналог включает

I) аланин в позиции, соответствующей позиции 4 hPYU(3-36)

II) лизин в позиции, соответствующей позиции 7 hPYU(3-36)

III) последовательность QRY на его С-конце,

и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к эпсилон-аминогруппе лизина в позиции 7 или лизина в позициях 6, 10, 11, 14, 17, 21, 22 или 30, или к карбоновокислотной группе боковой цепи аспартата или глутамата в позициях 14 или 30.

2. Аналог РУУ по п. 1, причем аналог включает

глутамат в позиции, соответствующей позиции 9 hPYU(3-36), и/или

тирозин в позиции, соответствующей позиции 20 hPYU(3-36), и/или

аргинин в позиции, соответствующей позиции 25 hPYU(3-36) и/или

триптофан в позиции, соответствующей позиции 30 hPYU(3-36), и/или

лейцин в позиции, соответствующей позиции 31 hPYU(3-36), и/или

треонин в позиции, соответствующей позиции 32 hPYU(3-36), и/или

аргинин или лизин в позиции, соответствующей позиции 33 hPYU(3-36).

3. Аналог РУУ по п. 1, причем аналог РУУ является соединением, имеющим формулу:



где R^1 является водородом, $-C(O)C_{1-6}$ алкилом, $-C(O)C_6H_6$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкилом, $-C(O)C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкилом или C_{1-6} алкилом, или C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкилом:

R^2 является OH или NHR^3 , причем R^3 является водородом или C_{1-3} алкилом;

и

Z является пептидом, включающим аминокислотную последовательность формулы I:

Ala-X5-X6-Lys-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-Tyr-X21-X22-X23-X24-Arg-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-Arg-Gln-Arg-Tyr (I)

причем

X5 выбирают из группы, состоящей из Pro и Hyp;

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X8 выбирают из группы, состоящей из Ala, Ile, Pro, Thr, Val и Hyp;

5 X9 выбирают из группы, состоящей из Glu, Gly, Gln и Pro;

X10 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X11 выбирают из группы, состоящей из Ala, Asp, Glu и Pro;

X12 выбирают из группы, состоящей из Ala, Gly, Ser, Thr и Val;

X13 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser, Gln, Thr и Pro;

10 X14 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Gly, Pro и Hyp;

X15 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu и Ser;

X16 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu и Ser;

X17 выбирают из группы, состоящей из Ala, Ile, Leu, Thr и Val;

X18 выбирают из группы, состоящей из Glu и Gln;

15 X19 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Arg, Lys и Gln;

X21 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Gln и Tyr;

X22 выбирают из группы, состоящей из Ile, Ser, Thr и Val;

X23 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser и Thr;

X24 выбирают из группы, состоящей из Ala, Ile, Leu, Thr и Val;

20 X26 выбирают из группы, состоящей из Ala, His и Lys;

X27 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

X28 выбирают из группы, состоящей из His, Trp и Tyr;

X29 выбирают из группы, состоящей из Asn, Trp и Tyr;

X30 выбирают из группы, состоящей из Ala, His, Trp, и Tyr;

25 X31 выбирают из группы, состоящей из Ala, Ile, Leu и Thr;

X32 выбирают из группы, состоящей из Gln, Leu и Thr;

причем от одной до трех аминокислот X5, X6, X8 - X19, X21 - X24 и X26 - X32 могут отсутствовать,

и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к
30 эписилон-аминогруппе лизина в позиции 7.

4. Аналог PYY по п. 1, причем аналог PYY является соединением, имеющим формулу:



где R^1 является водородом, $-C(O)C_{1-6}$ алкилом, $-C(O)C_6H_6$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкилом, $-C(O)C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкилом или C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкилом:

R^2 является OH или NHR^3 , причем R^3 является водородом или C_{1-3} алкилом;

5 и

Z является аминокислотной последовательностью формулы III:

Ala-Pro-X6-Lys-Pro-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-Tyr-
X21-Val-X23-Leu-Arg-His-Tyr-Tyr-Asn-Trp-Leu-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr (III)

причем

10

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X9 выбирают из группы, состоящей из Glu и Gly;

X10 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X11 выбирают из группы, состоящей из Ala, Asp, Glu и Pro;

X12 выбирают из группы, состоящей из Ala и Ser;

15

X13 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser, Thr и Pro;

X14 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu и Pro;

X15 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu,

X16 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X17 выбирают из группы, состоящей из Ile, Leu, Thr и Val;

20

X18 выбирают из группы, состоящей из Glu и Gln;

X19 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Arg, Lys и Gln;

X21 выбирают из группы, состоящей из Glu и Tyr;

X23 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser и Thr;

25

и где продлевающая период полувыведения группа присоединена к
эпсилон-аминогруппе лизина в позиции 7.

5. Аналог РУУ по п. 1, причем аналог РУУ является соединением, имеющим формулу:

R^1-Z-R^2 ,

30

причем R^1 является водородом, $-C(O)C_{1-6}$ алкилом, $-C(O)C_6H_6$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкилом или C_{1-6} алкилом:

R^2 является OH или NHR^3 , причем R^3 является водородом или C_{1-3} алкилом;

и

Z является аминокислотной последовательностью, выбранной из Таблицы 1.

6. Аналог РУУ по одному из пунктов 3 - 5, причем по меньшей мере две аминокислоты из X6, X10, X11, X13 и X23 выбирают из группы, состоящей из Asp и Glu.

7. Аналог РУУ по одному из пунктов 3 - 6, причем лишь один из X6, X10 и X15 является Ala.

8. Аналог РУУ по одному из предыдущих пунктов, причем продлевающая период полувыведения группа состоит из липофильного заместителя X и линкера U, причем линкер U присоединен к боковой цепи аминокислоты, и X присоединен к U.

9. Аналог РУУ по п. 8, причем X выбирают из группы, состоящей из 15-карбокси-пентадеканоила, 17-карбокси-гептадеканоила (C18DA) и 19-карбокси-нонадеканоила, и U состоит из одной, двух или трех подчастей, независимо выбранных из группы, состоящей из Gly, Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, Ser и OEG.

10. Аналог РУУ по одному из предыдущих пунктов, причем аналог РУУ является соединением, которое выбирают из группы, состоящей из соединений с 1 по 244.

11. Аналог РУУ по одному из предыдущих пунктов, причем аналог РУУ существует в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли.

12. Аналог РУУ по одному из предыдущих пунктов, причем аффинность связывания (K_i) в отношении рецептора hNPY2 является меньшей, чем 100 нМ.

13. Аналог РУУ по одному из предыдущих пунктов, причем растворимость аналога РУУ является большей, чем 1,0 мг/мл при рН 6.

14. Фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере один аналог РУУ по одному из предыдущих пунктов и один или несколько фармацевтически приемлемых формообразующих веществ.

15. Аналог РУУ по одному из пунктов 1 - 13 для применения согласно способу медицинского лечения, например, для применения при лечении состояния или заболевания, вызванного или связанного с избыточной массой тела или набором избыточной массы тела.

16. Аналог РУУ по одному из пунктов 1 - 13 для применения по п. 15, причем применение осуществляется при лечении ожирения или связанных с ожирением состояний, таких как диабет 2 типа, гипертония, дислипидемия, апноэ во сне и сердечно-сосудистое заболевание.

17. Аналог РУУ по одному из пунктов 1 - 13 для применения по п. 15, причем применение осуществляется при лечении атерогенной дислипидемии, стеатоза печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), почечной недостаточности или атеросклероза.

18. Аналог РУУ по одному из пунктов 1 - 13 для лечения по одному из пунктов 15 - 17, причем аналог РУУ вводят в рамках комбинированной терапии вместе со средством для лечения диабета, ожирения, дислипидемии или гипертонии.

19. Аналог РУУ по одному из пунктов 1 - 13 для лечения по одному из пунктов 15 - 17, причем аналог РУУ вводят в рамках комбинированной терапии вместе со средством для лечения ожирения, причем средством против ожирения является агонист рецептора GIP или GLP-1, например, GLP-1 или аналог GLP-1, эксендин-4 или аналог эксендина-4, любой другой агонист рецептора GLP-1, включая Лираглутид, Семаглутид, Дулаглутид или Альбиглутид, или двойной

агонист глюкагона-GLP-1, двойной агонист GLP-1/GIP, или тройной агонист GLP-1/GIP/глюкагона, или агонист рецептора амилина.