

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390523** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.04.06

(51) Int. Cl. *C07K 14/575* (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.05

(54) **РАСТВОРИМЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ PRY2**

(31) **20189966.3**

(32) **2020.08.07**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2021/071873**

(87) **WO 2022/029231 2022.02.10**

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Хебель Петер, Бреннауэр Альберт,
Петерс Штефан (DE), Мадсен
Шарлотта Шталь, Педерсен Сёрен
Льюдберг (DK)**

(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 относится к аналогам PYY, имеющим аланин в положении 4, лизин в положении 7, QRY как C-конец и группу, продлевающую период полувыведения. Аналоги согласно изобретению растворимы при pH 6 и 7. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие аналоги PYY, и к медицинскому применению этих аналогов.

A1

202390523

202390523

A1

РАСТВОРИМЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ NPY2

5 ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к аналогам PYY, которые являются агонистами рецептора нейропептида Y2 (NPY2), и к их медицинскому применению для лечения и/или профилактики различных заболеваний, состояний или расстройств, например, для лечения и/или профилактики избыточного потребления пищи, избыточной массы тела, ожирения, метаболических заболеваний и других состояний или расстройств, связанных с избыточной массой тела или ожирением, например, таких как сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.

15 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Избыточный вес и ожирение определяются как ненормальное или чрезмерное накопление жира, представляющее риск для здоровья. В связи с этим избыточный вес и ожирение являются основными факторами риска развития ряда хронических заболеваний, в том числе сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По данным ВОЗ, избыточный вес и ожирение больше не считаются проблемой, ограниченной странами с высоким уровнем дохода, но в настоящее время резко возрастают в странах с низким и средним уровнем дохода. По данным Глобальной обсерватории здравоохранения ВОЗ, в 2016 году 39% женщин и мужчин в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, а 11% мужчин и 15% женщин страдали ожирением.

Несмотря на многолетние усилия, число пациентов с избыточным весом и ожирением продолжает расти. Терапия первой линии для пациентов с избыточной массой тела и ожирением включает диету и физические упражнения, но часто они недостаточно эффективны. Вариантами лечения второй линии являются бариатрическая хирургия и фармакотерапия. Доступные фармакологические методы лечения, по-видимому, недостаточно эффективны и/или безопасны, и лишь ограниченное число одобренных методов лечения доступно в США и Европе.

Таким образом, все еще существует острая медицинская 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 (полипептид поджелудочной железы; SEQ ID No:3 - человеческая последовательность) представляют собой гомологичные, секретируемые естественным образом, состоящие из 36 аминокислот, амидированные на C-конец пептиды и принадлежат к семейству PP-складчатых пептидов.

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 расщепляется до PYY(3-36) дипептидилпептидазой IV (DPP IV). PYY(3-36) проявляет повышенную селективность в отношении рецептора нейропептида Y2 по сравнению с рецепторами нейропептида Y1, Y4 и Y5 по сравнению с PYY(1-36), хотя некоторая аффинность к Y1 и Y5 сохраняется. Считается, что PYY или PYY(3-36) оказывают ингибирующее действие на питание, посредством активации рецептора нейропептида Y2 (*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 проявляют нежелательные химические или физические свойства, т.е. низкую стабильность. Кроме того, фармакологический эффект, т.е. его эффективность в качестве средства для снижения массы тела кажется ограниченной.

WO 2014/178018 описывает аналоги PYY и их способность снижать потребление пищи у мышей. WO 2011/033068 и WO 2011/058165 раскрывают агонисты рецептора Y2 длительного действия. WO 2015/071355, WO 2016/198682 и WO 2020/092191 относятся к соединениям PYY, которые являются селективными агонистами рецептора Y2. Описаны соединения PYY, включающие ковалентно присоединенный заместитель или модифицирующую группу, также упоминаемую здесь как пролонгирующий фрагмент.

В данной области техники существует потребность в дополнительных (длительно действующих) аналогах PYY, селективно действующих на рецептор NPY2. Например, было бы желательно еще больше увеличить растворимость аналогов PYY, предпочтительно увеличить растворимость около pH 7 и/или

около рН 6. Это увеличило бы варианты составов для применения в готовом виде и потенциально позволило бы получить комбинации с другими (пептидными) терапевтическими средствами для повышения их эффективности.

Было обнаружено, что аналоги РУУ по настоящему изобретению обычно растворимы при рН около 6 и при рН около 7.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте изобретение относится к аналогу РУУ, где аналог содержит

i) аланин в положении, соответствующем положению 4 hPYU(3-36)

ii) лизин в положении, соответствующем положению 7 hPYU(3-36)

iii) последовательность QRY на его С-конце,

и при этом группа, продлевающая период полувыведения, присоединена к эпсилон-аминогруппе лизина в положении 7 или лизина в положениях 6, 10, 11, 14, 17, 21, 22 или 30, или к группе карбоновой кислоты боковой цепи аспартата или глутамата в положениях 14 или 30.

В некоторых вариантах осуществления РУУ аналог включает

i) аланин в положении, соответствующем положению 4 hPYU(3-36)

ii) лизин в положении, соответствующем положению 7 hPYU(3-36)

iii) пролин в положении, соответствующем положению 5 hPYU(3-36)

iv) глутамин в положении, соответствующем положению 18 hPYU(3-36)

v) лейцин в положении, соответствующем положению 24 hPYU(3-36)

vi) аргинин в положении, соответствующем положению 25 hPYU(3-36)

vii) гистидин в положении, соответствующем положению 26 hPYU(3-36)

viii) лейцин в положении, соответствующем положению 31 hPYU(3-36)

ix) последовательность QRY на его С-конце,

и где группа, продлевающая период полувыведения, присоединена к эпсилон-аминогруппе лизина в положении 7 или лизина в положениях 6, 10, 11, 14, 17, 21 или 22, или к группе карбоновой кислоты боковой цепи аспартата или глутамата в положении 14.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, аналог РУУ представляет собой соединение, имеющее формулу:



в которой R^1 представляет собой водород, $-C(O)C_{1-6}$ алкил, $-C(O)C_6H_6$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкил, $-C(O)C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкил;

R^2 представляет собой OH или NHR^3 , в которой R^3 представляет собой водород или C_{1-3} алкил; и

Z представляет собой пептид, содержащий аминокислотную последовательность формулы Ib:

Ala-Pro-X6-Lys-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-Gln-X19-X20-X21-X22-X23-Leu-Arg-His-X27-X28-X29-X30-Leu-X32-X33-Gln-Arg-Tyr (Ib)

в которой

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X8 выбирают из группы, состоящей из Ala и Pro;

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

X10 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X11 выбирают из группы, состоящей из Ala, Asp, Glu, Ile, Leu, Pro, Gln и Ser;

X12 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Leu, Pro, Gln и Ser;

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

X14 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Leu, Pro, Gln и Ser;

X15 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

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

X17 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ile, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr и Val;

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

X20 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

X21 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

X22 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ile, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr и Val;

X23 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Gly, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr и Val;

X27 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

X28 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

X29 выбирают из группы, состоящей из His, Asn и Gln;

X30 выбирают из группы, состоящей из Trp и Lys;

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

X33 выбирают из группы, состоящей из Lys и Arg;

при этом от одной до трёх аминокислот X6, X8-17, X19-X23 и X27-X32

5 могут отсутствовать,

и при этом группа, продлевающая период полувыведения, присоединена к
эпсилон-аминогруппе лизина в положении 7.

В некоторых вариантах осуществления группа, продлевающая период
полувыведения, состоит из липофильного заместителя X и линкера U, где линкер
10 U присоединен к аминокислотной боковой цепи и X присоединен к U, а линкер
U состоит из одного, двух или трех субфрагментов (U1, U2, U3), в которых по
крайней мере один субфрагмент представляет собой Ahx.

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

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY выбирают из
20 соединений 245-443, описанных в настоящем документе.

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

Данное изобретение дополнительно обеспечивает композицию,
содержащую аналог PYY, как раскрыто в данном описании.

25 В настоящем изобретении дополнительно предложен аналог PYY для
применения в способе лечения, например, для применения при лечении
ожирения и различных состояний, заболеваний или расстройств, связанных с
ожирением, таких как диабет 2 типа, НАЖБП или НАСГ.

Изобретение относится к аналогу PYY согласно изобретению для
30 применения в способе лечения, ингибирования или снижения увеличения массы
тела, стимулирования потери массы тела и/или снижения избыточной массы
тела.

**ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ
ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И УСЛОВИЯ**

Терминам, не определенным в данном описании конкретно, следует давать значения, которые им давал бы специалист в данной области в свете раскрытия и контекста. Однако при использовании в описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение, и соблюдаются следующие условия.

Во всем этом описании положения аминокислот аналогов РУУ пронумерованы в соответствии с соответствующими положениями в нативном РУУ человека, имеющем последовательность, показанную выше.

Аналоги РУУ

Аналог РУУ представляет собой пептид, содержащий аминокислотную последовательность, соответствующую аминокислотной последовательности hPYU(3-36). Другими словами, аналог РУУ представляет собой пептид, структура которого родственна РУУ, в котором один или несколько аминокислотных остатков модифицированы по сравнению с hPYU(3-36).

Возможными модификациями являются замены, вставки или делеции аминокислот в определенных положениях. Аналог РУУ согласно изобретению относится к пептиду, который сохранил определенную аффинность связывания (K_i) по отношению к рецептору hNPY₂.

Термин «аналог РУУ» включает сам пептид, т.е. в неионизированном состоянии, а также пептид в ионизированном состоянии (например, когда одна или несколько боковых цепей его аминокислот ионизированы, т.е. (де)протонированы).

Термин «аналог РУУ» может также относиться к пептидам, в которых группа, продлевающая период полувыведения, присоединена к одной или нескольким аминокислотам этого пептида. В таких случаях боковая цепь аминокислоты несет ковалентно присоединенную группу, продлевающую период полувыведения.

Используемый в данном описании термин «фармацевтически приемлемая соль» предназначен для обозначения соли, которая не является вредной для пациента или субъекта, которому вводят указанную соль. Подходящим образом это может быть соль, выбранная, например, из солей присоединения кислоты и солей присоединения основания. Используемый в данном описании термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным раскрытых аналогов или соединений, в которых исходный аналог или соединение

модифицированы путем получения их кислотных или основных солей. Примеры солей присоединения кислоты включают хлоридные соли, цитратные соли и ацетатные соли. Примеры солей присоединения основания включают 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 замещенных ионов аммония, таких как ионы типа $N(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)^+$, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо обычно обозначают водород или необязательно замещенный C_{1-6} -алкил. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в «Remington's Pharmaceutical Sciences», 17-е издание, Alfonso R. Gennaro (ред.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (и более поздние его издания), в «Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology», 3^e издание, James Swarbrick (ред.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007, том 5, стр. 3177, и в *J. Pharm. Sci.* 66: 2 (1977).

Термин «агонист», используемый в контексте данного изобретения, относится к веществу, которое активизирует рассматриваемый тип рецептора, как правило, путем связывания с ним (т.е. в качестве лиганда).

Каждый описанный здесь вариант осуществления изобретения может быть взят отдельно или в сочетании с одним или несколькими другими вариантами осуществления изобретения.

В настоящем описании, если встречающиеся в природе аминокислоты не упоминаются по их полному названию (например, аланин, аргинин и т. д.), они обозначаются их обычными трехбуквенными или однобуквенными аббревиатурами (например, Ala или A для аланин, Arg или R для аргинина и т. д.).

Если не указано иное, делается ссылка на L-изомерные формы рассматриваемых аминокислот.

Дополнительные аббревиатуры включают следующие:

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

γ -Glu: γ -глутаминовая кислота [также обозначается как gGlu]

Термин « C_{1-n} -алкил», где n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, отдельно или в сочетании с другим радикалом, обозначает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с числом C атомов от 1 до n. Например, термин C_{1-5} -алкил охватывает

радикалы $\text{H}_3\text{C}-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-$
 $\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ и $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-$
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

Термин « C_{3-n} -циклоалкил», где n представляет собой целое число от 4 до n ,
отдельно или в сочетании с другим радикалом, обозначает циклический,
насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с числом C атомов от 3
до n . Например, термин C_{3-6} -циклоалкил включает циклопропил, циклобутил,
циклопентил и циклогексил.

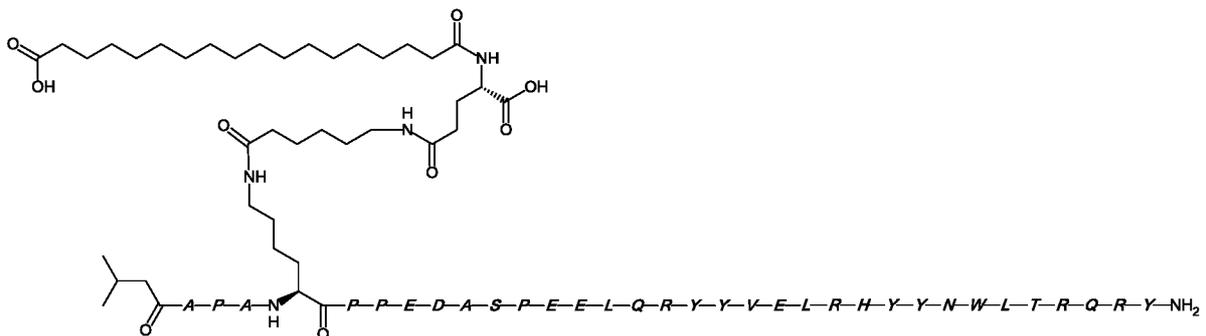
“ $\text{C}(\text{O})$ ” или “ $\text{C}(=\text{O})$ ” относится к карбонильной группе.

Номенклатура соединений:

В качестве примера,

$i\text{Val}-\text{APAK}(\text{C18DA}-g\text{Glu}-\text{Ahx})\text{PPEDASPEELQRY YVELRHYYNWLTRQRY}-$
 NH_2 ,

где $i\text{Val}$ представляет собой 3-метилбутаноил ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
 C18DA представляет собой 17-карбоксихептадеканоил,
 $g\text{Glu}$ представляет собой L - γ -глутамил, связанный через его амино-группу с
 C18DA и через его γ -карбоксо-группу с Ahx , и
 Ahx представляет собой 6-амино-гексаноил, связанный через его амино-группу с
 $g\text{Glu}$ и через его карбоксо-группу с ϵ -амино-группой лизина (K),
полностью определяет аналог PY Y следующей структуры:



Альтернативно, одно и то же соединение может быть определено
следующим образом:

$\text{N}\{\alpha\text{-4}\}-(3\text{-метилбутаноил})-\text{N}\{\epsilon\text{-7}\}-(6\text{-}[(4\text{S})\text{-4-карбоксо-4-(17-}$
 $\text{карбоксихептадеканамидо)бутанамидо]гексаноил})-$
 $[4\text{A},6\text{A},7\text{K},9\text{P},18\text{Q},22\text{V},23\text{E},28\text{Y},30\text{W},31\text{L}]\text{-hPY Y}(4\text{-}36)$.

Термин «лечение» и его грамматические варианты (например, «лечить», «лечащий», «лечили»), используемые в настоящем контексте, относятся к подходу для получения полезных или желаемых клинических результатов. Для целей настоящего изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются этим, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или паллиативное лечение болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), независимо от того, поддается оно обнаружению или нет. «Лечение» также может означать увеличение продолжительности жизни по сравнению с ожидаемой продолжительностью жизни, если лечение не проводится. Таким образом, субъект (например, человек), нуждающийся в лечении, может быть субъектом, уже страдающим рассматриваемым заболеванием или расстройством. Термин «лечение» включает ингибирование или снижение тяжести патологического состояния или симптомов (например, увеличение массы тела или гипергликемия) по сравнению с отсутствием лечения и не обязательно подразумевает полное прекращение соответствующего заболевания, расстройства или состояния.

Термин «профилактика» и его синонимы и грамматические варианты (например, «предотвращение», «предотвращать», «предотвращающий»), используемые в настоящем контексте, относятся к подходу для сдерживания или предотвращения развития или изменения патологии состояния, болезни или расстройства. Соответственно, «профилактика» может относиться к профилактическим или превентивным мерам. Для целей настоящего изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, профилактику или замедление симптомов, прогрессирование или развитие заболевания, независимо от того, поддается оно обнаружению или нет. Таким образом, субъект (например, человек), нуждающийся в «профилактике», может быть субъектом, еще не пораженным рассматриваемым заболеванием или расстройством. Таким образом, термин «профилактика» включает ингибирование или замедление развития заболевания по сравнению с отсутствием лечения и не обязательно означает постоянную профилактику соответствующего заболевания, расстройства или состояния.

Группа, продлевающая период полувыведения

Как описано в настоящем документе, группа, продлевающая период полувыведения, ковалентно присоединена к функциональной группе боковой цепи аминокислоты аналога РУУ. Группа, продлевающая период полувыведения, содержит или состоит из липофильного заместителя (X) и 5 необязательно линкера (U), где один конец линкера U (если он присутствует) присоединен к аминокислоте аналога РУУ, а другой конец связан с липофильным заместителем (-U-X).

Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, считается, что 10 такие липофильные заместители (и другие классы фрагментов, продлевающих период полувыведения) связывают альбумин и другие компоненты плазмы в кровотоке, тем самым защищая соединение согласно изобретению от почечной фильтрации, а также ферментативного расщепления и, таким образом, возможно увеличивая период полувыведения соединения *in vivo*. Липофильный 15 заместитель может также модулировать активность соединения как агониста рецептора NPY2 или других рецепторов семейства рецепторов NPY.

Липофильный заместитель X присоединен к линкеру U через сложный эфир, простой эфир, сульфониловый эфир, тиоэфир, амид, амин, триазол или 20 сульфонамид. Соответственно, будет понятно, что предпочтительно липофильный заместитель X включает ацильную группу, сульфонильную группу, алкин, азид, атом N, атом O или атом S, которые образуют часть сложного эфира, сульфонилового эфира, тиоэфира, триазола, амида, амина или сульфонамида. Предпочтительно ацильная группа или атом O или N в 25 липофильном заместителе X образует часть амида или сложного эфира с линкером U.

Группа, продлевающая период полувыведения, (её линкер U, если 30 присутствует) присоединена к аминокислотному остатку аналога РУУ через сложный эфир, сульфониловый эфир, тиоэфир, амид, амин или сульфонамид. Соответственно, будет понятно, что предпочтительно группа, продлевающая период полувыведения (её линкер U, если присутствует), включает ацильную группу, сульфонильную группу, атом N, атом O или атом S, которые образуют часть сложного эфира, сульфонилового эфира, тиоэфира, амида, амина или сульфонамида. Предпочтительно ацильная группа или атом O или N в линкере U образует часть амида или сложного эфира с аминокислотным остатком.

Липофильный заместитель X может содержать углеводородную цепь, содержащую от 10 до 24 атомов углерода, например, от 14 до 22 атомов углерода, например, от 16 до 20 атомов C. Предпочтительно он содержит по меньшей мере 14 атомов углерода, а предпочтительно 20 атомов углерода 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, он может включать функциональную группу на конце углеводородной цепи, например, группу карбоновой кислоты, группу сульфоновой кислоты или группу тетразола. Из приведенного выше обсуждения также следует, что углеводородная цепь предпочтительно замещена фрагментом, который образует часть присоединения к аминокислотному остатку аналога RYY или к линкеру U, например, таким как ацильная группа, сульфонильная группа, атом N, атом O или атом S.

Наиболее предпочтительно углеводородная цепь замещена ацильной группой (для присоединения к линкеру U), и соответственно углеводородная цепь может быть частью алканоильной группы, например, такой как додеканоильная, 2-бутилоктаноильная, тетрадеканоильная, гексадеканоильная, гептадеканоильная, октадеканоильная, нонадеканоильная или эйкозаноильная группа. Эти углеводородные цепи, замещенные ацильной группой на одном конце, могут быть дополнительно функционализированы группой карбоновой кислоты на другом конце цепи. Примерами функционализированных углеводородных цепей (например, липофильных заместителей X) являются 15-карбокси-пентадеканоил, 17-карбокси-гептадеканоил и 19-карбокси-нонадеканоил.

В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент U может сам включать один, два, три или более связанных субфрагментов (U^1 , U^2 , U^3 и т. д.). В некоторых из этих вариантов осуществления линкер может содержать один или несколько (например, один, два или три) связанных аминокислотных остатков, каждый из которых независимо может быть остатком любой природной или неприродной аминокислоты. Например, линкер может содержать один, два или три связанных аминокислотных остатка, каждый из которых может независимо представлять собой остаток 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,

АЕА (2-(2-аминоэтокси)уксусная кислота), Ahx (6-аминокапроновая кислота), АЕЕЕА (2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}уксусная кислота), H₂N-dPEG(4)-COOH (15-амино-4,7,10,13-тетраокса-пентадекановая кислота), H₂N-dPEG(6)-COOH (1-амино-3,6,9,12,15,18-гексаоксагеникозан-21-овая кислота), H₂N-dPEG(12)-COOH (1-амино-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-додекаоксанонатриаконтан-39-овая кислота), OEG-OEG (2-[2-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]ацетиамидо}этокси)этокси]уксусная кислота), H-Ebes (3-({2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил}карбамоил)пропановая кислота), H-DOOA-DIG-OH (2-[({2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил}карбамоил)метокси]уксусная кислота), H-TTD-DIG-OH (2-[(3-{2-[2-(3-аминопропокси)этокси]этокси}пропил)-карбамоил]метокси}-уксусная кислота), H-TTDS-OH (3-[(3-{2-[2-(3-аминопропокси)этокси]этокси}пропил)-карбамоил]пропановая кислота) или 8Ado (т.е. 8-амино-3,6-диоксооктаноил также обозначают OEG в данном описании).

Ссылки на γ -Glu, ϵ -Lys и β -Asp указывают на остатки аминокислот, которые участвуют в связях через их карбоксильную или аминокислотные функциональные группы боковой цепи. Таким образом, γ -Glu и β -Asp участвуют в связях через свои альфа-амино и карбоксильные группы боковой цепи, в то время как ϵ -Lys участвует через свой карбоксил и аминокислотные группы боковой цепи. В контексте настоящего изобретения γ -Glu, gGlu и isoGlu используют взаимозаменяемо.

В некоторых вариантах осуществления линкер U состоит из одного, двух или трёх независимо выбранных суб-фрагментов (U¹, U², U³), выбранных из группы, включающей Ala, Glu, γ -Glu, Gly, ϵ -Lys, Ser, Ahx, Ahx-Ahx, OEG и OEG-OEG.

Линкеры, содержащие Ahx в качестве суб-фрагмента (например, γ -Glu-Ahx, Ahx- γ -Glu, Ahx-Ahx, γ -Glu- γ -Glu-Ahx, Ahx- γ -Glu- γ -Glu), могут быть предпочтительными.

Синтез аналогов РУУ

Изобретение обеспечивает способ синтеза аналога РУУ согласно изобретению. Аналоги РУУ могут быть получены стандартными методами синтеза, включая стандартные твердофазные или жидкофазные методологии. Пептиды собирают либо поэтапно, либо путем слияния фрагментов и, необязательно, выделяют и очищают, получая конечный пептидный продукт.

Примеры синтеза описаны в многочисленных публикациях, включая Fields, G.B. и соавт., «Principles and Practice of Solid-Phase Peptide Synthesis» (Принципы и практика твердофазного синтеза пептидов) в журнале «Synthetic Peptides» (Синтетические пептиды), Grant G.A. (ред.), Oxford University Press (2-е издание, 2002 г.).

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает аналог РУУ, где указанный аналог включает

i) аланин в положении, соответствующем положению 4 в hPYU(3-36)

ii) лизин в положении, соответствующем положению 7 в hPYU(3-36)

iii) последовательность QRY на его С-конце,

и при этом группа, продлевающая период полувыведения, присоединена к эписилон-аминогруппе лизина в положении 7 или лизина в положениях 6, 10, 11, 14, 17, 21, 22 или 30, или к группе карбоновой кислоты боковой цепи аспартата или глутамата в положениях 14 или 30.

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает пролин в положении, соответствующем положению 5 в hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает глутамин в положении, соответствующем положению 18 в hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает лейцин в положении, соответствующем положению 24 в hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает аргинин в положении, соответствующем положению 25 в hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает гистидин в положении, соответствующем положению 26 в hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает лейцин в положении, соответствующем положению 31 в hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает аргинин или лизин в положении, соответствующем положению 33 в hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ несет продлевающую период полувыведения группу, которая прикреплена к эписилон-аминогруппе лизина в положении 7.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, продлевающая период полувыведения группа состоит из липофильного

заместителя X и линкера U, где указанный линкер U прикреплен к аминокислотной боковой цепи, а X прикреплен к линкеру U.

В некоторых вариантах осуществления линкер U состоит из одного, двух или трех суб-фрагментов (U1, U2, U3), где по крайней мере один суб-фрагмент представляет собой Ahx.

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY включает

i) аланин в положении, соответствующем положению 4 в hPYY(3-36)

ii) лизин в положении, соответствующем положению 7 в hPYY(3-36)

iii) пролин в положении, соответствующем положению 5 в hPYY(3-36)

iv) глутамин в положении, соответствующем положению 18 в hPYY(3-36)

v) лейцин в положении, соответствующем положению 24 в hPYY(3-36)

vi) аргинин в положении, соответствующем положению 25 в hPYY(3-36)

vii) гистидин в положении, соответствующем положению 26 в hPYY(3-36)

viii) лейцин в положении, соответствующем положению 31 в hPYY(3-36)

ix) последовательность QRY на его C-конце,

и при этом группа, продлевающая период полувыведения, присоединена к эписилон-аминогруппе лизина в положении 7 или лизина в положениях 6, 10, 11, 14, 17, 21 или 22, или к группе карбоновой кислоты боковой цепи аспартата или глутамата в положении 14.

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY включает аргинин в положении, соответствующем положению 33 в hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY включает триптофан или лизин в положении, соответствующем положению 30 в hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY включает глутамин или тирозин в положении, соответствующем положению 28 в hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY включает глутамин или тирозин в положении, соответствующем положению 27 в hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY включает глутамин или тирозин в положении, соответствующем положению 21 в hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY включает глутамин или тирозин в положении, соответствующем положению 20 в hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог PYY включает аланин или глутаминовую кислоту в положении, соответствующем положению 15 в hPYY(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает аланин или глутаминовую кислоту в положении, соответствующем положению 10 в hPYU(3-36).

5 В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает аланин или пролин в положении, соответствующем положению 8 в hPYU(3-36).

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает аланин или глутаминовую кислоту в положении, соответствующем положению 6 в hPYU(3-36).

10 В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ несёт группу, продлевающую период полувыведения, которая прикреплена к эписилон-аминогруппе лизина в положении 7.

В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ включает

- i) аланин в положении, соответствующем положению 4 в hPYU(3-36)
- iii) пролин в положении, соответствующем положению 5 в hPYU(3-36)
- 15 iv) аланин или глутаминовую кислоту в положении, соответствующем положению 6 в hPYU(3-36)
- v) лизин в положении, соответствующем положению 7 в hPYU(3-36)
- vi) аланин или пролин в положении, соответствующем положению 8 в hPYU(3-36)
- 20 vii) аланин или глутаминовую кислоту в положении, соответствующем положению 10 в hPYU(3-36)
- viii) аланин или глутаминовую кислоту в положении, соответствующем положению 15 в hPYU(3-36)
- ix) глутамин в положении, соответствующем положению 18 в hPYU(3-36)
- 25 x) глутамин или тирозин в положении, соответствующем положению 20 в hPYU(3-36)
- xi) глутамин или тирозин в положении, соответствующем положению 21 в hPYU(3-36)
- xii) лейцин в положении, соответствующем положению 24 в hPYU(3-36)
- 30 xiii) аргинин в положении, соответствующем положению 25 в hPYU(3-36)
- xiv) гистидин в положении, соответствующем положению 26 в hPYU(3-36)
- xv) глутамин или тирозин в положении, соответствующем положению 27 в hPYU(3-36)
- xvi) глутамин или тирозин в положении, соответствующем положению 28 в

hPYU(3-36)

xvii) триптофан или лизин в положении, соответствующем положению 30 в hPYU(3-36)

xviii) лейцин в положении, соответствующем положению 31 в hPYU(3-36)

5 xix) последовательность RQRU на его C-конце,
и при этом группа, продлевающая период полувыведения, присоединена к
эпсилон-аминогруппе лизина в положении 7 или лизина в положениях 11, 14, 17
или 22, или к группе карбоновой кислоты боковой цепи аспартата или глутамата
в положении 14.

10 В некоторых вариантах осуществления к аналогу PYU присоединена ровно
одна группа, продлевающая период полувыведения, при этом указанная группа,
продлевающая период полувыведения, присоединена к эпсилон-аминогруппе
лизина в положении 7.

15 В некоторых вариантах осуществления в соответствии с предыдущим
абзацем линкер U группы, продлевающей период полувыведения, состоит из
одного, двух или трех субфрагментов (U1, U2, U3), где по крайней мере один
суб-фрагмент представляет собой Ahx.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, аналог
PYU представляет собой соединение, имеющее формулу:

20 R^1-Z-R^2 ,

в которой R^1 представляет собой водород, $-C(O)C_{1-6}$ алкил, $-C(O)C_6H_6$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкил, $-C(O)C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкил;

25 R^2 представляет собой OH или NHR^3 , в котором R^3 представляет собой
водород или C_{1-3} алкил; и

Z представляет собой пептид, содержащий аминокислотную
последовательность формулы Ib:

Ala-Pro-X6-Lys-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-Gln-X19-X20-
X21-X22-X23-Leu-Arg-His-X27-X28-X29-X30-Leu-X32-X33-Gln-Arg-Tyr (Ib)

30 в которой

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X8 выбирают из группы, состоящей из Ala и Pro;

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

X10 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X11 выбирают из группы, состоящей из Ala, Asp, Glu, Ile, Leu, Pro, Gln и Ser;

X12 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Leu, Pro, Gln и Ser;

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

5 X14 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Leu, Pro, Gln и Ser;

X15 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

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

X17 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ile, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr и Val;

10 X19 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Leu, Arg, Lys, Pro, Ser и Gln;

X20 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

X21 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

15 X22 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ile, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr и Val;

X23 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Gly, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr и Val;

X27 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

X28 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

20 X29 выбирают из группы, состоящей из His, Asn и Gln;

X30 выбирают из группы, состоящей из Trp и Lys;

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

X33 выбирают из группы, состоящей из Lys и Arg;

25 где от одной до трёх аминокислот X6, X8-17, X19-X23 и X27-X32 могут отсутствовать,

и при этом группа, охватывающая период полувыведения, присоединена к эпсилон-аминогруппе лизина в положении 7.

В дополнительном варианте осуществления аналог PYY соответствует предыдущему варианту осуществления, в котором один из X6, X8-17, X19-X23 и X27-X32 отсутствует.

В дополнительном варианте осуществления аналог PYY соответствует предыдущему варианту осуществления, в котором ни один из X6, X8-17, X19-X23 и X27-X32 не отсутствует.

В дополнительном варианте осуществления R^1 представляет собой $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-C(O)C_{3-5}$ циклоалкил, $-C(O)C_{1-3}$ алкил- C_{3-4} циклоалкил, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкил- C_{3-4} циклоалкил.

В дополнительном варианте осуществления R^1 представляет собой $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2$ -циклобутил, $-C(O)CH_2$ -циклопропил.

Было обнаружено, что аналоги РУУ настоящего изобретения, содержащие аланин в положении 4 и лизин в положении 7, обычно растворимы при примерно рН 6 и рН 7.

Пептидные терапевтические средства обычно поставляют в виде жидкой фармацевтической композиции в предварительно заполненном, готовом к использованию инъекционном устройстве. Эти пептидные композиции для подкожного введения имеют ограниченные объемы применения. Таким образом, хорошая растворимость пептидов является обязательным требованием для применения в готовых к использованию инъекционных устройствах.

Еще одним важным аспектом является долговременная стабильность и растворимость пептидов в жидкой композиции. Принципиально важным для физической стабильности свойством является собственная растворимость (при заданном значении рН).

Также желателен широкий диапазон рН, в пределах которого пептидный терапевтический препарат достаточно растворим (окно растворимости), поскольку он обеспечивает большую гибкость при разработке фармацевтических композиций. Такая гибкость может быть желательной, поскольку другие факторы, такие как химическая стабильность, также зависят от рН. В целом считается, что пептидная композиция с рН около 6,0 демонстрирует пониженные скорости окисления (например, окисление Cys, сшивание дисульфидов и окисление остатков Trp), дезаминирование и изомеризацию аспартата по сравнению с композицией с рН 7. Например, Bak и соавт. (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, том 17, No. 1, 2015, стр. 144 - 155) утверждают, что склонность к окислению обычно снижается при более низком рН, и предлагают поддерживать рН <7 в качестве стратегии снижения рисков, связанных с окислением. Таким образом, может быть желательным иметь вариант состава с рН около 6 на случай, если химическая стабильность

пептидов, содержащих аспарагин, аспартат или глутамин, триптофан, цистеин или метионин, является проблемой.

Эффективность терапии ожирения ограничена. Однако эффективность может быть повышена за счет комбинирования различных терапевтических принципов. Агонисты рецептора NPY2 кажутся привлекательными для комбинации с другими терапевтическими средствами для снижения веса. Например, агонисты рецептора NPY2 демонстрируют повышенную эффективность снижения веса с агонистами рецептора GLP-1 (например, WO2005/077072, WO2014/178018, WO2018/081370) или амилином (например, WO2006/066024, WO2009/064298). Природный амилин и многие аналоги амилина (или кальцитонина) содержат дисульфидный мостик. Следовательно, комбинация фиксированной дозы аналога PYY с аналогом амилина может выиграть от возможности составления рецептуры при более низком pH, когда дисульфидный мостик аналога амилина потенциально демонстрирует повышенную стабильность (например, из-за уменьшенных реакций сшивания внутримолекулярной дисульфидной связи). Это показывает, что преимущество возможности составлять рецептуру при pH ниже 7 может быть связано не только (только) с более высокой стабильностью аналога NPY, но может заключаться в том, что партнер по комбинации проявляет улучшенную стабильность (или растворимость) при более низком pH.

Таким образом, чтобы обеспечить совместную разработку композиций с широким рядом партнеров, крайне желательно идентифицировать агонисты рецептора NPY2 с широким окном растворимости.

Однако повышенная растворимость не должна достигаться за счет снижения активности или эффективности. Неожиданно было обнаружено, что аланин в положении 4 увеличивает растворимость около pH 6 в аналогах PYY согласно изобретению без каких-либо отрицательных эффектов или только с небольшим негативным воздействием на активность или эффективность или другие важные свойства (например, химическую или физическую стабильность).

Длительный *in vivo* период полувыведения также является полезным свойством агентов для снижения потребления пищи у пациентов с избыточным весом или ожирением. Желательны соединения с профилем длительного действия (по сравнению с очень коротким *in vivo* периодом полувыведения нативного (человеческого) PYY), снижающим частоту введения.

В одном аспекте изобретение относится к аналогам РУУ, являющимся агонистами рецептора NPY2.

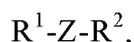
В одном аспекте изобретение относится к аналогам РУУ, показывающим селективность по отношению к рецептору NPY подтипа Y2 по сравнению с подтипами Y рецептора Y1, Y4 и Y5.

В одном аспекте изобретение относится к аналогам РУУ с продленным периодом полувыведения, т.е. с более длительным периодом полувыведения, чем период полувыведения hPYU(3-36). Например, аналоги РУУ согласно изобретению подходят для введения один раз в неделю.

Дополнительно или альтернативно изобретение относится к аналогам РУУ, имеющим высокую химическую и/или физическую стабильность, например, около рН 6 или рН 7.

Кроме того, более конкретные варианты осуществления определены ниже:

В варианте осуществления настоящего изобретения аналог РУУ представляет собой соединение, имеющее формулу:



в которой R^1 and R^2 принимают значения, представленные выше;

Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы Ib; и

в котором группа, продлевающая период полувыведения, прикреплена к эпсилон аминокислотной группе лизина в положении 7 и состоит из липофильного заместителя X и линкера U, при этом линкер U прикреплен к аминокислотной боковой цепи и X прикреплен к U, а линкер U состоит из одного, двух или трех суб-фрагментов (U1, U2, U3), где по крайней мере один суб-фрагмент представляет собой Ahx.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения, аналог РУУ представляет собой соединение, имеющее формулу:



в которой R^1 представляет собой водород, $-C(O)C_{1-6}$ алкил, $-C(O)C_6H_6$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкил, $-C(O)C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил или C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкил;

R^2 представляет собой OH или NHR^3 , в котором R^3 представляет собой водород или C_{1-3} алкил; и

Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы IIb:

Ala-Pro-X6-Lys-X8-X9-X10-X11-Ala-X13-X14-Glu-Glu-X17-Gln-X19-Tyr-
Tyr-X22-X23-Leu-Arg-His-Tyr-Tyr-X29-Trp-Leu-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr (IIb)

в которой

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

5 X8 выбирают из группы, состоящей из Ala и Pro;

X9 выбирают из группы, состоящей из Glu и Pro;

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 Glu, Ser и Thr;

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

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

X19 выбирают из группы, состоящей из Arg и Gln;

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

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

15 X29 выбирают из группы, состоящей из Asn и Gln;

и в которой группа, продлевающая период полувыведения, прикреплена к
эпсилон аминокислоте лизина в положении 7.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления, до трех
остатков из X6 - X23 представляют собой Ala.

20 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления, по крайней
мере четыре остатка из X6 - X23 представляют собой Glu. В дополнительном
варианте осуществления, по крайней мере четыре остатка из X6, X9, X10, X13,
X15, X16 и X23 представляют собой Glu.

25 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления, до трех
остатков из X6 - X23 представляют собой Ala, и по крайней мере четыре остатка
из X6, X9, X10, X13, X15, X16 и X23 представляют собой Glu.

В варианте осуществления настоящего изобретения аналог РУУ
представляет собой соединение, имеющее формулу:



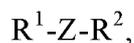
30 в которой R^1 и R^2 принимают значения, представленные выше;

Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы IIb; и

в которой группа, продлевающая период полувыведения, прикреплена к
эпсилон аминокислоте лизина в положении 7 и состоит из липофильного
заместителя X и линкера U,

при этом линкер U прикреплен к аминокислотной боковой цепи и X прикреплен к U, и указанный линкер U состоит из одного, двух или трех суб-фрагментов (U1, U2, U3), где по крайней мере один суб-фрагмент представляет собой Ahx.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, аналог РУУ представляет собой соединение, имеющее формулу:



в которой R^1 представляет собой водород, $-C(O)C_{1-6}$ алкил, $-C(O)C_6H_6$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкил, $-C(O)C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил или C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкил;

R^2 представляет собой OH или NHR^3 , в котором R^3 представляет собой водород или C_{1-3} алкил; и

Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы IIIb: Ala-Pro-X6-Lys-Pro-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-Tyr-X21-X22-X23-Leu-Arg-His-Tyr-Tyr-Asn-Trp-Leu-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr (IIIb)

в которой

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X9 выбирают из группы, состоящей из Glu, Gly 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 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;

X22 выбирают из группы, состоящей из Ile и Val;

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

и в которой группа, продлевающая период полувыведения, прикреплена к эписилон аминогруппе лизина в положении 7.

В дополнительном варианте осуществления Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы IVb:

Ala-Pro-X6-Lys-Pro-X9-X10-X11-Ala-X13-Pro-Glu-Glu-X17-Gln-Arg-Tyr-
Tyr-X22-X23-Leu-Arg-His-Tyr-Tyr-Asn-Trp-Leu-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr (IVb)

в которой

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

5 X9 выбирают из группы, состоящей из Glu и Pro;

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 Glu, Ser и Thr;

X17 выбирают из группы, состоящей из Ile и Leu;

10 X22 выбирают из группы, состоящей из Ile и Val;

X23 выбирают из группы, состоящей из Ala и Ser;

В варианте осуществления настоящего изобретения, аналог РУУ
представляет собой соединение, имеющее формулу:



15 в которой R^1 и R^2 принимают значения, представленные выше;

Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы IVb; и

в котором группа, продлевающая период полувыведения, прикреплена к
эпсилон аминогруппе лизина в положении 7 и состоит из липофильного
заместителя X и линкера U,

20 при этом линкер U прикреплен к аминокислотной боковой цепи и X прикреплен
к U, и указанный линкер U состоит из одного, двух или трех суб-фрагментов
(U1, U2, U3), где по крайней мере один суб-фрагмент представляет собой Ahx.

В дополнительных вариантах осуществления аналог РУУ представляет
собой соединение согласно формуле Ib, IIb, IIIb или IVb, в котором до трех
25 остатков из X6 - X23 представляют собой Ala.

В дополнительных вариантах осуществления аналог РУУ представляет
собой соединение согласно формуле Ib, IIb, IIIb или IVb, в котором по крайней
мере четыре остатка из X6, X9, X10, X13, X15, X16 и X23 представляют собой
Glu.

30 В дополнительных вариантах осуществления, R^1 представляет собой
водород, $-C(O)C_{1-6}$ алкил, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-6} алкил.

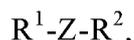
В дополнительных вариантах осуществления, R^1 представляет собой
водород или $-C(O)C_{1-6}$ алкил.

В дополнительных вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород или $-C(O)C_{1-4}$ алкил.

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

5 В более конкретных вариантах осуществления, R^2 представляет собой NH_2 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, аналог РУУ представляет собой соединение, имеющее формулу:



10 в которой R^1 и R^2 принимают значения, указанные в любом из определений, представленных выше; и Z представляет собой аминокислотную последовательность, выбранную из Таблицы 1:

Подг. соединение №	Последовательность	SEQ ID NO
1	АРЕКРЕАДАЕРЕЕЛQRYYYIALRHYYNWLTRQRY	5
2	АРЕКРЕЕДАСПЕЕЛQRYYYIALRHYYNWLTRQRY	6
3	АРАКРЕАДАЕРЕЕЛQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	7
4	АРЕКРЕЕААЕРЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	8
5	АРАКРЕЕДАСПЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	9
6	АРЕКРЕАДАЕРЕЕЛQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	10
7	АРЕКРЕАДАТРЕЕIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	11
8	АРЕКРЕЕДЕТРЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	12
9	АРЕКРЕЕQАТРЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	13
10	АРАКРЕАААЕРЕЕЛQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	14
11	АРЕКРЕАДАСПЕЕIQRYYYISLRHYYNWLTRQRY	15
12	АРЕКРЕЕДАСПЕЕЛQRYYYVSLRHYYHNLTRQRY	16
13	АРЕКРЕАДАСПЕЕТQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	17
14	АРЕКРРЕДАСПЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	18
15	АРЕКРЕЕДАСПЕЕIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	19
16	АРЕКРЕЕДАТРЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	20
17	АРЕКРЕЕДАТРЕЕIQRYYYPSLRHYYNWLTRQRY	21
18	АРЕКРЕЕДАСПЕЕЛQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	22
19	АРЕКРЕЕДАТЕЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	23
20	АРАКРЕЕДАСПЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	24
21	АРЕКРЕЕДАЕРЕЕЛQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	25
22	АРЕКРЕЕДРТРЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	26
23	АРЕКРЕЕЕАСПЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	27
24	АРЕКРЕЕДССЕЕЛQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	28
25	АРЕКРЕАДАТРЕЕЛQRYYYISLRHYYNWLTRQRY	29
26	АРАКРЕЕДАТРЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	30
27	АРЕКРЕЕДАЕРЕЕСQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	31
28	АРЕКРРЕДАТРЕЕIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	32
29	АРЕКРЕАДССЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	33
30	АРЕКРРЕАДАТРЕЕЛQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	34

Подт. соединение №	Последовательность	SEQ ID NO
31	APEKPEEDATPEELQPYVSLRHYYNWLTRQRY	35
32	APAKPEEDASPEELQRYVSLRHQYNWLTRQRY	36
33	APAKPEEDAEPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	37
34	APEKPEEDASAEELQQYVSLRHYYNWLTRQRY	38
35	APAKPEEAATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	39
36	APAKPEEAATPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	40
37	APEKPEEDAEPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	41
38	APEKPEEDATPEELQEYVSLRHYYNWLTRQRY	42
39	APEKPEEDASPEALQEYVSLRHYYNWLTRQRY	43
40	APEKPEEDASPEEIQRYYIALRHYYNWLTRQRY	44
41	APEKPEEDAEPPEELQRYVSLRHYYQWLTRQRY	45
42	APEKPEEPATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	46
43	APAKPEAAAEPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	47
44	APEKPEEDATPEELQRYVGLRHYYNWLTRQRY	48
45	APEKPEEIAATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	49
46	APEKPEEDAEPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	50
47	APEKPPEDASPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY	51
48	APAKPEEAATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	52
49	APEKPEEDATPEELQRYVLLRHYYNWLTRQRY	53
50	APEKPEEDATPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY	54
51	APEKPEEDATPEELQRYVQLRHYYNWLTRQRY	55
52	APEKPEEDASPEEIQRYYVELRHYYNWLTRQRY	56
53	APEKPEEDAEPPEEVQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	57
54	APEKPEEDATPEEAQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	58
55	APEKPEEDASEEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	59
56	APEKPEEDATAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	60
57	APAKPEEDATPEEAQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	61
58	APEKPEEDATPEEVQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	62
59	APAKPEEDASPEELQRYVQLRHYYNWLTRQRY	63
60	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYQWLTRQRY	64
61	APEKPPEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	65
62	APAKPPEDASPEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY	66
63	APAKPEEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	67
64	APEKPPEDATPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY	68
65	APAKPEEDASPEEIQRYYIALRHYYNWLTRQRY	69
66	APEKPEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	70
67	APEKPEEDASPEETQRYYVALRHYYNWLTRQRY	71
68	APEKPEEDAEPPEELQRYVSLRHYYQWLTRQRY	72
69	APEKPPEDASPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	73
70	APAKPEEDATPEELQRYVIALRHYYNWLTRQRY	74
71	APAKPEEDAEPPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY	75
72	APEKPEEDAEPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	76
73	APEKPEEAASPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY	77
74	APEKPEEDATPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY	78
75	APEKPEEDAPPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	79
76	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	80

Подт. соединение №	Последовательность	SEQ ID NO
77	АРАКPEEDASPEELQRYYYVSLRHYNWLTRQRY	81
78	АРАКPEEDASPEELQRYYYVSLRHYQWLTRQRY	82
79	АРЕКPEEDASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	83
80	АРЕКPEEDASEAELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	84
81	АРЕКPEEDAQPEEIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	85
82	АРАКPPEDASPEEIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	86
83	АРЕКPEEDATSEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	87
84	АРЕКPEEDATPEEIQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	88
85	АРАКPEEDASPEETQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	89
86	АРЕКPEEDATPEEIQRYYYASLRHYYNWLTRQRY	90
87	АРЕКPEEDATPEELQRYYYVPLRHYYNWLTRQRY	91
88	АРЕКPEEDATPEELQRQYVSLRHYYNWLTRQRY	92
89	АРАКPPEDASPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	93
90	АРЕКPEEDATPEELQRYYYVLRHYYNWLTRQRY	94
91	АРЕКPEEDAEPPELQRYYYTSLRHYYHWLTRQRY	95
92	АРЕКPGEDASPEELQRYYYISLRHYYNWLTRQRY	96
93	АРЕКPEEDASPEEIQRYYYQLRHYYNWLTRQRY	97
94	АРАКPEADASPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	98
95	АРЕКPEEDATPEELQAYYVSLRHYYNWLTRQRY	99
96	АРЕКPEESATPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	100
97	АРЕКPEEDATPEEIQRYYYLSLRHYYNWLTRQRY	101
98	АРЕКPEADATPEEIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	102
99	АРАКPEEDATPEEIQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	103
100	АРЕКPEADATPEELQRYYYIALRHYYNWLTRQRY	104
101	АРАКPEEDATPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	105
102	АРЕКPEEDATLEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	106
103	АРЕКPEEDASAEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	107
104	АРЕКPEEDAEPPEAQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	108
105	АРЕКPEEDATQEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	109
106	АРАКPEEDASPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	110
107	АРЕКPEEDAEPPEETQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	111
108	АРЕКPEADASEEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	112
109	АРЕКPEEDLTPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	113
110	АРЕКPEEDATPEELQRYYYVELRHYYNWLTRQRY	114
111	АРАКPEAAAEPPEIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	115
112	АРЕКPEEDAEPPEIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	116
113	АРЕКPEEDATPEEIQRYYYVSLRHYQNWLTQRY	117
114	АРАКPEEDATPEEIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	118
115	АРЕКPEEDATPEELQRYQVSLRHYYNWLTRQRY	119
116	АРАКPEAAAEPPEIQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	120
117	АРЕКPEEDASPEEAQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	121
118	АРЕКPPEDAEPPEIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	122
119	АРЕКPEEDATPEESQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	123
120	АРАКPEEAATPEEIQRYYYVALRHYYNWLTRQRY	124
121	АРЕКPEADASPEELQRYYYVQLRHYYNWLTRQRY	125
122	АРЕКPEAEASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY	126

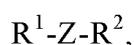
Подт. соединение №	Последовательность	SEQ ID NO
123	APEKPEEDAPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY	127
124	APEKPEAAAPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY	128
125	APEKPEEDASPEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY	129
126	APEKPEEDAPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	130
127	APEKPEAAAPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY	131
128	APEKPEEAATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	132
129	APEKPEEDASAEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY	133
130	APEKPEEDATPEELQLYYVSLRHYYNWLTRQRY	134
131	APEKPEADAPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY	135
132	APEKPEADATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	136
133	APAKPEEDAPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	137
134	APEKPEEDATPEEQRYVSLRHYYNWLTRQRY	138
135	APEKPEAAAPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY	139
136	APEKPEADATPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY	140
137	APEKPEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	141
138	APEKPEEDAPEELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY	142
139	APEKPEEEASPAELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	143
140	APEKPEEDASPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY	144
141	APEKPEEDATPEELQSYVSLRHYYNWLTRQRY	145
142	APEKPEEDALPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY	146
143	APEKPEEDSTPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	147
144	APEKPEEDQTPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	148
145	APAKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	149
146	APEKPEEEATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	150
147	APEKPEEDASPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY	151
148	APEKPEEDATPEELQRYVTLRHYYNWLTRQRY	152
149	APAKPEEDASPEESQRYVSLRHYYNWLTRQRY	153
150	APEKPEEAASPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY	154
151	APEKPEEDSSPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY	155
152	APEKPEEDATPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY	156
153	APEKPEELATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	157
154	APEKPEEAATPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY	158
155	APEKPEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	159
156	APEKPEEAPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY	160
157	APAKPEEAASPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY	161
158	APEKPEEAASPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY	162
159	APEKPEADAPEELQRYVISLRHYYNWLTRQRY	163
160	APAKPEEDASPEELQRYVIALRHYYNWLTRQRY	164
161	APAKPEEAPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY	165
162	APEKPEEDATPEEQRYVSLRHYYNWLTRQRY	166
163	APEKPEEDASPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY	167
164	APEKPEEDATPEEIQRYVQSLRHYYNWLTRQRY	168
165	APAKPPEDAPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	169
166	APAKPEEDASPEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY	170
167	APAKPEEAPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY	171
168	APEKPEEDATPEEIQRYVSSLRHYYNWLTRQRY	172

Подт. соединение №	Последовательность	SEQ ID NO
169	АРЕКРЕЕДАЕPEELQAYYVSLRHYYNWLTRQRY	173
170	АРЕКРЕЕДААPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY	174
171	АРЕКРЕАДАSPEELQRYVVELRHYYNWLTRQRY	175
172	АРЕКРРЕДАSPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY	176
173	АРЕКРЕЕДАТPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	177
174	АРЕКРГАДАSPEKLQRYVSLRHYYHKLTRQRY	178
175	АРАКРЕЕДАЕPEELQRYVIALRHYYNWLTRQRY	179
176	АРЕКРЕЕДАТPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY	180
177	АРЕКРЕЕДАТPEELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY	181
178	АРЕКРЕААТPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY	182
179	АРЕКРЕАДАSPEETQRYVVALRHYYNWLTRQRY	183
180	АРЕКРЕЕДАТPEELQRYVSLRHYYNWLTKQRY	184
181	АРАКРЕАДАЕPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY	185
182	АРАКРЕЕДАSPEEAQRYVVALRHYYNWLTRQRY	186
183	АРЕКАЕДАSPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY	187
184	АРЕКРЕАДАТPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY	188
185	АРАКРЕЕДАSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	189
186	АРЕКРЕЕДАЕPEEAQRYVSLRHYYNWLTRQRY	190
187	АРЕКРЕЕДАТPEEPQRYVSLRHYYNWLTRQRY	191
188	АРЕКРЕЕДАТPEELQRYVSLRHYYNWLQRQRY	192
189	АРАКРЕЕДАSPEETQRYVVALRHYYNWLTRQRY	193
190	АРАКРЕЕДАТPEELQRYVISLRHYYNWLTRQRY	194
191	АРЕКРЕЕДАТPEEIQRYVESLRHYYNWLTRQRY	195
192	АРЕКРЕАPASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	196
193	АРЕКРЕЕЕASPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY	197
194	АРАКРЕЕДАЕPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY	198
195	АРАКРЕЕДАSPEEIQRYVISLRHYYNWLTRQRY	199
196	АРЕКРЕАДАSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	200
197	АРЕКРЕЕДАSPEEIQRYVVALRHYYNWLTRQRY	201
198	АРАКРЕАДАЕPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY	202
199	АРАКРЕЕЕASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	203

Таблица 1

и в которой группа, продлевающая период полувыведения, прикреплена к
эпсилон аминокгруппе лизина в положении 7 или лизина в положениях 6, 10, 11,
14, 17, 21 или 22, или к группе карбоновой кислоты боковой цепи аспартата или
5 глутамата в положении 14.

В варианте осуществления настоящего изобретения, аналог РУУ
представляет собой соединение, имеющее формулу:



в которой R^1 и R^2 принимают значения, представленные выше;

Z представляет собой аминокислотную последовательность, выбранную из Таблицы 1; и

в котором группа, продлевающая период полувыведения, прикреплена к эpsilon-аминогруппе лизина в положении 7 и состоит из липофильного заместителя X и линкера U,

при этом линкер U прикреплен к аминокислотной боковой цепи и X прикреплен к U, и указанный линкер U состоит из одного, двух или трех суб-фрагментов (U1, U2, U3), где по крайней мере один суб-фрагмент представляет собой Ahx.

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

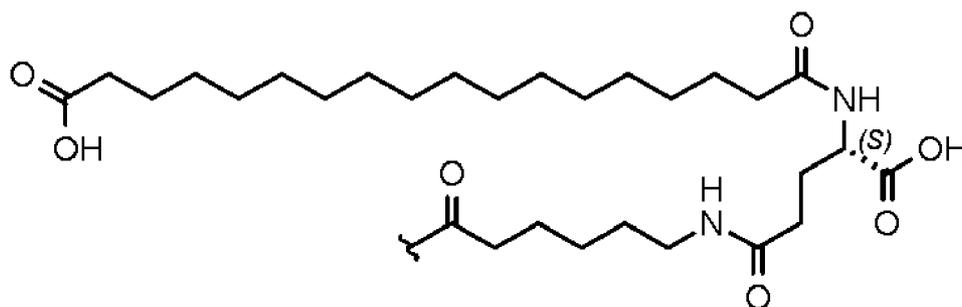
В некоторых вариантах осуществления линкер U состоит из одного, двух или трех суб-фрагментов (U¹, U², U³), независимо выбранных из группы, состоящей из Gly, Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, Ser, Ahx и OEG, или независимо выбранных из группы, состоящей из γ -Glu, Ahx и OEG.

В некоторых вариантах осуществления линкер U включает один или несколько Ahx в качестве (суб-)фрагмента.

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

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

В конкретных вариантах осуществления, группа, продлевающая период полувыведения, представляет собой C18DA- γ -Glu-Ahx-, т.е.



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, аналог РУУ представляет собой соединение, выбранное из группы, включающей соединения от 1 до 199, как определено ниже.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 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 имеет от 9 и 11 (т.е. 9, 10 или 11) аминокислотных модификаций по сравнению с hPYU(3-36).

10 В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ или соединение указанных выше вариантов осуществления находится в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли.

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

15 Связывание с биологическими рецепторами может быть измерено с помощью соответствующих анализов, известных в данной области техники. Например, связывание аналогов РУУ с рецептором NPY2 может быть оценено с помощью анализов конкурентного связывания радиолигандов, как описано в Примере 1 ниже.

20 В некоторых вариантах осуществления соединений настоящего изобретения, связующая аффинность (K_i) по отношению к рецептору hNPY2 составляет ниже 100 нМ (например, от 0,01 до 100 нМ).

В некоторых вариантах осуществления соединений настоящего изобретения, связующая аффинность (K_i) по отношению к рецептору hNPY2 составляет ниже 50 нМ (например, от 0,01 до 50 нМ).

25 В некоторых вариантах осуществления соединений настоящего изобретения, связующая аффинность (K_i) по отношению к рецептору hNPY2 составляет ниже 10 нМ (например, от 0,01 до 10 нМ).

В некоторых вариантах осуществления соединений настоящего изобретения, связующая аффинность (K_i) по отношению к рецептору hNPY2 составляет ниже 5 нМ (например, от 0,01 до 5 нМ).

30 В некоторых вариантах осуществления соединений настоящего изобретения, связующая аффинность (K_i) по отношению к рецептору hNPY2 составляет ниже 2 нМ (например, от 0,01 до 2 нМ).

Аналоги РУУ согласно настоящему изобретению активируют человеческий рецептор NPY2, т.е. они представляют собой агонисты NPY2.

Как правило, предпочтительно использовать биологический анализ, который измеряет внутриклеточную сигнализацию, вызванную связыванием соединения с соответствующим рецептором. Активация рецептора NPY2 соединениями согласно изобретению (которые ведут себя как агонисты рецептора) снижает концентрацию цАМФ, воздействуя на внутриклеточные сигнальные пути. Таким образом, снижение цАМФ или любого другого подходящего параметра в клетках, экспрессирующих рецептор, можно использовать для контроля агонистической активности по отношению к рецептору. Квалифицированному специалисту известны подходящие форматы анализа, и примеры приведены ниже.

Значения EC_{50} можно использовать в качестве числового показателя активности агониста в отношении данного рецептора. Значение EC_{50} представляет собой меру концентрации соединения, необходимую для достижения половины максимальной активности этого соединения в конкретном анализе, например, в анализе, как описано в Примере 2 ниже.

В некоторых вариантах осуществления соединений настоящего изобретения EC_{50} по отношению к рецептору hNPY2 составляет ниже 100 нМ (например, от 0,001 до 100 нМ).

В некоторых вариантах осуществления соединений настоящего изобретения EC_{50} по отношению к рецептору hNPY2 составляет ниже 50 нМ (например, от 0,001 до 50 нМ).

В некоторых вариантах осуществления соединений настоящего изобретения EC_{50} по отношению к рецептору hNPY2 составляет ниже 10 нМ (например, от 0,001 до 10 нМ).

В некоторых вариантах осуществления соединений настоящего изобретения EC_{50} по отношению к рецептору hNPY2 составляет ниже 5 нМ (например, от 0,001 до 5 нМ).

В некоторых вариантах осуществления соединений настоящего изобретения EC_{50} по отношению к рецептору hNPY2 составляет ниже 2 нМ (например, от 0,001 до 2 нМ).

Как упоминалось выше, аналоги РУУ или соединения согласно настоящему изобретению, как правило, растворимы при рН около 7 и 6. Специалистам в

данной области техники известно несколько способов определения растворимости. Один такой эксперимент описан ниже в Примере 3. Если в настоящем документе указана конкретная растворимость в мг/мл, это относится к определению растворимости, как в Примере 3.

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

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

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

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

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

30 В некоторых вариантах осуществления, растворимость аналогов РУУ или соединений согласно изобретению равна или больше чем 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 составляет больше чем 1,0 мг/мл при

приблизительно рН 6 (например, при рН $6,1 \pm 0,2$) и при приблизительно рН 7 (например, при рН $6,8 \pm 0,2$).

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления аналоги РУУ или соединения
20 согласно изобретению имеют благоприятные фармакокинетические свойства. В связи с этим, в некоторых вариантах осуществления изобретения период полувыведения *in vivo* аналогов РУУ или соединений составляет по меньшей мере 3 часа у мышей (мышь NMRI, см. измерение, описанное в Примере 5). В некоторых вариантах осуществления период полувыведения *in vivo* у мышей
25 составляет по меньшей мере 5 часов. В некоторых вариантах осуществления период полувыведения *in vivo* у мышей составляет по меньшей мере 7 часов. В некоторых вариантах осуществления период полувыведения *in vivo* у мышей составляет по меньшей мере 10 часов.

Изобретение дополнительно обеспечивает композицию, содержащую
30 аналог РУУ, как описано выше. Композиция может представлять собой фармацевтическую композицию и может содержать фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или наполнитель.

Изобретение дополнительно обеспечивает способ синтеза аналога РУУ, как описано выше. Способ может включать стадии синтеза пептида твердофазным

или жидкофазным методом и необязательно выделения и/или очистки конечного продукта.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на аналоги РУУ или соединение в соответствии с вышеупомянутыми вариантами осуществления, которые применимы для профилактики и/или лечения заболевания и/или состояния, связанного или модулируемого активностью рецептора NPY2, включая, но не ограничиваясь этим, лечение и/или профилактику ожирения и различных связанных с ожирением состояний, заболеваний или сопутствующих заболеваний, таких как диабет 2 типа и НАСГ (неалкогольный стеатогепатит).

Соединения, описанные в настоящем документе, находят применение, среди прочего, для предотвращения увеличения массы тела или стимуляции потери массы тела. Под «предотвращением» подразумевается ингибирование или снижение по сравнению с отсутствием лечения, и это не обязательно означает полное прекращение увеличения массы тела. Пептиды могут вызывать снижение потребления пищи и/или увеличение расхода энергии и могут оказывать благотворное влияние на контроль уровня глюкозы и/или на уровни циркулирующего холестерина, будучи способными снижать уровни циркулирующих ЛПВП и повышать соотношение ЛПВП/ЛПНП. Таким образом, соединения согласно изобретению можно использовать для прямой или косвенной терапии любого состояния, вызванного или характеризующегося избыточной массой тела, например, для лечения и/или профилактики ожирения, патологического ожирения, воспаления, связанного с ожирением, связанной с ожирением болезни желчного пузыря и ожирение, связанное с апноэ во сне. Их также можно использовать для профилактики состояний или лечения сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, вызванных или характеризующихся неадекватным контролем уровня глюкозы или дислипидемией (например, повышенным уровнем ЛПНП или сниженным соотношением ЛПВП/ЛПНП), диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, гипертонией, атерогенной дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, инсульт или микрососудистые заболевания, и раком. Их эффекты при этих заболеваниях могут быть

результатом или связаны с их влиянием на массу тела или могут быть независимыми от него.

Как упоминалось выше, аналоги РУУ или соединения в соответствии с вышеупомянутыми вариантами осуществления полезны для снижения потребления пищи, стимулирования потери веса и ингибирования или уменьшения набора веса. В результате они могут быть использованы для лечения различных состояний, заболеваний или расстройств у субъекта, включая, но не ограничиваясь этим, ожирение и различные связанные с ожирением состояния, заболевания или сопутствующие заболевания, такие как диабет 2 типа, гипертония, дислипидемия, апноэ во сне, сердечно-сосудистые заболевания, стеатоз печени, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и рак.

Субъект может страдать ожирением, сопровождающимся по меньшей мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с массой тела, таким как диабет 2 типа, гипертония, дислипидемия, апноэ во сне, сердечно-сосудистые заболевания, стеатоз печени, НАЖБП и НАСГ. Следует понимать, что аналоги РУУ могут, таким образом, вводиться субъектам, страдающим состояниями или заболеваниями, характеризующимися неадекватным контролем аппетита или иным образом перееданием, такими как компульсивное переедание и синдром Прадера-Вилли. Будет понятно, что указанные аналоги можно использовать для лечения комбинаций описанных состояний или заболеваний.

Таким образом, настоящее изобретение содержит аналог РУУ для применения в способе лечения, например, для лечения, ингибирования или уменьшения набора массы тела, стимулирования потери массы тела и/или снижения избыточной массы тела. Лечение может быть достигнуто, например, путем контроля аппетита, кормления, приема пищи, потребления калорий и/или расхода энергии.

Изобретение также относится к аналогу РУУ согласно изобретению для применения в способе лечения ожирения, а также сопутствующих заболеваний, расстройств и состояний здоровья, включая, но не ограничиваясь ими, патологическое ожирение, ожирение до операции, воспаление, связанное с ожирением, ожирение, связанное с заболеванием желчного пузыря, и связанное с ожирением апноэ во сне и проблемы с дыханием, дегенерацию хряща, остеоартрит и осложнения репродуктивного здоровья, связанные с ожирением

или избыточным весом, такие как бесплодие. Субъект может страдать ожирением, сопровождаемым по меньшей мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с массой тела, таким как диабет 2 типа, гипертензия, дислипидемия, апноэ во сне, сердечно-сосудистые заболевания, рак, стеатоз печени, НАЖБП и НАСГ.

Изобретение также относится к аналогу РУУ согласно изобретению для применения в способе профилактики или лечения состояний или заболеваний, упомянутых выше.

Соответственно, настоящее изобретение относится к аналогу РУУ или соединению в соответствии с вышеупомянутыми вариантами осуществления для применения в качестве лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению аналога РУУ или соединения в соответствии с вышеупомянутыми вариантами осуществления для лечения и/или профилактики заболевания и/или состояния, связанного с активацией рецептора NPY2 или модулируемой ею.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению аналога РУУ или соединения в соответствии с вышеупомянутыми вариантами осуществления для лечения и/или профилактики ожирения и различных связанных с ожирением состояний, заболеваний или сопутствующих заболеваний, таких как диабет 2 типа и НАСГ (неалкогольный стеатогепатит) и другие заболевания, указанные выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению аналога РУУ или соединения согласно вышеупомянутым вариантам осуществления для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики вышеупомянутых заболеваний и состояний.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики вышеупомянутых заболеваний и состояний, которые включают введение человеку эффективного количества аналога РУУ или соединения в соответствии с вышеупомянутыми вариантами осуществления.

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

Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая доза обычно будет зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и вес пациента, путь введения

и тяжесть заболевания. В любом случае соединения будут вводиться в дозах и таким образом, которые позволяют доставлять фармацевтически эффективное количество в зависимости от уникального состояния пациента.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

5 Аналог РУУ согласно изобретению можно вводить как часть комбинированной терапии вместе с другим активным агентом для лечения рассматриваемого заболевания или нарушения, например, средство против ожирения, средство против диабета, средство для лечения метаболического синдрома, средство против дислипидемии, средство против гипертензии, 10 ингибитор протонного насоса или противовоспалительное средство. В таких случаях два активных агента можно давать вместе или по отдельности, например, в качестве компонентов одной и той же фармацевтической композиции или состава или в виде отдельных составов.

 Таким образом, пептид согласно изобретению можно использовать в 15 комбинации с агентом против ожирения известного типа. Средство против ожирения может представлять собой 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, Албиглутид, МК-8521 или глюкагон-GLP-1 двойной агонист 20 (например, HM-12525, SAR-425899, MEDI-0382, NN-9277 или как описано в 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 оксинтомодулиновый 25 аналог (например, TT-401) или GLP-1/GIP двойной агонист (например, Тирцепатид или как описано в WO2013/164483), или GLP-1/GIP/глюкагон тройные агонисты (например, NN-9423 или как описано в WO2015/067716, WO2016/198624, WO2017/116204, WO2017/116205, WO2018/100134, WO2018/100135).

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

Альтернативно, средство против ожирения может представлять собой Орлистат (OrlistatTM), сибутрамин (SibutramineTM), фентермин, антагонист рецептора меланинконцентрирующего гормона 1, ССК, аналог лептина, ингибитор GOAT, антагонист рецептора грелина, дополнительный аналог нейрпептида Y (NPY), агонист рецептора NPY4, антагонист рецептора NPY5, антагонист каннабиноидного рецептора 1, агонист бета-3, ингибитор липазы, человеческий proIslet пептид (HIP), агонист меланокортинового рецептора 4, а также их аналоги.

Более того, пептид согласно настоящему изобретению может иметь некоторую пользу, если его вводить в комбинации с антидиабетическим средством известного типа, включая, но не ограничиваясь ими, метформин, производное сульфонилмочевины, 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 (VictozaTM), Семаглутид, Дулаглутид, Албиглутид, МК-8521 или двойной агонист глюкагона-GLP-1 (например, HM-12525, SAR-425899, MEDI-0382, NN-9277 или как описано в 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, TT-401), или ингибитор SGLT2 (т.е. ингибитор транспорта натрия-глюкозы, например, глифлозин, такой как эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин или ипраглифлозин), агонист GPR40 (FFAR1/FFA1-агонист, например, фасиглифам), или инсулин или аналог инсулина. Примеры подходящих аналогов инсулина включают, но не ограничиваются ими, Лантус (LantusTM), Новорапид (NovorapidTM), Хумалог (HumalogTM), Новомикс (NovomixTM), Актрафан (ActraphaneTM) НМ, Левемир (LevemirTM), Деглудек (DegludecTM) и Апидру (ApidraTM). Другие соответствующие противодиабетические средства в этой связи включают агонисты рецептора GLP-1, такие как эксенатид (ByettaTM и BydureonTM эксендин-4) и Byetta LARTM и ликсисенатид (LixumiaTM).

В соответствии с более конкретными вариантами аналог PYY настоящего изобретения вводят как часть комбинированной терапии вместе с

- агонистом рецептора GLP-1, выбранным из группы, состоящей из Лираглутида, Семаглутида, Дулаглутида и Албиглутида, или глюкагон-GLP-1 двойным агонистом, описанным в WO2011/006497, WO2014/041195, WO2015/055801, WO2015/055802, WO2016/166289 или

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

10 Пептид согласно настоящему изобретению можно дополнительно использовать в комбинации с лекарственными средствами, направленными на сердечно-сосудистые заболевания, для лечения гипертензии, дислипидемии, воспаления и функции тромбоцитов. Лекарство для лечения гипертензии может быть выбрано из группы, включающей, но не ограничивающейся этим, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор рецептора ангиотензина II, диуретик, бета-блокатор или блокатор кальциевых каналов.

15 Пептид согласно настоящему изобретению может быть дополнительно использован в комбинации с агентом против дислипидемии известного типа, включая, но не ограничиваясь ими, статины, фибрат, никотиновую кислоту, ингибитор PCSK9 (пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9), или ингибитор абсорбции холестерина.

20 Пептид согласно изобретению можно также использовать в комбинации с ингибитором протонного насоса (т.е. фармацевтическим средством, обладающим фармакологической активностью в качестве ингибитора H^+/K^+ -АТФазы) известного типа, включая, но не ограничиваясь этим, средство типа производного бензимидазола или типа производного имидазопиридина, такого как омепразол (Omeprazole™), лансопразол (Lansoprazole™), декслансопразол (Dexlansoprazole™), эзомепразол (Esomeprazole™), пантопразол (Pantoprazole™), рабепразол (Rabeprazole™), золпидем (Zolpidem™), алпидем (Alpidem™), сарипидем (Saripidem™) или некопидем (Necopidem™).

30 Кроме того, что касается противовоспалительного лечения, пептид согласно изобретению может быть полезным, если его вводить в комбинации с противовоспалительным средством известного типа, включая, но не ограничиваясь приведенными:

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

нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), такие как производные пропионовой кислоты (например, алминопрофен, беноксапрофен, 5 буклоксинавая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен); производные уксусной кислоты (например, индометацин, ацетметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозиновая 10 кислота, фентиазак, фурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак); производные фенамовой кислоты (например, флуфенамовая кислота, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота); производные бифенилкарбоновой кислоты (например, дифлунисал и 15 флуфенисал); оксикамы (например, изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикам); салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин); и пиразолонны (например, апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон);

ингибиторы СОХ II, такие как рофекоксиб и целекоксиб; препараты 20 интерферона бета (например, интерферон бета-1а или интерферон бета-1b);

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

ПОЛУЧЕНИЕ

Общая методика твердофазного синтеза пептидов

25 Все пептиды были синтезированы с помощью стандартной химии твердофазных пептидов на основе Fmoc на смоле Tentagel S RAM (загрузка 0,23-0,25 ммоль/г, размер гранул 90 мкм), поставляемой Iris Biotech GmbH или Rapp Polymere GmbH.

Были использованы следующие защищенные аминокислоты: Fmoc-Ala-OH, 30 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. Если не указано иное, использовалась L-форма

аминокислотных структурных блоков. Модульная группа, продлевающая период полувыведения, была создана с помощью твердофазного пептидного синтеза (SPPS) с использованием защищенных структурных блоков, таких как, помимо прочего, 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановая кислота (C18DA(tBu)), 2-[2-[2-
 5 [[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-илметоксикарбонил-
 амино)этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]уксусная кислота (Fmoc-OEG-OH), 6-{{(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}капроновая кислоты (Fmoc-
 10 Ahx) и Fmoc-Glu-OtBu.

Аминокислоты Fmoc-Glu-OtBu, Охума и DIC приобретали у стандартных поставщиков, т.е. Bachem, Novabiochem, ABCR, Iris Biotech GmbH, Sigma-Aldrich. 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановая кислота (C18DA(tBu)) была поставлена Cool Pharm Ltd. или AstraTech, 2-[2-[2-[[2-[2-[2-(9H-Флуорен]-9-
 15 илметоксикарбонил-амино)этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]уксусная
 кислота (Fmoc-OEG-OEG-OH) поставлялась ABCR GmbH & CO. KG или Iris Biotech GmbH, 2-[2-[2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)этокси]этокси]
 уксусная кислота (Fmoc-OEG-OH) поставлялась Combi Blocks Inc., Iris Biotech GmbH или Hangzhou APIChem Technology Co., Ltd. 6

6-{{(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}капроновая кислота (Fmoc-
 20 Ahx) поставлялась Activate Scientific GmbH, 3-метилбутановая кислота
 поставлялась Sigma-Aldrich GmbH.

Сборку пептидов начинали с C-конца путем ступенчатого удлинения цепи по направлению к N-концу согласно соответствующим последовательностям до
 25 достижения N-концевой кэп-группы. Снятие защиты с боковой цепи
 разветвленной аминокислоты, т.е. Lys(Dde), сопровождали сборанием группы, продлевающей период полувыведения.

Аналоги РУУ были получены в виде солей ТФУ в результате расщепления/снятия защиты или в результате очистки ВЭЖХ. Трифторацетат
 30 можно заменить обычными методами, такими как процедуры ионного обмена
 смолы, т.е. как раскрыто в *Roux, St. и соавт. J. Pept. Sci. 2008; 14: 354-359.*

Способ синтеза 1 (S01)

Пептиды синтезировали с помощью микроволнового твердофазного пептидного синтеза (SPPS) на синтезаторе пептидов CEM Liberty Blue в

масштабе 0,25 ммоль на смоле Tentagel S RAM с использованием стратегии Fmoc.

Стандартное присоединение аминокислот проводили с 4 экв. соответствующим образом защищенной аминокислоты в ДМФА (0,2 моль/л, 5 мл) или 4 экв. Fmoc-Alx (0,2 моль/л)/Охута (0,2 моль/л) в ДМФА (5 мл), 4 экв. Оксима 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)-ОН присоединяли 2 раза при 90 °С в течение 4 мин, Fmoc-His(Trt)-ОН присоединяли 2 раза при 50 °С в течение 12 мин и Fmoc-Glu-OtBu присоединяли 4 раза при 50 °С в течение 12 мин. Fmoc-OEG-ОН, Fmoc-OEG-OEG-ОН, Fmoc-Alx и C18DA(tBu) присоединяли 2 раза по 4 мин при 90 °С. Кэпирование N-конца было достигнуто путем присоединения 3-метилбутановой кислоты 3 раза при 90 °С в течение 4 мин.

Снятие защиты N^α Fmoc проводили с помощью 20% пиперидина/ДМФА (10 мл) в течение 1 мин при 90 °С. Снятие защиты Lys(Dde)-группы проводили 2 раза 5% гидразингидратом в ДМФА (10 мл) в течение 3 мин при 90 °С.

Сырые продукты промывали на смоле ДХМ и высушивали перед расщеплением. Отщепление от смолы и снятие защиты проводили смесью 95% ТФУ/вода (10 мл) и триизопротилсилана (250 мкл) в течение 40 мин при 42 °С. Неочищенные пептиды осаждали холодным трет-бутилметилловым эфиром, растворяли в 50% смеси ацетонитрил/вода и очищали препаративной ВЭЖХ (P01).

Способ очищения 1 (P01)

Неочищенные пептиды очищали методом обращенно-фазовой хроматографии с использованием системы препаративной ВЭЖХ-МС Agilent с препаративными насосами G1361A, детектором с диодной матрицей 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 неподвижной фазой. Подвижную фазу запускали с градиентом буфера А (0,1% ТФУ в H₂O) и буфера Б (0,1% ТФУ в ACN, градиент: 20-42% за 44 мин) при скорости потока 50 мл/мин при 40 °С. Соответствующие фракции объединяли и лиофилизировали. Конечный продукт характеризовали аналитической ВЭЖХ-МС (A01).

Способ очищения 2 (P02)

Неочищенные пептиды очищали ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием системы препаративной ВЭЖХ Gilson с фенил-гексилевой колонкой XSelect CSH (Waters 130 Å, 5 мкм, 30 мм × 150 мм), препаративными насосами (Gilson AP-Mod-250 и Gilson 305), УФ/ВИД детектор (Ecom UV10 DAD 800) и коллектором фракций Gilson (GX281). Подвижную фазу запускали с градиентом буфера А (0,1% ТФУ в Н₂О) и буфера Б (0,1% ТФУ в АЦН, градиент: 22-35% Б в течение 66 мин) при скорости потока 50 мл/мин при 40°С. Соответствующие фракции анализировали, объединяли и лиофилизировали. Конечный продукт был охарактеризован с помощью аналитической СВЭЖХ-МС (А01).

Аналитический способ 1 (А01)

Чистоту и массу пептидов определяли с помощью аналитической ВЭЖХ-МС на колонке Kinetex C8 (Phenomenex, 100 Å, 2,6 мкм, 4,6 мм x 150 мм) с использованием системы ВЭЖХ Waters Acquity, оснащенной масс-детектором 3100. Анализ проводили методом градиентного элюирования буфером А (0,3% ТФУ в Н₂О) и буфером Б (0,24% ТФУ в АСН) при температуре 40 °С. Подробная информация о градиенте и скорости потока представлена в таблице ниже. Регистрировали время удерживания и массу.

Название способа:	А01	Градиент/растворитель Время [мин]	% Раств. [Вода 0,3% ТФУ (об/об)]	% Раств. [АСН 0,24% ТФУ (об/об)]	Поток [мл/ мин]	Температура [°С]
Описание прибора:	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

Список аббревиатур

АСН: ацетонитрил

Анх: 6-аминокапроновая кислота

Вос: трет-бутилоксикарбонил

С18ДА(тВu): 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановая кислота

ДФСБ: Фосфатно-солевой буфер Дульбекко

ДХМ: дихлорметан

ДИС: диизопропилкарбодиимид

DIPEA: диизопропилэтиламин

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

DMFA: N,N-диметилформамид

DODT: 3,6-диокса-1,8-октандитиол

5 Fmoc: 9H-флуорен-9-илметоксикарбонил

Fmoc-Ahx: 6-{[(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}капроновая
кислота

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

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

HTRF: гомогенная флуоресценция с временным разрешением

IBMX: 3-изобутил-1-метилксантин

iVal: 3-метилбутаноил (изовалерианоил)

15 MRT: среднее время удержания

NMP: 1-метил-пирролидин-2-он

Охума: этиловый сложный эфир 2-циано-2-(гидроксиимино)уксусной
кислоты

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

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

Rt: время удержания

КТ: комнатная температура

SPPS: твердофазный пептидный синтез

tBu: трет-бутил

25 Trt: тритил

TES: триэтилсилан

ТФУ: трифторуксусная кислота

Синтезировали следующие соединения. Все соединения получили в виде
ТФУ солей:

30 Соединение 1

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,10A,13E,18Q,22I,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADAPEELQRYYIALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4792,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

5 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,30 мин.; m/3: 1598,0 m/4: m/5:

Соединение 2

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

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYIALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4808,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,07 мин.; m/3: 1603,8 m/4: m/5:

15 Соединение 3

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,6A,7K,9E,10A,13E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

20 iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADAPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4720,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,00 мин.; m/3: m/4: 1180,9 m/5:

Соединение 4

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,11A,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEAAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

30 ММ (рассчитанная): 4808,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,10 мин.; m/3: 1604,1 m/4: m/5:

Соединение 5

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,18Q,20Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRQYVSLRHYYNWLTRQRY-
5 NH2

ММ (рассчитанная): 4717,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,77 мин.; m/3: 1572,4 m/4: 1180,2 m/5:

Соединение 6

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
10 [4A,7K,9E,10A,13E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEADAPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH2

15 ММ (рассчитанная): 4778,5 Да

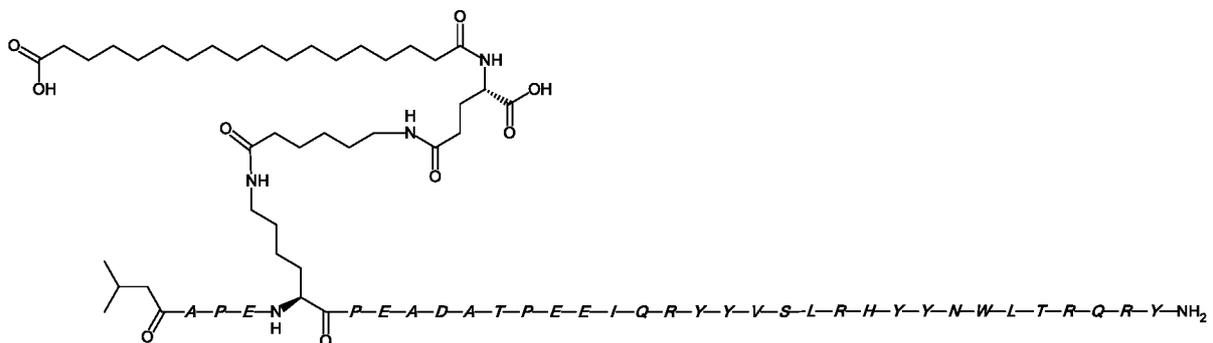
Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,50 мин.; m/3: 1592,9 m/4: m/5:

Соединение 7

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо)бутанамидо]гексаноил)-
20 [4A,7K,9E,10A,13T,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEADATPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2



25 ММ (рассчитанная): 4766,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,50 мин.; m/3: m/4: 1192,2 m/5:

Соединение 8

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,12E,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDETPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-
5 NH2

ММ (рассчитанная): 4882,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,94 мин.; m/3: 1628,0 m/4: 1221,2 m/5:

Соединение 9

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,11Q,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEQATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

15 ММ (рассчитанная): 4837,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,52 мин.; m/3: 1613,3 m/4: m/5:

Соединение 10

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,10A,11A,13E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEAAAPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4676,4 Да

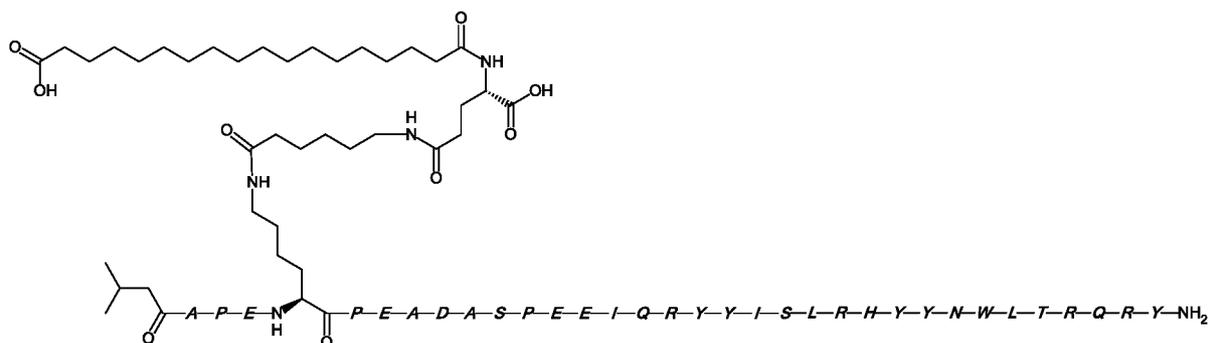
25 Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,46 мин.; m/3: 1560,1 m/4: 1170,2 m/5:

Соединение 11

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,10A,17I,18Q,22I,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADASPEEIQRYYISLRHYYNWLTRQRY-
NH2



ММ (рассчитанная): 4766,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,29 мин.; m/3: 1589,8 m/4: m/5:

5 Соединение 12

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,18Q,19Q,22V,28Y,29H,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQYYVSLRHYYHWLTRQRY-
10 NH2

ММ (рассчитанная): 4805,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,11 мин.; m/3: 1603,0 m/4: m/5:

Соединение 13

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,10A,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADASPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

20 ММ (рассчитанная): 4740,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,07 мин.; m/3: 1581,0 m/4: m/5:

Соединение 14

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

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PPEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4778,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,97 мин.; m/3: m/4: 1195,0 m/5:

Соединение 15

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,17I,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEEIQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

10 ММ (рассчитанная): 4782,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,28 мин.; m/3: 1595,5 m/4: m/5:

Соединение 16

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,18Q,19K,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4796,5 Да

20 Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,32 мин.; m/3: 1600,5 m/4: m/5:

Соединение 17

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,17I,18Q,22P,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEIQRYYPVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4822,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

30 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,35 мин.; m/3: 1608,2 m/4: m/5:

Соединение 18

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

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4794,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

5 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,50 мин.; m/3: m/4: 1199,4 m/5:

Соединение 19

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,14E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATEEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4856,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

15 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,92 мин.; m/3: 1619,1 m/4: 1214,3 m/5:

Соединение 20

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,6A,7K,9E,18Q,21Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

20 iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYQVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4717,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,67 мин.; m/3: 1572,9 m/4: 1180,1 m/5:

Соединение 21

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

30 ММ (рассчитанная): 4836,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,50 мин.; m/3: m/4: 1209,8 m/5:

Соединение 22

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,12P,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDPTPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4850,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,91 мин.; m/3: 1616,7 m/4: 1214,2 m/5:

Соединение 23

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,11E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4824,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,29 мин.; m/3: 1610,2 m/4: m/5:

Соединение 24

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,12S,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDSSPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4810,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,77 мин.; m/3: 1603,1 m/4: m/5:

Соединение 25

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,10A,13T,18Q,22I,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADATPEELQRYYISLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4780,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

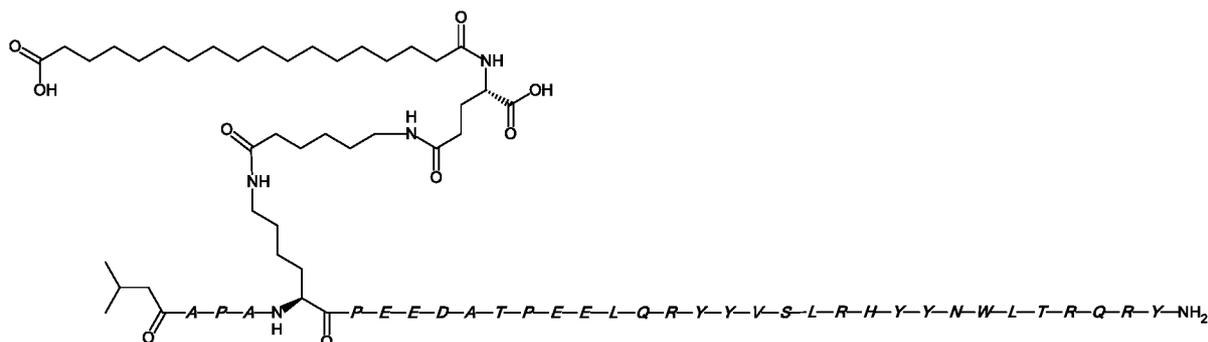
ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,39 мин.; m/3: m/4: 1195,1 m/5:

Соединение 26

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

5 [4A,6A,7K,9E,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



ММ (рассчитанная): 4766,4 Да

10 Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,62 мин.; m/3: 1590,3 m/4: 1192,1 m/5: 954,2

Соединение 27

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

15 [4A,7K,9E,13E,17S,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPESQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4826,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

20 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,31 мин.; m/3: 1609,1 m/4: m/5:

Соединение 28

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

[4A,7K,9P,13T,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

25 iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PPEDATPEEIQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4792,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,46 мин.; m/3: m/4: 1198,6 m/5:

Соединение 29

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

5 [4A,7K,9E,10A,12S,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADSSPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4768,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

10 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,22 мин.; m/3: 1589,1 m/4: m/5:

Соединение 30

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9P,10A,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

15 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PPADATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4734,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,10 мин.; m/3: m/4: 1184,1 m/5:

20 Соединение 31

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,13T,18Q,19P,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

25 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQPYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4765,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,82 мин.; m/3: 1588,5 m/4: m/5:

Соединение 32

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,6A,7K,9E,18Q,22V,27Q,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYVSLRHQYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4717,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,65 мин.; m/3: 1573,1 m/4: 1181,1 m/5:

Соединение 33

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,13E,18Q,22I,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEELQRYYYISLRHYYNWLTRQRY-
NH2

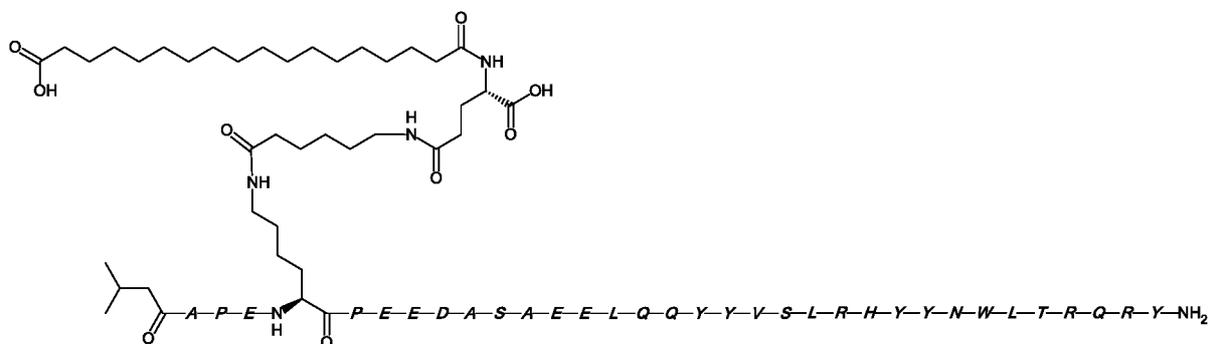
10 ММ (рассчитанная): 4808,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,55 мин.; m/3: 1602,9 m/4: m/5:

Соединение 34

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,14A,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASAEELQQYYVSLRHYYYNWLTRQRY-
NH2



20 ММ (рассчитанная): 4756,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,86 мин.; m/3: 1585,9 m/4: 1190,1 m/5:

Соединение 35

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,11A,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEAATPEELQRYYYVSLRHYYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4722,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_СА07; Rt: 12,03 мин.; m/3: m/4: 1181,4 m/5:

Соединение 36

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,6A,7K,9E,11A,13T,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEААТPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

10 ММ (рассчитанная): 4722,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_СА07; Rt: 10,66 мин.; m/3: 1574,8 m/4: 1181,9 m/5:

Соединение 37

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13E,18Q,22T,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAЕPEELQRYYTSLRHYYNWLTRQRY-NH2

20 ММ (рассчитанная): 4854,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_СА07; Rt: 11,90 мин.; m/3: m/4: 1214,4 m/5:

Соединение 38

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,18Q,19E,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

30 ММ (рассчитанная): 4797,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_СА07; Rt: 10,38 мин.; m/3: 1600,9 m/4: m/5:

Соединение 39

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,16A,18Q,19E,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEALQEYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4725,3 Да

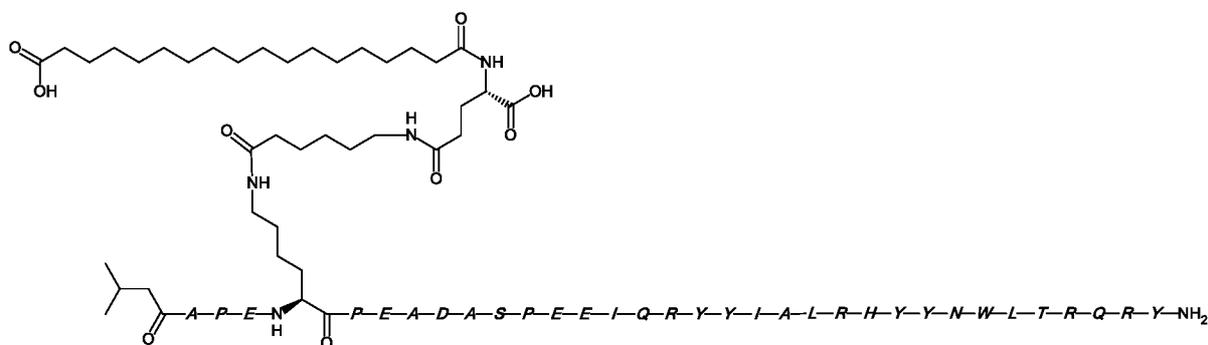
Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,52 мин.; m/3: 1575,9 m/4: m/5:

Соединение 40

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,10A,17I,18Q,22I,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADASPEEIQRYYIALRHYYNWLTRQRY-NH₂



ММ (рассчитанная): 4750,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

15 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,67 мин.; m/3: 1583,6 m/4: m/5:

Соединение 41

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13E,18Q,22T,28Y,29Q,30W,31L]-hPYY(4-36)

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPELQRYYTSLRHYYQWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4868,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,93 мин.; m/3: m/4: 1218,3 m/5:

25 Соединение 42

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,11P,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEPATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4806,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

5 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,57 мин.; m/3: 1603,0 m/4: m/5:

Соединение 43

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,6A,7K,9E,10A,11A,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEAAAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4692,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,98 мин.; m/3: 1565,0 m/4: m/5:

15 Соединение 44

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,23G,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYVGLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4794,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,20 мин.; m/3: m/4: 1199,3 m/5:

Соединение 45

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,11I,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEIAATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

30 ММ (рассчитанная): 4822,6 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,49 мин.; m/3: 1608,4 m/4: m/5:

Соединение 46

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13E,18Q,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEELQRYYASLRHYYNWLTRQRY-
5 NH2

ММ (рассчитанная): 4824,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,52 мин.; m/3: 1609,4 m/4: 1206,3 m/5:

Соединение 47

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9P,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PPEDASPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH2

15 ММ (рассчитанная): 4762,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,44 мин.; m/3: m/4: 1191,2 m/5:

Соединение 48

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,11A,13T,18Q,22I,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEAATPEELQRYYISLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4736,5 Да

25 Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,10 мин.; m/3: m/4: 1185,0 m/5:

Соединение 49

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,23L,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYVLLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4850,6 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,55 мин.; m/3: m/4: 1213,1 m/5:

Соединение 50

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

5 [4A,7K,9E,13T,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4858,1 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

10 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,00 мин.; m/3: m/4: 1215,5 m/5:

Соединение 51

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,23Q,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

15 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYVQLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4865,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,86 мин.; m/3: m/4: 1217,2 m/5:

20

Соединение 52

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,17I,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

25 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEEIQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4852,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,16 мин.; m/3: 1619,2 m/4: m/5:

30 Соединение 53

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,13E,17V,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEVQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4838,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

5 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,20 мин.; m/3: 1613,2 m/4: 1210,0 m/5:

Соединение 54

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,17A,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEAQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4782,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,71 мин.; m/3: 1594,9 m/4: m/5:

15 Соединение 55

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

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASEEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4842,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,23 мин.; m/3: 1614,8 m/4: m/5:

Соединение 56

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,14A,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

30 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4798,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,04 мин.; m/3: 1600,0 m/4: m/5:

Соединение 57

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,13T,17A,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEAQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-

5 NH2

ММ (рассчитанная): 4724,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_СА07; Rt: 11,20 мин.; m/3: m/4: 1182,0 m/5:

Соединение 58

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,17V,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEVQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-

NH2

15 ММ (рассчитанная): 4810,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_СА07; Rt: 9,62 мин.; m/3: m/4: 1203,4 m/5:

Соединение 59

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

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYVQLRHYYNWLTRQRY-

NH2

ММ (рассчитанная): 4793,5 Да

25 Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_СА07; Rt: 9,88 мин.; m/3: 1598,7 m/4: m/5:

Соединение 60

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,18Q,22V,28Y,29Q,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYVSLRHYYQWLTRQRY-

NH2

ММ (рассчитанная): 4824,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,59 мин.; m/3: 1609,4 m/4: m/5:

Соединение 61

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

5 [4A,7K,9P,10A,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PPADASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4720,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

10 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,70 мин.; m/3: m/4: 1181,5 m/5:

Соединение 62

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

15 [4A,6A,7K,9P,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PPEDASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4762,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

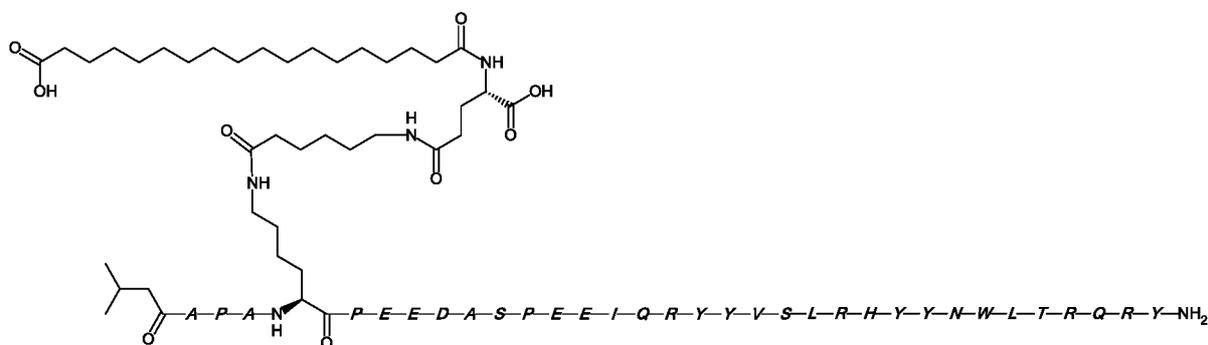
20 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,43 мин.; m/3: 1588,6 m/4: m/5:

Соединение 63

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,6A,7K,9E,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

25 iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2



ММ (рассчитанная): 4752,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,35 мин.; m/3: 1585,2 m/4: m/5:

Соединение 64

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

5 [4A,7K,9P,13T,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PPEDATPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4776,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

10 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,50 мин.; m/3: m/4: 1194,9 m/5:

Соединение 65

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,6A,7K,9E,17I,18Q,22I,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

15 iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEEIQRYYIALRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4750,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,18 мин.; m/3: m/4: 1187,8 m/5:

20 Соединение 66

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,13T,18Q,22I,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

25 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYISLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4838,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,60 мин.; m/3: 1613,2 m/4: m/5:

Соединение 67

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

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

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEETQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4782,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,86 мин.; m/3: 1595,1 m/4: m/5:

Соединение 68

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13E,18Q,22V,28Y,29Q,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEELQRYYVSLRHYYQWLTRQRY-NH2

10 ММ (рассчитанная): 4866,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,02 мин.; m/3: m/4: 1217,4 m/5:

Соединение 69

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9P,10A,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PPADASPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4708,4 Да

20 Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,50 мин.; m/3: m/4: 1178,1 m/5:

Соединение 70

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,6A,7K,9E,13T,18Q,22I,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYIALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4764,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

30 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,55 мин.; m/3: m/4: 1192,4 m/5:

Соединение 71

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксихептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,6A,7K,9E,13E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4778,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

5 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,10 мин.; m/3: m/4: 1196,0 m/5:

Соединение 72

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,10A,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEADAEPPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4794,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,71 мин.; m/3: 1598,4 m/4: m/5:

15 Соединение 73

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,11A,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

20 iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEAASPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4750,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,24 мин.; m/3: 1584,1 m/4: m/5:

Соединение 74

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

30 ММ (рассчитанная): 4808,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,70 мин.; m/3: m/4: 1203,1 m/5:

Соединение 75

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13P,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAPPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-
5 NH2

ММ (рассчитанная): 4820,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,30 мин.; m/3: m/4: 1207,1 m/5:

Соединение 76

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

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYISLRHYYNWLTRQRY-
NH2

15 ММ (рассчитанная): 4824,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: U046_001; Rt: 11,60 мин.; m/3: 1609,0 m/4: m/5:

Соединение 77

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

iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYVSLRHYYQNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4717,4 Да

25 Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,51 мин.; m/3: 1572,9 m/4: 1180,4 m/5:

Соединение 78

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,18Q,22V,28Y,29Q,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYVSLRHYYQWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4766,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,00 мин.; m/3: 1589,9 m/4: m/5:

Соединение 79

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

5 [4A,7K,9E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4810,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

10 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,11 мин.; m/3: m/4: 1203,5 m/5:

Соединение 80

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,14E,15A,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

15 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASEAELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4784,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,52 мин.; m/3: 1594,9 m/4: m/5:

20 Соединение 81

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,13Q,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

25 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAQPPEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4851,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,87 мин.; m/3: 1618,2 m/4: 1214,5 m/5:

Соединение 82

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,6A,7K,9P,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PPEDASPEEQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4720,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,36 мин.; m/3: 1574,2 m/4: m/5:

Соединение 83

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,14S,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATSEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

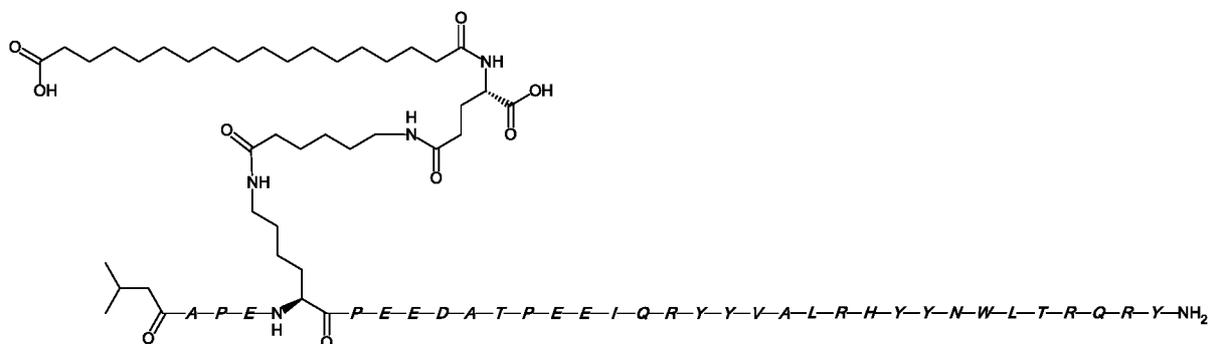
10 ММ (рассчитанная): 4814,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,69 мин.; m/3: 1605,0 m/4: 1204,4 m/5:

Соединение 84

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH2



20 ММ (рассчитанная): 4808,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,60 мин.; m/3: m/4: 1202,9 m/5:

Соединение 85

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4740,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,15 мин.; m/3: m/4: 1186,2 m/5:

Соединение 86

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,17I,18Q,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEIQRYYASLRHYYNWLTRQRY-NH2

10 ММ (рассчитанная): 4796,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,67 мин.; m/3: m/4: 1200,1 m/5:

Соединение 87

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,23P,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYVPLRHYYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4834,5 Да

20 Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,25 мин.; m/3: m/4: 1209,3 m/5:

Соединение 88

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,18Q,20Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRQYVSLRHYYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4789,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

30 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,60 мин.; m/3: 1596,6 m/4: m/5:

Соединение 89

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

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PPEDASPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4704,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

5 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,20 мин.; m/3: 1568,4 m/4: m/5:

Соединение 90

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,23V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYVVLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4836,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,76 мин.; m/3: m/4: 1209,9 m/5:

15 Соединение 91

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13E,18Q,22T,28Y,29H,30W,31L]-hPYY(4-36)

20 iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEELQRYYTSLRHYYHNLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4877,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,22 мин.; m/3: 1628,8 m/4: m/5:

Соединение 92

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбокси-гептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,18Q,22I,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

30 iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PGEDASPEELQRYYISLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4752,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,75 мин.; m/3: 1585,3 m/4: 1188,4 m/5:

Соединение 93

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

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEEIQRYYVQLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4851,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,64 мин.; m/3: m/4: 1213,4 m/5:

Соединение 94

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,10A,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4736,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,07 мин.; m/3: 1578,9 m/4: m/5:

Соединение 95

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,18Q,19A,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQAYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4739,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,31 мин.; m/3: 1579,5 m/4: m/5:

Соединение 96

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,11S,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEESATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4796,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,90 мин.; m/3: 1599,4 m/4: m/5:

Соединение 97

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

5 [4A,7K,9E,13T,17I,18Q,22L,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEIQRYYLSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4838,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

10 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,88 мин.; m/3: 1613,3 m/4: m/5:

Соединение 98

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

15 [4A,7K,9E,10A,13T,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADATPEEIQRYYVSLRHYYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4816,1 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

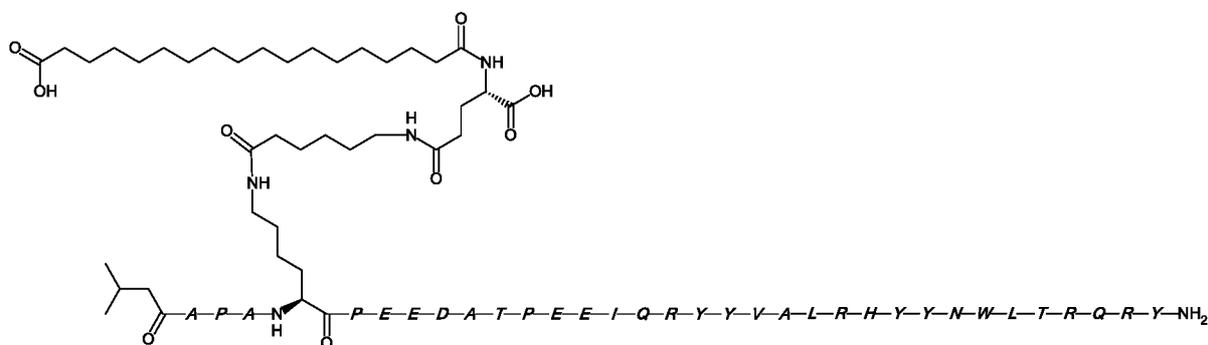
ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,35 мин.; m/3: 1606,6 m/4: m/5:

20 Соединение 99

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,6A,7K,9E,13T,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

25 iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEIQRYYVALRHYYYNWLTRQRY-
NH2



ММ (рассчитанная): 4750,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,90 мин.; m/3: m/4: 1188,5 m/5:

Соединение 100

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

5 [4A,7K,9E,10A,13T,18Q,22I,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADATPEELQRYYYIALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4764,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

10 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,10 мин.; m/3: m/4: 1192,2 m/5:

Соединение 101

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,6A,7K,9E,13T,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

15 iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4750,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,28 мин.; m/3: m/4: 1188,8 m/5:

20 Соединение 102

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,13T,14L,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

25 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATLEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4840,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,96 мин.; m/3: 1613,9 m/4: 1210,9 m/5:

Соединение 103

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,14A,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASAEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4768,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,95 мин.; m/3: 1590,9 m/4: 1193,5 m/5:

Соединение 104

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13E,17A,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEEAQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

10 ММ (рассчитанная): 4882,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,00 мин.; m/3: m/4: 1221,8 m/5:

Соединение 105

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,14Q,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATQEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4855,5 Да

20 Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,63 мин.; m/3: 1618,4 m/4: 1215,2 m/5:

Соединение 106

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,6A,7K,9E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4736,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

30 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,50 мин.; m/3: m/4: 1185,0 m/5:

Соединение 107

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13E,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4840,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

5 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,30 мин.; m/3: 1614,3 m/4: m/5:

Соединение 108

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,10A,14E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADASEEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4784,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,71 мин.; m/3: 1595,5 m/4: 1196,7 m/5:

15 Соединение 109

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,12L,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDLTPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4866,6 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,14 мин.; m/3: 1623,2 m/4: 1216,9 m/5:

Соединение 110

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

30 ММ (рассчитанная): 4866,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,31 мин.; m/3: 1622,9 m/4: m/5:

Соединение 111

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,10A,11A,13E,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEAAAEPPEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4692,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,12 мин.; m/3: 1564,1 m/4: 1173,3 m/5:

Соединение 112

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13E,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4852,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,97 мин.; m/3: m/4: 1214,4 m/5:

Соединение 113

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,17I,18Q,22V,28Q,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEQRYVSLRHYYQNLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4789,4 Да

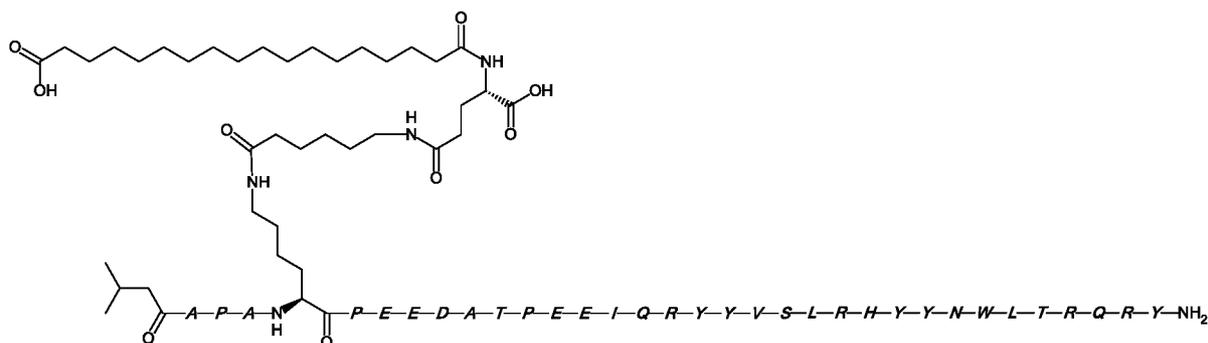
Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,23 мин.; m/3: 1596,7 m/4: m/5:

Соединение 114

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,13T,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2



ММ (рассчитанная): 4766,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,70 мин.; m/3: m/4: 1192,4 m/5:

5 Соединение 115

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,18Q,21Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYQVSLRHYYNWLTRQRY-
10 NH₂

ММ (рассчитанная): 4789,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,17 мин.; m/3: 1597,3 m/4: m/5:

Соединение 116

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,10A,11A,13E,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEAAAEPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH₂

20 ММ (рассчитанная): 4676,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,62 мин.; m/3: 1559,2 m/4: m/5:

Соединение 117

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

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEEAQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH₂

ММ (рассчитанная): 4752,4 Да

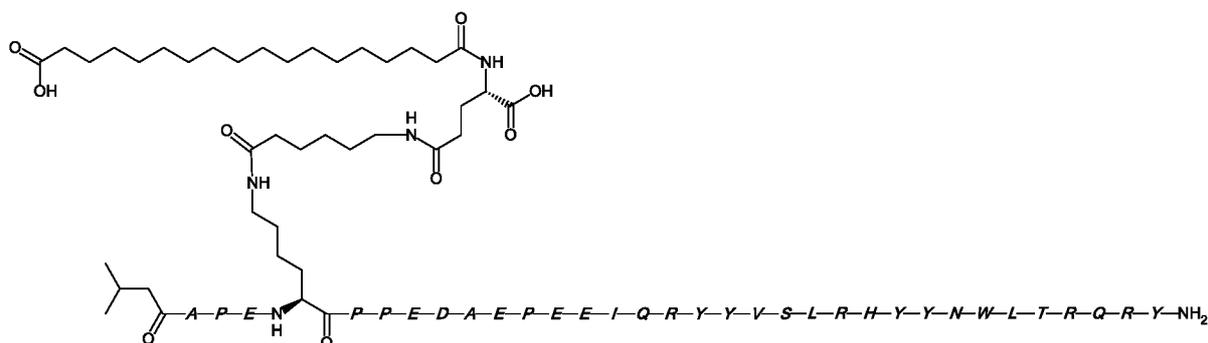
Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,53 мин.; m/3: 1584,9 m/4: m/5:

Соединение 118

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9P,13E,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PPEDAPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



10

ММ (рассчитанная): 4820,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,86 мин.; m/3: 1607,4 m/4: m/5:

Соединение 119

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,17S,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEESQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

20

ММ (рассчитанная): 4798,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,92 мин.; m/3: 1600,3 m/4: m/5:

Соединение 120

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,6A,7K,9E,11A,13T,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEAATPEEIQRYVALRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4706,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,28 мин.; m/3: m/4: 1177,1 m/5:

Соединение 121

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,10A,18Q,22V,23Q,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADASPEELQRYVQLRHYYNWLTRQRY-
NH2

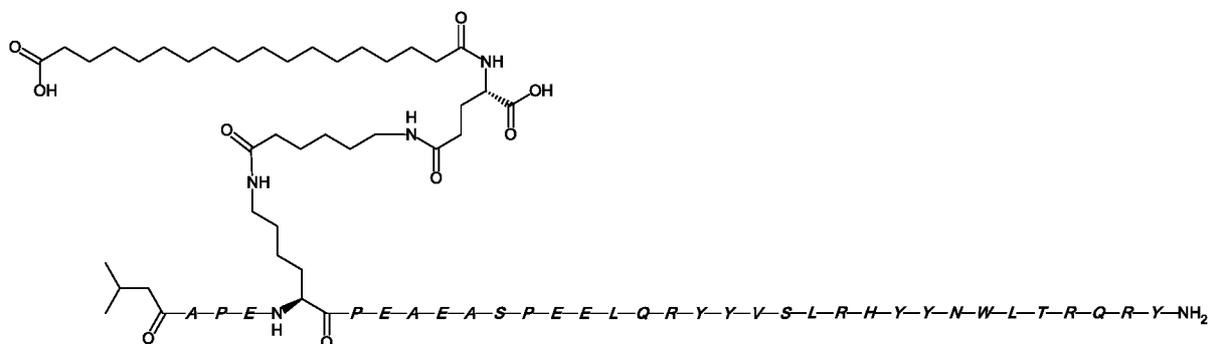
10 ММ (рассчитанная): 4793,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,78 мин.; m/3: m/4: 1199,3 m/5:

Соединение 122

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,10A,11E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEAEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2



20 ММ (рассчитанная): 4766,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,40 мин.; m/3: 1589,2 m/4: m/5:

Соединение 123

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13A,18Q,19K,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4766,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,65 мин.; m/3: m/4: 1192,1 m/5:

Соединение 124

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,10A,11A,13E,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEAAAPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

10 ММ (рассчитанная): 4750,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,74 мин.; m/3: 1583,7 m/4: m/5:

Соединение 125

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4852,5 Да

20 Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,93 мин.; m/3: 1618,3 m/4: m/5:

Соединение 126

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4852,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

30 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,00 мин.; m/3: 1617,0 m/4: m/5:

Соединение 127

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,10A,11A,13E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEAAAPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4734,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

5 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,99 мин.; m/3: m/4: 1184,2 m/5:

Соединение 128

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,11A,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEAAATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4780,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,70 мин.; m/3: 1594,6 m/4: m/5:

15 Соединение 129

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

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4784,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,37 мин.; m/3: m/4: 1197,0 m/5:

Соединение 130

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,18Q,19L,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQLYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

30 ММ (рассчитанная): 4781,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,67 мин.; m/3: 1595,1 m/4: m/5:

Соединение 131

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,10A,13E,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADAEP EEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
5 NH2

ММ (рассчитанная): 4778,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,83 мин.; m/3: m/4: 1195,0 m/5:

Соединение 132

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
10 [4A,7K,9E,10A,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

15 ММ (рассчитанная): 4766,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,74 мин.; m/3: 1589,6 m/4: m/5:

Соединение 133

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
20 [4A,6A,7K,9E,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEP EELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4794,5 Да

25 Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,12 мин.; m/3: 1598,3 m/4: m/5:

Соединение 134

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
30 [4A,7K,9E,13T,17Q,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEQRYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4839,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,04 мин.; m/3: 1613,8 m/4: m/5:

Соединение 135

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

5 [4A,7K,9E,10A,11A,13E,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEAAAPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4734,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

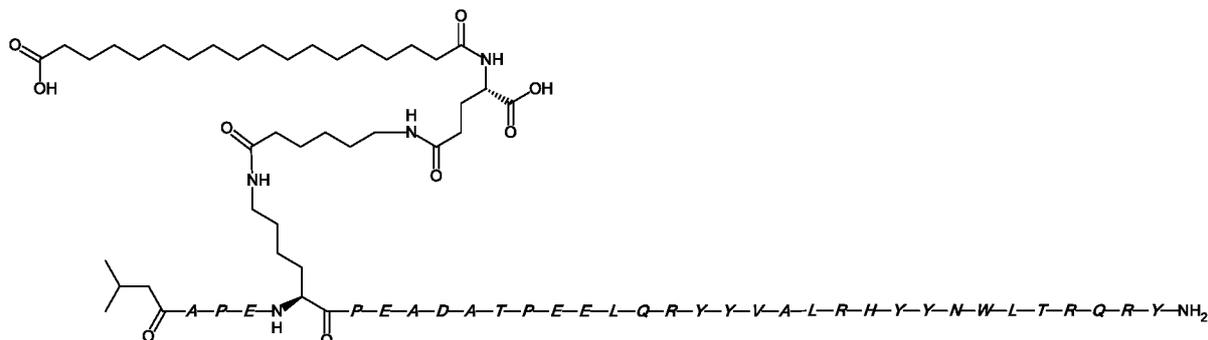
10 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,45 мин.; m/3: m/4: 1184,2 m/5:

Соединение 136

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,10A,13T,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

15 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADATPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH2



ММ (рассчитанная): 4750,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

20 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,80 мин.; m/3: 1584,4 m/4: m/5:

Соединение 137

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L,32L]-hPYY(4-36)

25 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYVSLRHYYNWLLRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4836,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,13 мин.; m/3: 1558,4 m/4: m/5:

Соединение 138

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

5 [4A,7K,9E,13E,18Q,19E,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4825,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

10 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,90 мин.; m/3: 1609,1 m/4: 1206,7 m/5:

Соединение 139

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

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

15 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEEASPPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4766,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,01 мин.; m/3: 1589,4 m/4: 1191,8 m/5:

20 Соединение 140

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,10A,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

25 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4752,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,21 мин.; m/3: 1585,1 m/4: m/5:

Соединение 141

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,13T,18Q,19S,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQSYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4755,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,40 мин.; m/3: 1586,6 m/4: m/5:

Соединение 142

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13L,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDALPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

10 ММ (рассчитанная): 4836,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,05 мин.; m/3: 1613,6 m/4: 1210,2 m/5:

Соединение 143

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,12S,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDSTPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4840,5 Да

20 Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,81 мин.; m/3: 1614,3 m/4: m/5:

Соединение 144

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,12Q,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDQTPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4881,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

30 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,95 мин.; m/3: 1628,4 m/4: 1221,3 m/5:

Соединение 145

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

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4752,4 Да

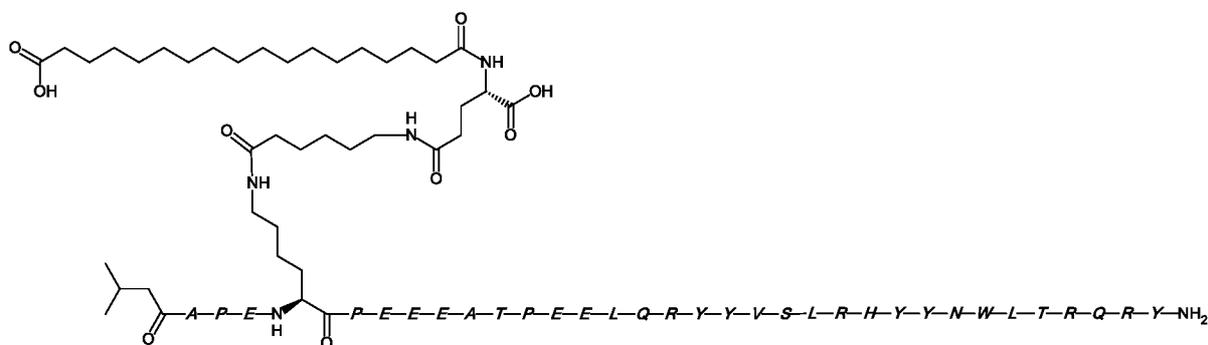
Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,37 мин.; m/3: 1586,0 m/4: m/5:

Соединение 146

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,11E,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEEATPEELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



ММ (рассчитанная): 4838,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

15 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,57 мин.; m/3: 1614,2 m/4: m/5:

Соединение 147

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

20 iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4810,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,02 мин.; m/3: 1603,9 m/4: m/5:

25 Соединение 148

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,23T,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYYVTLRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4838,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,80 мин.; m/3: m/4: 1210,5 m/5:

Соединение 149

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

10 iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEESQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4726,3 Да

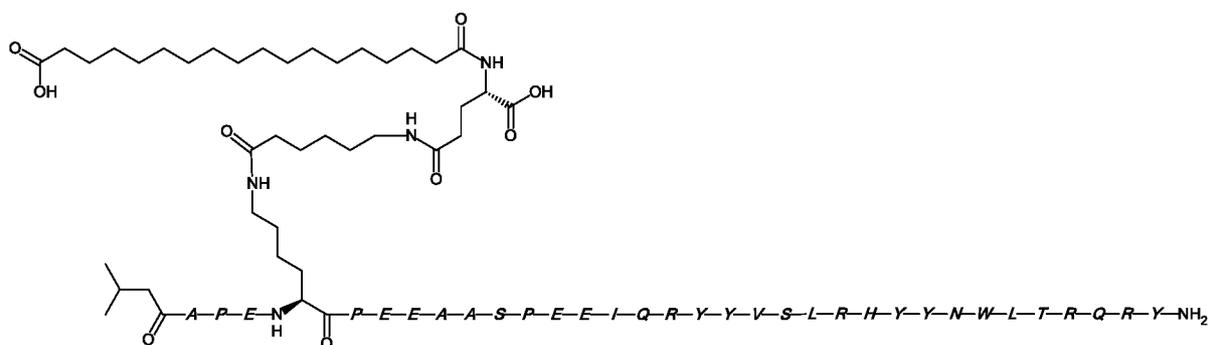
Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,28 мин.; m/3: m/4: 1182,3 m/5:

15 Соединение 150

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,11A,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEAASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂



ММ (рассчитанная): 4766,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,30 мин.; m/3: 1590,6 m/4: m/5:

25 Соединение 151

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,12S,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDSSPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4810,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

5 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,05 мин.; m/3: 1603,5 m/4: m/5:

Соединение 152

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,17T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4812,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,96 мин.; m/3: m/4: 1204,0 m/5:

15 Соединение 153

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,11L,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEELATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4822,6 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,90 мин.; m/3: m/4: 1206,5 m/5:

Соединение 154

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,11A,13T,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

30 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEAATPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4764,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,68 мин.; m/3: 1588,4 m/4: m/5:

Соединение 155

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L,32S]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4810,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,33 мин.; m/3: 1604,2 m/4: m/5:

Соединение 156

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,11A,13E,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEAAEPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4792,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,99 мин.; m/3: 1598,2 m/4: 1199,1 m/5:

Соединение 157

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,11A,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEAAASPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4692,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,45 мин.; m/3: 1564,3 m/4: m/5:

Соединение 158

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9P,11A,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PPEAASPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4718,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,11 мин.; m/3: 1574,2 m/4: m/5:

Соединение 159

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

5 [4A,7K,9E,10A,13E,18Q,22I,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADAPEELQRYYYISLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4808,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

10 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,63 мин.; m/3: m/4: 1203,2 m/5:

Соединение 160

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,6A,7K,9E,18Q,22I,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

15 iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYYIALRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4750,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,49 мин.; m/3: m/4: 1188,2 m/5:

20 Соединение 161

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,6A,7K,9E,11A,13E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

25 iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEAAPEELQRYYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4734,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,00 мин.; m/3: m/4: 1184,0 m/5:

Соединение 162

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,7K,9E,13T,17E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEEQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

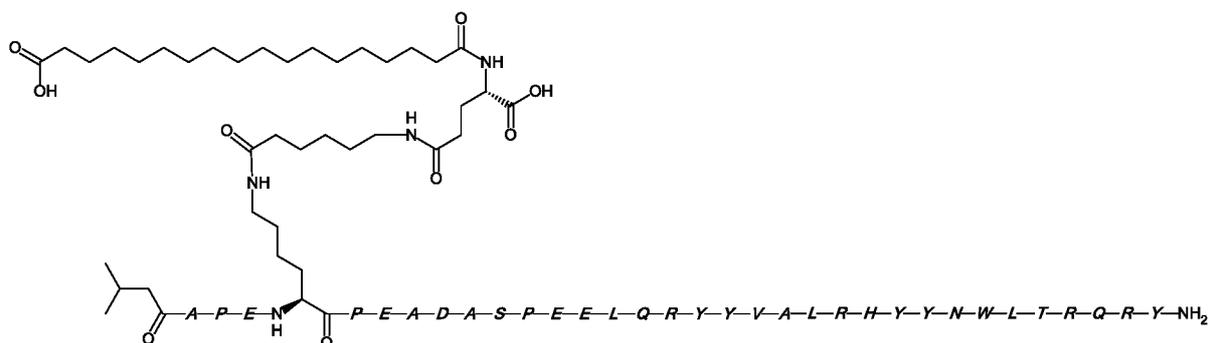
ММ (рассчитанная): 4840,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,20 мин.; m/3: m/4: 1211,0 m/5:

Соединение 163

- 5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,10A,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADASPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH₂



- 10 ММ (рассчитанная): 4736,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,30 мин.; m/3: m/4: 1184,5 m/5:

Соединение 164

- 15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,17I,18Q,22Q,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEIQRYYQSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

- 20 ММ (рассчитанная): 4853,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,44 мин.; m/3: 1618,6 m/4: m/5:

Соединение 165

- 25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9P,13E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PPEDAEPPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4762,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,11 мин.; m/3: 1587,7 m/4: m/5:

Соединение 166

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,6A,7K,9E,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

10 ММ (рассчитанная): 4794,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,76 мин.; m/3: m/4: 1199,2 m/5:

Соединение 167

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,6A,7K,9E,11A,13E,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEAAEPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4734,4 Да

20 Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,49 мин.; m/3: m/4: 1185,0 m/5:

Соединение 168

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,17I,18Q,22S,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEIQRYYSSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4812,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

30 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,83 мин.; m/3: 1605,7 m/4: m/5:

Соединение 169

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13E,18Q,19A,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEELQAYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4767,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

5 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,90 мин.; m/3: 1589,0 m/4: 1192,1 m/5:

Соединение 170

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13A,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4794,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,60 мин.; m/3: m/4: 1199,0 m/5:

15 Соединение 171

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,10A,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4794,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,57 мин.; m/3: 1599,2 m/4: m/5:

Соединение 172

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

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PPEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

30 ММ (рассчитанная): 4778,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,95 мин.; m/3: 1593,5 m/4: m/5:

Соединение 173

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY-
5 NH2

ММ (рассчитанная): 4824,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,50 мин.; m/3: 1609,0 m/4: m/5:

Соединение 174

10 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,10A,16K,18Q,22V,28Y,29H,30K,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PGADASPEKLQRYVSLRHYYHKLTRQRY-
NH2

15 ММ (рассчитанная): 4644,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 7,90 мин.; m/3: 1548,8 m/4: m/5:

Соединение 175

20 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,13E,18Q,22I,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEELQRYIALRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4792,5 Да

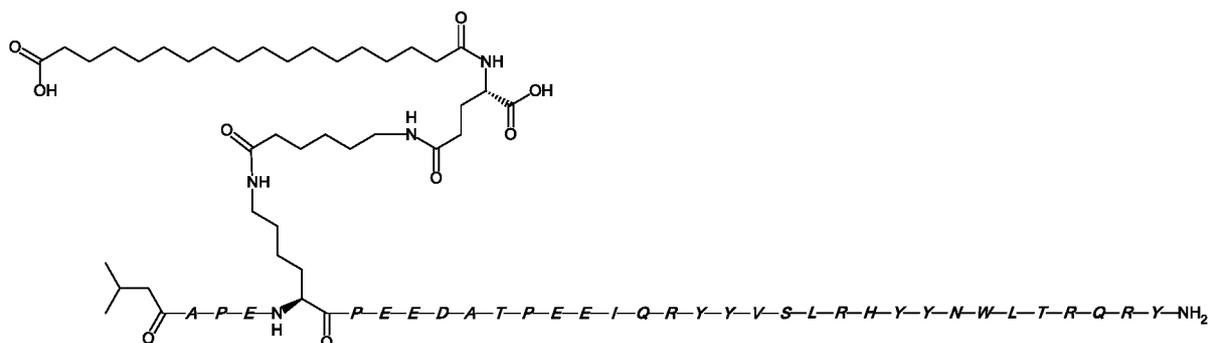
25 Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,86 мин.; m/3: m/4: 1198,8 m/5:

Соединение 176

30 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEIQRYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2



ММ (рассчитанная): 4824,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,84 мин.; m/3: 1610,6 m/4: m/5:

5 Соединение 177

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,18Q,19Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQYYVSLRHYYNWLTRQRY-
10 NH2

ММ (рассчитанная): 4796,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,00 мин.; m/3: m/4: 1200,0 m/5:

Соединение 178

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,10A,11A,13T,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEAAATPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH2

20 ММ (рассчитанная): 4706,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,21 мин.; m/3: m/4: 1177,0 m/5:

Соединение 179

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,10A,17T,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADASPEETQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4724,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,50 мин.; m/3: m/4: 1181,4 m/5:

Соединение 180

5 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L,33K]-hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYYVSLRHYYNWLTKQRY-NH2

10 ММ (рассчитанная): 4796,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,80 мин.; m/3: 1600,8 m/4: m/5:

Соединение 181

15 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,10A,13E,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADAEPPEIQRYYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

20 ММ (рассчитанная): 4720,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,23 мин.; m/3: 1574,1 m/4: 1180,8 m/5:

Соединение 182

25 N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,17A,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEEAQRYYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

30 ММ (рассчитанная): 4694,3 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,70 мин.; m/3: 1565,3 m/4: m/5:

Соединение 183

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,7K,8A,9E,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)AEEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4784,4 Да

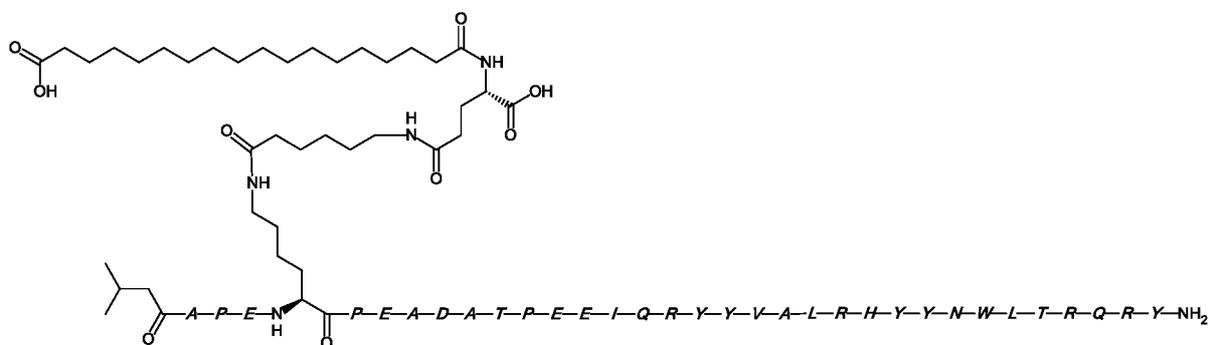
Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,60 мин.; m/3: 1595,9 m/4: m/5:

Соединение 184

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,10A,13T,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEADATPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH₂



ММ (рассчитанная): 4750,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

15 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,00 мин.; m/3: m/4: 1188,5 m/5:

Соединение 185

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

20 iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASEEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4784,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,80 мин.; m/3: 1595,2 m/4: m/5:

25 Соединение 186

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13E,17A,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEPPEEAQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4810,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

5 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 13,20 мин.; m/3: m/4: 1203,8 m/5:

Соединение 187

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,17P,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

10 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEPQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4808,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,38 мин.; m/3: 1603,3 m/4: m/5:

15 Соединение 188

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-[4A,7K,9E,13T,18Q,22V,28Y,30W,31L,32Q]-hPYY(4-36)

20 iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYVSLRHYYNWLQRQRY-NH2

ММ (рассчитанная): 4851,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,13 мин.; m/3: 1618,0 m/4: m/5:

Соединение 189

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

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEETQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH2

30 ММ (рассчитанная): 4724,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 11,50 мин.; m/3: m/4: 1182,1 m/5:

Соединение 190

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
[4A,6A,7K,9E,13T,18Q,22I,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEELQRYYISLRHYYNWLTRQRY-
5 NH2

ММ (рассчитанная): 4780,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,28 мин.; m/3: 1594,5 m/4: m/5:

Соединение 191

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
10 [4A,7K,9E,13T,17I,18Q,22E,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDATPEEIQRYYESLRHYYNWLTRQRY-
NH2

15 ММ (рассчитанная): 4854,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 9,77 мин.; m/3: 1619,0 m/4: m/5:

Соединение 192

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
20 [4A,7K,9E,10A,11P,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEAPASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4734,4 Да

25 Способы синтеза и очищения: S01; P02

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,39 мин.; m/3: m/4: 1184,5 m/5:

Соединение 193

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-
30 [4A,7K,9E,11E,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEEASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH2

ММ (рассчитанная): 4824,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 12,20 мин.; m/3: 1609,1 m/4: m/5:

Соединение 194

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

5 [4A,6A,7K,9E,13E,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDAEP EEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-
NH₂

ММ (рассчитанная): 4778,5 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

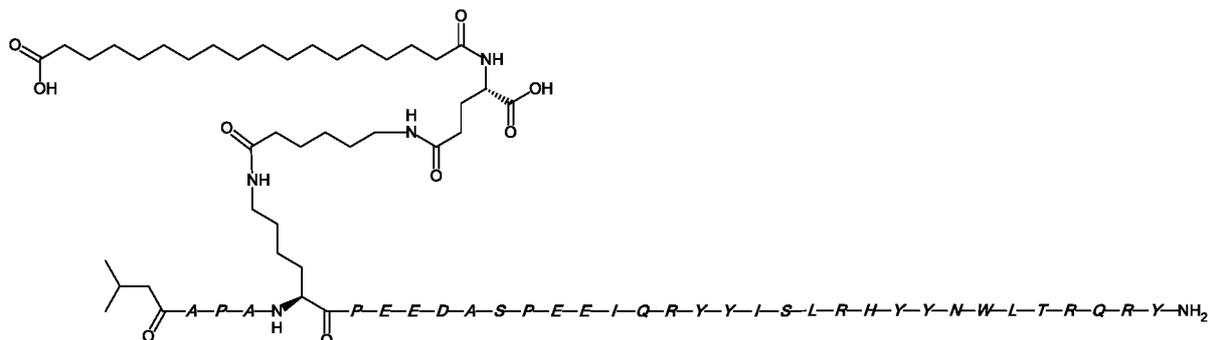
10 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,80 мин.; m/3: m/4: 1195,1 m/5:

Соединение 195

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

[4A,6A,7K,9E,17I,18Q,22I,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

15 iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEEIQRYYISLRHYYNWLTRQRY-
NH₂



ММ (рассчитанная): 4766,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

20 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,02 мин.; m/3: m/4: 1192,4 m/5:

Соединение 196

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-
карбоксигептадеканамидо) бутанамидо]гексаноил)-

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

25 iVal-АРЕК(C18DA-gGlu-Ahx)PEADASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-
NH₂

ММ (рассчитанная): 4752,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

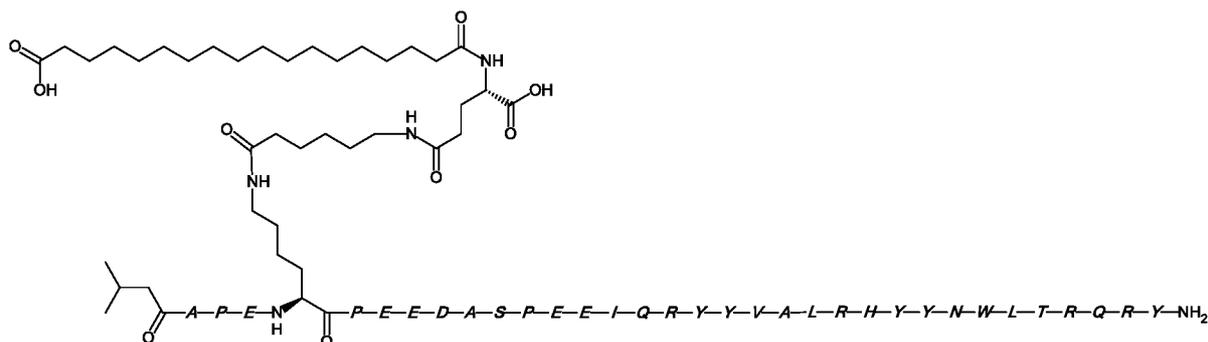
ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,35 мин.; m/3: 1584,8 m/4: m/5:

Соединение 197

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

5 [4A,7K,9E,17I,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-Ahx)PEEDASPEEIQRYYVALRHYYNWLTRQRY-NH₂



ММ (рассчитанная): 4794,5 Да

10 Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,19 мин.; m/3: m/4: 1199,4 m/5:

Соединение 198

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

15 [4A,6A,7K,9E,10A,13E,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEADAEP EEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4736,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P02

20 ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,70 мин.; m/3: m/4: 1184,9 m/5:

Соединение 199

N{альфа-4}-(3-метилбутаноил)-N{эпсилон-7}-(6-[(4S)-4-карбокси-4-(17-

[4A,6A,7K,9E,11E,18Q,22V,28Y,30W,31L]-hPYY(4-36)

25 iVal-АРАК(C18DA-gGlu-Ahx)PEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

ММ (рассчитанная): 4766,4 Да

Способы синтеза и очищения: S01; P01

ЖХМС: 010_CA07; Rt: 10,40 мин.; m/3: m/4: 1192,0 m/5:

Следующее соединение, раскрытое как Пример 32 в WO 2016/198682 A1, синтезировали как образец для сравнения:

Сравн. 1

5 iVal-RPEK(C18DA-gGlu-Ahx)PGEDASPEELQRYYYISLRHYYNWLTRQRY-NH2 (SEQ ID NO: 204)

Последующие соединения синтезировали как образцы для сравнения:

Сравн. 2

10 iVal-RPEK(C18DA-gGlu-Ahx) PGEDASPEELQRYYYISLAHYYNWLTRQRY-NH2 (SEQ ID NO: 205)

Сравн. 3

iVal-RPEK(C18DA-gGlu-Ahx) PGEDASPEELQRYYYISLRHYYNWLTAQRY-NH2 (SEQ ID NO: 206)

Сравн. 4

15 iVal-RPEK(C18DA-gGlu-Ahx) PGEDASPEELQRYYYISLRHYYNWLTRQAY-NH2 (SEQ ID NO: 207)

Структура Сравн. 1 – за исключением аланина в положении 4 – идентична Соединению 92. Эта мутация R4A приводит к соединению, которое демонстрирует гораздо более высокую растворимость при pH 6,2 (0,0 мг/мл для Сравн. 1 в сравнении с 9,2 мг/мл для Соединения 92). В то же время для Соединения 92 сохраняется высокая аффинность связывания и рецепторная активность (см. Табл. 2). Другие мутации аргинина в аланин в различных положениях (R25A в Сравн. 2; R33A в Сравн. 3; R35A в Сравн. 4) отрицательно влияют на аффинность связывания и рецепторную активность полученных соединений.

Соед.	Посл. мод. в сравнении с Сравн. 1	hY2 RLB (нМ) (Пример 1)	hY2 цАМФ (нМ) (Пример 2)	pH 6 раств. (мг/мл) [конеч. pH] (Пример 3)	pH 7 раств. (мг/мл) [конеч. pH] (Пример 3)
Сравн. 1	-	1,7	0,5	0 [6,2]	6,7 [6,8]
Соед. 92	R4A	1,8	0,6	9,2 [6,1]	8,9 [6,7]
Сравн. 2	R25A	10	3	7 [6,1]	8,5 [6,7]
Сравн. 3	R33A	>316	>10	10 [6,1]	10 [6,7]
Сравн. 4	R35A	>316	>10	10 [6,1]	10 [6,7]

Таблица 2.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры демонстрируют определенные варианты осуществления настоящего изобретения. Следующие примеры были выполнены с использованием стандартных способов, которые хорошо известны и являются обычными для специалистов в данной области, за исключением случаев, когда подробно описано иное.

Пример 1: Анализы конкурентного связывания радиолигандов (RLB)

Фильтрационный анализ RLB проводили в 96-луночных планшетах с конечным объемом 100 мкл на лунку. Лиофилизированные исследуемые пептиды растворяли в 100% диметилсульфоксиде (ДМСО) с получением исходных растворов 1 мМ, а серийные разведения выполняли в буфере для анализа (50 мМ HEPES, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ CaCl₂, pH 7,4), содержащем 0,2% овальбумина. В планшеты добавляли 10 мкл/лунку раствора исследуемого пептида для получения конечных концентраций в диапазоне от 1 мкМ до 3 пМ. Затем в лунки добавляли 10 мкл человеческого ¹²⁵I-PYY(1-36) (Perkin Elmer) в буфере для анализа, содержащем 0,2% овальбумина, до получения конечной концентрации 0,02 нМ. Затем в каждую лунку добавляли 80 мкл мембран (HTS066M, препарат ChemiSCREEN™ Human Neuropeptide Y2 Receptor Membrane, CHEMICON) для получения конечной концентрации белка 0,5 мкг/лунку. Планшеты запечатывали и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов на шейкере для планшетов со скоростью 400 об/мин. Инкубацию останавливали вакуумной фильтрацией на фильтрах GF/C, предварительно пропитанных 0,5% полиэтиленамином (PEI), с использованием 96-луночного коллектора FilterMate™ (Perkin Elmer) с последующими четырьмя промывками 300 мкл/лунку ледяным промывочным буфером (50 мМ HEPES, 500 мМ NaCl, pH 7,4). Затем фильтровальные планшеты высушивали в течение 60 мин. при комнатной температуре и запечатывали дно пластин защитной лентой UniFilter-96. Наконец, добавляли 50 мкл/лунку смеси для сцинтилляционных счетчиков (Microscint20, Packard) и подсчитывали радиоактивность на сцинтилляционном счетчике Packard TopCount NXT. Значения IC₅₀ (половина максимальной ингибирующей концентрации агониста) рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа сигмоидальных кривых доза-ответ.

Значения K_i для аффинности связывания получали по уравнению Ченга-Прусоффа ($K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$), где K_d — ранее измеренная константа специфической диссоциации рецептора (для $NPY2R = 0,07$ нМ) и $[L]$ представляет собой концентрацию радиолиганда ^{125}I -PYY(1-36).

5 Результаты RLB суммированы в Таблице 3 ниже.

Соединение	K_i [нМ]
1	2,05
2	2,40
3	1,57
4	4,65
5	12,71
6	1,42
7	1,04
8	106,17
9	3,32
10	2,46
11	1,40
12	4,16
13	1,53
14	1,28
15	3,98
16	2,81
17	24,63
18	2,48
19	9,63
20	2,41
21	3,38
22	4,98
23	12,59
24	3,39
25	1,55
26	5,64
27	10,47
28	0,49
29	1,36
30	0,30
31	34,66
32	13,56
33	2,53
34	3,53
35	1,40
36	1,25
37	3,66
38	12,44
39	2,73
40	0,67
41	19,75
42	1,98
43	2,49
44	5,86

Соединение	K_i [нМ]
45	6,17
46	5,21
47	0,51
48	1,54
49	11,60
51	2,59
52	2,39
53	3,07
54	8,97
55	2,96
56	4,39
57	2,07
58	3,46
59	1,93
60	6,04
61	0,41
62	1,44
63	0,93
64	0,86
65	0,98
66	2,33
67	2,22
68	9,07
69	0,54
70	2,26
71	1,97
72	2,79
73	2,16
74	3,17
75	1,43
76	2,68
77	9,73
78	1,80
79	1,54
80	4,62
81	2,65
82	0,58
83	6,91
84	1,60
85	1,61
86	4,33
87	22,38
88	16,28
89	1,16

Соединение	Ki [нМ]
90	8,71
91	4,64
92	1,84
93	1,71
94	0,93
95	2,92
96	3,06
97	4,23
99	0,66
100	1,01
101	1,77
102	7,15
103	1,94
104	14,11
105	5,97
106	2,46
107	5,13
108	2,77
109	13,98
110	6,42
111	2,14
112	4,28
113	3,53
114	0,95
115	2,22
116	2,46
117	3,09
118	1,00
119	5,73
120	1,49
121	1,45
122	2,73
123	3,65
124	3,07
125	3,37
126	4,42
127	3,36
128	2,91
129	1,42
130	9,36
131	1,54
132	2,75
133	4,68
134	2,80
135	3,83
136	1,07
137	49,59
138	12,53
139	3,60
140	1,41
141	8,17
142	3,97

Соединение	Ki [нМ]
143	3,42
144	9,76
145	5,29
146	8,93
147	5,04
148	2,85
149	3,97
150	2,18
151	1,68
152	1,32
153	6,80
154	3,71
155	7,60
156	4,20
157	1,68
158	0,58
159	2,75
160	1,37
161	4,00
162	14,93
163	0,67
164	2,80
165	1,43
166	2,05
167	4,58
168	3,56
169	5,82
170	2,28
171	2,83
172	0,81
173	4,07
174	0,21
175	3,00
176	1,48
177	8,65
178	3,39
179	0,89
180	15,05
181	1,33
182	2,20
183	18,80
184	0,64
185	2,06
186	7,21
187	15,32
188	5,46
189	0,97
190	1,95
191	8,32
192	0,74
193	3,42
194	26,37

Соединение	Ki [нМ]
195	0,78
196	3,57
197	2,03

Соединение	Ki [нМ]
198	1,38
199	2,87

Таблица 3

В целом, данные анализа RLB позволяют прогнозировать сильное ингибирование потребления пищи у мышей (Эксперимент 6).

Пример 2: Анализ цАМФ Gi HTRF

5 Технология гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF), оптимизированная для связанных с Gi рецепторов, подробно описана в руководстве к набору цАМФ Gi Cisbio. Вкратце, продукция внутриклеточного цАМФ будет вызывать конкуренцию между немеченым цАМФ и экзогенно добавленным d2-цАМФ за антитела против цАМФ, конъюгированные с

10 криплатом. Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие рецепторы NPY1, NPY2, NPY4 и NPY5 человека, использовали с клетками, оживляемыми из замороженного запаса непосредственно перед проведением анализа. 2000 клеток на лунку применяли для всех четырех анализов подтипов рецепторов NPY.

15 Использовали 384-луночный планшет с общим объемом 20 мкл, используя 5 мкл клеток, 2,5 мкл пептидного агониста, 2,5 мкл форсколина и 5 мкл каждого из флуорофоров. Клетки инкубировали с пептидами-агонистами (11 точек кривых концентрация-ответ) и форсколином (уровень активности ~90%, 3-11 мкМ форсколина) в течение 40 мин при 37°C с использованием ДФСБ, содержащего 0,5 мМ IBMX в качестве стимулирующего буфера. После добавления

20 детектирующих реагентов HTRF® и инкубации при встряхивании (2400 об/мин) в течение одного часа при комнатной температуре были обнаружены сигналы при 620 и 665 нМ (грубые подсчеты: соотношение 665/620). Оценку концентрации-ответа соединений проводили с 11 концентрациями агонистов пептидов (охватывающих 3 десятка). Значения EC₅₀ рассчитывали с помощью

25 нелинейной регрессии с использованием сигмоидальной зависимости концентрация-ответ с переменным наклоном.

Результаты активности *in vitro* (выраженные в виде значений EC₅₀) приведены в Таблице 4 ниже.

Соединение №	hY2R (нМ)	hY1R (нМ)	hY4R (нМ)	hY5R (нМ)
hPYU3-36	0,160	250	>5000	73,2
7	0,143	>5000	>5000	>5000
11	0,136	>5000	>5000	>5000

Соединение №	hY2R (нМ)	hY1R (нМ)	hY4R (нМ)	hY5R (нМ)
12	0,250			>5000
14	0,086			>5000
15	0,140			>5000
16	0,310			>5000
23	0,181			>5000
26	0,108			>5000
40	0,122	>5000	>5000	>5000
52	0,176			>5000
53	0,352	>5000	>5000	>5000
55	0,352	>5000	>5000	>5000
63	0,109	>5000	>5000	>5000
67	0,227			>5000
72	0,197			>5000
76	0,172			>5000
79	0,076			>5000
84	0,205	>5000	1000	>5000
91	0,219			5000
99	0,281	>5000	>5000	>5000
106	0,121			>5000
114	0,186	>5000	>5000	>5000
118	0,161	>5000	>5000	>5000
122	0,273	>5000	>5000	>5000
128	0,344	>5000	>5000	>5000
129	0,270	>5000	>5000	>5000
136	0,138	>5000	>5000	>5000
140	0,230			>5000
145	0,118			>5000
146	0,130			>5000
147	0,146			>5000
150	0,243	>5000	>5000	>5000
160	0,230	>5000	>5000	>5000
163	0,130	>5000	>5000	>5000
172	0,079			>5000
176	0,168	>5000	>5000	>5000
183	0,447			>5000
184	0,232	>5000	>5000	>5000
186	0,729	>5000	>5000	>5000
189	0,273	>5000	>5000	>5000
193	0,331	>5000	>5000	>5000
195	0,197	>5000	>5000	>5000
196	0,086			>5000
197	0,156	>5000	>5000	>5000

Таблица 4

Пример 3: Определение растворимости

Пептиды (в виде солей ТФУ) отвечивали на фильтровальном блоке (Mini-
 5 UniPrep Syringeless Filter 0,45 мкм, Whatman) и добавляли 0,1 М
 натрийдифосфатного буфера с рН 6,4 или 7,0 до конечной концентрации 10

мг/мл. Пептид растворяли путем горизонтального встряхивания
 фильтровального блока при 600 об/мин в течение 2 часов при комнатной
 температуре. Образец фильтровали для удаления любых нерастворимых частиц
 и разбавляли до 1 мг/мл в 50% ацетонитриле. Контроль готовили, взвешивая
 5 соответствующий пептид и растворяя его в 50% ацетонитриле до конечной
 концентрации 1 мг/мл. И контроль, и образец анализировали методом
 обращенно-фазовой хроматографии. Площадь под пиком образца сравнивали с
 контролем и рассчитывали растворимость на основе этого соотношения.

рН измеряли и записывали для каждого образца. Обычно рН буфера
 10 снижался на 0,2–0,3 единицы рН из-за содержания ТФУ в пептиде.

СВЭЖХ способ:

Система: СВЭЖХ UltiMate 3000, ThermoFisher

Подвижная фаза А: 5% ацетонитрил, 95% вода, 0,03% трифторуксусная
 кислота.

15 Подвижная фаза В: 95% ацетонитрил, 5% вода, 0,03% трифторуксусная
 кислота.

Поток: 1 мл/мин

Градиент: 0-100% подвижная фаза В (2 мин)

Колонка: Kinetix, 5 мкм С8, 100 Å, 50 x 2,1 мм

20 Температура колонки: 50°C

Результаты определения растворимости приведены в Таблице 5 ниже.

Соединение	Раств6 (мг/мл)	Раств6 рН	Раств7 (мг/мл)	Раств7 рН
1	10,0	6,1	7,6	6,8
2	9,5	6,1	9,5	6,8
3	10,0	6,3	10,0	6,8
4	10,0	6,1	10,0	6,8
5	3,6	6,2	8,8	6,8
6	9,6	6,1	10,0	6,8
7	8,9	6,1	9,2	6,9
8	9,7	6,0	9,6	6,7
9	9,7	6,1	9,9	6,7
10	0,0	6,2	0,0	6,7
11	8,9	6,1	8,7	6,8
12	9,4	6,0	9,8	6,7
13	10,0	6,1	10,0	6,7
14	9,3	6,2	8,4	6,8
15	9,3	6,2	9,2	6,8
16	10,0	6,1	8,3	6,8

Соединение	Раств6 (мг/мл)	Раств6 рН	Раств7 (мг/мл)	Раств7 рН
17	10,0	6,0	10,0	6,7
18	9,3	6,0	9,5	6,7
19	10,0	6,0	9,2	6,7
20	>10,0	6,1	10,0	6,8
21	10,0	6,1	10,0	6,8
22	9,7	6,0	9,8	6,7
23	9,8	6,2	10,0	6,8
24	9,8	6,1	10,0	6,8
25	9,3	6,2	9,3	6,8
26	9,2	6,2	9,1	6,8
27	9,1	6,1	9,4	6,8
28	>10,0	6,1	>10,0	6,7
29	9,9	6,2	10,0	6,8
30	0,1	6,2	9,4	6,8
31	>10,0	6,1	10,0	6,8
32	8,2	6,2	9,3	6,8
33	7,2	6,2	8,3	6,8
34	9,2	6,1	9,1	6,8
35	0,0	6,2	2,4	6,8
36	0,0	6,3	0,4	6,8
37	10,0	6,1	10,0	6,8
38	10,0	6,1	10,0	6,8
39	10,0	6,1	10,0	6,8
40	8,5	6,1	8,2	6,8
41	9,8	6,0	10,0	6,7
42	9,8	6,0	9,9	6,7
43	0,0	6,3	0,0	6,8
44	9,7	6,2	10,0	6,8
45	>10,0	6,1	>10,0	6,7
46	10,0	6,1	10,0	6,8
47	9,4	6,1	9,9	6,7
48	0,0	6,1	0,3	6,7
49	>10,0	6,1	>10,0	6,7
51	9,6	6,0	9,7	6,7
52	9,5	6,0	9,5	6,7
53	8,7	6,1	9,6	6,8
54	10,0	6,0	10,0	6,7
55	>10,0	6,0	>10,0	6,7
56	9,0	6,1	9,2	6,7
57	8,3	6,1	9,6	6,7
58	8,6	6,0	8,8	6,7
59	9,7	6,0	9,6	6,7
60	>10,0	6,1	10,0	6,7
61	0,1	6,1	8,9	6,8
62	8,8	6,1	9,3	6,7
63	10,0	6,1	>10,0	6,8

Соединение	Раств6 (мг/мл)	Раств6 рН	Раств7 (мг/мл)	Раств7 рН
64	9,8	6,1	9,6	6,7
65	7,9	6,2	9,0	6,8
66	9,2	6,1	9,2	6,8
67	9,3	6,1	7,9	6,8
68	9,9	6,0	10,0	6,7
69	0,1	6,2	9,5	6,8
70	9,2	6,2	9,5	6,8
71	>10,0	6,1	>10,0	6,8
72	9,0	6,1	9,2	6,7
73	8,6	6,1	8,2	6,8
74	8,4	6,2	9,2	6,8
75	>10,0	6,0	>10,0	6,6
76	10,0	6,2	10,0	6,8
77	>10,0	6,1	9,0	6,9
78	8,1	6,2	7,6	6,8
79	10,0	6,1	10,0	6,7
80	8,1	6,1	8,2	6,8
81	8,9	6,0	8,9	6,7
82	0,0	6,2	9,0	6,9
83	10,0	6,1	10,0	6,7
84	9,3	6,2	9,3	6,8
85	8,6	6,2	9,1	6,8
86	>10,0	6,0	>10,0	6,7
87	9,7	6,1	9,7	6,7
88	8,7	6,0	8,9	6,6
89	0,1	6,2	8,0	6,8
90	9,6	6,1	10,0	6,8
91	8,9	6,0	9,4	6,7
92	9,2	6,1	8,9	6,7
93	9,4	6,1	9,7	6,7
94	8,4	6,1	8,9	6,8
95	8,9	6,1	7,9	6,8
96	8,8	6,1	8,7	6,7
97	>10,0	6,1	>10,0	6,7
99	9,4	6,1	9,3	6,8
100	9,8	6,2	5,7	6,8
101	9,1	6,2	9,2	6,8
102	10,0	6,1	9,7	6,7
103	8,0	6,1	7,8	6,8
104	9,6	6,1	8,6	6,8
105	>10,0	6,1	9,9	6,7
106	9,4	6,2	7,4	6,8
107	11,0	6,1	11,0	6,8
108	8,6	6,2	8,0	6,8
109	10,0	6,0	8,5	6,7
110	10,0	6,1	>10,0	6,7

Соединение	Раств6 (мг/мл)	Раств6 рН	Раств7 (мг/мл)	Раств7 рН
111	0,0	6,2	0,0	6,8
112	9,9	6,0	10,0	6,7
113	>10,0	6,0	10,0	6,7
114	8,5	6,1	9,2	6,8
115	9,0	6,0	8,5	6,8
116	0,0	6,3	0,0	6,8
117	9,8	6,1	9,4	6,8
118	10,0	6,0	9,5	6,7
119	9,3	6,0	9,1	6,7
120	0,0	6,3	0,2	6,8
121	9,1	6,1	8,9	6,7
122	9,8	6,2	9,9	6,8
123	9,1	6,1	8,7	6,8
124	9,7	6,2	>10,0	6,8
125	9,7	6,1	10,0	6,8
126	9,6	6,1	8,8	6,8
127	6,5	6,2	>10,0	6,8
128	10,0	6,2	>10,0	6,9
129	10,0	6,0	10,0	6,7
130	9,9	6,0	10,0	6,6
131	10,0	6,1	>10,0	6,7
132	8,7	6,2	9,3	6,8
133	9,6	6,1	9,7	6,7
134	10,0	6,0	10,0	6,7
135	0,2	6,2	>10,0	6,8
136	9,6	6,2	10,0	6,8
137	>10,0	6,2	>10,0	6,8
138	9,9	6,0	9,5	6,8
139	7,3	6,1	8,8	6,8
140	9,9	6,1	9,3	6,8
141	9,6	6,2	9,7	6,8
142	>10,0	6,1	>10,0	6,7
143	10,0	6,0	>10,0	6,7
144	9,7	6,0	9,6	6,7
145	7,2	6,2	9,0	6,8
146	9,8	6,1	9,6	6,8
147	9,4	6,1	9,2	6,8
148	9,7	6,1	10,0	6,7
149	8,7	6,2	10,0	6,8
150	9,7	6,2	10,0	6,8
151	8,2	6,1	9,7	6,8
152	8,8	6,0	8,8	6,7
153	6,0	6,0	9,5	6,7
154	8,3	6,2	>10,0	6,8
155	>10,0	6,2	>10,0	6,8
156	9,8	6,1	9,6	6,8

Соединение	Раств6 (мг/мл)	Раств6 рН	Раств7 (мг/мл)	Раств7 рН
157	0,0	6,2	0,3	6,8
158	0,0	6,2	0,4	6,9
159	>10,0	6,1	10,0	6,8
160	10,0	6,2	9,7	6,9
161	0,2	6,2	>10,0	6,8
162	9,0	6,0	9,3	6,7
163	8,9	6,2	9,2	6,8
164	9,3	6,1	9,2	6,7
165	8,8	6,1	9,1	6,7
166	9,2	6,1	9,7	6,7
167	0,0	6,2	9,5	6,9
168	8,8	6,2	9,1	6,8
169	9,7	6,1	9,8	6,8
170	>10,0	6,0	10,0	6,7
171	10,0	6,1	10,0	6,8
172	10,0	6,2	>10,0	6,8
173	9,2	6,0	9,6	6,7
174	3,1	6,1	1,2	6,7
175	10,0	6,1	10,0	6,8
176	9,4	6,2	9,3	6,8
177	>10,0	6,0	10,0	6,7
178	0,0	6,3	0,4	6,9
179	8,1	6,2	8,3	6,8
180	9,9	6,2	10,0	6,8
181	9,5	6,2	9,3	6,9
182	6,9	6,1	8,4	6,8
183	8,4	6,2	8,7	6,8
184	9,1	6,1	9,1	6,8
185	8,7	6,1	8,9	6,8
186	9,0	6,1	10,0	6,8
187	7,8	6,1	>10,0	6,7
188	9,5	6,2	9,8	6,8
189	9,4	6,2	9,8	6,8
190	8,4	6,2	8,4	6,8
191	>10,0	6,0	>10,0	6,7
192	0,0	6,2	9,0	6,8
193	8,9	6,2	9,1	6,8
194	>10,0	6,2	10,0	6,8
195	8,2	6,2	8,2	6,8
196	8,4	6,2	9,8	6,8
197	8,9	6,1	10,0	6,8
198	>10,0	6,3	>10,0	6,8
199	9,0	6,2	9,1	6,8
Сравн. 1.	0,0	6,2	6,7	6,8

Таблица 5

Пример 4: Исследования ДРС

Агрегацию в сочетании с ростом частиц в растворах пептидов определяли способом динамического рассеяния света (ДРС). Исследуемые пептиды (5 мг/мл) растворяли в 50 мМ фосфатном буфере с ЭДТА (0,05 мг/мл), который доводили до конечного рН 7,2. Растворы фильтровали через фильтр 0,2 мкм и встряхивали на лабораторном шейкере со скоростью приibl. 150 об/мин при комнатной температуре в течение 5-7 дней. Образцы анализировали с помощью анализатора размера частиц (ДРС, Horiba Nano Particle Analyzer SZ-100) в 0-й день и в конце исследования. Образование агрегатов определяли по увеличению размера частиц с течением времени и оценивали как ОК, что указывает на отсутствие увеличения размера частиц, и NOK, что указывает на увеличение размера частиц.

Результаты исследований ДРС приведены в Таблице 6.

Пример	ДРС
7	ОК
11	ОК
26	ОК
40	ОК
63	ОК
84	ОК
92	NOK
99	ОК
114	ОК
118	ОК
122	ОК
129	NOK
136	ОК
146	ОК
150	ОК
160	NOK
163	ОК
176	ОК
184	ОК
195	ОК
197	ОК

Таблица 6

Пример 5: ФК мыши

Фармакокинетические параметры исследуемых соединений определяли после внутривенного введения мышам линии NMRI.

Самцы мышей линии NMRI были получены либо от Charles River (Germany), либо от Janvier (France) массой примерно 30-40 г. Мышей содержали в стандартных клетках со световым циклом 12 часов темноты и 12 часов света. Стандартизированный корм и вода предлагались животным вволю в течение

5 всего периода эксперимента.

Соответствующий пептид растворяли в 50 мМ фосфатном буфере (pH 7,0), содержащем 5% маннита. Внутривенные дозы 30 нмоль/кг вводили через хвостовую вену.

Серийные образцы крови собирали из подкожной вены в пробирки, содержащие ЭДТА в качестве антикоагулянта, в разные моменты времени вплоть до 48 часов после введения дозы. После центрифугирования в течение

10 приблизительно 5 минут образцы плазмы переносили в 96-луночные планшеты для ПЦР, немедленно замораживали и хранили при температуре приблизительно -20°C до проведения анализа на концентрацию в плазме с помощью жидкостной

15 хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Индивидуальные профили зависимости концентрации в плазме от времени анализировали с помощью некомпартментного подхода и определяли результирующие фармакокинетические параметры.

Соединение	MRT (ч) у мыши	Конечный период полувыведения (ч)
Сравн. 1	13,0	9,0

Измеренные MRT аналогов РУУ согласно изобретению у мышей были

20 сравнимы с Сравн. 1 и показывают очень длительный период полувыведения по сравнению с периодом полувыведения hPYU(3-36).

Пример 6: Влияние на сильное потребление пищи у нормальных мышей линии NMRI

Самцов мышей линии NMRI получали от Charles River (Charles River, Research Models & Services Germany GmbH) или от Janvier (Janvier Labs, France) в возрасте 5 недель. Животных содержали группами по 4 мыши в клетке с 12/12- часовым циклом темноты-света, свет выключали в 15:00. Комнатную

25 температуру поддерживали на уровне 21°C ± 1°C при влажности 60% ± 20%. Животные имели свободный доступ к обычному корму для грызунов (KLIVA Nafag 3430 или Altromin 1324, Brogaarden, Denmark) и водопроводной воде.

30

За 5-7 дней до начала исследования животных переводили в систему мониторинга потребления пищи в режиме реального времени, систему НМ-2

(MBRose, Denmark), чтобы обеспечить акклиматизацию к экспериментальным условиям. Поскольку животные однозначно идентифицировались микрочипами, каждое отдельное животное идентифицировалось своим микрочипом при входе и выходе из пищевого канала. Рандомизация мышей для каждой

5 исследовательской группы (n=7-8) была основана на массе тела, измеренной за день до начала исследования. В каждый эксперимент была включена группа, получавшая носитель (50 мМ фосфатный буфер pH 7 с 5% маннитола). За шесть часов до начала ночной фазы животных не кормили. За час до темной фазы животным однократно подкожно (5 нмоль/кг) вводили исследуемый пептид. О

10 потреблении пищи сообщали ежечасно в течение 24 часов. Потребление пищи в обработанных группах нормализовали (в %) к среднему потреблению пищи в группе, получавшей носитель (Таблица 7). Статистическую значимость оценивали с использованием однофакторного дисперсионного анализа с тестом множественных сравнений Тьюки. $P < 0,05$ считался статистически значимым.

Соединение	Сильное потребление пищи 24ч [%носителя]
7	38
26	53
40	41
63	62
84	57
114	65
136	64
146	50
163	46
176	44
197	57
Сравн. 1	49

15 Таблица 7

Пример 7: Активность после инкубации в растворах при различных значениях pH

20 Пептиды (в виде солей ТФУ) отвешивали на фильтровальном блоке (Mini-UniPrep Syringeless Filter 0,45 мкм, Whatman) и добавляли 0,1 М натрийдифосфатного буфера с pH 6,4 или 7,4 соответственно или 0,2 М ТРИС-буфера при pH 8,3, чтобы достичь конечной концентрации 10 мг/мл. Пептид (частично) растворяли путем горизонтального встряхивания фильтровального блока при прибл. 400 об/мин в течение 2 часов при комнатной температуре.

Образец фильтровали для удаления любых нерастворимых частиц. Фильтрат затем подвергли анализу связывания, как описано в Примере 1. Кажущуюся аффинность связывания (K_i), указанную в Таблице 8, рассчитывали на основе предполагаемой концентрации 10 мг/мл.

5 Соединения согласно изобретению проявляют активность в анализе связывания после инкубации в растворах при различных значениях pH, включая pH 6. Это демонстрирует принципиальную осуществимость жидкого состава соединений согласно изобретению при ~pH 6 (в диапазоне pH от ~6 до ~8).

10 В отличие от этого, после инкубации при ~pH 6 растворы Сравн. 1 (после фильтрования) показывают слабый ответ в анализе связывания (кажущаяся значительная (>45x) потеря аффинности из-за низкой растворимости Сравн. 1 в забуференных средах при pH 6). Следовательно, низкая собственная растворимость Сравн. 1 при ~pH 6 ограничивает диапазон состава в физиологическом диапазоне pH 6-8 жидкого состава Сравн. 1.

Соединение	hY2R RLB K _i (нМ) ДМСО	RLB 6 (pH6,1 – 6,2) (нМ)	RLB 7 (pH7,1 – 7,2) (нМ)	RLB 8 (pH8,1 – 8,2) (нМ)	RLB соотношение (RLB6 /RLB7)	RLB соотношение (RLB8 /RLB7)
Сравн. 1	9,3	>316	7,1	4,6	>45	0,7
176	8,7	3,9	4,0	5,7	1,0	1,4
7	4,6	4,7	4,5	3,1	1,1	0,7
84	4,8	7,5	5,5	5,4	1,3	1,0
40	5,6	4,6	7,3	3,8	0,6	0,5
163	7,6	6,8	7,1	4,9	1,0	0,7
63	6,6	5,6	5,4	4,7	1,0	0,9

15 Таблица 8

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аналог РУУ, отличающийся тем, что аналог РУУ представляет собой соединение, имеющее формулу:



в которой R^1 представляет собой водород, $-C(O)C_{1-6}$ алкил, $-C(O)C_6H_5$, $-C(O)C_{3-6}$ циклоалкил, $-C(O)C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкил;

R^2 представляет собой OH или NHR^3 , где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} алкил; и

Z представляет собой пептид, содержащий аминокислотную последовательность формулы Ib:

Ala-Pro-X6-Lys-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-Gln-X19-X20-X21-X22-X23-Leu-Arg-His-X27-X28-X29-X30-Leu-X32-X33-Gln-Arg-Tyr (Ib)

в которой

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X8 выбирают из группы, состоящей из Ala и Pro;

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

X10 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X11 выбирают из группы, состоящей из Ala, Asp, Glu, Ile, Leu, Pro, Gln и Ser;

X12 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Leu, Pro, Gln и Ser;

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

X14 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Leu, Pro, Gln и Ser;

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

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

X17 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ile, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr и Val;

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

X20 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

X21 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

X22 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ile, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr и Val;

X23 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Gly, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr и Val;

X27 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

X28 выбирают из группы, состоящей из Gln и Tyr;

X29 выбирают из группы, состоящей из His, Asn и Gln;

X30 выбирают из группы, состоящей из Trp и Lys;

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

X33 выбирают из группы, состоящей из Lys и Arg;

где от одной до трёх аминокислот X6, X8-17, X19-X23 и X27-X32 могут отсутствовать,

и в которой группа, продлевающая период полувыведения, прикреплена к
10 эпсилон аминогруппе лизина в положении 7,

группа, продлевающая период полувыведения, состоит из липофильного заместителя X и линкера U, при этом линкер U прикреплен к аминокислотной боковой цепи, и X прикреплен к U, и линкер U состоит из одного, двух или трех суб-фрагментов (U1, U2, U3), где по крайней мере один суб-фрагмент
15 представляет собой Ahx (6-аминокапроновая кислота).

2. Аналог PYY по п. 1, отличающийся тем, что Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы IIb:

Ala-Pro-X6-Lys-X8-X9-X10-X11-Ala-X13-X14-Glu-Glu-X17-Gln-X19-Tyr-Tyr-
20 X22-X23-Leu-Arg-His-Tyr-Tyr-X29-Trp-Leu-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr (IIb)

в которой

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X8 выбирают из группы, состоящей из Ala и Pro;

X9 выбирают из группы, состоящей из Glu и Pro;

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 Glu, Ser и Thr;

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

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

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

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

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

X29 выбирают из группы, состоящей из Asn и Gln.

3. Аналог РУУ по п. 1, отличающийся тем, что Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы IIIb:

Ala-Pro-X6-Lys-Pro-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-Tyr-X21-X22-X23-Leu-Arg-His-Tyr-Tyr-Asn-Trp-Leu-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr (IIIb)

5 в которой

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

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

X10 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

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

10 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;

15 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;

X22 выбирают из группы, состоящей из Ile и Val;

20 X23 выбирают из группы, состоящей из Ala, Glu, Ser и Thr.

4. Аналог РУУ по п. 1, отличающийся тем, что Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы IVb:

Ala-Pro-X6-Lys-Pro-X9-X10-X11-Ala-X13-Pro-Glu-Glu-X17-Gln-Arg-Tyr-Tyr-X22-

25 X23-Leu-Arg-His-Tyr-Tyr-Asn-Trp-Leu-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr (IVb)

в которой

X6 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

X9 выбирают из группы, состоящей из Glu и Pro;

X10 выбирают из группы, состоящей из Ala и Glu;

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

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

X17 выбирают из группы, состоящей из Ile и Leu;

X22 выбирают из группы, состоящей из Ile и Val;

X23 выбирают из группы, состоящей из Ala и Ser.

5. Аналог РУУ по любому из п.п. 1 - 4, отличающийся тем, что ни один из X6, X8-17, X19-X23 и X27-X32 не отсутствует.

5 6. Аналог РУУ по любому из п.п. 1 - 5, отличающийся тем, что аналог РУУ содержит 7 или больше, но не больше, чем 15, аминокислотных модификаций по сравнению с hPYY(3-36).

10 7. Аналог РУУ по п. 1, отличающийся тем, что Z представляет собой аминокислотную последовательность, выбранную из Таблицы 1.

15 8. Аналог РУУ по любому из п.п. 1 - 7, отличающийся тем, что R¹ выбирают из группы, состоящей из -C(O)CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂-циклобутила и -C(O)CH₂-циклопропила.

9. Аналог РУУ по любому из п.п. 1 - 8, отличающийся тем, что до трех остатков из X6 - X23 представляют собой Ala.

20 10. Аналог РУУ по любому из п.п. 1 - 9, отличающийся тем, что по крайней мере четыре остатка из X6, X9, X10, X13, X15, X16 и X23 представляют собой Glu.

25 11. Аналог РУУ по любому из п.п. 1 - 10, отличающийся тем, что линкер U группы, продлевающей период полувыведения, состоит из одного, двух или трех суб-фрагментов, независимо выбранных из группы, состоящей из Gly, Glu, γ-Glu, ε-Lys, Ser, Ahx и OEG, где по крайней мере один суб-фрагмент представляет собой Ahx,
и X группы, продлевающей период полувыведения, выбирают из группы, состоящей из 15-карбокси-пентадеcanoила, 17-карбокси-гептадеcanoила и 19-
30 карбокси-нонадеcanoила.

12. Аналог РУУ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что аналог РУУ представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений от 1 до 199.

13. Аналог РУУ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что аналог РУУ находится в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли.

5

14. Аналог РУУ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что аффинность связывания (K_i) по отношению к hNPY2R составляет ниже 100 нМ.

10 15. Аналог РУУ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что растворимость аналога РУУ составляет больше, чем 1,0 мг/мл, при рН 6.

16. Фармацевтическая композиция, которая содержит по крайней мере один аналог РУУ по любому из предыдущих пунктов и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

15

17. Аналог РУУ по любому из п.п. 1 – 15 для применения в способе лечения, например, для применения в способе лечения состояния или заболевания, связанного или вызванного избыточной массой тела или избыточной прибавкой массы тела.

20

18. Аналог РУУ по любому из п.п. 1 - 15 для применения в лечении ожирения или связанных с ожирением состояний или заболеваний, таких как диабет 2 типа, гипертония, дислипидемия, апноэ во сне и сердечно-сосудистые заболевания.

25

19. Аналог РУУ по любому из п.п. 1 - 15 для применения в лечении атерогенной дислипидемии, стеатоза печени, НАЖБП, НАСГ, почечной недостаточности или атеросклероза.

30

20. Аналог РУУ по любому из п.п. 1 - 15 для применения в лечении по любому из п.п. 17 - 19, отличающийся тем, что аналог РУУ вводят как часть комбинированной терапии вместе со средством для лечения сахарного диабета, ожирения, дислипидемии или артериальной гипертензии.

21. Аналог РУУ по любому из п.п. 1 - 15 для применения в лечении по
любому из п.п. 17 - 19, отличающийся тем, что аналог РУУ вводят как часть
комбинированной терапии вместе со средством для лечения ожирения, при этом
5 средство от ожирения представляет собой 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 глюкагон-GLP-1 двойной агонист, GLP-1/GIP двойной
агонист или GLP-1/GIP/глюкагон тройной агонист или агонист рецептора
10 амилина.