



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0031493

(51)^{2006.01} C07K 14/705; C07K 14/485; A61K
38/00; A61K 38/17

(13) B

(21) 1-2018-03468

(22) 13/01/2017

(86) PCT/EP2017/050668 13/01/2017

(87) WO2017/121850 20/07/2017

(30) PCT/CN2016/070791 13/01/2016 CN; PCT/CN2016/076580 17/03/2016 CN;
16195965.5 27/10/2016 EP

(45) 25/04/2022 409

(43) 26/11/2018 368A

(73) NOVO NORDISK A/S (DK)

Novo Allé, 2880 Bagsværd, Denmark

(72) CHEN, Jianhe (CN); LAU, Jesper F. (DK); KODRA, János Tibor (DK);
WIECZOREK, Birgit (DE); LINDEROTH, Lars (DK); THØGERSEN, Henning
(DK); RASMUSSEN, Salka Elbøl (DK); GARIBAY, Patrick William (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT DẪN XUẤT EGF(A) BAO GỒM CHẤT TƯƠNG TỰ PEPTIT EGF(A) VÀ
PHẦN TỬ THỂ AXIT BÉO

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất được dẫn xuất từ vùng EGF(A) của LDL-R, cụ thể là chất dẫn xuất EGF(A) chứa chất tương tự peptit của trình tự EGF(A) (LDL-R(293-332)) kiểu đại và ít nhất một phần tử thể chứa ít nhất một nhóm axit béo. Các chất dẫn xuất EGF(A) theo sáng chế là hữu dụng để điều trị bệnh, ví dụ, làm giảm cholesterol, rối loạn mỡ máu và bệnh tim mạch.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất tương tự EGF(A) và dẫn xuất của nó, cụ thể hơn là đến các chất tương tự peptit EGF(A) với phần tử thế axit béo, và việc sử dụng trong được phẩm của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các mức cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL-C -Low Density Lipoprotein cholesterol) cao và chứng rối loạn mỡ máu là các yếu tố dẫn đến bệnh tim mạch đã được nhận biết rộng rãi.

Các statin đã được phê chuẩn để điều trị bệnh rối loạn mỡ máu trong 25 năm. Lớp hợp chất này đã được chứng minh là làm giảm bớt các sự kiện về tim mạch thực sự và nhất quán với profin về an toàn chấp nhận được. Statin bán chạy nhất, atorvastatin (Lipitor™) là thuốc bán chạy nhất thế giới ở mọi giai đoạn, với doanh số nhiều hơn \$125 tỉ đô từ năm 1996 đến 2012.

Mặc dù độ sinh khả dụng và việc sử dụng phổ biến của các statin và các tác nhân giúp hạ lipit khác, nhiều bệnh nhân vẫn không đạt được các mức LDL-C đích và tồn tại nguy cơ cao đối với việc phát triển bệnh về tim mạch. PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin typ 9) thúc đẩy sự thoái hóa LDL-R ở gan (thụ thể LDL), từ đó làm giảm sự biểu hiện bề mặt của LDL-R ở gan và dẫn đến sự thanh thải các hạt LDL. Ngược lại, việc phong bế PCSK9 làm tăng sự thanh thải của LDL-C cũng như các lipoprotein gây vữa động mạch khác. Quả thực, các thụ thể LDL góp phần vào sự thanh thải của các lipoprotein gây xơ vữa động mạch khác với LDL, như các lipoprotein mật độ trung bình và các hạt tồn lưu. Các lipoprotein mật độ trung bình tăng lên và sự thanh thải hạt tồn lưu có thể có các lợi ích về điều trị vượt quá lợi ích được tạo ra bởi việc làm giảm LDL.

Các statin làm tăng sự biểu hiện của cả LDL-R và PCSK9 thông qua yếu tố phiên mã SREBP2. Sự biểu hiện của PCSK9 tăng lên có thể làm giảm bớt hiệu quả của các statin đối với sự thanh thải của LDL-C từ sự lưu thông. Bằng cách ức chế sự liên kết của PCSK9 đối với LDL-R và nhờ đó ngăn ngừa sự thoái hóa của LDL-R, hiệu quả của các statin là được tăng cường. Kết hợp với nhau, sự ức chế PCSK9 đưa ra giải pháp mới để kiểm soát lipit.

Hai kháng thể kháng PCSK9, alirocumab/Praluent® và evolocumab/Repatha®, gần đây đã được phê chuẩn để điều trị các mức LDL-C cao. Các kháng thể này được sử dụng bằng cách tiêm dưới da 1 ml cứ mỗi hai tuần. Tuy nhiên, sự tuân thủ với chế độ liều này của thuốc được dùng dưới da, đặc biệt là đối với tình trạng không triệu chứng, là có thể bị nghi ngờ.

Trình tự EGF(A) (vùng giống yếu tố tăng trưởng biểu bì -Epidermal Growth Factor-like domain A) (40 axit amin) của LDL-R (LDL-R-(293-332)) đã được nhận biết rõ là vị trí để liên kết PCSK9. Peptit EGF(A) kiểu dài được phân lập đã được thấy là ức chế sự liên kết của PCSK9 đối với LDL-R với IC_{50} trong khoảng μM thấp (Biochemical and Biophysical Research Communications 375 (2008) 69–73). Hiệu lực thấp này sẽ hạn chế việc sử dụng peptit EGF(A) trong dược phẩm thực tế. Ngoài ra, thời gian bán rã của các peptit này có thể được mong đợi là quá ngắn để dùng trong điều trị.

WO2012177741 and J. Mol. Biol. (2012) 422, 685-696 bộc lộ các chất tương tự của EGF(A) và dung hợp Fc của nó.

Vẫn có nhu cầu đối với việc cải thiện sự điều trị cho bệnh nhân, ví dụ, về mặt hiệu quả, hoặc theo cách khác về mặt thuận tiện, sự thoải mái cho bệnh nhân, như sự thoải mái và thuận tiện của chế độ dùng, và nhờ đó giúp tuân thủ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất EGF(A) mới có tiềm năng đối với việc điều trị cho bệnh nhân được cải thiện, cụ thể là trong lĩnh vực làm giảm cholesterol, bệnh rối loạn mỡ máu và bệnh tim mạch.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các đặc tính dược động (PK) được cải thiện. Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế có thời gian bán hủy dài và thể hiện khả năng tốt trong việc ức chế PCSK9 liên kết với LDL-R.

Tương tự hoặc theo cách khác, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất EGF(A) với khả năng cải thiện để ức chế PCSK9 liên kết với LDL-R hoặc theo cách khác, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất với khả năng liên kết với PCSK9 được cải thiện. Tương tự hoặc theo cách khác, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất EGF(A) với thời gian bán hủy kéo dài. Tương tự hoặc theo cách khác, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất EGF(A) với thời gian bán hủy kéo dài và không mất hoặc về cơ bản không mất khả năng ức chế PCSK9 liên kết với LDL-R. Tương tự hoặc theo cách khác, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất

EGF(A) với thời gian bán hủy kéo dài và khả năng liên kết được duy trì. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất EGF(A) với độ ổn định dạng lỏng cao thích hợp cho các phối chế dạng lỏng. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất EGF(A) với độ ổn định *in vivo* cao. Tương tự hoặc theo cách khác, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất với tiềm năng để dùng qua đường miệng. Tương tự hoặc theo cách khác, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất EGF(A) với tiềm năng để điều trị thuận tiện hơn cho bệnh nhân. Tương tự hoặc theo cách khác, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất với tiềm năng về sự tuân thủ của bệnh nhân được cải thiện. Sáng chế cũng có thể giải quyết các vấn đề mà rõ ràng từ phần bộc lộ của các phương án ví dụ.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất bao gồm chất tương tự peptit EGF(A) của peptit EGF(A) được xác định bởi trình tự SEQ ID NO: 1: Gly-Thr-Asn-Glu-Cys-Leu-Asp-Asn-Asn-Gly-Gly-Cys-Ser-His-Val-Cys-Asn-Asp-Leu-Lys-Ile-Gly-Tyr-Glu-Cys-Leu-Cys-Pro-Asp-Gly-Phe-Gln-Leu-Val-Ala-Gln-Arg-Arg-Cys-Glu, trong đó chất tương tự peptit chứa 301Leu.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm chất tương tự peptit EGF(A) chứa 301Leu và ít nhất một phần tử thể chứa ít nhất một nhóm axit béo.

Theo một phương án, chất dẫn xuất EGF(A), bao gồm chất tương tự peptit EGF(A) trong đó, như được mô tả trên đây axit amin 301 là Leu (L), trong khi peptit còn chứa (các) gốc kiểu đại ở một hoặc nhiều vị trí 295 (Asn/N), 296 (Glu/E), 298 (Leu/L), 302 (Gly/G) và 310 (Asp/D).

Theo các phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) của chất dẫn xuất EGF(A) có 1-15 sự thể axit amin so với SEQ ID NO.: 1.

Theo phương án khác, phần tử thể của chất dẫn xuất EGF(A) không được gắn với chất tương tự peptit EGF(A) thông qua gốc axit amin ở bất kỳ vị trí 295, 298, 301, 302, 307 và 310.

Theo phương án khác, phần tử thể được gắn với chất tương tự peptit EGF(A) thông qua gốc axit amin khác với các vị trí 295, 298, 301, 302, 307 và 310.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chất tương tự peptit EGF(A) của vùng EGF(A) của LDL-R được xác định bởi SEQ ID NO.: 1, trong đó chất tương tự peptit

chứa 301Leu và 310Asp và trong đó chất tương tự peptit có sự thể axit amin của 312Lys hoặc trong đó chất tương tự peptit không có sự thể 299Asp cho Glu, Val hoặc His.

Theo các phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) có một, hai, ba, bốn hoặc tất cả năm gốc axit amin (kiểu đại) sau đây 295Asn, 296Glu, 298Leu, 302Gly và 310Asp/D).

Theo phương án khác, chất tương tự peptit này chứa ba cầu nối disulfit ở các vị trí 297Cys-308Cys, 304Cys-317Cys và 319Cys-331Cys.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để dùng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng trong y học của các hợp chất theo sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện mức biểu hiện của LDL-R ở gan ở chuột nhắt được đo bằng thẩm tách Western, được thể hiện dưới dạng đồ thị rải rác cho mỗi cá thể động vật.

Fig. 2 thể hiện LDL-cholesterol huyết tương ở chuột đồng được điều trị bằng tá được hoặc hợp chất EGF(A) kéo dài ở ví dụ 2.

Fig. 3 thể hiện sự biểu hiện LDL-R ở gan của chuột đồng được điều trị bằng hợp chất EGF(A) kéo dài ở ví dụ 2 được đo bằng thẩm Western.

Mô tả vắn tắt danh mục trình tự

Trình tự axit amin của EGF(A) (LDL-R(293-332)) kiểu đại được bao gồm trong danh mục trình tự là SEQ ID NO: 1. SEQ ID NO's 2-78 là các trình tự axit amin của các peptit EGF(A) của hợp chất EGF(A) cụ thể theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, các chữ cái Hy Lạp được thể hiện bằng kí hiệu hoặc tên dạng viết tương ứng, ví dụ: α = alpha; β = beta; ε = epsilon; γ = gamma; δ = delta; ω = omega; v.v. Tương tự, chữ cái Hy Lạp μ có thể được thể hiện bằng "u", ví dụ trong μl = ul, hoặc trong μM = uM.

Dưới đây, dạng số ít có nghĩa là “một hoặc nhiều”. Trừ khi có chỉ định khác đi trong bản mô tả, các thuật ngữ được thể hiện dưới dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều.

Dấu sao (*) trong công thức hóa học chỉ i) điểm gắn, ii) gốc, và/hoặc iii) electron không chia sẻ.

Theo khía cạnh thứ nhất sáng chế đề cập đến hợp chất bao gồm chất tương tự peptit có SEQ ID NO.: 1, và ít nhất một phần tử thể chứa ít nhất một nhóm axit béo, hoặc muối được dụng, amit hoặc este của nó.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến chất tương tự peptit có SEQ ID NO.: 1, có thể được xem là sản phẩm trung gian trong điều chế các dẫn xuất theo sáng chế.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và tá được dụng, đặc biệt thích hợp để dùng qua đường miệng; và việc sử dụng hợp chất theo sáng chế làm thuốc. Các khía cạnh khác theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Các dấu hiệu cấu trúc

Hợp chất EGF(A)

Thuật ngữ “hợp chất EGF(A)” được sử dụng trong bản mô tả này để đề cập chung đến hợp chất bao gồm peptit EGF(A), bao gồm wt-LDL-R(293-332) như được xác định bởi SEQ ID NO: 1 và chất tương tự của nó. Thuật ngữ hợp chất EGF(A) bao gồm các dẫn xuất của peptit EGF-(A) và chất tương tự của nó, đó là các chất tương tự peptit EGF(A) với phần tử thể như được mô tả trong bản mô tả này là ví dụ điển hình về hợp chất EGF(A).

Các peptit EGF(A)

Thuật ngữ “peptit”, như ví dụ được sử dụng trong ngữ cảnh theo sáng chế, đề cập đến hợp chất bao gồm một dãy các axit amin được liên kết với nhau bằng các liên kết amit (hoặc peptit). Theo phương án cụ thể, peptit gồm có các axit amin được liên kết với nhau bằng các liên kết peptit.

Peptit theo sáng chế chứa ít nhất 35, như 36, 37, 38, 39 hoặc ít nhất 40 axit amin. Theo phương án cụ thể, peptit gồm 36, như 38 hoặc 40 axit amin. Theo phương án cụ thể bổ sung, peptit gồm 35, 36, 37, 38, 39 hoặc 40 axit amin.

Với sự có mặt của sự thêm axit amin, được đề cập đến trong bản mô tả này là sự kéo dài đầu N và đầu C, peptit theo sáng chế có thể chứa tới 140 axit amin. Theo một phương án, peptit theo sáng chế có thể chứa hoặc bao gồm 41 gốc axit amin. Theo

phương án cụ thể, peptit chứa 40-140, 40-120, 40-100, 40-80, 40-60 hoặc 40-50 axit amin.

Các thuật ngữ “vùng EGF(A) của LDL-R”, “LDL-R (293-332)”, “LDL-R (293-332) tự nhiên”, “EGF(A) (293-332)”, “EGF(A) kiểu đại”, “wt-EGF(A)” hoặc “EGF(A) tự nhiên” như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến peptit bao gồm trình tự SEQ ID NO: 1.

SEQ ID NO: 1 là:

Gly-Thr-Asn-Glu-Cys-Leu-Asp-Asn-Asn-Gly-Gly-Cys-Ser-His-Val-Cys-Asn-Asp-Leu-Lys-Ile-Gly-Tyr-Glu-Cys-Leu-Cys-Pro-Asp-Gly-Phe-Gln-Leu-Val-Ala-Gln-Arg-Arg-Cys-Glu.

Trong công thức này, việc đánh số của các gốc axit amin là theo cách đánh số cho vùng EGF(A) của LDL-R (LDL-R-(293-332)), trong đó gốc axit amin (đầu N) thứ nhất được đánh số hoặc theo vị trí số 293, và các gốc axit amin tiếp theo hướng đến đầu C được đánh số 294, 295, 296 và tương tự, cho đến gốc axit amin (đầu C) cuối cùng, trong đó vùng EGF(A) của LDL-R là Glu với số 332.

Việc đánh số được thực hiện theo cách khác nhau trong danh mục trình tự, trong đó gốc axit amin thứ nhất có SEQ ID NO: 1 (Gly) được chỉ định là 1, và gốc cuối cùng (Glu) số 40. Cách đánh số giống nhau vậy được áp dụng cho các trình tự khác của danh mục trình tự, đó là axit amin đầu N được gán là 1 bất kể vị trí của nó so với 293 Gly hoặc gốc axit amin thay thế 293 bằng cách tham chiếu đến LDL-R(293-332). Tuy nhiên, trong bản mô tả này, việc đánh số các vị trí axit amin với tham chiếu đến LDL-R(293-332), như được giải thích trên đây.

Sáng chế đề cập đến các chất tương tự peptit EGF(A) được nhận diện bởi SEQ ID NO:1 và các dẫn xuất của các chất tương tự peptit EGF(A) của vùng EGF(A) kiểu đại của LDLR được nhận diện bởi SEQ ID NO: 1.

Thuật ngữ “chất tương tự” nhìn chung đề cập đến peptit, mà trình tự của nó có một hoặc nhiều sự thay đổi axit amin khi so với trình tự axit amin đối chứng.

Các thuật ngữ “chất tương tự theo sáng chế”, “chất tương tự peptit theo sáng chế”, “chất tương tự LDL-R(293-332)”, “chất tương tự EGF(A)” hoặc “chất tương tự có SEQ ID NO: 1” như được sử dụng trong bản mô tả này có thể được đề cập đến là peptit, mà trình tự của nó có sự thay thế axit amin, đó là sự thay thế axit amin, so với trình tự SEQ ID NO: 1. “Chất tương tự” cũng có thể bao gồm các phần kéo dài axit amin ở các

vị trí các vị trí đầu N và/hoặc các vị trí đầu C và/hoặc phần cắt ở các vị trí đầu N và/hoặc các vị trí đầu C.

Mức tương đồng đối với SEQ ID NO.:1 có thể được tính toán bằng cách xác định số axit amin không bị thay đổi so với SEQ ID NO. 1. SEQ ID NO: 1 bao gồm 40 gốc axit amin và nếu ba thay thế axit amin được đưa vào, mức tương đồng là $37/40 \times 100\% = 92,5\%$. Nếu 5 gốc axit amin bị thay đổi, mức tương đồng là $87,5\%$. Nếu peptit được kéo dài ở đầu N hoặc đầu C mà phần đó thường không được bao gồm khi so sánh, trong khi sự xóa một hoặc nhiều axit amin thu hẹp mạch so sánh. Ví dụ, trong các ví dụ trên đây, nếu axit amin đầu N bị xóa đi, mức tương đồng bị giảm nhẹ tương ứng xuống $36/39 \times 100\%$ và $34/39 \times 100\%$. Khi thảo luận sự tương đồng của trình tự xương sống của chất dẫn xuất, gốc axit amin của phần tử thể, ví dụ, gốc mà phần tử thể được gắn vào, cũng được gọi là gốc axit amin của phần tử thể, có thể là axit amin kiểu dại (wild type -wt) hoặc axit amin được thể. Nếu gốc axit amin của phần tử thể là gốc kiểu dại, như Gly hoặc 312K đầu N, gốc này được bao gồm khi tính toán mức tương đồng, trong khi Lys ở bất kỳ vị trí khác từ 293 đến 332 có thể là axit amin thay thế và không được bao gồm khi tính toán độ tương đồng axit amin đối với SEQ ID NO.:1.

Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) có 1-15 vị trí thể axit amin khi so sánh với SEQ ID NO.: 1. Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) có 1-10 vị trí thể axit amin khi so sánh với SEQ ID NO.: 1. Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) có 1-8 vị trí thể axit amin khi so sánh với SEQ ID NO.: 1, như 1-7, 1-6, 1-5 vị trí thể axit amin khi so sánh với SEQ ID NO.: 1. Theo phương án cụ thể, lên đến 7 vị trí thể axit amin có thể có mặt, ví dụ lên đến 6, 5, 4, 3, 2 hoặc 1 vị trí thể axit amin có thể có mặt trong chất tương tự peptit EGF-1.

Theo một phương án, chất tương tự theo sáng chế có độ tương đồng ít nhất 75 %, như 80 %, như 85, như 90 hoặc thậm chí 95 % với SEQ ID NO.:1 tương ứng lên đến 10, 8, 6, 4 và 2 vị trí thể axit amin so với SEQ ID NO. 1, tương ứng trong trường hợp không có sự cắt.

Mỗi chất tương tự peptit theo sáng chế có thể được mô tả bằng cách tham chiếu đến i) số gốc axit amin trong EGF(A) (LDL-R(293-332)) tự nhiên mà tương ứng với gốc axit amin bị thay đổi (đó là, vị trí tương ứng trong LDL-R(293-332) EGF(A)) tự nhiên, và ii) sự thay đổi thực tế.

Nói cách khác, chất tương tự peptit theo sáng chế có thể được mô tả bằng cách tham chiếu đến peptit LDL-R(293-332) EGF(A) tự nhiên, cụ thể là dưới dạng biến thể của nó trong đó số gốc axit amin đã bị thay đổi khi so với LDL-R(293-332) EGF(A) tự nhiên (SEQ ID NO: 1). Các thay đổi này có thể có mặt, một cách độc lập, một hoặc nhiều vị trí thể axit amin.

Sau đây là các ví dụ không giới hạn về danh pháp thích hợp của chất tương tự:

Peptit EGF(A) được kết hợp với chất dẫn xuất của ví dụ 2 dưới đây có thể được đề cập đến là chất tương tự LDL-R(293-332) EGF(A) dưới đây: (301Leu, 309Arg) LDL-R(293-332) EGF(A), hoặc (Leu301, Arg309)-LDL-R(293-332) EGF(A) hoặc (301L,309R) LDL-R(293-332) hoặc (L301,R309) LDL-R(293-332). Điều này có nghĩa là khi chất tương tự này được sắp thẳng hàng với LDL-R(293-332) tự nhiên, nó có i) Leu ở vị trí trong chất tương tự mà tương ứng, theo sự sắp thẳng hàng, với vị trí 301 trong LDL-R(293-332) EGF(A) tự nhiên, ii) Arg ở vị trí trong chất tương tự tương ứng với vị trí 309 trong LDL-R(293-332) EGF(A) tự nhiên.

Các chất tương tự “chứa” các thay đổi cụ thể nhất định có thể chứa các thay đổi khác, khi so sánh với SEQ ID NO: 1.

Theo phương án cụ thể, chất tương tự “có” hoặc “chứa” các thay đổi cụ thể. Theo phương án cụ thể, chất tương tự “bao gồm” các thay đổi. Khi thuật ngữ “bao gồm” được sử dụng liên quan đến chất tương tự, ví dụ chất tương tự bao gồm nhóm các thay thế axit amin cụ thể, nên hiểu rằng các thay thế axit amin cụ thể này là các thay thế axit amin duy nhất trong chất tương tự peptit. Ngược lại, chất tương tự “chứa” nhóm các thay thế axit amin, có thể có các thay thế bổ sung.

Rõ ràng từ các ví dụ trên đây, gốc axit amin có thể được nhận diện bởi tên đầy đủ, mã chữ cái của chúng, và/hoặc mã ba chữ cái của chúng. Cả ba cách này là hoàn toàn tương đương.

Sự thể hiện “vị trí tương đương với” hoặc “vị trí tương ứng” có thể được sử dụng để nêu đặc tính vị trí thay đổi trong biến thể trình tự LDL-R(293-332) EGF(A) bằng cách tham chiếu đến trình tự đối chứng của LDL-R(293-332) EGF(A) tự nhiên (SEQ ID NO: 1). Các vị trí tương đương hoặc tương ứng, cũng như số thay đổi, là được suy luận một cách dễ dàng, ví dụ bằng chữ viết tay đơn giản và nhãn cầu; và/hoặc protein tiêu chuẩn hoặc chương trình sắp thẳng hàng peptit có thể được sử dụng, như “align” được dựa trên thuật toán Needleman-Wunsch.

Dưới đây, có thể xảy ra trường hợp là công hóa học được định nghĩa sao cho hai nhóm tiếp theo có thể đều được lựa chọn là “liên kết”. Trong các ví dụ như vậy, hai nhóm hóa học tiếp theo có thể vắng mặt trên thực tế, và chỉ một liên kết có thể liên kết các nhóm hóa học xung quanh.

Các axit amin là các phân tử chứa nhóm axit amin và nhóm axit carboxylic, và, tùy ý, một hoặc nhiều nhóm bổ sung, thường đề cập đến là mạch bên.

Thuật ngữ "axit amin" bao gồm axit amin tạo protein (hoặc tự nhiên) (trong số 20 axit amin tiêu chuẩn), cũng như các axit amin không tạo protein (hoặc không tự nhiên). Các axit amin tạo protein là các axit amin mà được kết hợp một cách tự nhiên vào các protein. Các axit amin tiêu chuẩn là các axit amin được mã hóa bởi các mã di truyền. Các axit amin không tạo protein là các axit amin không thấy trong các protein, hoặc không được sản xuất bởi bộ máy tế bào tiêu chuẩn (ví dụ, they có thể có sự sửa đổi sau khi dịch mã). Các ví dụ không giới hạn về các axit amin không tạo protein là Aib (axit α -aminoisobutyric, hoặc axit 2-aminoisobutyric), norleucine, norvaline cũng như các đồng phân D của các axit amin tạo protein.

Dưới đây, mỗi axit amin của các peptit theo sáng chế mà chất đồng phân quang học không được nêu ra được hiểu là đồng phân dạng L (trừ khi có chỉ ra khác đi).

Các chất tương tự peptit theo sáng chế

Khía cạnh của sáng chế đề cập đến chất tương tự peptit của SEQ ID NO: 1.

Các chất tương tự peptit theo sáng chế có thể được định nghĩa là các peptit bao gồm trình tự axit amin là chất tương tự có SEQ ID NO: 1. Các chất tương tự peptit theo sáng chế có khả năng liên kết với PCSK9. Theo phương án cụ thể, các chất tương tự theo sáng chế có khả năng liên kết với PCSK9 được cải thiện, ví dụ khi so sánh với LDL-R(293-332) tự nhiên (EGF-(A) tự nhiên) hoặc với các hợp chất liên kết với PCSK9 khác.

Các chất tương tự peptit theo sáng chế có khả năng ức chế PCSK9 liên kết với LDL-R. Theo một phương án, peptit là chất ức chế PCSK9. Theo một phương án, peptit ức chế PCSK9 liên kết với thụ thể lipoprotein mật độ thấp của người (LDL-R). Sự liên kết như vậy có thể được đánh giá sử dụng thử nghiệm được mô tả trong ví dụ D.1.1 trong bản mô tả này. Theo một phương án, các chất tương tự peptit và các chất dẫn xuất peptit theo sáng chế là các peptit ức chế PCSK9 hoặc đơn giản là các chất ức chế PCSK9.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chất tương tự peptit có SEQ ID NO.:1, trong đó chất tương tự peptit có khả năng ức chế PCSK9 liên kết với thụ thể lipoprotein mật độ thấp của người (LDL-R).

Theo một phương án, các chất tương tự peptit, các hợp chất hoặc các chất ức chế PCSK9 theo sáng chế có khả năng liên kết với PCSK9 được cải thiện khi so với EGF(A), LDL-R(293-332) (SEQ ID 1).

Theo một phương án, các chất tương tự peptit, các hợp chất hoặc các chất ức chế PCSK9 theo sáng chế có khả năng liên kết với PCSK9 được cải thiện khi so với ví dụ 48 (SEQ ID 2).

Theo một phương án, của K_i các chất tương tự peptit, các hợp chất hoặc các chất ức chế PCSK9 như được mô tả trong bản mô tả này như được đo trong thử nghiệm ELISA liên kết cạnh tranh PCSK9-LDL-R là dưới 10 nM, như dưới 8 nM hoặc như dưới 5 nM.

Chức năng của các chất tương tự EGF-(A) và các chất dẫn xuất trong bản mô tả này có thể được làm rõ thêm bằng khả năng của chúng để cải thiện sự hấp thu LDL, như được mô tả trong ví dụ D1.2 trong bản mô tả này. Theo một phương án, các chất tương tự peptit, các hợp chất hoặc các chất ức chế PCSK9 theo sáng chế làm tăng sự hấp thu LDL với sự có mặt của PCSK9. Theo một phương án, các chất tương tự peptit, các hợp chất hoặc các chất ức chế PCSK9 theo sáng chế có khả năng đảo chiều hoặc làm giảm sự giảm hấp thu LDL được trung gian bởi PCSK9.

Theo một phương án, các chất tương tự peptit, các hợp chất hoặc các chất ức chế PCSK9 theo sáng chế có EC50 như được đo trong thử nghiệm hấp thu LDL là dưới 1500 nM, như dưới 1000 nM hoặc như dưới 500 nM.

Theo một phương án, chất tương tự peptit theo sáng chế có thể được xác định là bao gồm ít nhất một thay thế axit amin so với SEQ ID NO: 1, và tùy ý bao gồm sự kéo dài. Theo một phương án, chất tương tự peptit theo sáng chế có thể được xác định là bao gồm lên đến 15, lên đến 14, lên đến 13, lên đến 12, lên đến 11, lên đến 10, lên đến 9, lên đến 8, lên đến 7, lên đến 6, lên đến 5, lên đến 4, lên đến 3, lên đến 2 hoặc 1 thay thế axit amin so với SEQ ID NO: 1, và tùy ý bao gồm sự kéo dài. Điều này có nghĩa là peptit bao gồm sự kéo dài ở đầu N và/hoặc ở đầu C có thể bao gồm lên đến 15 thay thế axit amin ở các vị trí từ 293 đến 332 ngoài phần kéo dài đã nêu.

“Sự kéo dài” axit amin cũng có thể được đề cập đến là “sự mở rộng”. Theo một phương án, các chất tương tự peptit theo sáng chế chứa phần kéo dài. Phần kéo dài này có thể là phần thêm vào lên đến 50 gốc axit amin ở vị trí đầu N của SEQ ID NO: 1 hoặc chất tương tự của nó, cũng được đề cập đến là phần kéo dài đầu N, có nghĩa là peptit theo sáng chế chứa đến 50 axit amin từ vị trí 292 xuống, ví dụ vị trí 242. Ngoài ra hoặc theo cách khác, phần kéo dài này có thể là phần bổ sung lên đến 50 gốc axit amin ở vị trí đầu C của SEQ ID NO: 1 hoặc chất tương tự của nó, cũng được đề cập đến là phần kéo dài đầu C, có nghĩa là peptit theo sáng chế có thể chứa đến 50 axit amin từ vị trí 333 lên đến, ví dụ vị trí 383.

Phần kéo dài này có thể có mặt ở đầu N, ở đầu C hoặc cả hai. Phần kéo dài này cũng có thể có độ dài bất kỳ trong khoảng từ 0 và 50 axit amin mỗi bên, độc lập với nhau. Theo một phương án, chất tương tự peptit theo sáng chế chứa phần kéo dài đầu N gồm 1-50, 1-40, 10-40, 1-30, 10-30, 20-30, 20-40, 20-50, 30-50, 1-10, 11-20, 21-30, 31-40 hoặc 41-50 gốc axit amin hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 hoặc 50 gốc axit amin. Ngoài ra hoặc theo cách khác, chất tương tự peptit theo sáng chế có thể chứa phần kéo dài đầu C gồm 1-50, 1-40, 10-40, 1-30, 10-30, 20-30, 20-40, 20-50, 30-50, 1-10, 11-20, 21-30, 31-40 hoặc 41-50 gốc axit amin hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 hoặc 50 gốc axit amin.

Phần kéo dài trong một số tình huống có thể được đề cập đến phần thể vì gốc axit amin mới được đưa vào, như 292A, 292Lys hoặc 333Lys được minh họa trong bản mô tả này.

Phần cắt nhỏ ở đầu N và/hoặc đầu C của peptit EGF(A) có thể có trong chất tương tự peptit EGF(A).

Theo một phương án, peptit EGF(A) chứa ít nhất 35 gốc axit amin, như 36 gốc axit amin, như 37 gốc axit amin, như 38 gốc axit amin hoặc như 39 gốc axit amin. Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) chứa phần cắt đầu N gồm 1-2 gốc axit amin. Theo một phương án, một hoặc hai axit amin đầu N bị xóa bỏ. Theo các phương án khác chất tương tự peptit EGF(A) do đó chứa phần cắt đầu N xóa đi ít nhất hoặc chính xác là axit amin 293Gly.

Theo các phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) chứa phần cắt đầu N xóa đi ít nhất hoặc chính xác 293Gly-294Thr.

Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) chứa phần cắt đầu C gồm 1 gốc axit amin. Theo một phương án, gốc axit amin đơn đầu C bị xóa đi. Theo một phương án, chất tương tự peptit chứa phần cắt đầu C xóa chính xác axit amin 332Glu.

Ngoài ra hoặc theo cách khác, chất tương tự peptit theo sáng chế có thể chứa ít nhất một axit amin kéo dài ở đầu N hoặc đầu C, ví dụ ở vị trí 292 và/hoặc 333.

Chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế có sự thế axit amin của gốc axit amin 301 từ Asn đến Leu, cũng được mô tả bởi Asn301Leu hoặc đơn giản là 301Leu. Theo phương án cụ thể, chất tương tự peptit EGF(A) có sự thế 301Leu.

Ngoài ra hoặc theo cách khác chất tương tự peptit EGF(A) chứa gốc axit amin 297Cys, 304Cys, 308Cys, 317Cys, 319Cys và 331Cys. Các gốc Cys này là các gốc kiểu đại mà có thể được gắn trong các cầu nối disulphit, như các cầu nối disulphit giữa 297Cys và 308Cys, giữa 304Cys và 317Cys và giữa 319Cys và 331Cys.

Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) chứa 301Leu và số các thay thế axit amin khác, như được mô tả trên đây.

Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) chứa 301Leu, 310Asp và sự thay thế axit amin 312Lys.

Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) chứa 301Leu và 310Asp và trong đó chất tương tự peptit không có thay thế 299Asp cho Glu, Val hoặc His.

Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) chứa 301Leu, 309Arg và 312Glu.

Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) chứa 301Leu và 309Arg với điều kiện là chất tương tự peptit không có thay thế 310Asp cho 310Lys hoặc

Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) chứa 301Leu và 309Arg với điều kiện là chất tương tự peptit không có thay thế 299Asp cho Glu, Val hoặc His.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit không có bất kỳ trong số các thay thế D310K, D310N, D310Q, D310Q, D310R và D310A hoặc thậm chí bất kỳ thay thế của 310Asp.

Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) chứa một, hai ba hoặc tất cả bốn gốc kiểu đại: 295Asn, 296Glu, 298Leu và 302Gly.

Theo một phương án, chất tương tự peptit EGF(A) chứa một, hai, ba, bốn hoặc tất cả năm gốc kiểu đại: 295Asn, 296Glu, 298Leu, 302Gly và 310Asp.

Theo một phương án, peptit có 295Asn.

Theo một phương án, chất tương tự peptit có 296Glu. Theo một phương án, chất tương tự peptit có 298Leu. Theo một phương án, chất tương tự peptit có 302Gly. Theo một phương án, chất tương tự peptit có 310Asp.

Theo một phương án, chất tương tự peptit có hai hoặc nhiều 310Asp, 295Asn và 296Glu. Theo một phương án, chất tương tự peptit có tất cả ba 310Asp, 295Asn và 296Glu.

Chất tương tự peptit EGF(A) có thể chứa thêm các thay thế axit amin như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, chất tương tự theo sáng chế có thể chứa thêm một hoặc nhiều thay thế axit amin ở (các) vị trí được chọn từ nhóm các vị trí: 293, 294, 296, 299, 300, 303, 305, 306, 309, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 318, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 328, 329, 330 và 332.

Theo một phương án, chất tương tự theo sáng chế có thể chứa thêm một hoặc nhiều (các) thay thế axit amin ở (các) vị trí được chọn từ nhóm các vị trí: 293, 294, 299, 300, 303, 305, 306, 309, 311, 312, 313, 314, 316, 318, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 328, 329, 330, 331 và 332.

Theo một phương án, chất tương tự theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều (các) thay thế axit amin ở (các) vị trí được chọn từ 294, 299, 300, 303, 309, 312, 313, 314, 316, 318, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 328, 329, 330 và 332.

Theo một phương án, chất tương tự theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều (các) thay thế axit amin ở (các) vị trí được chọn từ 299, 300, 309, 313, 316, 318, 321, 322, 323, 324, 326, 328, 329, 330 và 332.

Theo một phương án, chất tương tự theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều (các) thay thế axit amin ở (các) vị trí được chọn từ nhóm các vị trí: 309, 312, 313, 321, 324, 328 và 332.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit chứa gốc axit amin kiểu đại hoặc gốc axit amin khác, đó là axit amin thay thế, ở các vị trí cụ thể nhất định ngoài gốc axit amin được nêu trên đây.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Gly(G) hoặc Asn(N) ở vị trí 293.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Trp (W), Thr(T) hoặc Gly(G) ở vị trí 294.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Asp(D), Gly(G), Pro(P), Arg(R), Lys(K), Ser(S), Thr(T), Asn(N), Gln(Q), Ala(A), Ile(I), Leu(L), Met(M), Phe(F), Tyr(Y) hoặc Trp(W) ở vị trí 299.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Asp(D), Gly(G), Pro (P), Arg(R), Lys(K), Ser(S), Thr(T), Asn(N), Gln(Q), Ala(A), Met(M), Phe(F), Tyr(Y) hoặc Trp(W) ở vị trí 299.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Asp(D), Ser (S), Arg(R), Leu (L), Ala (A), Lys(K) hoặc Tyr(Y) ở vị trí 299.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Asp(D) hoặc Ala(A) ở vị trí 299.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin His(H) hoặc Asn(N) ở vị trí 300.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Val(V), Ser(S), Thr (T) hoặc Ile (I) ở vị trí 307.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Val(V) hoặc Ile (I) ở vị trí 307.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa Ser (S), Thr (T) hoặc Ile (I) ở vị trí 307.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa Ile (I) ở vị trí 307.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Asn(N), Glu (E), His (H,) Arg (R), Ser (S) hoặc Lys (K) ở vị trí 309.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Asn(N), Arg (R), Ser (S) hoặc Lys (K) ở vị trí 309.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Asn(N), Arg (R) hoặc Ser (S) ở vị trí 309.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Asn(N) hoặc Arg (R) ở vị trí 309.

Theo một phương án như vậy, chất tương tự theo sáng chế chứa gốc axit amin Lys(K) hoặc Arg (R) ở vị trí 309.

Chất tương tự peptit EGF(A) có thể chứa vài thay thế axit amin như được mô tả trong bản mô tả này, như một hoặc nhiều thay thế axit amin được chọn từ nhóm bao gồm: 299Ala, 307Ile và 321Glu.

Theo các phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) chứa gốc axit amin Asp(D), Lys (K) hoặc Glu(E) ở vị trí 321.

Theo các phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) chứa gốc axit amin Asp(D) hoặc Glu(E) ở vị trí 321.

Theo các phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) chứa gốc axit amin Glu(E) ở vị trí 321.

Theo các phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) chứa gốc axit amin Gln (Q) hoặc Gly (G) ở vị trí 324.

Theo các phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) chứa gốc axit amin Arg (R) hoặc His (H) ở vị trí 329.

Theo các phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) không có thay thế 300Asn(N) cho Pro(P).

Vùng EGF(A) của LDL-R bao gồm Lysin ở vị trí 312 mà có thể là hữu dụng cho việc thay thế như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án, khi việc gắn của phần tử thế với 312 là không mong muốn, 312Lys có thể được thay thế bởi axit amin khác như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án, Lys ở vị trí 312 được thế bằng gốc axit amin được chọn từ: Gly, Pro, Asp, Glu, Arg, His, Ser, Thr, Asn, Gln, Ala, Val, Ile, Leu, Met, Phe và Tyr. Theo một phương án, Lys ở vị trí 312 được thế bằng gốc axit amin được chọn từ: Gly, Asp, Glu, Ser, Thr, Asn, Ala, Val, Ile, Leu, Phe và Tyr. Theo một phương án, Lys ở vị trí 312 được thế bằng gốc axit amin được chọn từ: Asp, Glu, Thr, Asn, Ile, Leu, Phe và Tyr. Theo một phương án, 312Lys được thế bằng 312Asp, 312Glu, 312Thr, 312Asn, 312Ile hoặc 312Phe. Theo một phương án, 312Lys được thế bằng 312Glu, 312Asp, 312Gln hoặc 312Arg.

Theo một phương án, 312Lys được thế bằng 312Glu, 312Thr, 312Asn, 312Ile, 312Phe hoặc 312Tyr. Theo một phương án, 312Lys được thế bằng 312Glu, 312Asn hoặc 312Ile,

Theo một phương án, 312Lys được thế bằng 312Glu hoặc 312Arg. Theo một phương án, 312Lys được thế bằng 312Arg. Theo một phương án, 312Lys được thế bằng 312Glu.

Để bao gồm lựa chọn để gắn phần tử thế ở các vị trí khác nhau (xem thêm dưới đây), Lys có thể được đưa vào bởi sự thay thế axit amin của gốc kiểu đại có SEQ ID NO.: 1 hoặc bằng sự kéo dài peptit có SEQ ID NO.: 1, như 292Lys hoặc 333Lys.

Trong các trường hợp khi có nhiều hơn một phần tử thế được mong muốn, một phần tử thế có thể là thông qua 312Lys trong khi phần tử thế thứ hai là thông qua Lys được đưa vào bằng sự kéo dài peptit hoặc sự thế của peptit trong SEQ ID NO.: 1.

Theo một phương án, chất tương tự peptit có SEQ ID NO: 1 chứa ít nhất một gốc Lys ở vị trí được chọn từ nhóm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 296Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo một phương án, chất tương tự peptit có SEQ ID NO: 1 chứa ít nhất một gốc Lys ở vị trí được chọn từ nhóm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo một phương án, chất tương tự peptit có SEQ ID NO: 1 chứa ít nhất một gốc Lys ở vị trí được chọn từ nhóm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 316Lys, 318Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo một phương án, chất tương tự peptit có SEQ ID NO: 1 chứa ít nhất một gốc Lys ở vị trí được chọn từ nhóm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 316Lys, 318Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo một phương án, chất tương tự peptit có SEQ ID NO: 1 chứa ít nhất một gốc Lys ở vị trí được chọn từ nhóm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 316Lys, 318Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Ngoài ra hoặc theo cách khác, chất tương tự peptit theo sáng chế chứa ít nhất một thay thế axit amin được chọn từ 292Lys, 293Lys, 294Lys, 295Lys, 296Lys, 298Lys, 299Lys, 301Lys, 302Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 307Lys, 309Lys, 310Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất một thay thế axit amin được chọn từ: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 295Lys, 296Lys, 298Lys, 299Lys, 302Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 307Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất một thay thế axit amin được chọn từ 292Lys, 293Lys, 294Lys, 295Lys, 296Lys, 298Lys, 299Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất một thay thế axit amin được chọn từ 292Lys, 293Lys, 294Lys, 295Lys, 296Lys, 299Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất một thay thế axit amin được chọn từ 292Lys, 293Lys, 294Lys, 296Lys, 299Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất một thay thế axit amin được chọn từ 292Lys, 293Lys, 294Lys, 299Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất một thay thế axit amin được chọn từ 292Lys, 293Lys, 294Lys, 299Lys, 303Lys, 305Lys,

306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất một thay thế axit amin được chọn từ 292Lys, 293Lys, 294Lys, 299Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 310Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất một thay thế axit amin được chọn từ 292Lys, 293Lys, 294Lys, 299Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 310Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất một thay thế axit amin được chọn từ 292Lys, 293Lys, 294Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 310Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys. Theo một phương án, chất tương tự peptit theo sáng chế không chứa bất kỳ thay thế sau đây: 296K, 298K, 301K, 302K và 307K.

Theo một phương án, chất tương tự peptit theo sáng chế không chứa bất kỳ thay thế sau đây: 296K, 298K, 301K, 302K, 307K và 310K.

Theo một phương án, chất tương tự peptit theo sáng chế không chứa bất kỳ thay thế sau đây: 296K, 298K, 301K, 302K, 307, và 295K.

Theo một phương án, chất tương tự peptit theo sáng chế không chứa bất kỳ thay thế sau đây: 296K, 298K, 301K, 302K, 307K và 295D.

Theo phương án cụ thể, chất tương tự peptit theo sáng chế chứa 1 hoặc 2, thay thế Lys như vậy.

Ngoài ra hoặc theo cách khác, peptit theo sáng chế có thể chứa 312Lys.

Theo một phương án, chất tương tự peptit theo sáng chế chứa hai gốc Lys. Theo một phương án, chất tương tự peptit theo sáng chế chứa hai gốc Lys được chọn từ các cặp bao gồm:

- | | |
|--------------------|----------------------|
| i. 293K và 294K | xiv. 313K và 321K |
| ii. 293K và 312K | xv. 313K và 324K |
| iii. 293K và 333K | xvi. 313K và 328K |
| iv. 309K và 313K | xvii. 313K và 332K |
| v. 309K và 324K | xviii. 313K và 333K |
| vi. 309K và 328K | xix. 314K và 333K |
| vii. 309K và 332K | xx. 321K và 332K |
| viii. 309K và 333K | xxi. 321K và 333K |
| ix. 311K và 313K | xxii. 324K và 333K |
| x. 312K và 333K | xxiii. 324K và 328K |
| xi. 312K và 313K | xxiv. 328K và 333K |
| xii. 312K và 314K | xxv. 330K và 333K và |
| xiii. 313K và 314K | xxvi. 332K và 333K. |

Như được thấy trong bản mô tả này, các chất tương tự peptit khác nhau được đề xuất bởi sáng chế. Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất hai thay thế axit amin được nhận diện bởi nhóm bất kỳ trong số các nhóm i-xxiv được thể hiện dưới đây so với SEQ ID NO.:1.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế bao gồm các thay thế axit amin được nhận diện bởi nhóm bất kỳ trong số các nhóm i-xxiv như được thể hiện dưới đây.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất hai thay thế axit amin được nhận diện bởi nhóm bất kỳ trong số các nhóm i-xvi được thể hiện dưới đây so với SEQ ID NO.:1.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế bao gồm các thay thế axit amin được nhận diện bởi nhóm bất kỳ trong số các nhóm i-xvi như được thể hiện dưới đây.

- i. 301Leu và 309Arg
- ii. 301Leu, 309Arg, 312Glu
- iii. 301Leu, 307Ile và 309Arg
- iv. 301Leu, 307Ile, 309Arg và 312Glu
- v. 301Leu, 309Arg và 321Glu

- vi. 301Leu, 309Arg, 321Glu và 312Glu
- vii. 301Leu, 307Ile, 309Arg và 299Ala
- viii. 301Leu, 307Ile, 309Arg, 299Ala và 312Glu
- ix. 301Leu và 309Arg và ít nhất một thay thế Lys
- x. 301Leu, 309Arg, 312Glu và ít nhất một thay thế Lys
- xi. 301Leu, 307Ile và 309Arg và ít nhất một thay thế Lys
- xii. 301Leu, 307Ile, 309Arg và 312Glu và ít nhất một thay thế Lys
- xiii. 301Leu, 309Arg và 321Glu và ít nhất một thay thế Lys
- xiv. 301Leu, 309Arg, 321Glu và 312Glu và ít nhất một thay thế Lys
- xv. 301Leu, 307Ile, 309Arg và 299Ala và ít nhất một thay thế Lys hoặc
- xvi. 301Leu, 307Ile, 309Arg, 299Ala và 312Glu và ít nhất một thay thế Lys.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất hai thay thế axit amin được nhận diện bởi nhóm bất kỳ trong số các nhóm xvii-xx được thể hiện dưới đây so với SEQ ID NO.: 1.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế bao gồm các thay thế axit amin được nhận diện bởi nhóm bất kỳ trong số các nhóm xvii-xx như được thể hiện dưới đây.

- xvii. 301Leu và 309Lys
- xviii. 301Leu, 309Lys và 312Glu
- xix. 301Leu và 309Lys và ít nhất một thay thế Lys khác
- xx. 301Leu, 309Lys và 312Glu và ít nhất một thay thế Lys khác.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế chứa ít nhất hai thay thế axit amin được nhận diện bởi nhóm bất kỳ trong số các nhóm xxi-xxiv được thể hiện dưới đây so với SEQ ID NO.: 1.

Theo phương án khác, chất tương tự peptit EGF(A) theo sáng chế bao gồm sự thay thế axit amin được nhận diện bởi nhóm bất kỳ trong số các nhóm xxi-xxiv như được thể hiện dưới đây.

- xxi. 301Leu và 307Ile,
- xxii. 301Leu, 307Ile và 312Glu
- xxiii. 301Leu và 307Ile và ít nhất một thay thế Lys khác và

xxiv. 301Leu, 3307Ile và 312Glu và ít nhất một thay thế Lys khác.

Theo các phương án cụ thể khác, chất tương tự peptit hoặc chất tương tự peptit của các hợp chất theo sáng chế chứa hoặc bao gồm bất kỳ trình tự axit amin được nhận diện bởi SEQ ID 1 đến 106.

Theo một phương án, chất tương tự peptit chứa hoặc bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được nhận diện bởi SEQ ID NO.: 2-106.

Theo một phương án, chất tương tự peptit chứa hoặc bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được nhận diện bởi SEQ ID NO.: 2-47 và 49-106.

Theo một phương án, chất tương tự peptit chứa hoặc bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được nhận diện bởi bất kỳ trong số các trình tự axit amin SEQ ID NO.: 2-44, 46, 47 và 49-106.

Theo một phương án, chất tương tự peptit chứa hoặc bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được nhận diện bởi SEQ ID NO.: 2-44, 46, 47, 49-53, 55, 58-106.

Theo một phương án, chất tương tự peptit chứa hoặc bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được nhận diện bởi SEQ ID NO.: 2-4, 6-44, 46, 47, 49-53, 55, 58-106.

Theo một phương án, chất tương tự peptit chứa hoặc bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được nhận diện bởi SEQ ID NO.: 2-4, 6-19, 21-44, 46, 47, 49-53, 55, 58-106.

Các hợp chất trung gian

Sáng chế cũng đề cập đến chất tương tự peptit được kết hợp vào các chất dẫn xuất theo sáng chế. Các chất tương tự peptit như vậy có thể được đề cập đến là “sản phẩm trung gian” hoặc “hợp chất trung gian”. Chúng ở dạng các chất trung gian LDL-R(293-332) mới, như được mô tả trên đây có thể được kết hợp vào các chất dẫn xuất EGF(A) theo sáng chế được mô tả thêm dưới đây. Các chất tương tự là như được xác định trong phần trên đây.

Cụ thể, chất tương tự peptit, hoặc peptit trung gian theo sáng chế có thể được đề cập đến là chất tương tự peptit có trình tự SEQ ID NO: 1.

Theo một khía cạnh sáng chế đề cập đến chất tương tự peptit EGF(A) như được mô tả trong bản mô tả này để dùng trong điều chế hợp chất EGF(A), như chất dẫn xuất EGF(A).

Các dấu hiệu, định nghĩa, khía cạnh và phương án được bộc lộ trong bản mô tả này liên quan đến các chất tương tự peptit theo sáng chế cũng có thể áp dụng đối với các chất trung gian, các sản phẩm theo sáng chế.

Các chất dẫn xuất EGF(A)

Các chất tương tự peptit theo sáng chế có thể chứa phần tử thế và nhờ đó trở thành các hợp chất dẫn xuất.

Thuật ngữ “dẫn xuất” nhìn chung đề cập đến hợp chất mà có thể được điều chế từ peptit tự nhiên hoặc chất tương tự của nó bằng biến đổi hóa học, cụ thể là bằng cách gắn đồng hóa trị của một hoặc hai phần tử thế.

Các thuật ngữ “chất dẫn xuất theo sáng chế”, “chất dẫn xuất EGF(A)”, “chất dẫn xuất EGF(A) hoặc “LDL-R(293-332) derivative” hoặc “chất dẫn xuất của chất tương tự LDL-R(293-332)” như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến là peptit mà một hoặc hai phần tử thế được gắn vào. Mỗi trong số các chất này, cũng có thể hoặc theo cách khác, được đề cập đến là mạch bên. Nói cách khác, “chất dẫn xuất theo sáng chế” chứa peptit, đó là trình tự peptit, mà trong bản mô tả này là chất tương tự peptit EGF(A), và ít nhất một, bao gồm như một hoặc hai phần tử thế.

Các thuật ngữ “phần tử thế” được sử dụng để mô tả gốc liên kết đồng hóa trị với peptit EGF(A), đó là phần tử thế là gốc mà không phải là một phần của bản thân peptit EGF(A).

Theo một phương án, một hoặc nhiều phần tử thế được gắn với nguyên tử nitơ của chất tương tự peptit EGF(A). Theo một phương án, một hoặc nhiều phần tử thế được gắn với nhóm amin của chất tương tự peptit EGF(A). Theo một phương án, một hoặc nhiều phần tử thế được gắn với axit amin đầu N của chất tương tự peptit EGF(A) hoặc với gốc Lys của chất tương tự peptit EGF(A). Theo một phương án, một hoặc nhiều phần tử thế được gắn với axit amin đầu N của chất tương tự peptit EGF(A). Theo một phương án, một hoặc nhiều phần tử thế được gắn với alpha-nitơ của gốc axit amin đầu N của chất tương tự peptit EGF(A) Theo một phương án, một hoặc nhiều phần tử thế được gắn với gốc Lys trong chất tương tự peptit EGF(A). Theo một phương án, một

hoặc nhiều phần tử thể được gắn với epsilon-nitơ của gốc Lys trong chất tương tự peptit EGF(A).

Các ví dụ về các phần tử thể là đa dạng và được mô tả thêm dưới đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm chất tương tự peptit EGF(A) và ít nhất một phần tử thể. Theo một phương án, phần tử thể của chất dẫn xuất chứa ít nhất một nhóm axit béo. Đối với tất cả các phương án, thuật ngữ chất dẫn xuất EGF(A) cũng bao gồm bất kỳ muối được dụng, amit, hoặc este của nó.

Các phần tử thể

Phần tử thể là gốc được gắn với chất tương tự peptit EGF(A). Theo sáng chế, ưu tiên là gốc, ví dụ, phần tử thể không có hoặc có tác động tối thiểu đối với chức năng của peptit EGF(A) trong khi bổ sung các đặc tính có lợi khác, như thời gian bán rã dài hơn và/hoặc sự tiếp xúc được cải thiện sau khi phân liều qua đường miệng.

Sau đây, các chất dẫn xuất cũng như các chất tương tự theo sáng chế được mô tả trên đây, có khả năng liên kết với PCSK9. Sự liên kết như vậy với PCSK9 ức chế PCSK9 liên kết với LDL-R, từ đó ngăn ngừa sự thoái hóa của LDL-R, nhờ đó tăng sự thanh thải của LDL-C và các lipoprotein gây xơ vữa động mạch.

Theo phương án cụ thể, các dẫn xuất và các chất tương tự theo sáng chế có khả năng được cải thiện trong việc liên kết với PCSK9, ví dụ so với LDL-R(293-332) hoặc với các hợp chất liên kết với PCSK9 khác. Các chất tương tự và các chất dẫn xuất theo sáng chế có thể, ví dụ, được thử nghiệm về khả năng của chúng trong việc ức chế PCSK9 liên kết với LDL-R sử dụng thử nghiệm được mô tả trong ví dụ D.1.1 trong bản mô tả này.

Theo một phương án phần tử thể là nhằm cải thiện chức năng của các peptit.

Theo một phương án, phần tử thể làm tăng thời gian bán rã của chất tương tự peptit theo cách mà thời gian bán rã trong huyết tương của chất dẫn xuất chứa peptit khung và phần tử thể có thời gian bán rã tăng so với thời gian bán rã của peptit khung như được minh họa bởi ví dụ 1 và 48 (phần D2, bảng 7). Các phương pháp xác định thời gian bán rã ở các loài khác nhau là đã được biết rộng rãi trong lĩnh vực và được ví dụ trong bản mô tả này đối với chuột và chó (phần D2 và D5).

Theo một phương án, chất dẫn xuất EGF(A) theo sáng chế có thời gian bán rã lớn hơn 4 giờ.

Theo một phương án, chất dẫn xuất EGF(A) theo sáng chế có thời gian bán rã lớn hơn 6 giờ, như lớn hơn 8 giờ hoặc như lớn hơn 10 giờ ở chuột nhất được đo sau khi phân liều dưới da hoặc trong tĩnh mạch.

Theo một phương án, chất dẫn xuất EGF(A) theo sáng chế có thời gian bán rã lớn hơn 25 giờ ở chó.

Theo một phương án, chất dẫn xuất EGF(A) theo sáng chế có thời gian bán rã lớn hơn 50 giờ, như lớn hơn 100 giờ hoặc như lớn hơn 150 giờ ở chó.

Theo một phương án, phần tử thể kéo dài thời gian bán rã là gốc protein. Theo phương án như vậy khác, gốc protein có thể bao gồm albumin của người, vùng Fc hoặc phần kéo dài của protein không cấu trúc. Theo phương án khác, gốc protein có thể được dung hợp vào chất tương tự peptit. Theo phương án khác, gốc protein là vùng Fc và vùng Fc được dung hợp vào chất tương tự peptit. Khi sự dung hợp Fc được tạo ra, hợp chất thu được thường có hóa trị hai vì các Fc-polypeptit sẽ tạo thành một vùng Fc.

Theo một phương án, phần tử thể không phải là gốc protein. Theo một phương án, phần tử thể không phải là gốc protein được dung hợp vào chất tương tự peptit EGF(A). Theo một phương án, gốc protein không phải là vùng Fc.

Theo phương án khác phần tử thể là gốc không phải protein.

Theo phương án cụ thể, phần tử thể có khả năng tạo thành các phức chất không đồng hóa trị với albumin, từ đó thúc đẩy sự tuần hoàn của chất dẫn xuất trong dòng máu, và cũng có hiệu quả trong việc kéo dài thời gian hoạt động của chất dẫn xuất. Theo phương án cụ thể, phần tử thể có khả năng kéo dài thời gian hoạt động của hợp chất EGF(A) mà không làm giảm về cơ bản khả năng liên kết của nó với PCSK9.

Theo một phương án, chất dẫn xuất EGF(A) chứa phần tử thể kéo dài thời gian bán rã. Các phần tử thể kéo dài thời gian bán rã là đã được biết rõ trong lĩnh vực và bao gồm các chất kết dính albumin cụ thể chứa nhóm axit béo như được mô tả thêm dưới đây, và các chất kết dính albumin như vậy là các phần tử thể không phải protein.

Phần tử thể chứa ít nhất một nhóm axit béo.

Theo phương án cụ thể, nhóm axit béo chứa mạch cacbon bao gồm ít nhất 8 nhóm $-CH_2-$ liên tiếp. Theo một phương án, nhóm axit béo chứa ít nhất 10 nhóm $-CH_2-$

liên tiếp, như ít nhất 12 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp, ít nhất 14 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp, ít nhất 16 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp, ít nhất 18 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp.

Theo một phương án, nhóm axit béo chứa 8-20 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp. Theo một phương án, nhóm axit béo chứa 10-18 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp. Theo một phương án, nhóm axit béo chứa 12-18 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp. Theo một phương án, nhóm axit béo chứa 14-18 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp.

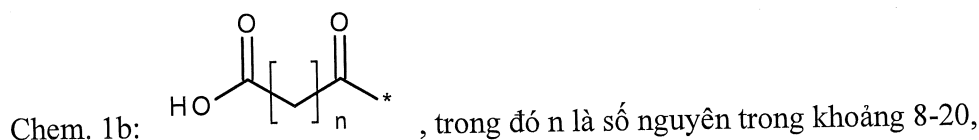
Trong các trường hợp khi chất dẫn xuất chứa hai phần tử thế, thời gian bán rã tăng lên có thể thu được với các nhóm axit béo ngắn hơn, do đó trong phương án khi chất dẫn xuất chứa hai phần tử thế, các nhóm axit béo có thể chứa ít nhất 8 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp, như ít nhất 10 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp, như ít nhất 12 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp, ít nhất 14 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp, ít nhất 16 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp.

Theo phương án khác, khi chất dẫn xuất chứa hai phần tử thế, mỗi phần tử thế chứa nhóm axit béo chứa 8-18 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp. Theo các phương án như vậy khác, các nhóm axit béo chứa 10-18 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp, như 12-18 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp, như 14-18 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp.

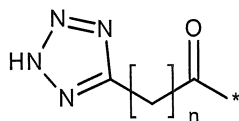
Thuật ngữ “nhóm axit béo” như được sử dụng trong bản mô tả này may được đề cập đến là nhóm hóa chất chứa ít nhất một nhóm chức năng là axit Brønsted-Lowry với $\text{pK}_a < 7$. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm chức như vậy là các axit Brønsted-Lowry bao gồm axit carboxylic (cũng bao gồm carboxyphenoxy), axit sulphonic, gốc tetrazol.

Theo một phương án, nhóm axit béo này chứa nhóm chức được chọn từ axit carboxylic, axit sulphonic, gốc tetrazol, gốc metylsulfonylcarbamoylamino (MSU) và gốc 3-Hydroxy-isoxazoleIsoxazol. Do đó, phần tử thế kéo dài thời gian bán rã theo sáng chế theo một phương án chứa axit carboxylic, axit sulphonic, gốc tetrazol, gốc metylsulfonylcarbamoylamino hoặc gốc hydroxy-isoxazoleIsoxazol còn bao gồm 8-20 nhóm $-\text{CH}_2-$ liên tiếp như được xác định bởi:

Chem. 1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-^*$ trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20, cũng được đề cập đến là $\text{C}(n+2)$ diacid hoặc là

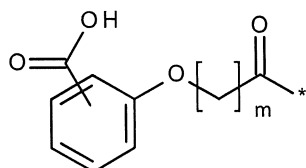


Chem. 2: 5-tetrazolyl-(CH₂)_n-CO-* trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20, cũng được đề cập đến là



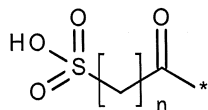
Chem. 2b: , trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20.

Chem. 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-* trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20, cũng được đề cập đến là



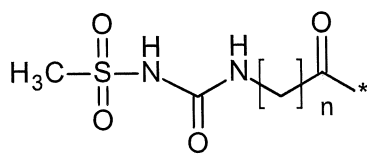
Chem. 3b: trong đó nhóm carboxyl ở vị trí 2, 3 hoặc 4 của nhóm (C₆H₄) của Chem. 3 và trong đó m là số nguyên trong khoảng 8-11

Chem. 4: HO-S(O)₂-(CH₂)_n-CO-* trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20, cũng được đề cập đến là



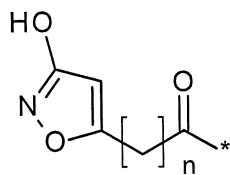
Chem. 4b: , trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20,

Chem. 5: MeS(O)₂NH(CO)NH-(CH₂)_n-CO-* trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20, cũng được đề cập đến là.



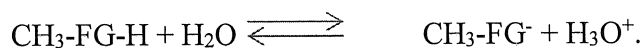
Chem.5b: , trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20,

Chem. 6: 3-HO-Isoxazol-(CH₂)_n-CO-* trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20, cũng được đề cập đến là



Chem. 6b: , trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20.

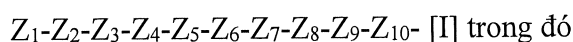
Thuật ngữ nhóm chức ở dạng axit của nó được đề cập đến là FG-H và dạng của nó là bazơ được liên hợp được đề cập đến là FG⁻. Thuật ngữ “nhóm chức với pKa < 7” như được sử dụng trong bản mô tả này may được đề cập đến là axit Brønsted-Lowry ở dạng dẫn xuất methyl (CH₃-FG-H) của nó trong dung dịch nước có pKa cân bằng nhỏ hơn 7, trong đó pKa là -log đối với hằng số cân bằng (Ka) của sự cân bằng được thể hiện dưới đây:



Phương pháp xác định pKa là đã được biết rõ trong lĩnh vực. Phương pháp như vậy, đã được mô tả, ví dụ, bởi Reijenga và các đồng tác giả trong Anal Chem Insights 2013 (2013; 8: 53–71).

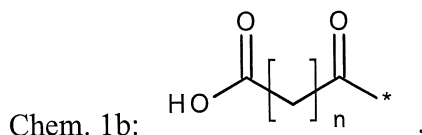
Các phần tử thể theo sáng chế theo một phương án chứa một hoặc nhiều phần tử liên kết. Các phần tử liên kết có thể được liên kết với nhóm axit béo bằng liên kết amit và được đề cập đến là Z₂-Z₁₀. Như được xác định tiếp dưới đây, số các phần tử liên kết có thể tối đa là 10.

Theo phương án cụ thể, phần tử thể có công thức I:

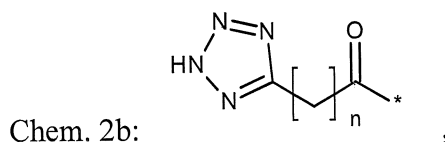


Z₁ được chọn từ:

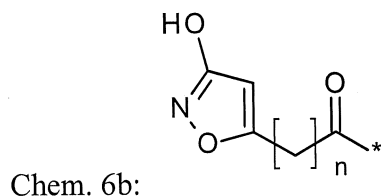
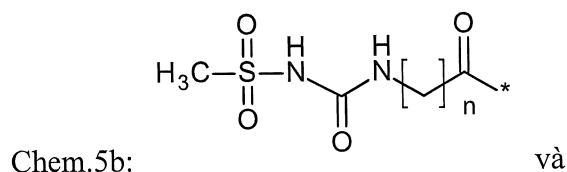
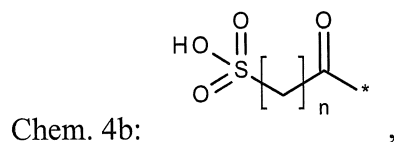
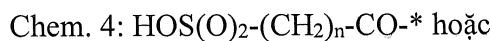
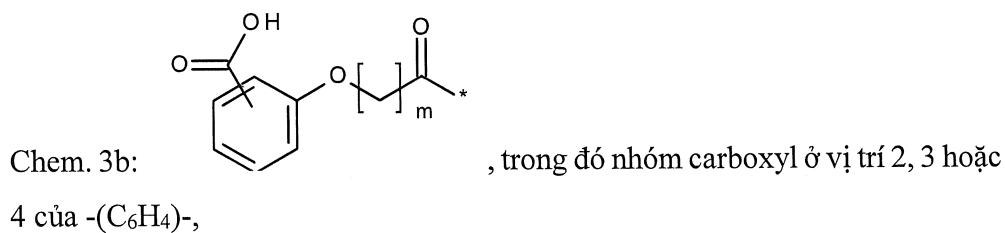
Chem. 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-* hoặc



Chem. 2: 5-tetrazolyl-(CH₂)_n-CO-* hoặc



Chem. 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-* hoặc



trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20 và m là số nguyên trong khoảng 8-11.

Theo phương án cụ thể, n là 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 hoặc 20 trong Chem. 1 hoặc 1b. Theo phương án cụ thể, n là 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 hoặc 20 trong Chem. 2 hoặc 2b. Theo phương án cụ thể, n là 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 hoặc 20 trong Chem. 4 hoặc 4b. Theo phương án cụ thể, m là 8, 9, 10 hoặc 11 trong Chem. 3 hoặc 3b.

Theo phương án cụ thể, n là 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 hoặc 20 trong Chem. 5 hoặc 5b.

Theo phương án cụ thể, n là 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 hoặc 20 trong Chem. 6 hoặc 6b.

Theo phương án cụ thể, kí hiệu * chỉ vị trí gắn với nitơ trong Z₂. Theo phương án khác, khi Z₂ là liên kết, kí hiệu * chỉ vị trí gắn với nitơ của phần tử Z bên cạnh.

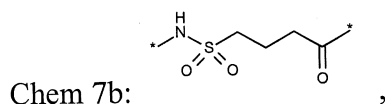
Thuật ngữ “liên kết” như được sử dụng trong ngữ cảnh của công thức I có nghĩa là liên kết đồng hóa trị. Khi một thành phần có công thức I (Z₁-Z₁₀) được xác định là liên kết, trường hợp này tương đương với công thức I trong đó thành phần này vắng mặt.

Trong phần dưới đây, sự biểu thị rằng bất kỳ trong số Z₂-Z₁₀ là liên kết cũng có thể được hiểu là bất kỳ trong số Z₂-Z₁₀ là vắng mặt. Về mặt logic, “liên kết” không thể nối tiếp “liên kết”. Biểu thị “liên kết” trong bản mô tả này do đó có nghĩa là phần tử Z trước đó được liên kết đồng hóa trị với phần tử Z tiếp theo mà không phải là “liên kết” (hoặc vắng mặt).

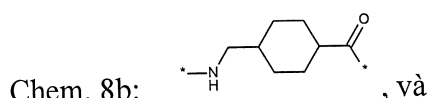
Các phần tử liên kết Z₂-Z₁₀ được chọn từ các gốc hóa học mà có khả năng tạo thành các liên kết amit, bao gồm các gốc như axit amin, như Glu, γGlu (cũng được gọi là Glu gamma hoặc gGlu và được xác định bởi *-NH-CH-(COOH)-CH₂-CH₂-CO-*), Gly, Ser, Ala, Thr, Ado, Aeep, Aeeep và TtdSuc và các gốc khác được xác định dưới đây.

Z₂ được chọn từ

Chem. 7: *-NH-SO₂-(CH₂)₃-CO-* hoặc



Chem. 8: *-NH-CH₂-(C₆H₁₀)-CO-* hoặc



liên kết.

Z₃ được chọn từ γGlu, Glu, hoặc liên kết.

Z₃ được chọn từ γGlu, Glu, hoặc liên kết khi Z₂ là Chem. 7 hoặc Chem. 7b.

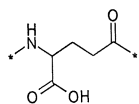
Z₃ được chọn từ γGlu, Glu, hoặc liên kết, với điều kiện là Z₃ được chọn từ γGlu, Glu khi Z₂ là Chem. 8.

Z₃ được chọn từ γGlu và Glu khi Z₂ là Chem. 8.

Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉ được lựa chọn, theo cách độc lập với nhau, từ Glu, γGlu, Gly, Ser, Ala, Thr, Ado, Aeep, Aeep, TtdSuc và liên kết.

Glu, Gly, Ser, Ala, Thr là gốc axit amin được biết rõ trong lĩnh vực.

γGlu có công thức Chem. 9: $^*\text{-NH-CH(COOH)-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-}^*$ mà giống với Chem. 9b:

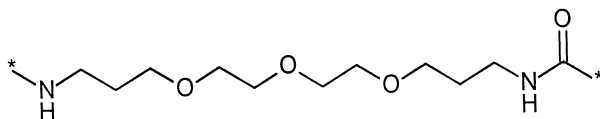


và cũng có thể được đề cập đến là gGlu.

TtdSuc có công thức Chem. 10:

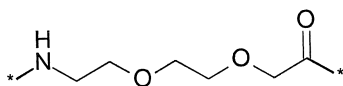
$^*\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-NHCO}^*$ hoặc

$^*\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}^*$ mà giống với



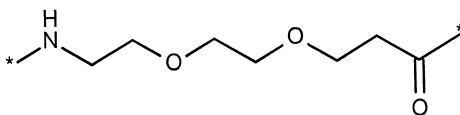
Chem.10b:

Ado có công thức Chem. 11: $^*\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-CO-}^*$ cũng có thể được đề cập đến là axit 8-amino-3,6-dioxaoctanoic và mà giống với



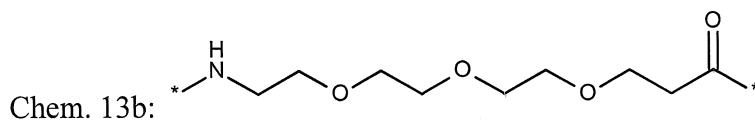
Chem. b 11b:

Aeep có công thức Chem. 12: $^*\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}^*$, cũng được đề cập đến là

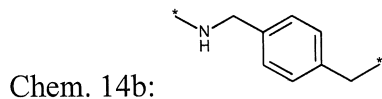


Chem. 12b:

Aeep có công thức Chem. 13: $^*\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}^*$, cũng được đề cập đến là



Z_{10} được chọn từ liên kết, và Chem. 14: $*\text{-NH-CH}_2\text{-(C}_6\text{H}_4\text{)-CH}_2\text{-*}$, cũng được đề cập đến là



Theo phương án cụ thể, khi Z_{10} là Chem. 14, phân tử thể được gắn với nhóm amino đầu N của peptit đã này.

Theo phương án khác, khi Z_{10} là liên kết, phân tử thể này được gắn với vị trí epsilon của gốc Lys có mặt trong peptit này hoặc vào gốc axit amin đầu N của peptit này.

Theo một phương án, chất dẫn xuất chứa hai phân tử thể. Theo một phương án như vậy hai phân tử thể là giống nhau. Theo một phương án như vậy hai phân tử thể là khác nhau. Theo một phương án, hai phân tử thể được gắn với nguyên tử nitơ của chất tương tự peptit EGF(A). Theo một phương án, hai phân tử thể được gắn với các nhóm amino của chất tương tự peptit EGF(A). Theo một phương án, hai phân tử thể được gắn với axit amin đầu N EGF(A) và với gốc Lys của chất tương tự peptit EGF(A). Theo một phương án, một phân tử thể được gắn với nitơ alpha của gốc axit amin đầu N của chất tương tự peptit EGF(A) và một phân tử thể được gắn với gốc Lys của chất tương tự peptit EGF(A). Theo một phương án, hai phân tử thể được gắn với axit amin đầu N của chất tương tự peptit EGF(A). Theo một phương án, hai phân tử thể được gắn với các gốc Lys khác nhau của chất tương tự peptit EGF(A). Theo một phương án, hai phân tử thể được gắn với nitơ epsilon của các gốc Lys khác nhau trong chất tương tự peptit EGF(A).

Theo một phương án, khi hai phân tử thể có mặt, Z_{10} là Chem. 14 trong một phân tử thể mà được gắn với đầu N nhóm amino của chất tương tự peptit và Z_{10} là liên kết trong phân tử thể khác mà được gắn với vị trí epsilon của gốc Lys có mặt trong chất tương tự peptit này.

Theo phương án khác khi hai phần tử thể có mặt, Z_{10} là liên kết trong một phần tử thể được gắn với đầu N nhóm amino của chất tương tự peptit và Z_{10} là liên kết trong phần tử thể khác được gắn với vị trí epsilon của gốc Lys có mặt trong chất tương tự peptit này.

Theo phương án khác khi hai phần tử thể có mặt, Z_{10} là liên kết trong cả hai phần tử thể và mỗi phần tử thể trong hai phần tử thể được gắn với vị trí epsilon của các gốc Lys khác nhau có mặt trong chất tương tự peptit.

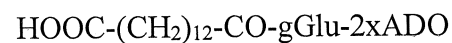
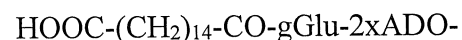
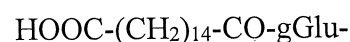
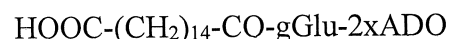
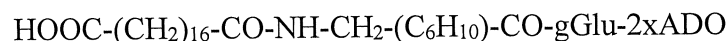
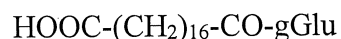
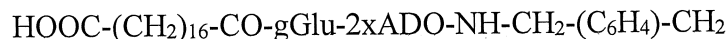
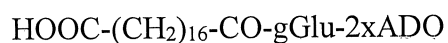
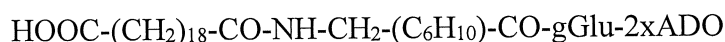
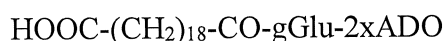
Theo phương án cụ thể, các chất dẫn xuất theo sáng chế có thể được điều chế từ chất tương tự peptit EGF(A) bằng cách gắn đồng hóa trị của một hoặc hai phần tử thể.

Theo phương án cụ thể, hai phần tử thể có công thức I: $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4-Z_5-Z_6-Z_7-Z_8-Z_9-Z_{10}$ - [I]. Z_1 đến Z_{10} là như được xác định trên đây. Theo phương án cụ thể, hai phần tử thể có công thức I và là giống nhau, có nghĩa là Z_1 đến Z_{10} được chọn là giống nhau trong cả hai phần tử thể. Theo phương án khác, hai phần tử thể có công thức I và là khác nhau, có nghĩa là một hoặc nhiều Z_1 đến Z_{10} được chọn là khác nhau giữa một phần tử thể và phần tử thể khác.

Các phần tử thể cụ thể

Như đã thấy trên đây, các phần tử thể khác nhau có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phần tử thể bao gồm trong đơn sáng chế do đó không được xem là giới hạn đối với sáng chế.

Theo một phương án, một hoặc hai phần tử thể được chọn từ nhóm các phần tử thể bao gồm:



4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-gGlu-2xADO
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-gGlu-3xADO
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-gGlu
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-2xgGlu
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-gGlu-3xGly
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-2xgGlu-2xADO
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-gGlu-TtdSuc
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₉-CO
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-gGlu-4xADO
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-NH-CH₂-(C₆H₁₀)-CO-gGlu-2xADO
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₉-CO-gGlu-2xADO
 3-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₉-CO-gGlu-2xADO
 3-HO-Isoxazole-(CH₂)₁₂-CO-gGlu-2xADO
 HOS(O)₂-(CH₂)₁₅-CO-gGlu-2xADO-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂
 HOS(O)₂-(CH₂)₁₃-CO-gGlu-2xADO
 Tetrazolyl-(CH₂)₁₅-CO-NH-SO₂-(CH₂)₃-CO-ADO-ADO-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂
 Tetrazolyl-(CH₂)₁₂-CO-gGlu-2xADO
 Tetrazolyl-(CH₂)₁₅-CO-gGlu-2xADO và
 MeS(O)₂NH(CO)NH-(CH₂)₁₂-CO-gGlu-2xADO.

Theo một phương án, phần tử thế có công thức I trong đó Z₁ là Chem. 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*, trong đó n là 16; Z₂ là liên kết; Z₃ là γGlu; hai trong số Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉ là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z₁₀ là Chem. 14: *-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂-*.

Theo một phương án, phần tử thế có công thức I trong đó Z₁ là Chem. 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*, trong đó n là 16; Z₂ là liên kết; Z₃ là γGlu; hai trong số Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, và Z₉ là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z₁₀ là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thế có công thức I trong đó Z₁ là Chem. 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*, trong đó n là 14 hoặc 16; Z₂ là liên kết; Z₃ là γGlu; và tất cả Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ và Z₉ là liên kết; Z₁₀ là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-^*$, trong đó n là 16 hoặc 18; Z_2 là Chem 8 (Trx); Z_3 là γGlu ; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem 2: $\text{Tetrazolyl}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-^*$, trong đó n là 15; Z_2 là Chem 7 (sulfonimit); Z_3 là liên kết; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là Chem. 14: $^*-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}_2-^*$.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem 2: $\text{Tetrazolyl}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-^*$, trong đó n là 15; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem 2: $\text{Tetrazolyl}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-^*$, trong đó n là 12; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là liên kết; và tất cả Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; và tất cả Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; và một trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là γGlu và năm phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; và một trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là γGlu và hai phần tử là Ado và ba phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; và ba trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Gly và ba phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; và hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; và ba trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado và ba phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; và bốn trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado và hai phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; và một trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là TtdSuc và năm phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 10; Z_2 là Chem 8 (Trx); ; Z_3 là γGlu ; và hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 9; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; và một trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là TtdSuc và năm phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado, bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado, bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 4: $\text{HO}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-^*$, trong đó n là 15; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado, bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 4: $\text{HO}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-^*$, trong đó n là 15; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado, bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là Chem. 14: $^*-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}_2-^*$.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 5: $\text{MeS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CO})\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-^*$, trong đó n là 12; Z_2 là liên kết; Z_3 là γGlu ; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado, bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 6: 3-OH-Isoxazole- $(CH_2)_{12}$ -CO-*, trong đó n là 12; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado, bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Tổ hợp các phần tử thể cụ thể:

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế chứa hoặc có hai phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_n-CO-*$, trong đó n là 16; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số $Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế chứa hoặc có hai phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_n-CO-*$, trong đó n là 14; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số $Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế chứa hoặc có hai phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_n-CO-*$, trong đó n là 14; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; tất cả bốn trong số $Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế chứa hoặc có hai phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $HOOC-(C_6H_4)-O-(CH_2)_m-CO-*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado, bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế chứa hoặc có hai phần tử thể, một phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_n-CO-*$, trong đó n là 16; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số $Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là Chem. 14: $*-NH-CH_2-(C_6H_4)-CH_2-*$; phần tử thể khác có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_n-CO-*$, trong đó n là 16; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số $Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế chứa hoặc có hai phần tử thể, một phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_n-CO-*$, trong đó n là 16; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số $Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là Chem. 14: $*-NH-CH_2-(C_6H_4)-CH_2-*$; phần tử thể khác có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $HOOC-(C_6H_4)-O-(CH_2)_m-CO-*$, trong đó m là 10; Z_2 là

liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado, bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế chứa hoặc có hai phần tử thể, một phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}^*$, trong đó n là 16; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số $Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết; phần tử thể khác có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{-O}-(\text{CH}_2)_m\text{-CO-}^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado, bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế chứa hoặc có hai phần tử thể, một phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}^*$, trong đó n là 16; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số $Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ là Ado và bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết; và phần tử thể khác có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 4: $\text{HOS(O)}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}^*$, trong đó m là 15; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado, bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là Chem. 14: $^*\text{-NH-CH}_2\text{-(C}_6\text{H}_4\text{)-CH}_2\text{-}^*$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế chứa hoặc có hai phần tử thể, một phần tử thể có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{-O}-(\text{CH}_2)_m\text{-CO-}^*$, trong đó m là 10; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado, bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là liên kết; phần tử thể khác có công thức I trong đó Z_1 là Chem. 4: $\text{HOS(O)}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}^*$, trong đó m là 15; Z_2 là liên kết; Z_3 là γ Glu; hai trong số Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 và Z_9 là Ado, bốn phần tử còn lại là liên kết; Z_{10} là Chem. 14: $^*\text{-NH-CH}_2\text{-(C}_6\text{H}_4\text{)-CH}_2\text{-}^*$.

Peptit và vị trí gắn

Chất dẫn xuất EGF(A) hoặc hợp chất theo sáng chế chứa chất tương tự peptit EGF(A) của vùng EGF(A) của LDL-R như được xác định bởi SEQ ID NO.: 1. Trình tự peptit như vậy đã được mô tả chi tiết trên đây trong bản mô tả này và peptit của chất dẫn xuất hoặc hợp chất theo sáng chế có thể được mô tả và được xác định bằng các thuật ngữ giống nhau. Chất dẫn xuất EGF(A) hoặc hợp chất có ít nhất một phần tử thể như được mô tả trong bản mô tả này mà được liên kết với trình tự peptit.

Trong các hợp chất theo sáng chế, phần tử thể được gắn theo cách đồng hóa trị với peptit, có nghĩa là với một gốc axit amin của trình tự peptit.

Theo một phương án, chất dẫn xuất EGF(A) theo sáng chế, chứa phần tử thể mà không được gắn với bất kỳ một trong số các vị trí sau đây: 295, 296, 298, 301, 302 và 307. Theo phương án khác, phần tử thể không được gắn với bất kỳ một trong số các vị trí sau đây: 295, 296, 298, 301, 302, 307 và 310. Theo các phương án như vậy khác, phần tử thể cũng không được gắn với bất kỳ một trong số các vị trí sau đây: 299 và 320.

Theo phương án cụ thể, phần tử thể được gắn thông qua vị trí bất kỳ từ 292 đến 333 ngoại trừ ở bất kì hoặc các vị trí 297, 304, 308, 317, 319 và 331.

Theo phương án cụ thể, phần tử thể được gắn thông qua vị trí bất kỳ từ 292 đến 333 ngoại trừ bất kì trong số các vị trí 297, 298, 301, 302, 304, 307, 308, 317, 319 và 331.

Theo phương án cụ thể, phần tử thể được gắn thông qua vị trí bất kỳ từ 292 đến 333 ngoại trừ bất kì trong số các vị trí 295, 296, 297, 298, 301, 302, 304, 307, 308, 317, 319 và 331. Theo phương án cụ thể, phần tử thể được gắn thông qua vị trí bất kỳ từ 292 đến 333 ngoại trừ bất kì trong số các vị trí 295, 296, 297, 298, 301, 302, 304, 307, 308, 310, 317, 319, 320 và 331. Theo phương án cụ thể, phần tử thể được gắn thông qua vị trí bất kỳ từ 292 đến 333 ngoại trừ bất kì trong số các vị trí 295, 296, 297, 298, 301, 302, 304, 307, 308, 309, 310, 317, 319, 320 và 331.

Theo một phương án, (các) phần tử thể là được gắn với bất kỳ một hoặc hai vị trí trong số các vị trí 292, 293, 294, 299, 300, 303, 305, 306, 309, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 318, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 332 và 333 của chất tương tự peptit EGF(A).

Theo một phương án, (các) thay thế là được gắn với bất kỳ một hoặc hai vị trí trong số các vị trí 292, 293, 294, 300, 303, 305, 306, 309, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 318, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 332 và 333 của chất tương tự peptit EGF(A).

Theo một phương án, (các) thay thế là được gắn với bất kỳ một hoặc hai vị trí trong số các vị trí 292, 293, 294, 300, 303, 305, 306, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 318, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 332 và 333 của chất tương tự peptit EGF(A).

Theo một phương án, phần tử thể được gắn với axit amin đầu N của trình tự peptit. Theo phương án cụ thể, axit amin đầu N là Gly. Theo phương án cụ thể, axit amin đầu N là 293Gly. Theo phương án cụ thể, axit amin đầu N là 293Lys. Theo phương án

cụ thể, axit amin đầu N là 292Lys. Axit amin cũng có thể là Lys hoặc Gly hoặc gốc axit amin khác ở vị trí đầu N mà có thể là 293 hoặc bất kỳ vị trí khác xuôi từ đầu N, như 294Thr, 294Gly hoặc 294Lys hoặc 295Asn. Theo phương án cụ thể, phần tử thể được gắn với nitơ alpha của gốc axit amin đầu N của chất tương tự peptit. Theo phương án khác, nếu gốc axit amin đầu N là Lys, phần tử thể có thể được liên kết đồng hóa trị với nitơ alpha hoặc với nhóm amino epsilon của gốc lysin.

Theo phương án cụ thể, phần tử thể được gắn với nhóm amino ϵ của gốc Lys có mặt trong peptit.

Theo phương án khác, phần tử thể được gắn với Lys ở vị trí đầu C mà có thể là vị trí 332, 333 hoặc bất kỳ vị trí hướng đến đầu C.

Theo các phương án trong đó các peptit theo sáng chế chứa phần kéo dài, ở đầu N hoặc đầu C, (các) phần tử thể có thể được gắn với gốc axit amin của (các) phần kéo dài này. Với sự có mặt của phần kéo dài đầu N, phần tử thể có thể được gắn với axit amin đầu N của phần kéo dài này hoặc với Lys có mặt trong trình tự kéo dài này. Với sự có mặt của phần kéo dài đầu C, phần tử thể có thể được gắn với gốc Lys ở vị trí đầu C hoặc với Lys có mặt trong trình tự phần kéo dài.

Theo phương án khác, phần tử thể được gắn với axit amin có mặt trong trình tự peptit. Theo phương án cụ thể, phần tử thể được liên kết với gốc lysin có mặt trong peptit. Theo phương án cụ thể, phần tử thể được liên kết với nhóm amino epsilon của gốc lysin có mặt trong peptit. Gốc lysin mà phần tử thể được liên kết với có thể nằm ở vị trí bất kỳ của chất tương tự LDL-R(293-332) EGF(A) bao gồm vị trí đầu N hoặc vị trí đầu C của peptit, bất kỳ vị trí trong hoặc ở gốc cuối đầu N của phần kéo dài đầu N nếu có mặt, vị trí bất kỳ trong hoặc ở gốc cuối đầu C của phần kéo dài đầu C nếu có mặt.

Như được mô tả trên đây, chất tương tự peptit EGF(A) có thể có một hoặc nhiều gốc Lys; và các gốc này là hữu dụng cho việc gắn của các phần tử thể.

Theo phương án cụ thể, (các) lysin mà (các) phần tử thể liên kết là được chọn từ nhóm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án cụ thể, (các) lysin mà (các) phần tử thể liên kết là được chọn từ 293Lys, 294Lys, 295Lys, 296Lys, 298Lys, 299Lys, 301Lys, 302Lys, 303Lys,

305Lys, 306Lys, 307Lys, 309Lys, 310Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án cụ thể, (các) lysin mà (các) phần tử thể liên kết là được chọn từ 293Lys, 294Lys, 300Lys, 303Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, (các) lysin mà (các) phần tử thể liên kết là được chọn từ 293Lys, 294Lys, 298Lys, 299Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, (các) lysin mà (các) phần tử thể liên kết là được chọn từ: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, (các) lysin mà (các) phần tử thể liên kết là được chọn từ: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 316Lys, 318Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, (các) lysin mà (các) phần tử thể liên kết là được chọn từ: 293Lys, 294Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 316Lys, 318Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo phương án khác, (các) lysin mà (các) phần tử thể liên kết là được chọn từ: 293Lys, 294Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 316Lys, 318Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo các phương án, phần tử thể được gắn với phần kéo dài đầu C, lysin mà phần tử thể liên kết với có thể được chọn từ vị trí bất kỳ trong số 333Lys đến 242Lys và/hoặc bất kỳ trong số 333Lys đến 383Lys.

Theo các phương án khi các hợp chất theo sáng chế có hai phần tử thể, các phần tử thể có thể được liên kết một cách độc lập với nhau như xác định trên đây, có nghĩa là

bất kỳ một phần tử nào cũng có thể được gắn với axit amin đầu N của peptit, với axit amin đầu C của peptit, hoặc với axit amin trong trình tự axit amin của peptit.

Theo các phương án khi Lys có mặt ở vị trí đầu N, hai phần tử thế có thể cùng được liên kết với Lys đầu N của peptit. Một phần tử thế có thể được liên kết với amin alpha đầu N của Lys trong khi phần tử thế khác có thể được liên kết với nitơ epsilon của Lys này. Khi hai phần tử thế có mặt, một phần tử thế có thể được liên kết với axit amin đầu N của peptit trong khi phần tử thế khác được liên kết với axit amin, như Lys, trong peptit. Theo cách khác, một phần tử thế có thể được liên kết với Lys ở vị trí đầu C của peptit trong khi phần tử thế khác được liên kết với axit amin, như Lys, trong peptit. Theo cách khác, một phần tử thế có thể được liên kết với gốc axit amin, như Lys, trong peptit, bao gồm các phần kéo dài, phần tử thế khác được liên kết với gốc axit amin khác, như Lys, trong peptit, bao gồm các phần kéo dài.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế có một phần tử thế, phần tử thế này được liên kết với peptit ở đầu N; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 292Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 293Lys, hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 299Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 300Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 309Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 311Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 312Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 313Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 314Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 315Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 316Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 318Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 320Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 321Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 322Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 323Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 324Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 325Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 326Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 328Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 329Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 330Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 332Lys; hoặc phần tử thế này được liên kết với peptit ở vị trí 333Lys.

Theo một phương án khi chất dẫn xuất theo sáng chế có hai phần tử thể, các phần tử thể này có thể được liên kết với peptit thông qua đầu N và bất kỳ trong số các vị trí Lys được nêu trên, như 293Lys, 309Lys, 313Lys, 324Lys, 328Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

Theo các phương án khác khi chất dẫn xuất chứa hai phần tử thể, they có thể được liên kết với hai gốc Lys khác nhau, như bất kỳ trong số các cặp gốc Lys sau đây

- | | |
|--------------------|----------------------|
| i. 293K và 294K | xiv. 313K và 321K |
| ii. 293K và 312K | xv. 313K và 324K |
| iii. 293K và 333K | xvi. 313K và 328K |
| iv. 309K và 313K | xvii. 313K và 332K |
| v. 309K và 324K | xviii. 313K và 333K |
| vi. 309K và 328K | xix. 314K và 333K |
| vii. 309K và 332K | xx. 321K và 332K |
| viii. 309K và 333K | xxi. 321K và 333K |
| ix. 311K và 313K | xxii. 324K và 333K |
| x. 312K và 333K | xxiii. 324K và 328K |
| xi. 312K và 313K | xxiv. 328K và 333K |
| xii. 312K và 314K | xxv. 330K và 333K và |
| xiii. 313K và 314K | xxvi. 332K và 333K. |

Theo một phương án, hai phần tử thể được gắn thông qua 333Lys và Lys được chọn từ 293Lys, 309Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 321Lys, 324Lys, 328Lys, 330Lys và 332Lys.

Theo một phương án, hai phần tử thể được gắn thông qua 333Lys và Lys được chọn từ 312Lys, 313Lys, 314Lys, 321Lys, 324Lys, 328Lys và 330Lys.

Theo một phương án, hai phần tử thể được gắn thông qua 333Lys và Lys được chọn từ 313Lys, 324Lys và 328Lys.

Như được mô tả trên đây, peptit có thể có một hoặc nhiều thay thế axit amin mà có thể được kết hợp với gốc axit amin cụ thể ở các vị trí cụ thể như được mô tả trong bản mô tả này. Gốc axit amin cụ thể như vậy có thể là gốc axit amin kiểu đại mà nên được duy trì, như các xystein mà có thể trong dãy các phương án ưu tiên, ví dụ kết hợp với các dấu hiệu khác được mô tả trong bản mô tả này, có mặt trong chất tương tự peptit.

Theo các phương án như vậy, chất tương tự peptit chứa ba cầu nối disulphit ở các vị trí 297Cys-308Cys, 304Cys-317Cys và 319Cys-331Cys. Trong ví dụ khác về các phương án như vậy, chất tương tự peptit của chất dẫn xuất peptit chứa ba cầu nối disulphit ở các vị trí 297Cys-308Cys, 304Cys-317Cys và 319Cys-331Cys và ít nhất một phần tử thể, trong đó (các) phần tử thể không được gắn với vị trí được chọn từ 295, 296, 298, 301, 302 và 307 của chất tương tự peptit này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng tổ hợp các thông tin về trình tự peptit có thể được kết hợp với thông tin về vị trí và nhận diện của phần tử thể để xác định các phương án cụ thể khác nhau theo sáng chế.

Theo một phương án, chất tương tự peptit không chứa Lys ở các vị trí khác ngoài các vị trí mà phần tử thể được gắn vào.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế có một phần tử thể, phần tử thể này được liên kết với Lys ở vị trí đầu N hoặc Lys ở vị trí bất kỳ, và chất tương tự peptit không chứa Lys ở tất cả các vị trí khác. Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế có một phần tử thể, phần tử thể này được liên kết với Lys ở vị trí bất kỳ ngoài vị trí 312, và chất tương tự peptit chứa Arg ở vị trí 312Arg.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế có hai phần tử thể, và chất tương tự peptit không chứa Lys ở các vị trí ngoài các vị trí mà phần tử thể liên kết với.

Theo một phương án, chất dẫn xuất EGF(A) theo sáng chế được chọn từ nhóm chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm: các ví dụ 1-47, 51-102 và 106-159.

Theo các phương án khác, mỗi chất dẫn xuất EGF(A) theo sáng chế được chọn từ nhóm chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm: các ví dụ 1-47, 51-102 và 106-159.

Theo một phương án, chất dẫn xuất EGF(A) theo sáng chế được chọn từ nhóm chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm: các ví dụ 1-44, 46-47, 51-55, 57, 60-64, 66-69, 71-102 và 106-159.

Theo một phương án, chất dẫn xuất EGF(A) theo sáng chế được chọn từ nhóm chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm: các ví dụ 31, 95, 128, 133, 143, 144, 150, 151, 152 và 153.

Dược phẩm

Sáng chế đề cập đến các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, bao gồm, ví dụ, chất tương tự peptit theo sáng chế, chất tương tự peptit theo sáng chế, hoặc muối

được dụng, amit hoặc este của nó, và tá dược được dụng. Các dược phẩm như vậy có thể được bào chế như đã biết trong lĩnh vực.

Thuật ngữ "tá dược" theo nghĩa rộng đề cập đến thành phần bất kỳ ngoài (các) thành phần có hoạt tính điều trị. Tá dược có thể là chất trợ, chất không có hoạt tính, và/hoặc không phải là chất hoạt tính như thuốc. Tá dược có thể phục vụ các mục đích khác nhau, ví dụ làm chất mang, chất dẫn, chất pha loãng, chất hỗ trợ trong viên nén, và/hoặc để cải thiện việc dùng, và/hoặc thấp thụ hoạt chất. Các ví dụ không giới hạn về tá dược là: dung môi, chất pha loãng, đệm, chất bảo quản, tác nhân điều chỉnh trương lực, tác nhân tạo chelat và chất ổn định. Sự phối chế của các thành phần hoạt tính với các tá dược khác nhau là đã được biết trong lĩnh vực, xem, ví dụ Remington: The Science and Practice of Pharmacy (ví dụ phiên bản thứ 19 (1995), và phiên bản bất kỳ sau đó).

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng chế phẩm lỏng, đó là chế phẩm chứa nước. Chế phẩm lỏng có thể là dung dịch, hoặc huyền phù. Theo cách khác, nó có thể là chế phẩm rắn, ví dụ dược phẩm đông khô hoặc phun khô.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa thành phần hoạt tính thứ hai, như chất điều trị, mà có thể làm đơn giản việc dùng trong trường hợp điều trị kết hợp.

Dược phẩm theo sáng chế có thể là dược phẩm dùng qua đường miệng, và đường dùng là qua đường miệng. Các hợp chất theo sáng chế và cụ thể là các hợp chất kéo dài, *đó là* chất dẫn xuất các hợp chất, mà thích hợp để dùng qua đường miệng. Các peptit và các hợp chất theo sáng chế có thể có trong dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng và có khả năng tạo ra mức sinh khả dụng thích hợp. Các kỹ thuật tạo chế phẩm dùng qua đường miệng đã biết trong lĩnh vực có thể được sử dụng. Có thể sử dụng muối của axit N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)caprylic, cụ thể là natri N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)caprylate (SNAC) như được mô tả trong WO96/30036 và WO2008/028859 và các chế phẩm GIPET bao gồm natri caprat như được mô tả trong EP1154761 và US 8053429.

Để tạo ra các hợp chất cho dược phẩm dùng qua đường miệng, các tác giả sáng chế xác nhận rằng các chất dẫn xuất peptit EGF(A) theo sáng chế thể hiện sự hấp thụ trong dạ dày- ruột non ở chuột cống (bảng 10).

Theo cách khác, dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng qua đường ngoài ruột, ví dụ được thực hiện bằng cách tiêm dưới da, trong cơ, trong bụng, hoặc trong tĩnh mạch. Theo cách tự nhiên, các hợp chất để dùng dưới da có thể không cần để thể hiện

sự thấp thụ trong dạ dày- ruột non trong khi các dấu hiệu khác như độ ổn định cao trong chế phẩm lỏng có thể là mong muốn.

Điều trị kết hợp

Việc điều trị với chất tương tự peptit EGF(A) hoặc dẫn xuất của nó theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất có hoạt tính dược lý, ví dụ được chọn từ các chất chống tiểu đường, chất chống béo phì, chất điều chỉnh sự ngon miệng, chất chống tăng huyết áp, chất để điều trị và/hoặc phòng ngừa sự biến chứng do hoặc liên quan đến bệnh tiểu đường và các chất để điều trị và/hoặc phòng ngừa sự biến chứng và các rối loạn do hoặc liên quan đến bệnh béo phì.

Các ví dụ về các hợp chất có hoạt tính dược lý này là: Các chất chủ vận thụ thể GLP-1, insulin, chất ức chế DPP-IV (dipeptidyl peptidaza-IV), chất chủ vận amylin và chất chủ vận thụ thể leptin. Các ví dụ cụ thể về các hoạt chất như vậy là các chất chủ vận thụ thể GLP-1 iraglutide và semaglutide và insulin degludec.

Chỉ định dược phẩm

Theo một khía cạnh sáng chế đề cập đến việc sử dụng chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong bào chế thuốc.

Sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, ví dụ chất tương tự peptit hoặc chất dẫn xuất theo sáng chế, hoặc dược phẩm của hợp chất để sử dụng làm thuốc hoặc trong bào chế thuốc.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm có thể được sử dụng để (i) cải thiện các thông số về lipid, như ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh rối loạn mỡ máu, làm giảm lipid huyết thanh toàn phần; làm giảm LDL-C, làm tăng HDL; làm giảm LDL nhỏ, đặc; làm giảm VLDL; làm giảm triglycerit; làm giảm cholesterol; làm giảm mức lipoprotein trong huyết tương (Lp(a)); ức chế việc tạo apolipoprotein A (apo(A)) ; (ii) phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch, như hội chứng tim X, chứng vữa xơ động mạch, chứng nhồi máu cơ tim, bệnh tim mạch vành, tổn thương do tiêm truyền lặp lại, đột quỵ, bệnh thiếu máu não cục bộ, bệnh tim sớm hoặc bệnh tim mạch sớm, phì đại tâm thất trái, bệnh động mạch vành, chứng tăng huyết áp, tăng huyết áp nguyên phát, tình trạng khẩn cấp do tăng huyết áp cấp tính, bệnh cơ

tim, thiếu năng tim, tình trạng không chịu được vận động, suy tim cấp tính và/hoặc mạn tính, chứng loạn nhịp, loạn nhịp tim, sự bất tỉnh, chứng đau thắt ngực, nổi tắt tim và/hoặc tái tắc nghẽn do stent, chứng tập tễnh gián đoạn (atherosclerosis obliterans), loạn chức năng tâm trương, và/hoặc loạn chức năng tâm thu; và/hoặc sự giảm huyết áp, như giảm huyết áp tâm thu; điều trị bệnh tim mạch.

Sáng chế đề cập đến phương pháp để (i) cải thiện các thông số về lipid, như phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh rối loạn mỡ máu, làm giảm lipid huyết thanh toàn phần; làm tăng HDL-C; làm giảm LDL-C, làm giảm LDL-C nhỏ, đặc; làm giảm VLDL-C; làm giảm triglycerit; làm giảm cholesterol; làm giảm mức lipoprotein trong huyết tương (Lp(a)); ức chế việc tạo apolipoprotein A (apo(A)); (ii) phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch, như hội chứng tim X, chứng vữa xơ động mạch, chứng nhồi máu cơ tim, bệnh tim mạch vành, tổn thương do tiêm truyền lặp lại, đột quỵ, bệnh thiếu máu não cục bộ, bệnh tim sớm hoặc bệnh tim mạch sớm, phì đại tâm thất trái, bệnh động mạch vành, chứng tăng huyết áp, tăng huyết áp nguyên phát, tình trạng khẩn cấp do tăng huyết áp cấp tính, bệnh cơ tim, thiếu năng tim, tình trạng không chịu được vận động, suy tim cấp tính và/hoặc mạn tính, chứng loạn nhịp, loạn nhịp tim, sự bất tỉnh, chứng đau thắt ngực, nổi tắt tim và/hoặc tái tắc nghẽn do stent, chứng tập tễnh gián đoạn (atherosclerosis obliterans), loạn chức năng tâm trương, và/hoặc loạn chức năng tâm thu; và/hoặc sự giảm huyết áp, như giảm huyết áp tâm thu; điều trị bệnh tim mạch; trong đó hàm lượng có hoạt tính được của hợp chất theo sáng chế, ví dụ chất tương tự peptit hoặc chất dẫn xuất theo sáng chế, được sử dụng.

Trong khi các dấu hiệu theo sáng chế đã được minh họa và được mô tả trong bản mô tả này, bất kỳ cải biến, thay thế, thay đổi, và các phương án tương đương có thể xuất hiện đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Do đó, được hiểu là các phương án kèm theo nhằm bao gồm tất cả các cải biến và thay đổi như vậy trong phạm vi của sáng chế.

CÁC PHƯƠNG ÁN

1. Chất tương tự peptit EGF(A) của vùng EGF(A) của LDL-R được xác định bởi SEQ ID NO 1, trong đó chất tương tự peptit chứa 301Leu.
2. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án 1, trong đó chất tương tự peptit chứa các gốc cys kiểu đại 297Cys, 304Cys, 308Cys, 317Cys, 319Cys và 331Cys.
3. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa một hoặc nhiều gốc axit amin (kiểu đại) 295Asn, 296Glu, 298Leu, 302Gly và 310Asp.
4. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc Asn(N) ở vị trí 295.
5. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc Glu(E) ở vị trí 296.
6. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc Leu(L) ở vị trí 298.
7. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc Gly(G) ở vị trí 302.
8. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc Asp(D) ở vị trí 310.
9. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa các gốc kiểu đại ở các vị trí 295 (Asn/N) và 310 (Asp/D).

10. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó peptit có 1-15 thay thế axit amin so với SEQ ID NO.: 1.
11. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa một hoặc nhiều (các) thay thế axit amin ở (các) vị trí được chọn từ nhóm các vị trí: 293, 294, 296, 299, 300, 303, 305, 306, 309, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 318, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 328, 329, 330, 332.
12. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa một hoặc nhiều (các) thay thế axit amin ở (các) vị trí được chọn từ nhóm các vị trí: 294, 299, 300, 303, 309, 312, 313, 314, 316, 318, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 328, 329, 330, 332.
13. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa một hoặc nhiều (các) thay thế axit amin khác ở (các) vị trí được chọn từ nhóm các vị trí: 309, 312, 313, 321, 324, 328, 332.
14. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Gly(G) hoặc Asn(N) ở vị trí 293.
15. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Thr(T) hoặc Gly(G) ở vị trí 294.
16. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Asp(D), Gly(G), Pro(P), Arg(R), Lys(K), Ser(S), Thr(T), Asn(N), Gln(Q), Ala(A), Ile(I), Leu(L), Met(M), Phe(F), Tyr(Y) hoặc Trp(W) ở vị trí 299.
17. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Asp(D), Gly(G), Pro (P), Arg(R), Lys(K), Ser(S), Thr(T), Asn(N), Gln(Q), Ala(A), Ile(I), Leu(L), Met(M), Phe(F), Tyr(Y) hoặc Trp(W) ở vị trí 299.

18. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Asp(D), Ser (S), Arg(R), Leu (L), Ala (A), Lys(K) hoặc Tyr(Y) ở vị trí 299.
19. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Asp(D) hoặc Ala(A) ở vị trí 299.
20. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin His(H) hoặc Asn(N) ở vị trí 300.
21. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Val(V), Ser(S), Thr (T) hoặc Ile (I) ở vị trí 307.
22. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Val(V) hoặc Ile (I) ở vị trí 307.
23. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa Ser(S), Thr (T) hoặc Ile (I) ở vị trí 307.
24. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa Ile (I) ở vị trí 307.
25. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Asn(N), Glu (E), His (H,) Arg (R), Ser (S) hoặc Lys (K) ở vị trí 309.
26. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Asn(N), Arg (R), Ser (S) hoặc Lys (K) ở vị trí 309.

27. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Asn(N), Arg (R) hoặc Ser (S) ở vị trí 309.
28. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Asn(N) hoặc Arg (R) ở vị trí 309.
29. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Lys(K) hoặc Arg (R) ở vị trí 309.
30. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Arg (R) ở vị trí 309.
31. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Lys(K), Glu(E), Asp(D), Gln(Q) hoặc Arg (R) ở vị trí 312.
32. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa thay thế axit amin của Lys(K) ở vị trí 312.
33. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án 32, trong đó 312Lys được thế bằng axit amin được chọn từ nhóm bao gồm: 312Gly, 312Pro, 312Asp, 312Glu, 312Arg, 312His, 312Ser, 312Thr, 312Asn, 312Gln, 312Ala, 312Val, 312Ile, 312Leu, 312Met, 312Phe và 312Tyr.
34. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án 32, trong đó 312Lys được thế bằng axit amin được chọn từ nhóm bao gồm: 312Asp, 312Glu, 312Thr, 312Asn, 312Ile, 312Phe và 312Tyr.
35. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án 32, trong đó 312Lys được thế bằng axit amin được chọn từ nhóm bao gồm: 312Asp, 312Glu, 312Thr, 312Asn, 312Ile và 312Phe.

36. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án 32, trong đó 312Lys được thế bằng axit amin được chọn từ nhóm bao gồm: 312Glu, 312Asp, 312Gln và 312Arg.
37. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Asp(D), Lys (K) hoặc Glu(E) ở vị trí 321.
38. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Asp(D) hoặc Glu(E) ở vị trí 321.
39. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Glu(E) ở vị trí 321.
40. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Gln (Q) hoặc Gly (G) ở vị trí 324.
41. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa gốc axit amin Arg (R) hoặc His (H) ở vị trí 329.
42. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó peptit không có sự thay thế của 299Asp(D) cho Glu(E), Val(V) hoặc His (H).
43. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong các phương án trên đây, trong đó peptit không có sự thay thế của 300Asn(N) cho Pro(P).
44. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa ít nhất một gốc axit amin Lys.
45. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit có sự thay thế Lys.

46. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit có sự thay thế Lys và Lys kiểu đại ở vị trí 312.
47. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit có sự thay thế Lys và gốc axit amin không phải Lys ở vị trí 312.
48. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa thay thế Lys và Glu (E), Asp (D), Gln (Q) hoặc Arg (R) ở vị trí 312.
49. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa thay thế Lys và Glu(E) ở vị trí 312.
50. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa một hoặc nhiều (các) thay thế Lys.
51. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó peptit này có ít nhất hai thay thế axit amin chứa và/hoặc bao gồm:
- i. 301Leu và 309Arg
 - ii. 301Leu, 309Arg, 312Glu
 - iii. 301Leu, 307Ile và 309Arg
 - iv. 301Leu, 307Ile, 309Arg và 312Glu
 - v. 301Leu, 309Arg và 321Glu
 - vi. 301Leu, 309Arg, 321Glu và 312Glu
 - vii. 301Leu, 307Ile, 309Arg và 299Ala
 - viii. 301Leu, 307Ile, 309Arg, 299Ala và 312Glu
 - ix. 301Leu và 309Arg và ít nhất một thay thế Lys
 - x. 301Leu, 309Arg, 312Glu và ít nhất một thay thế Lys
 - xi. 301Leu, 307Ile và 309Arg và ít nhất một thay thế Lys
 - xii. 301Leu, 307Ile, 309Arg và 312Glu và ít nhất một thay thế Lys

- xiii. 301Leu, 309Arg và 321Glu và ít nhất một thay thế Lys
 - xiv. 301Leu, 309Arg, 321Glu và 312Glu và ít nhất một thay thế Lys
 - xv. 301Leu, 307Ile, 309Arg và 299Ala và ít nhất một thay thế Lys hoặc
 - xvi. 301Leu, 307Ile, 309Arg, 299Ala và 312Glu và ít nhất một thay thế Lys.
52. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-50 trên đây, trong đó peptit này có ít nhất hai thay thế axit amin chứa và/hoặc bao gồm:
- xvii. 301Leu và 309Lys
 - xviii. 301Leu, 309Lys và 312Glu
 - xix. 301Leu và 309Lys và ít nhất một thay thế Lys khác hoặc
 - xx. 301Leu, 309Lys và 312Glu và ít nhất một thay thế Lys khác.
53. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây 1-50, trong đó peptit này có ít nhất hai thay thế axit amin chứa và/hoặc bao gồm:
- xxi. 301Leu và 307Ile,
 - xxii. 301Leu, 307Ile và 312Glu
 - xxiii. 301Leu và 307Ile và ít nhất một thay thế Lys khác hoặc
 - xxiv. 301Leu, 307Ile và 312Glu và ít nhất một thay thế Lys khác.
54. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa phần kéo dài đầu N và/hoặc đầu C.
55. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa phần kéo dài đầu N gồm 1-10 gốc axit amin.
56. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa phần kéo dài đầu N chứa gốc axit amin ở vị trí 292, như 292 Ala (A) hoặc 292 (K).
57. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa phần kéo dài đầu C gồm 1-10 gốc axit amin.

58. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa phần kéo dài đầu C chứa gốc axit amin ở vị trí 333, như 333 Ala (A) hoặc 333 (K).
59. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa ít nhất một gốc Lys được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 296Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.
60. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa ít nhất một gốc Lys được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.
61. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa ít nhất một gốc Lys được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 316Lys, 318Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.
62. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa ít nhất một gốc Lys được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 316Lys, 318Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.
63. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa ít nhất một gốc Lys được chọn từ nhóm bao gồm:

292Lys, 293Lys, 294Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys,, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 316Lys, 318Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

64. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa ít nhất một gốc Lys được chọn từ nhóm bao gồm: 313Lys, 324Lys, 328Lys và 333Lys.

65. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa hai gốc Lys được chọn từ nhóm bất kỳ trong số các nhóm được xác định trong các phương án 59-65.

66. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa hai gốc Lys được chọn từ các cặp bao gồm:

- | | |
|--------------------|----------------------|
| i. 293K và 294K | xiv. 313K và 321K |
| ii. 293K và 312K | xv. 313K và 324K |
| iii. 293K và 333K | xvi. 313K và 328K |
| iv. 309K và 313K | xvii. 313K và 332K |
| v. 309K và 324K | xviii. 313K và 333K |
| vi. 309K và 328K | xix. 314K và 333K |
| vii. 309K và 332K | xx. 321K và 332K |
| viii. 309K và 333K | xxi. 321K và 333K |
| ix. 311K và 313K | xxii. 324K và 333K |
| x. 312K và 333K | xxiii. 324K và 328K |
| xi. 312K và 313K | xxiv. 328K và 333K |
| xii. 312K và 314K | xxv. 330K và 333K và |
| xiii. 313K và 314K | xxvi. 332K và 333K. |

67. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa phân cắt đầu N hoặc đầu C.

68. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa phần cắt đầu N gồm 1-10 gốc axit amin.
69. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa phần cắt đầu N xóa đi ít nhất hoặc chính xác axit amin 293Gly.
70. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa phần cắt đầu C gồm 1-2 gốc axit amin.
71. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất tương tự peptit chứa phần cắt đầu C xóa đi ít nhất hoặc chính xác axit amin 332Glu.
72. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó trình tự peptit này được xác định bởi bất kỳ trong số SEQ ID 2 đến 106.
73. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó trình tự peptit này được xác định bởi bất kỳ trong số SEQ ID NO.: 2-47 và 49-106.
74. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó trình tự peptit này được xác định bởi bất kỳ trong số SEQ ID NO.: 2-44, 46, 47 và 49-106.
75. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó trình tự peptit này được xác định bởi bất kỳ trong số SEQ ID NO.: 2-44, 46, 47, 49-53, 55, 58-106.
76. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó trình tự peptit này được xác định bởi bất kỳ trong số SEQ ID NO.: 2-4, 6-44, 46, 47, 49-53, 55, 58-106.

77. Chất tương tự peptit EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó trình tự peptit này được xác định bởi bất kỳ trong số SEQ ID NO.: 2-4, 6-19, 21-44, 46, 47, 49-53, 55, 58-106.
78. Chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm chất tương tự peptit EGF(A) và phân tử thể.
79. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 78, trong đó chất dẫn xuất EGF(A) chứa ít nhất một phân tử thể.
80. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 78 hoặc 79, trong đó phân tử thể là phân tử thể kéo dài thời gian bán rã.
81. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 78 hoặc 80, trong đó chất tương tự peptit EGF(A) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-77 trên đây.
82. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-81, trong đó một hoặc hai phân tử thể được gắn với nguyên tử nitơ của chất tương tự peptit EGF(A).
83. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-81, trong đó một hoặc hai phân tử thể được gắn với nhóm amino của peptit EGF(A).
84. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-81, trong đó một hoặc nhiều phân tử thể được gắn với axit amin đầu N của peptit EGF(A) hoặc với gốc Lys của peptit EGF(A)
85. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-81, trong đó một hoặc hai phân tử thể được gắn với axit amin đầu N của peptit EGF(A).

86. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-81, trong đó một hoặc hai phần tử thể được gắn với nitơ alpha của gốc axit amin đầu N của peptit EGF(A).
87. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-81, trong đó một hoặc hai phần tử thể được gắn với gốc Lys trong peptit EGF(A).
88. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-81, trong đó một hoặc hai phần tử thể được gắn với nitơ epsilon của gốc Lys trong peptit EGF(A).
89. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-81, trong đó chất dẫn xuất EGF(A) chứa hai phần tử thể.
90. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 89, trong đó hai phần tử thể là giống nhau.
91. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 89, trong đó hai phần tử thể được gắn với các nguyên tử nitơ của chất tương tự peptit EGF(A).
92. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 89, trong đó hai phần tử thể được gắn với các nhóm amino của chất tương tự peptit EGF(A).
93. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 89, trong đó hai phần tử thể được gắn với axit amin đầu N của peptit EGF(A) và với gốc Lys của chất tương tự peptit EGF(A).
94. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 89, trong đó một phần tử thể được gắn với nitơ alpha của gốc axit amin đầu N của chất tương tự peptit EGF(A) và một phần tử thể được gắn với gốc Lys của chất tương tự peptit EGF(A).
95. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 89, trong đó hai phần tử thể được gắn với axit amin đầu N của chất tương tự peptit EGF(A).

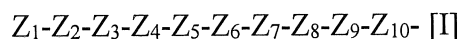
96. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 89, trong đó hai phần tử thể được gắn với các gốc Lys của chất tương tự peptit EGF(A).
97. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 89, trong đó hai phần tử thể được gắn với nitơ epsilon của các gốc Lys trong chất tương tự peptit EGF(A).
98. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-97, trong đó một hoặc nhiều phần tử thể được gắn với gốc Lys trong chất tương tự peptit EGF(A) được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 296Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.
99. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-97, trong đó một hoặc nhiều phần tử thể được gắn với gốc Lys trong chất tương tự peptit EGF(A) được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.
100. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-97, trong đó một hoặc nhiều phần tử thể được gắn với gốc Lys trong chất tương tự peptit EGF(A) được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 316Lys, 318Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.
101. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-100, trong đó phần tử thể được gắn với 312K trong chất tương tự peptit EGF(A).

102. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-100, trong đó phần tử thế được gắn với gốc Lys được thế trong chất tương tự peptit EGF(A).
103. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 102, trong đó chất dẫn xuất chứa hai phần tử thế và một phần tử thế được gắn với gốc Lys được thế và một phần tử thế được gắn với 312K trong chất tương tự peptit EGF(A).
104. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 102 và 103, trong đó chất dẫn xuất chứa hai phần tử thế và cả hai phần tử thế được gắn với các gốc Lys được thế trong chất tương tự peptit EGF(A).
105. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 102-104, trong đó một hoặc hai phần tử thế được gắn với gốc Lys được thế trong chất tương tự peptit EGF(A) được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 296Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.
106. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 102-104, trong đó một hoặc hai phần tử thế được gắn với gốc Lys được thế trong chất tương tự peptit EGF(A) được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.
107. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 102-104, trong đó một hoặc hai phần tử thế được gắn với gốc Lys được thế trong chất tương tự peptit EGF(A) được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 316Lys, 318Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys.

108. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 102-104, trong đó một hoặc hai phần tử thể được gắn với gốc Lys được thể trong chất tương tự peptit EGF(A) được chọn từ nhóm bao gồm: 313Lys, 324Lys, 328Lys và 333Lys.
109. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-107, trong đó phần tử thể không được gắn với chất tương tự peptit EGF(A) thông qua gốc axit amin ở vị trí bất kỳ trong số các vị trí 295, 298, 301, 302, 307 và 310.
110. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-107, trong đó phần tử thể không được gắn với chất tương tự peptit EGF(A) thông qua gốc axit amin ở vị trí bất kỳ trong số các vị trí 295, 296, 298, 301, 302, 307, 310.
111. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-110, trong đó phần tử thể không phải vùng Fc.
112. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-110, trong đó phần tử thể không được dung hợp với peptit EGF(A).
113. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 78-112, trong đó phần tử thể chứa ít nhất một nhóm axit béo.
114. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 113, trong đó nhóm axit béo này là nhóm hóa học chứa ít nhất một nhóm chức (FG) với $pK_a < 7$ và mạch cacbon bao gồm ít nhất 8 nhóm $-CH_2-$ liên tiếp.
115. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 113, trong đó nhóm axit béo này chứa nhóm chức được chọn từ axit carboxylic, axit sulphonic, gốc tetrazol, gốc methylsulfonylcarbamoylamino hoặc gốc 3-hydroxy-isoxazol.

116. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 113, trong đó phần tử thể này chứa axit carboxylic, axit sulphonc, gốc tetrazol, gốc metylsulfonylcarbamoilamino hoặc gốc hydroxyisoxazol3-hydroxyisoxazol bao gồm 8-20 nhóm $-CH_2-$ liên tiếp.

117. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 113, trong đó phần tử thể này có công thức I:



trong đó

Z_1 được chọn từ:

Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_n-CO-^*$,

Chem. 2: tetrazolyl- $(CH_2)_n-CO-^*$,

Chem. 3: $HOOC-(C_6H_4)-O-(CH_2)_m-CO-^*$,

Chem. 4: $HOS(O)_2-(CH_2)_n-CO-^*$,

Chem. 5: $MeS(O)_2NH(CO)NH-(CH_2)_n-CO-^*$ và

Chem. 6: 3-HO-Isoxazole- $(CH_2)_n-CO-^*$

trong đó

n là số nguyên trong khoảng 8-20,

m là số nguyên trong khoảng 8-11,

nhóm $-COOH$ trong Chem. 3 có thể được gắn với vị trí 2, 3 hoặc 4 trên vòng phenyl,

kí hiệu $*$ chỉ vị trí gắn với nitơ trong Z_2 hoặc, nếu Z_2 là liên kết, với nitơ trên phần tử Z bên cạnh;

Z_2 được chọn từ

Chem. 7: $^*-NH-SO_2-(CH_2)_3-CO-^*$,

Chem. 8: $^*-NH-CH_2-(C_6H_{10})-CO-^*$ và

liên kết;

Z_3 được chọn từ:

γ Glu, Glu và liên kết;

$Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ được lựa chọn, theo cách độc lập với nhau, từ:

Glu, γ Glu, Gly, Ser, Ala, Thr, Ado, Acep, Aeeep, TtdSuc và liên kết;

Z_{10} được chọn từ:

Chem. 7: $^*-NH-CH_2-(C_6H_4)-CH_2-^*$ và liên kết.

118. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 117, trong đó

γ Glu có công thức Chem. 9: $^*\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-^*$,

TtdSuc có công thức Chem. 10: $^*\text{NH}-$

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}^*$,

Ado có công thức Chem. 11: $^*\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-^*$,

Aeep có công thức Chem. 12 $^*\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}^*$, và

Aeep là có công thức Chem. 13 $^*\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}^*$.

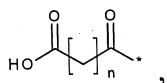
119. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 117, trong đó phần tử thể này có công thức I:

$Z_1-Z_2-Z_3-Z_4-Z_5-Z_6-Z_7-Z_8-Z_9-Z_{10}$ [I]

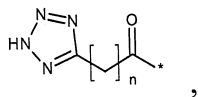
trong đó

Z_1 được chọn từ

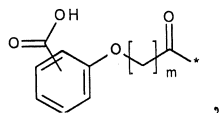
Chem. 1b:



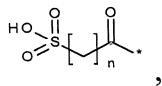
Chem. 2b:



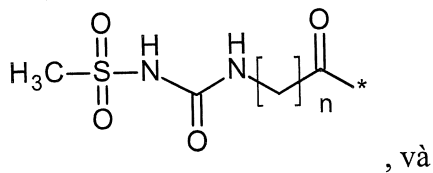
Chem. 3b:



Chem. 4b:

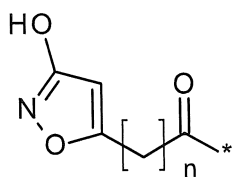


Chem. -5b



, và

Chem 6b



trong đó

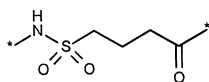
n trong Chem. 1b, 2b, 4b, 5b hoặc 6b là số nguyên trong khoảng 8-20,

m trong Chem. 3b là số nguyên trong khoảng 8-11, nhóm -COOH trong Chem.

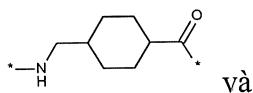
3b có thể được gắn với vị trí 2, 3 hoặc 4 trên vòng phenyl,

kí hiệu * chỉ vị trí gắn với nitơ trong Z₂ hoặc, nếu Z₂ là liên kết, với nitơ trên phân tử Z bên cạnh;Z₂ được chọn từ

Chem. 7b:



Chem. 8b:



và

liên kết;

Z₃ được chọn từ

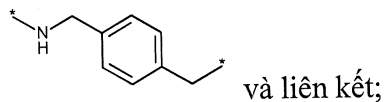
γGlu, Glu, và liên kết;

Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉ được lựa chọn, theo cách độc lập với nhau, từ:

Glu, γGlu, Gly, Ser, Ala, Thr, Ado, TtdSuc và liên kết;

Z₁₀ được chọn từ

Chem. -14b



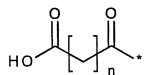
và liên kết;

với điều kiện là

khi Z₁₀ là Chem. 14b, phân tử thể này được gắn với nitơ alpha của đầu N nhóm amino của peptit này; và

khi Z₁₀ là liên kết, phần tử thể này được gắn với vị trí epsilon của gốc Lys có mặt trong peptit này hoặc với nitơ alpha của gốc axit amin đầu N của peptit này.

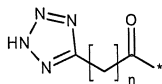
120. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 117, trong đó Z₁ có công thức Chem. 1b:



và trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20.

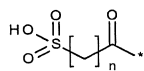
121. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 117, trong đó Z₁ có công thức

Chem. 2b:



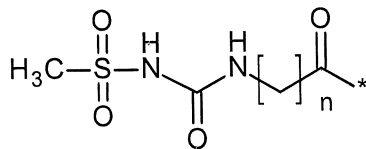
và trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20.

122. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 117, trong đó Z₁ có công thức Chem. 4b:



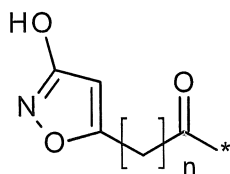
và trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20.

123. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 117, trong đó Z₁ có công thức Chem. 5b:



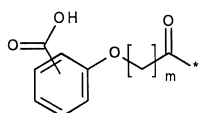
và trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20.

124. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 117, trong đó Z₁ có công thức Chem. 6b:



và trong đó n là số nguyên trong khoảng 8-20.

125. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 117, trong đó Z_1 có công thức Chem. 3b:



và trong đó m là số nguyên trong khoảng 8-11.

126. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 125, trong đó m là 8, 9, 10 hoặc 11.
127. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 125, trong đó m là 10 hoặc 11.
128. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 120-124, trong đó n nằm trong khoảng 10-18, 10-14, 15-18, 8-15 hoặc 16-20.
129. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 120-124, trong đó n là 8, 9, 10, 11 hoặc 12.
130. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 120-124, trong đó n là 13, 14, 15 hoặc 16.
131. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 120-124, trong đó n là 14, 15, 16, 17 hoặc 18.
132. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 120-124, trong đó n là 17, 18, 19 hoặc 20.

133. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 117 và 132, trong đó Z_2 là Chem. 7 hoặc Chem. 7b và Z_3 được chọn từ γ Glu, Glu và liên kết.

134. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 117 và 132, trong đó Z_2 là Chem. 8 hoặc Chem. 8b và Z_3 được chọn từ γ Glu và Glu.

135. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 117 và 134, trong đó chất dẫn xuất có một hoặc hai phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_{10})-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}_2$
 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-\text{gGlu}$
 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_{10})-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{gGlu}-$
 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}-$
 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $4-\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $4-\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{gGlu}-3\text{xADO}$
 $4-\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{gGlu}$
 $4-\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-2\text{xgGlu}$
 $4-\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{gGlu}-3\text{xGly}$
 $4-\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-2\text{xgGlu}-2\text{xADO}$
 $4-\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{gGlu}-\text{TtdSuc}$
 $4-\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_9-\text{CO}$
 $4-\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{gGlu}-4\text{xADO}$
 $4-\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_{10})-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $4-\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_9-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $3-\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_9-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $3-\text{HO}-\text{Isoxazole}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $\text{HOS(O)}_2-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}_2$
 $\text{HOS(O)}_2-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $\text{Tetrazolyl}-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-\text{ADO}-\text{ADO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}_2$
 $\text{Tetrazolyl}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$
 $\text{Tetrazolyl}-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}$ và
 $\text{MeS(O)}_2\text{NH(CO)NH}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}-\text{gGlu}-2\text{xADO}.$

136. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 78, trong đó chất dẫn xuất EGF(A) được chọn từ nhóm các chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm: Các hợp chất ví dụ 1-47, 51-102 và 106-159.
137. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 78 trong đó chất dẫn xuất EGF(A) được chọn từ nhóm các chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm: Các hợp chất ví dụ 1-44, 46-47, 51-55, 57, 60-64, 66-69, 71-102 và 106-159.
138. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 78, trong đó chất dẫn xuất EGF(A) được chọn từ nhóm các chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm: các hợp chất ví dụ 31, 95, 128, 133, 143, 144, 150, 151, 152 và 153.
139. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 78, trong đó mỗi chất dẫn xuất EGF(A) được chọn từ nhóm các chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm: các ví dụ 1-47, 51-102 và 106-159.
140. Chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây trong đó peptit hoặc chất dẫn xuất là chất ức chế PCSK9.
141. Chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 135, trong đó chất ức chế PCSK9 có khả năng ức chế PCSK9 liên kết với thụ thể lipoprotein mật độ thấp (Low Density Lipoprotein Receptor -LDL-R) của người.
142. Chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 135, trong đó chất ức chế PCSK9 làm giảm sự liên kết của PCSK9 với LDL-R của người.
143. Chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 135, trong đó chất ức chế PCSK9 có có ái lực liên kết biểu kiến (K_i) dưới 10 nM, như dưới 8 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM hoặc như dưới 2 nM như được đo trong ELISA cạnh tranh.

144. Chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án 135, trong đó chất ức chế PCSK9 có có ái lực liên kết biểu kiến (K_i) dưới 10 nM, như dưới 8 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM hoặc như dưới 2 nM như được đo trong ELISA cạnh tranh được mô tả trong D1.1.
145. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất dẫn xuất có thời gian bán rã lớn hơn 6 giờ, như 8 giờ hoặc như 10 giờ ở chuột nhắt. Chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó chất dẫn xuất có thời gian bán rã lớn hơn 50 giờ, như 100 giờ hoặc như 150 giờ ở chó.
146. A chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây 1-145 để dùng làm thuốc.
147. A chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây 1-145 để dùng trong điều trị.
148. A chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây 1-145 để dùng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tim mạch.
149. A chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây 1-145 để dùng trong phương pháp nhằm cải thiện các thông số lipit.
150. A chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây 1-145 để dùng trong điều trị để
- i. cải thiện các thông số lipit, như phòng ngừa và/hoặc điều trị dyslipidemia, làm giảm lipit huyết thanh toàn phần, làm tăng HDL-C, làm giảm LDL-C, làm giảm LDL-C nhỏ, đặc, làm giảm VLDL-C, làm giảm triglycerit, làm giảm cholesterol, làm giảm mức lipoprotein A trong huyết tương (Lp(a)) hoặc ức chế sự tạo thành apolipoprotein A (apo(A));

- ii. phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch, như hội chứng tim X, chứng vữa xơ động mạch, chứng nhồi máu cơ tim, bệnh tim mạch vành, tổn thương do tiêm truyền lặp lại, đột quỵ, bệnh thiếu máu não cục bộ, bệnh tim sớm hoặc bệnh tim mạch sớm, phì đại tâm thất trái, bệnh động mạch vành, chứng tăng huyết áp, tăng huyết áp nguyên phát, tình trạng khẩn cấp do tăng huyết áp cấp tính, bệnh cơ tim, thiếu năng tim, tình trạng không chịu được vận động, suy tim cấp tính và/hoặc mạn tính, chứng loạn nhịp, loạn nhịp tim, sự bất tỉnh, chứng đau thắt ngực, nối tắt tim và/hoặc tái tắc nghẽn do stent, chứng tập tễnh gián đoạn (atherosclerosis obliterans), loạn chức năng tâm trương, và/hoặc loạn chức năng tâm thu; và/hoặc sự giảm huyết áp, như giảm huyết áp tâm thu; điều trị bệnh tim mạch.
151. Sử dụng chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây 1-145 để
- i. cải thiện các thông số lipid, như phòng ngừa và/hoặc điều trị dyslipidemia, làm giảm total serum lipids, làm tăng HDL, làm giảm LDL-C, làm giảm LDL-C nhỏ, đặc, làm giảm VLDL-C, non-HDL-C, làm giảm triglycerit, làm giảm cholesterol, làm giảm mức lipoprotein A trong huyết tương (Lp(a)), ức chế sự tạo thành apolipoprotein A (apo(A));
 - ii. phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch, như hội chứng tim X, chứng vữa xơ động mạch, chứng nhồi máu cơ tim, bệnh tim mạch vành, tổn thương do tiêm truyền lặp lại, đột quỵ, bệnh thiếu máu não cục bộ, bệnh tim sớm hoặc bệnh tim mạch sớm, phì đại tâm thất trái, bệnh động mạch vành, chứng tăng huyết áp, tăng huyết áp nguyên phát, tình trạng khẩn cấp do tăng huyết áp cấp tính, bệnh cơ tim, thiếu năng tim, tình trạng không chịu được vận động, suy tim cấp tính và/hoặc mạn tính, chứng loạn nhịp, loạn nhịp tim, sự bất tỉnh, chứng đau thắt ngực, nối tắt tim và/hoặc tái tắc nghẽn do stent, chứng tập tễnh gián đoạn (atherosclerosis obliterans), loạn chức năng tâm trương, và/hoặc loạn chức năng tâm thu; và/hoặc sự giảm huyết áp, như giảm huyết áp tâm thu; điều trị bệnh tim mạch.

152. Dược phẩm chứa chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, và tá dược được dụng.
153. Dược phẩm theo phương án 152 để dùng dưới da.
154. Dược phẩm theo phương án 152 để dùng qua đường miệng.
155. Phương pháp cải thiện các thông số lipid chứa bước sử dụng lượng có hoạt tính về mặt dược phẩm của chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây 1- 145.
156. Phương pháp cải thiện các thông số lipid chứa bước sử dụng lượng có hoạt tính về mặt dược phẩm của chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây 1- 145 trong đó cải thiện các thông số lipid, là như phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng rối loạn mỡ máu, làm giảm total serum lipids; làm tăng HDL; làm giảm LDL-C; làm giảm LDL-C nhỏ, đặc; làm giảm VLDL-C; non_HDL-C; làm giảm triglycerides; làm giảm cholesterol; làm giảm mức lipoprotein a trong huyết tương (Lp(a)); ức chế sự tạo thành apolipoprotein A (apo(A)).
157. Phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch chứa bước sử dụng lượng có hoạt tính về mặt dược phẩm của chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây 1- 145.
158. Phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch chứa bước sử dụng lượng có hoạt tính về mặt dược phẩm của chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây 1- 145 trong đó bệnh tim mạch là như hội chứng tim X, chứng vữa xơ động mạch, chứng nhồi máu cơ tim, bệnh tim mạch vành, tổn thương do viêm truyền lặp lại, đột quy, bệnh thiếu máu não cục bộ, bệnh tim sớm hoặc bệnh tim mạch sớm, phì đại tâm thất trái, bệnh động mạch vành, chứng tăng huyết áp, tăng huyết áp nguyên phát, tình trạng khẩn cấp do tăng huyết áp cấp tính, bệnh cơ tim, thiếu năng tim, tình trạng không

chịu được vận động, suy tim cấp tính và/hoặc mạn tính, chứng loạn nhịp, loạn nhịp tim, sự bất tỉnh, chứng đau thắt ngực, nổi tắt tim và/hoặc tái tắc nghẽn do stent, chứng tập tễnh gián đoạn (atherosclerosis obliterans), loạn chức năng tâm trương, và/hoặc loạn chức năng tâm thu; và/hoặc sự giảm huyết áp, như giảm huyết áp tâm thu.

159. Phương pháp điều chế chất tương tự peptit EGF(A) hoặc chất dẫn xuất EGF(A) theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây 1- 145, trong đó peptit EGF(A) được sản xuất theo cách tái tổ hợp và được tùy ý liên kết với phần tử thế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần thử nghiệm màu bắt đầu với danh sách các chữ viết tắt, và được tiếp theo bằng phần bao gồm các phương pháp chung để tổng hợp và mô tả đặc điểm các chất tương tự và các chất dẫn xuất theo sáng chế. Sau đó là một số các ví dụ liên quan đến việc điều chế các hợp chất EGF(A) cụ thể theo sáng chế, bao gồm các chất tương tự và các chất dẫn xuất, và ở phần cuối bao gồm một số các ví dụ liên quan đến hoạt tính và đặc điểm của các hợp chất này (phần nêu các phương pháp được lý).

Các ví dụ này nhằm mục đích minh họa sáng chế.

Danh sách các chữ viết tắt

AcOH:	axit axetic
Ado:	Axit 8-amino-3,6-dioxaoctanoic
Aeep:	Axit 9-Amino-4,7-Dioxanonanoic
Aeeep:	Axit 12-Amino-4,7,10-trioxa-dodecanoic
Alloc:	Allyloxycarbonyl
API:	Thành phần dược phẩm hoạt tính
AUC:	Diện tích dưới đường cong
BG:	Đường huyết
Boc:	<i>t</i> -butyloxycarbonyl
BSA:	Albumin huyết thanh bò
Cl _t :	2-clorotrityl
collidine:	2,4,6-trimetylpyridin

DCM:	diclometan
Dde:	1-(4,4-dimetyl-2,6-dioxocyclohexylidene)etyl
DIC:	diisopropylcarbodiimit
DIPEA:	diisopropyletylamin
DMAP:	4-dimetylaminopyridin
EGF:	Giống yếu tố tăng trưởng biểu bì
EGF(A):	Vùng giống yếu tố tăng trưởng biểu bì A
F (bảng 5):	Độ sinh khả dụng
Fmoc:	9-fluorenylmetyloxycarbonyl
HDL:	Lipoprotein mật độ cao
HEPES:	Axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazineethanesulfonic
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propanol hoặc hexafloisopropanol
HOAt:	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt:	1-hydroxybenzotriazol
hPCKS9:	PCSK9 của người
HPLC:	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
HSA:	Albumin huyết thanh người
IC ₅₀ :	Nồng độ ức chế bán tối đa
Inp:	Axit isonipecotic
i.v. (intravenously)	Trong tĩnh mạch
ivDde:	1-(4,4-dimetyl-2,6-dioxocyclohexylidene)-3-metylbutyl
LCMS:	Sắc ký lỏng phổ khối
LDL-R hoặc LDLr:	Thụ thể LDL
LDL:	Lipoprotein mật độ thấp
LDL-C:	LDL cholesterol
MeOH:	metanol
Mmt:	4-metoxyltrityl
Mtt:	4-metyltrityl
MRT:	Thời gian lưu trung bình
MSU:	Metylsulfonylcarbamoylamino
NMP:	N-metyl pyrrolidone
OBz:	benzoyl ester

Ado:	Axit 8-amino-3,6-dioxaoctanoic
OSu:	O-succinimidyl este (hydroxysuccinimit este)
OtBu:	tert butyl este
Oxyma Pure®:	Etyl este của axit xyano-hydroxyimino-axetic
Pbf:	2,2,4,6,7-pentametyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl
PBS:	Muối đệm phosphat
PD:	được lực học
PK:	Được động học
QC:	Quản lý chất lượng
RP:	Pha đảo
RP-HPLC:	Sắc kí lỏng hiệu năng cao pha đảo
RT:	Nhiệt độ phòng
Rt:	Thời gian lưu
s.c.:	dưới da
SD:	Độ lệch chuẩn
SEM:	Sai số chuẩn của giá trị trung bình
SPPS:	Tổng hợp peptit pha rắn
tBu:	tert. butyl
TFA:	axit trifloaxetic
TIS hoặc TIPS:	triisopropylsilane
Tmax:	Thời gian đạt đến Cmax
Tris:	tris(hydroxymetyl)aminomethane hoặc 2-amino-2-hydroxymetyl-propan-1,3-diol
Trt:	triphenylmetyl (trityl)
Trx:	Axit tranexamic
UPLC:	Sắc ký lỏng siêu hiệu năng
TBS-T:	Nước muối đệm Tris

Phương pháp hóa học

Phần này được chia làm ba phần: Phần A liên quan đến các phương pháp chung để điều chế các hợp chất theo sáng chế, phần B liên quan đến điều chế một số các hợp chất cụ thể theo sáng chế, và phần C liên quan đến các phương pháp phát hiện và mô tả

đặc điểm của các hợp chất theo sáng chế và kết quả của một số các hợp chất ví dụ cụ thể.

A. Phương pháp điều chế

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây.

Điều chế peptit, đó là peptit EGF(A) có SEQ ID NO: 1 hoặc các chất tương tự của peptit:

Các phương pháp SPPS:

Axit amin được bảo vệ bởi Fmoc để được sử dụng có thể là tiêu chuẩn được khuyến nghị: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(BOC)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(BOC)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH và Fmoc-Lys(Mtt)-OH hoặc Fmoc-Lys(Alloc)-OH được cung cấp từ, ví dụ Anaspec, Bachem, Iris Biotech hoặc NovabioChem. SPPS có thể được thực hiện sử dụng hóa học dựa trên Fmoc trên thiết bị tổng hợp peptit pha rắn Prelude của Protein Technologies (Tucson, AZ 85714 U.S.A.). Nhựa thích hợp để điều chế các axit carboxylic đầu C là nhựa Wang được tải trước với axit amin như nhựa Fmoc-Glu(tBu)-Wang (Low Load, 0,35 mmol/g). Trong trường hợp trong đó phần tử thế được gắn với lysin đầu C, nhựa thích hợp là Fmoc-Lys(Mtt)-Wang được tải trước. Nhựa thích hợp để điều chế peptit đầu C là nhựa H-Rink Amit-ChemMatrix (tải ví dụ 0,52 mmol/g) hoặc Rink Amit AM polystyren (Novabiochem, tải ví dụ 0,62 mmol/g) hoặc tương tự. Sự khử bảo vệ Fmoc đạt được với 20% piperidin trong NMP. Các liên kết peptit được thực hiện bằng cách sử dụng DIC/HOAt/collidine hoặc DIC/Oxyma Pure với hoặc không với collidine với hoặc không với sự hoạt hóa trước hoặc sử dụng DEPBT (3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one) /DIPEA để giảm thiểu sự epimer hóa của, ví dụ, His trong quá trình liên kết. Dung dịch axit amin/HOAt hoặc axit amin/Oxyma Pure (0,3 M/0,3 M trong NMP ở lượng dư mol từ 3-10 lần) được thêm vào nhựa sau đó là đương lượng mol giống như vậy của DIC (3 M trong NMP) sau đó là collidine (3 M trong NMP). Ví dụ, các lượng sau đây của dung dịch axit amin/HOAt 0,3 M có thể được sử dụng trên mỗi

liên kết cho các phản ứng quy mô sau đây: Quy mô/mL, 0,05 mmol/1,5 mL, 0,10 mmol/3,0 mL, 0,25 mmol/7,5 mL.

Nếu Fmoc-Lys(Mtt)-OH được sử dụng, nhóm Mtt có thể được loại bỏ bằng cách rửa nhựa với HFIP/DCM (75:25) (2 x 2 phút), rửa với DCM và tạo nhựa trong HFIP/DCM (75:25) (2 x 20 phút) và sau đó rửa sau đó trước khi phần tử thể có thể được đưa vào ở vị trí epsilon của gốc lysin.

Nếu Fmoc-Lys(Alloc)-OH được sử dụng, nhóm Alloc có thể được loại bỏ bằng cách xử lý nhựa với Pd(PPh₃)₄ (0,02 đương lượng) với sự có mặt của một hoặc nhiều chất làm sạch ở dạng kết hợp, ví dụ phức hợp morpholine (6,0 đương lượng) và/hoặc dimethyl borane (18,0 đương lượng) (30 phút). Nhựa sau đó được rửa lần lượt bằng MeOH, NMP hoặc DMF và IPA (rượu isopropylic), trước khi phần tử thể có thể được đưa vào ở vị trí epsilon của gốc lysin.

Việc gắn phần tử thể (Axyl hóa)

Phần tử thể có thể được đưa vào trong quy trình từng bước bằng thiết bị tổng hợp pepti Prelude như được mô tả trên đây sử dụng các khối xây dựng được bảo vệ một cách thích hợp, như axit amin tiêu chuẩn được mô tả trên đây, axit Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoic hoặc Fmoc-Glu-OtBu. Việc đưa vào phần tử thể có thể đạt được sử dụng khối xây dựng, như, nhưng không giới hạn ở, axit octadecanedioic mono-tert-butyl-este. Sau mỗi bước liên kết, chất peptit trung gian chưa phản ứng có thể được giữ lại sử dụng axit axetic anhydrit và collidine với lượng dư (> 10 đương lượng).

Việc đưa phần tử thể của nitơ epsilon của lysin thu được sử dụng lysin được bảo vệ với Mtt (Fmoc-Lys(Mtt)-OH), Alloc (Fmoc-Lys(Alloc)-OH) hoặc nhóm ivDde (Fmoc-Lys(ivDde)-OH). Việc kết hợp các gốc γGlu trong phần tử thể có thể đạt được bằng cách liên kết với axit amin Fmoc-Glu-OtBu.

Việc đưa mỗi gốc trong phần tử thể có thể đạt được sử dụng thời gian liên kết kéo dài (1 x 6 giờ) sau đó là kết thúc bằng anhydrit axetic hoặc axit axetic/DIC/HOAt/collidine.

Tách từ nhựa

Sau khi tổng hợp, nhựa được rửa bằng DCM, và peptit được tách từ nhựa bằng cách xử lý trong 2-3 giờ với TFA/TIPS/nước (95/2.5/2.5) hoặc TFA/EDT (1,2-

ethanedithiol)/nước (90/5/5) sau đó là kết tủa bằng Et₂O (diethyl eter). Chất kết tủa được rửa bằng Et₂O.

Gấp nếp oxy hóa

Chất kết tủa từ bước trên được hòa tan trong DMSO và được thêm vào dung dịch bao gồm:

50 mM TRIS

5 mM CaCl₂

3 mM Cysteine

0,3 mM Cystine

Trong nước MQ, pH 8 đến 8,8

Hỗn hợp phản ứng được giữ qua đêm ở nhiệt độ phòng hoặc đến khi LCMS thể hiện phản ứng hoàn toàn.

Tinh chế và định lượng

Peptit thô (chất dẫn xuất) được axit hóa bằng TFA đến pH 2-3 và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (Waters Deltaprep 4000 hoặc Gilson) trên cột chứa silica gel C8 hoặc C18. Việc rửa giải được thực hiện bằng cách làm tăng gradient của MeCN trong nước chứa TFA 0,1%. Các phân đoạn tương ứng được kiểm tra bằng HPLC hoặc UPLC phân tích. Các phân đoạn chứa chất dẫn xuất peptit đích tinh khiết được trộn lẫn. Bước tinh chế bổ sung có thể được đưa vào sử dụng gradient khác, ví dụ chứa NH₄HCO₃ 0,05M. Dung dịch thu được được phân tích (HPLC, LCMS) và sản phẩm (đó là chất dẫn xuất) được định lượng sử dụng máy phát hiện HPLC nitơ quang hóa đặc hiệu (Antek 8060 HPLC-CLND) hoặc bằng cách đo hấp thụ UV ở 280 nm. Sản phẩm được phân phối vào các lọ thủy tinh. Các lọ thủy tinh được bịt bằng lọc sơ bộ sợi thủy tinh Millipore. Làm đông khô tạo ra peptit trifloroacetat là chất rắn màu trắng.

Gắn phân tử thể (alkyl hóa khử)

Chất tương tự peptit được tinh chế có thể được cho alkyl hóa khử sử dụng phân tử thể liên kết albumin thích hợp được tạo dẫn xuất với chức aldehyt.

Chất tương tự peptit được hòa tan trong axit xitric pH = 5,5 và aldehyt thích hợp được hòa tan trong nước mà có thể chứa xyclodextrin để làm tăng tính tan. Tác nhân

khử như phức hợp boran pyridin được hòa tan trong MeOH được thêm vào và hỗn hợp được lắc nhẹ qua đêm. Việc thêm lượng dư của aldehyt và tác nhân khử có thể cần thiết để đạt hiệu suất tối ưu. Hỗn hợp được tinh chế sử dụng quy trình được mô tả trên đây.

B. Việc tổng hợp của các hợp chất theo sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng phương pháp về cơ bản không khác biệt với các phương pháp được mô tả dưới đây.

Phương pháp A

Tổng hợp các chất tương tự peptit LDL-R(293-332) (không có phần tử thế)

Axit amin được bảo vệ Fmoc được sử dụng là chuẩn được khuyến nghị: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(BOC)-OH, BOC-Lys(Fmoc)-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 và Fmoc-Lys(Mtt)-OH được cung cấp bởi ví dụ Anaspec, Bachem, Iris Biotech hoặc NovabioChem. SPPS có thể được thực hiện sử dụng hóa học dựa trên Fmoc trên thiết bị tổng hợp peptit pha rắn Prelude của Protein Technologies (Tucson, AZ 85714 U.S.A.). Nhựa Wang được tải trước với axit amin như nhựa Fmoc-Glu(tBu)-Wang (Low Load, 0,35 mmol/g) hoặc nhựa tương tự được sử dụng. Việc khử bảo vệ Fmoc đạt được bằng piperidin 20% trong NMP. Việc liên kết peptit được thực hiện bằng cách sử dụng DIC/Oxyma Pure với collidine. Dung dịch axit amin/Oxyma Pure (0,3 M/0,3 M trong DMF ở lượng dư mol từ 3-10 lần) được thêm vào nhựa sau đó là đương lượng mol giống như vậy của DIC (3 M trong NMP) sau đó là collidine (3 M trong NMP).

Tách từ nhựa

Sau khi tổng hợp, nhựa được rửa bằng DCM, và peptit được tách từ nhựa bằng cách xử lý trong 2-3 giờ với TFA/TIPS/DTT/nước (92,5/2,5/2,5/2,5) sau đó là kết tủa bằng diethyl ete. Chất kết tủa sau đó được rửa bằng diethyl ete.

Gấp nếp oxy hóa

Chất kết tủa từ bước trên đây được hòa tan trong DMSO và được thêm vào dung dịch bao gồm:

50 mM TRIS

5 mM CaCl_2

3 mM Cysteine

0,3 mM Cystine

Trong nước MQ, pH 8,0 đến 8,8

Hỗn hợp phản ứng được giữ qua đêm ở nhiệt độ phòng hoặc đến khi LCMS thể hiện phản ứng hoàn toàn.

Tinh chế và định lượng

Peptit thô được axit hóa bằng TFA thành pH 2-3 và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (Waters Deltaprep 4000 hoặc Gilson) trên cột chứa silica gel C8 hoặc C18. Việc rửa giải được thực hiện bằng cách làm tăng gradient của MeCN trong nước chứa TFA 0,1%. Các phân thích hợp được phân tích sử dụng UPLC. Các phân chứa peptit đích tinh khiết được tập hợp. Dung dịch thu được được phân tích (UPLC, LCMS) và chất dẫn xuất peptit được định lượng sử dụng máy phát hiện HPLC nitơ quang hóa đặc hiệu (Antek 8060 HPLC-CLND) hoặc bằng cách đo hấp thụ UV ở 280 nm. Sản phẩm được phân phối vào các lọ thủy tinh. Các lọ được bịt bằng lọc so bộ sợi thủy tinh Millipore. Việc làm đông khô tạo ra muối trifloroaxetat của peptit là chất rắn màu trắng.

Phương pháp B

Tổng hợp các chất dẫn xuất của chất tương tự LDL-R(293-332) EGF(A) (với phần tử thể) (trên nhựa)

Việc tổng hợp nhựa liên kết peptit EGF(A) được tiến hành như mô tả trên đây.

Việc đưa phần tử thể vào trên nitơ epsilon của lysin ở đầu N của trình tự thu được sử dụng Boc-Lys(Fmoc)-OH. Việc đưa phần tử thể vào ở vị trí alpha của axit amin đầu N được thực hiện sử dụng axit amin được bảo vệ bằng Fmoc tiêu chuẩn, đó là Fmoc-Gly-OH.

Để đưa phần tử thể vào trên nitơ epsilon của lysin ở các vị trí khác, Fmoc-Lys(Mtt)-OH được sử dụng. Nhóm Mtt được loại bỏ bằng cách xử lý với HFIP/DCM

(75:25) (2 x 2 phút), sau đó là rửa bằng DCM. Nhựa sau đó được tái tạo huyền phù trong HFIP/DCM (75:25) (2x20 phút hoặc 2x30 phút) và sau đó rửa bằng DCM trước khi phần tử thể được đưa vào ở vị trí epsilon của gốc lysin.

Các gốc của phần tử thể được đưa vào trong quy trình từng bước bằng thiết bị tổng hợp peptit Prelude như được mô tả trong phương pháp A, sử dụng các khối xây dựng được bảo vệ thích hợp, như axit amin được bảo vệ bằng Fmoc tiêu chuẩn được mô tả trong phương pháp, axit Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoic hoặc Fmoc-Glu-OtBu. Việc đưa nhóm axit béo vào thu được sử dụng khối xây dựng thích hợp, như không giới hạn ở, octadecanedioic axit mono-tert-butyl-este. Trong một số trường hợp, thời gian liên kết được tăng lên hoặc bước liên kết cho mỗi khối xây dựng được lặp lại.

Việc tách, gấp nếp oxy hóa, tinh chế và định lượng được thực hiện như được mô tả trong phương pháp A.

Phương pháp C

Việc gắn phần tử thể trong dung dịch (thông qua alkyl hóa khử)

Peptit tinh chế thu được từ phương pháp A được cho alkyl hóa khử sử dụng phần tử thể thích hợp được tạo dẫn xuất với chức aldehyt.

Bột peptit đông khô được hòa tan trong đệm axit xitric (40 mM, pH 5,55; nồng độ peptit: 4 mg/mL). Dung dịch chứa, phần tử thể được lựa chọn (10 đương lượng, 10 mg/mL) trong nước cyclodextrin 40% (khối lượng/thể tích) được thêm vào dung dịch peptit và trộn nhẹ nhàng bằng cách đảo ngược lọ phản ứng. Thêm phức hợp boran pyridin (100 đương lượng, dung dịch 80 mg/mL trong MeOH) theo từng phần nhỏ vào dung dịch này, sau đó đảo ngược lọ phản ứng một cách nhẹ nhàng. Dung dịch phản ứng được lắc nhẹ nhàng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng LC-MS. Sáng hôm sau, dung dịch phản ứng được axit hóa đến pH 2-3 sử dụng TFA và được tinh chế sử dụng quy trình được mô tả trên đây trong phương pháp A.

Phương pháp D

Việc gắn phần tử thể (axyl hóa đầu N của peptit được tạo nếp gấp trong dung dịch)

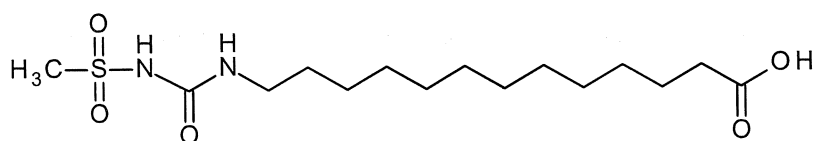
Bột peptit đông khô được hòa tan trong đệm K_2HPO_4 (20 mM, pH 8,15) đối với nồng độ đích là 5 mg/mL. Dung dịch của 18-[[[(1S)-1-carboxy-4-[2-[2-[2-[2-[2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy-2-oxo-etoxy]etoxy]etylaminol-2-oxo-etoxy]etoxy]etylaminol-4-oxo-butyl]amino]-18-oxo-octadecanoic axit trong DMSO (4 đương lượng; 4 mg/mL) được thêm vào thành bốn phần. Sau khi thêm mỗi phần, dung dịch peptit được trộn nhẹ nhàng bằng cách đảo ngược lọ phản ứng. Sau đó, độ pH của dung dịch phản ứng được đo và điều chỉnh đến pH 8,0-8,3 bằng cách thêm các phần nhỏ của N,N-diisopropyletylamin, sau đó dung dịch được để ở nhiệt độ phòng. Tiến trình phản ứng được tiếp theo bằng LC-MS. Sau ba giờ, dung dịch được axit hóa đến pH 5,9 với TFA và được tinh chế, sử dụng quy trình được mô tả trên đây.

B.1. Tổng hợp các mảnh và các yếu tố liên kết

Để tổng hợp mono-tert-butyl este của axit octadecanedioic: xem công bố đơn WO 2010102886. Mono-tert-butyl este tương đương của C14-, C16- và C20 diacid có thể được điều chế phù hợp. Để tổng hợp axit 14-sulfo-hexadecanoic hoặc 16-sulfo-hexadecanoic axit sulfonate, xem WO2015071355. Để tổng hợp axit 16-(1H-tetrazol-5-yl)hexadecanoic và 13-(1H-tetrazol-5-yl)hexadecanoic axit, xem WO2006005667.

Axit 13-(methylsulfonylcarbamoylamino)tridecanoic.

Chem. 6-OH, trong đó $n=12$:



Phân tử này được tạo sử dụng quy trình cải biến từ Luckhurst và các đồng tác giả. Tetrahedron Letters Volume 48, Issue 50, 2007, Pages 8878–8882 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.10.046>

Triethylamin (4,46 mL, 32,0 mmol) và etyl clorofomat (3,05 mL, 32,0 mmol) sau đó được thêm vào dung dịch axit 14-(tert-butoxy)-14-oxotetradecanoic (1, C14(OtBu)-OH, 6,29 g, 20,0 mmol) trong axeton (176 mL) ở 0 °C. Sau 30 phút ở 0 °C, dung dịch natri azit (2,60 g, 40,0 mmol) trong nước (12 mL) được thêm vào và hỗn hợp

được khuấy trong 2 giờ ở 0 °C. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không (ở 30 °C) và rót vào nước đá (300 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (3 x 250 mL); các phần chiết hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước (200 mL), dung dịch nước 10% của natri hydrocarbonat (200 mL) và nước (200 mL); được làm khô qua magie sulfat khan và được làm bay hơi đến khô để tạo thành hỗn hợp của tert-butyl 14-azido-14-oxotetradecanoate và tert-butyl 14-isocyanato-14-oxotetradecanoate là dầu màu vàng nhạt.

Metansulfonamit (1,52 g, 16,0 mmol), kali carbonat (6,63 g, 48,0 mmol) được thêm vào dung dịch của hỗn hợp tert-butyl 14-azido-14-oxotetradecanoate và tert-butyl 14-isocyanato-14-oxotetradecanoate (5,43 g, 16,0 mmol) trong toluen khô (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 85 °C qua đêm. Nước (100 mL) được thêm vào sau đó là nước axit clohydric 1 M (pH được điều chỉnh đến pH=4). Hỗn hợp được chiết bằng diethyl ete (4 x 150 mL), được làm khô qua magie sulfat khan và làm bay hơi trong chân không để tạo thành tert-butyl 13-(3-(metylsulfonyl)ureido)tridecanoate.

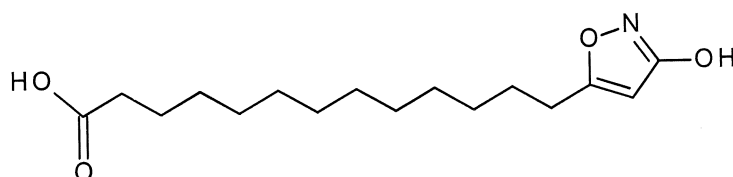
Phổ ¹H NMR (300 MHz, DMSO, dH): 10.01 (s, 1 H); 6.42 (t, J=4.7 Hz, 1 H); 3.20 (s, 3 H); 3.02 (q, J=6.7 Hz, 2 H); 2.16 (t, J=7.3 Hz, 2 H); 1.52-1.33 (m, 13 H); 1.30-1.11 (m, 16 H).

Axit trifloroaxetic (21.0 mL) và nước (2,50 mL) được thêm từng giọt vào dung dịch tert-butyl 13-(3-(metylsulfonyl)ureido)tridecanoate (3, 6,30 g, 15,5 mmol) trong diclometan (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được cho bay hơi trong áp suất giảm, tạo ra axit 13-(3-(metylsulfonyl)ureido)tridecanoic.

Phổ ¹H NMR (300 MHz, DMSO, dH): 10,02 (s, 1 H); 6,43 (t, J=4,5 Hz, 1 H); 3,20 (s, 3 H); 3,02 (q, J=6,6 Hz, 2 H); 2,18 (t, J=7,3 Hz, 2 H); 1,56-1,33 (m, 4 H); 1,24 (s, 16 H).

Axit 13-(3-Hydroxyisoxazol-5-yl)tridecanoic

Chem. 5-OH, trong đó n=12:



Phân tử này được tạo sử dụng quy trình được cải biến từ Sørensen và các đồng tác giả. *J. Org. Chem.*, 2000, 65 (4), pp 1003–1007. DOI: 10.1021/jo991409d

Axit 14-(tert-Butoxy)-14-oxotetradecanoic (1, 30,0 g, 95,4 mmol), N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (43,3 g, 209 mmol) và 4-dimethylaminopyridin (25,6 g, 20,9 mmol) được hòa tan trong diclometan khan (700 mL) và 2,2-dimetyl-1,3-dioxane-4,6-dione (2, 20,6 g, 143 mmol) được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Các chất dễ bay hơi sau đó được cho bay hơi và hỗn hợp được pha loãng bằng dietyl ete (500 mL) và chất kết tủa trắng được lọc ra. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm, được pha loãng bằng dietyl ete (300 mL) và được chiết bằng nước axit clohydric 1M (3 x 100 mL) và nước muối (1 x 100 mL). Phần hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được cho bay hơi trong áp suất giảm để tạo thành tert-butyl 14-(2,2-dimetyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-14-oxotetradecanoate là dầu màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Phổ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , dH): 3,07 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H); 2,20 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H); 1,74 (s, 6 H); 1,71-1,51 (m, 4 H); 1,45 (s, 9 H); 1,36-1,23 (m, 16 H).

Sản phẩm thô từ bước trên được hòa tan trong etanol (300 mL) và dung dịch thu được được khuấy ở 80 °C trong 3 giờ và sau đó qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và gốc được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (Silicagel 60, 0,040–0,063 mm; rửa giải: cyclohexan/etyl axetat 9:1) để tạo thành 1-etyl 16-metyl 3-oxohexadecanedioate là dầu không màu.

Phổ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , dH): 4,21 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H); 3,44 (s, 2 H); 2,54 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H); 2,21 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H); 1,67-1,51 (m, 4 H); 1,45 (s, 9 H); 1,38-1,21 (m, 19 H).

Natri hydroxit (1,09 g, 27,3 mmol) được hòa tan trong metanol (40,0 mL) và nước (10,0 mL) ở - 30 °C trong môi trường argon. Este trên đây (4, 10,0 g, 26,0 mmol) được hòa tan trong metanol (40 mL) và dimetoxyetan (50 mL) và được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở - 30 °C. Sau 20 phút, dung dịch hydroxylamin hydroclorua (3,61 g, 52,0 mmol) và natri hydroxit (2,18 g, 54,6 mmol) trong dimetoxyetan (10 mL) và nước (10,0 mL) được thêm từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở - 30 °C. Hỗn hợp sau đó được ngừng bằng axeton (5 mL) và sau 5 phút rót ngay lập

tức vào axit clohydric đậm đặc (70 mL) và gia nhiệt đến 80 °C trong 70 phút. Tất cả các chất dễ bay hơi sau đó được loại bỏ trong áp suất giảm, chất rắn được hòa tan với diclometan (400 mL) và được chiết bằng nước chung cát (100 mL) và nước muối (70 mL). Phần hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc kí cột nhanh (Silicagel 60, 0,040–0,063 mm; rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 3:1) để tạo thành metyl 13-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)tridecanoat là chất rắn màu trắng.

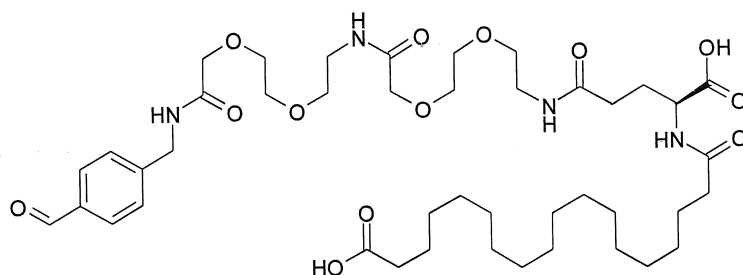
Phổ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, dH): 5,66 (s, 1 H); 3,67 (s, 3 H); 2,63 (t, J=7,6 Hz, 2 H); 2,31 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 1,72–1,55 (m, 4 H); 1,40–1,19 (m, 16 H).

Metyl 13-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)tridecanoate (5,620 g, 19,9 mmol) được hòa tan trong methanol (60,0 mL) và nước (20,0 mL), lithium hydroxit monohydrate (4,04 g, 96,3 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Các chất dễ bay hơi sau đó được loại bỏ trong áp suất giảm và nước (50,0 mL) được thêm vào, sau đó là nước axit clohydric 1M (50,0 mL). Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng nước (2 x 100 mL) và sau đó làm khô trong áp suất giảm để tạo thành axit 13-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)tridecanoic là chất rắn màu be.

Phổ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, dH): 5,74 (s, 1 H); 2,57 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 2,18 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 1,63–1,41 (m, 4 H); 1,34–1,14 (m, 16 H).

B.2 Tổng hợp các mảnh phần tử thể trung gian cho phản ứng alkyl hóa khử

Axit 18-[[[(1S)-1-carboxy-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4-formylphenyl)methylamino]-2-oxo-etoxy]etoxy]etylaminol-2-oxo-etoxy]etoxy]etylaminol-4-oxo-butyl]amino]-18-oxo-octadecanoic



Nhựa 2-Clorotrityl 100-200 mesh (42,6 g, 42,6 mmol) được để trương nở trong diclometan khô (205 mL) trong 20 phút. Dung dịch axit {2-[2-(9H-fluoren-9-

ylmetoxycarbonylamino)-etoxy]-etoxy}-axetic (13,7 g, 35,5 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (23,5 mL, 135 mmol) trong diclometan khô (30 mL) được thêm vào nhựa và hỗn hợp được lắc trong 3 giờ. Nhựa được lọc và được xử lý bằng dung dịch N,N-diisopropyletylamin (12,4 mL, 70,9 mmol) trong hỗn hợp metanol/diclometan (4:1, 250 mL, 2 x 5 phút). Sau đó nhựa được rửa bằng N,N-dimetylformamit (2 x 150 mL), diclometan (3 x 150 mL) và N,N-dimetylformamit (3 x 150 mL). Nhóm Fmoc được loại bỏ bằng cách xử lý với piperidin 20% trong dimetylformamit (1 x 5 phút, 1 x 30 phút, 2 x 150 mL). Nhựa được rửa bằng N,N-dimetylformamit (3 x 150 mL), 2-propanol (2 x 150 mL) và diclometan (200 mL, 2 x 150 mL). Dung dịch axit {2-[2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-etoxy]-etoxy}-axetic (20,5 g, 53,2 mmol), O-(6-cloro-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflororat (TCTU, 18,9 g, 53,2 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (16,7 mL, 95,7 mmol) trong N,N-dimetylformamit (100 mL) và diclometan (50 mL) được thêm vào nhựa và hỗn hợp được lắc trong 1 giờ. Nhựa được lọc và được rửa bằng N,N-dimetylformamit (2 x 150 mL), diclometan (3 x 150 mL) và N,N-dimetylformamit (155 mL). Nhóm Fmoc được loại bỏ bằng cách xử lý với piperidin 20% trong dimetylformamit (1 x 5 phút, 1 x 30 phút, 2 x 150 mL). Nhựa được rửa bằng N,N-dimetylformamit (3 x 150 mL), 2-propanol (2 x 150 mL) và diclometan (200 mL, 2 x 150 mL). Dung dịch Fmoc-Glu-OtBu (22,6 g, 53,2 mmol), O-(6-cloro-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflororat (TCTU, 18,9 g, 53,2 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (16,7 mL, 95,7 mmol) trong N,N-dimetylformamit (155 mL) được thêm vào nhựa và hỗn hợp được lắc trong 1 giờ. Nhựa được lọc và được rửa bằng N,N-dimetylformamit (2 x 150 mL), diclometan (2 x 150 mL) và N,N-dimetylformamit (150 mL). Nhóm Fmoc được loại bỏ bằng cách xử lý với piperidin 20% trong dimetylformamit (1 x 5 phút, 1 x 30 phút, 2 x 150 mL). Nhựa được rửa bằng N,N-dimetylformamit (3 x 150 mL), 2-propanol (2 x 150 mL) và diclometan (200 mL, 2 x 150 mL). Dung dịch mono-tert-butyl este của axit octadecanedioic (19,7 g, 53,2 mmol), O-(6-cloro-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflororat (TCTU, 18,9 g, 53,2 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (16,7 mL, 95,7 mmol) trong hỗn hợp N,N-dimetylformamit/diclometan (1:4, 200 mL) được thêm vào nhựa. Nhựa được lắc trong 2 giờ, được lọc và được rửa bằng N,N-dimetylformamit (3 x 150 mL), diclometan (2 x 150 mL), metanol (2 x 150 mL) và diclometan (300 mL, 6 x 150 mL). Sản phẩm được tách từ nhựa bằng cách xử lý với 2,2,2-trifloethanol (200 mL) for 19 giờ. Nhựa

được lọc ra và được rửa bằng diclometan (2 x 150 mL), hỗn hợp 2-propanol/diclometan (1:1, 2 x 150 mL), 2-propanol (150 mL) và diclometan (2 x 150 mL). Các dung dịch được kết hợp; dung môi được cho bay hơi và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc kí cột nhanh (Silicagel 60, 0,040-0,060 mm; rửa giải: diclometan/metanol 1:0-9:1). Sản phẩm tinh khiết được làm khô trong chân không và thu được là dầu màu vàng.

Hiệu suất của tert-butyl este của axit 17-{(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-3-[2-(2-{[2-(2-carboxymethoxy-ethoxy)-ethylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-ethylcarbamoyl]-propylcarbamoyl}-heptadecanoic: 25,85 g (86%).

RF (SiO₂, cloroform/methanol 85:15): 0,25.

Phổ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, dH): 7,38 (bs, 1 H); 7,08 (bs, 1 H); 6,61 (d, J=7,5 Hz, 1 H); 4,43 (m, 1 H); 4,15 (s, 2 H); 4,01 (s, 2 H); 3,78-3,39 (m, 16 H); 2,31 (t, J=6,9 Hz, 2 H); 2,27-2,09 (m, 5 H); 2,01-1,84 (m, 1 H); 1,69-1,50 (m, 4 H); 1,46 (s, 9 H); 1,43 (s, 9 H); 1,24 (bs, 24 H).

LC-MS m/z: 846.6 (M+H)⁺.

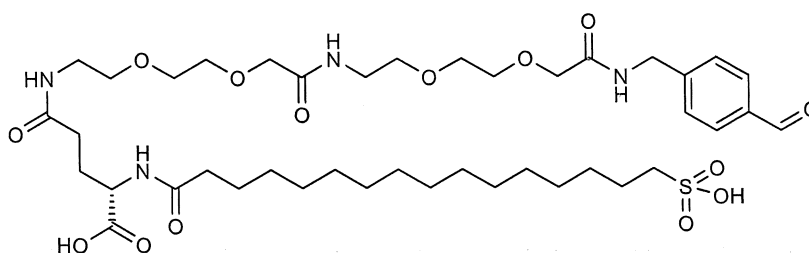
Tert-butyl este của axit (4-Formyl-benzyl)-carbamic (Boc-aminometyl-benzaldehyt, 1,54 g, 6,60 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL) và dung dịch axit clohydric trong dioxan (3,8 M, 20 mL, 76 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ và chất rắn được kết tủa từ dung dịch. Tất cả các dung môi được loại bỏ bằng cách cho bay hơi. Tert-butyl este của axit 17-{(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-3-[2-(2-{[2-(2-carboxymethoxy-ethoxy)-ethylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-ethylcarbamoyl]-propylcarbamoyl}-heptadecanoic (5,08 g, 6,00 mmol), etyl-(N',N'-dimethylamino)propylcarbodiimide hydroclorua (EDC, 1,73 g, 9,00 mmol), N,N-dimethylaminopyridin (DMAP, 0,037 g, 0,30 mmol) và diclometan (50 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy và diisopropyletylamin (2 mL, 11,6 mmol) được thêm theo ba phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ và dung môi được cho bay hơi. Phần còn lại được hòa tan trong diclometan (10 mL) và dung dịch của axit clohydric được thêm từng giọt vào cho đến khi pH nhỏ hơn 5. Dung dịch được nạp vào cột sắc kí (Silicagel 60, 0.040-0.060 mm; rửa giải: diclometan/metanol 95:5) để tạo ra phần tử thể là dầu màu vàng.

Hiệu suất: 3,15 g (54%).

Phổ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , dH): 9,99 (s, 1 H); 7,85 (d, $J=7,9$ Hz, 2 H); 7,54-7,43 (m, 3 H); 7,06 (t, $J=5,5$ Hz, 1 H); 6,86 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H); 6,48 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H); 4,58 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H); 4,45-4,36 (m, 1 H); 4,09 (s, 2 H); 3,94 (s, 2 H); 3,73-3,37 (m, 16 H); 2,32-2,05 (m, 7 H); 1,99-1,80 (m, 1 H); 1,69-1,51 (m, 4 H); 1,45 (s, 9 H); 1,44 (s, 9 H); 1,33-1,20 (m, 24 H).

LC-MS m/z : 963,5 ($M+H$) $^+$.

Axit (2S)-5-[2-[2-[2-[2-[2-[(4-formylphenyl)methylamino]-2-oxo-etoxy]etoxy]-ethylamino]-2-oxo-etoxy]etoxy]ethylamino]-5-oxo-2-(16-sulfohexadecanoylamino)-pentanoic



Nhựa 2-Clorotrityl 100-200 mesh 1,8 mmol/g (1, 8,40 g, 14,3 mmol) được để trương nở trong diclometan khô (150 mL) trong 30 phút. Dung dịch Fmoc-Ado-OH (2,82 g, 9,50 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (6,30 mL, 36,1 mmol) trong diclometan khô (~150 mL) được thêm vào nhựa và hỗn hợp được lắc trong 24 giờ. Nhựa được lọc và được xử lý với dung dịch N,N-diisopropyletylamin (3,30 mL, 19,0 mmol) trong hỗn hợp metanol/diclometan (4:1, 2 x 150 mL, 2 x 5 phút). Sau đó nhựa được rửa bằng N,N-dimetylformamit (3 x 150 mL), diclometan (3 x 150 mL) và N,N-dimetylformamit (3 x 150 mL). Nhóm Fmoc được loại bỏ bằng cách xử lý với 20% piperidin trong N,N-dimetylformamit (1 x 5 phút, 1 x 30 phút, 2 x 150 mL). Nhựa được rửa bằng N,N-dimetylformamit (3 x 150 mL), 2-propanol (3 x 150 mL) và diclometan (3 x 150 mL). Dung dịch axit {2-[2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-etoxy]-etoxy}-axetic (Fmoc-Ado-OH, 4,80 g, 16,2 mmol), O-(6-cloro-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloroborat (TCTU, 5,74 g, 16,2 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (4,47 mL, 25,7 mmol) trong N,N-dimetylformamit (150 mL) được thêm vào nhựa và hỗn hợp được lắc trong 2 giờ. Nhựa được lọc và được rửa bằng N,N-dimetylformamit (3 x 150 mL), diclometan (3 x 150 mL) và N,N-dimetylformamit (3 x

150 mL). Nhóm Fmoc được loại bỏ bằng cách xử lý với 20% piperidin trong N,N-dimethylformamit (1 x 5 phút, 1 x 30 phút, 2 x 150 mL). Nhựa được rửa bằng N,N-dimethylformamit (3 x 150 mL), 2-propanol (3 x 150 mL) và diclometan (3 x 150 mL). Dung dịch 1-tert-butyl este của axit (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-pentanedioic (Fmoc-Glu-OtBu, 6,87 g, 16,2 mmol), O-(6-cloro-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflororat (TCTU, 5,74 g, 16,2 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (4,47 mL, 25,7 mmol) trong N,N-dimethylformamit (150 mL) được thêm vào nhựa và hỗn hợp được lắc trong 2 giờ. Nhựa được lọc và được rửa bằng N,N-dimethylformamit (3 x 150 mL), diclometan (3 x 150 mL) và N,N-dimethylformamit (3 x 150 mL). Nhóm Fmoc được loại bỏ bằng cách xử lý với 20% piperidin trong N,N-dimethylformamit (1 x 5 phút, 1 x 30 phút, 2 x 150 mL). Nhựa được rửa bằng N,N-dimethylformamit (3 x 150 mL), 2-propanol (3 x 150 mL) và diclometan (3 x 150 mL). Dung dịch axit 16-((4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-2,2-dimetylbutoxy)sulfonyl)hexadecanoic (6,62 g, 12,4 mmol), O-(6-cloro-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflororat (TCTU, 4,39 g, 12,4 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (4,47 mL, 25,7 mmol) trong hỗn hợp N,N-dimethylformamit/diclometan (1/1, 150 mL) được thêm vào nhựa và hỗn hợp được lắc trong 2 giờ. Nhựa được lọc và được rửa bằng N,N-dimethylformamit (3 x 150 mL), methanol (5 x 150 mL) và diclometan (10 x 150 mL). Sản phẩm được tách từ nhựa bằng cách xử lý với 2,2,2-trifloethanol (150 mL) trong 24 giờ. Nhựa được lọc ra và được rửa bằng diclometan (3 x 150 mL). Các dung dịch được kết hợp, dung môi được cho bay hơi và sản phẩm thô (7,80 g) được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (Silicagel 60, 0,040-0,060 mm; rửa giải: diclometan/metanol 100:2 đến diclometan/metanol 100:10) để tạo thành các hợp chất trung gian là chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 4,00 g (42%).

RF (SiO₂, diclometan/metanol 8:1): 0,50.

Phổ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δH): 7,79-7,65 (m, 1 H); 7,36-7,20 (m, 1 H); 6,86 (d, J=7,5 Hz, 1 H); 4,49-4,63 (m, 1 H); 4,44-4,29 (m, 1 H); 4,07-3,93 (m, 4 H); 3,90 (s, 2 H); 3,77-3,35 (m, 16 H); 3,25-3,02 (m, 4 H); 2,44-1,75 (m, 8 H); 1,72-1,38 (m, 22 H); 1,38-1,18 (m, 22 H); 1,00 (m, 6 H).

LC-MS m/z: 1012,3 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian từ trên đây (3,77 g, 3,73 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,75 mL, 10,1 mmol), [1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ol (HOAt, 0,51 g, 3,73 mmol),

N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC·HCl, 1,43 g, 7,46 mmol) được hòa tan trong diclometan (120 mL). 4-Formyl-benzyl-amine chloride (5,077 g, 4,48 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi, được hòa tan trong ethyl acetate (300 mL) và được rửa bằng dung dịch nước axit clohydric 0,5 M (200 mL). Pha hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước (200 mL) và được làm khô qua magie sulfate. Ethyl acetate được cho bay hơi và hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (Silicagel 60, 0.040-0.060 mm; rửa giải: diclometan đến diclometan/metanol 100:5) để tạo thành aldehyt được bảo vệ là chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 3,00 g (71%).

RF (SiO₂, diclometan/metanol 10:1): 0,70.

Phổ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, dH): 9,99 (s, 1 H); 7,85 (d, J=8,1 Hz, 2 H); 7,64-7,38 (m, 3 H); 7,14-6,97 (m, 1 H); 6,91-6,76 (m, 1 H); 6,54-6,43 (m, 1 H); 4,58 (d, J=6,2 Hz, 2 H); 4,47-4,32 (m, 1 H); 4,09 (s, 2 H); 3,88 (s, 2 H); 3,81-3,30 (m, 16 H); 3,22-3,02 (m, 4 H); 2,38-2,08 (m, 4 H); 1,96-1,71 (m, 5 H); 1,71-1,16 (m, 41 H); 0,99 (m, 6 H).

LC-MS m/z: 1129,5 (M+H)⁺.

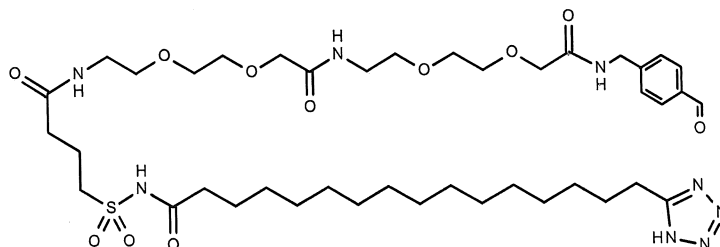
Aldehyt được bảo vệ trên đây (3,00 g, 2,66 mmol) được khuấy với hỗn hợp axit trifloaxetic (15 mL) và nước (1 mL) trong 3 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp được cho bay hơi vài lần với diclometan và toluen trong áp suất giảm. Phần còn lại được rót vào hỗn hợp nước/axetonitril (1/1, 15 mL). pH được điều chỉnh đến 8,0 với dung dịch nước bão hòa trisatri phosphate và dung dịch thu được được khuấy trong 20 phút ở 50 °C. pH được điều chỉnh đến 6,0 với dung dịch nước bão hòa kali hydro sulfate. Phần còn lại được khử muối bằng sắc ký pha đảo (DeltaPak, C18, 15 mm 50 mm x 500 mm, axetonitril/nước 5-15%/15 phút, 5-55%/180 phút + 0,05% TFA). Các dung môi được loại bỏ bằng cách làm đông khô để tạo thành phần tử thể là bột màu trắng.

Hiệu suất: 0,66 g (28%).

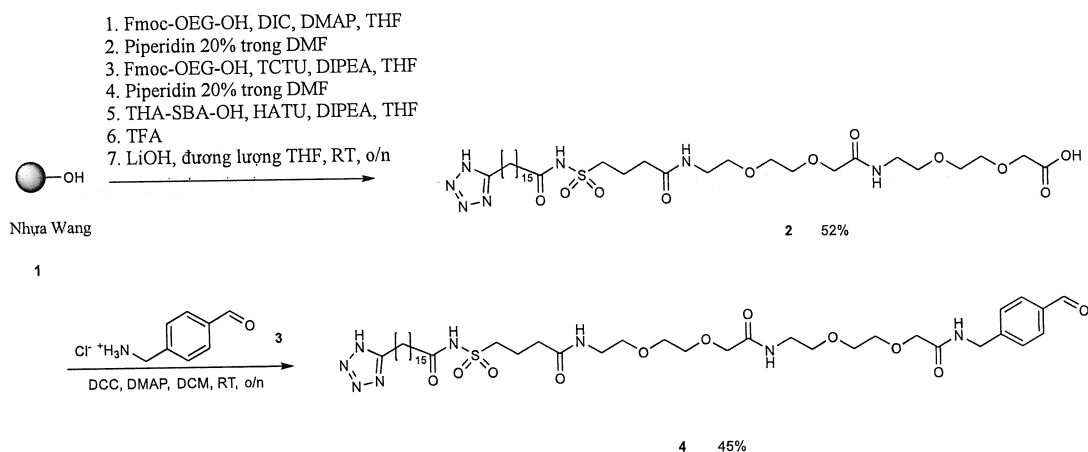
Phổ ¹H NMR (300 MHz, D₂O, dH): 9,81 (s, 1 H); 7,79 (d, J=7,7 Hz, 2 H); 7,41 (d, J=7,9 Hz, 2 H); 4,44 (s, 2 H); 4,32-4,19 (m, 1 H); 4,05 (s, 2 H); 3,90 (s, 2 H); 3,74-3,43 (m, 12 H); 3,38-3,18 (m, 4 H); 2,83-2,60 (m, 2 H); 2,37-1,76 (m, 6 H); 1,76-1,37 (m, 4 H); 1,34-0,91 (m, 22 H),

LC-MS m/z: 873,8 (M+H)+.

N-((1-(4-Formylphenyl)-3,12,21-trioxo-5,8,14,17-tetraoxa-2,11,20-triazatetracosan-24-yl)sulfonyl)-16-(1H-tetrazol-5-yl)hexadecanamit



Sơ đồ phản ứng:



Nhựa Wang 0,68 mmol/g (20,5 g, 13,9 mmol) được để phòng trong tetrahydrofuran (200 mL) trong 20 phút. Dung dịch axit {2-[2-(9H-fluoren-9-yl)metoxycarbonylamino]-etoxy}-etoxy}-axetic (Fmoc-Ado-OH, 16,1 g, 41,8 mmol) và 4-dimethylaminopyridin (DMAP, 0,17 g, 1,39 mmol) và N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC, 6,47 mL, 41,8 mmol) trong tetrahydrofuran (200 mL) được thêm vào nhựa và hỗn hợp được lắc trong 18 giờ. Sau đó nhựa được lọc và được rửa bằng N,N-dimetylformamit (2 x 180 mL), diclometan (2 x 180 mL) và N,N-dimetylformamit (2 x 180 mL). Nhựa được xử lý bằng dung dịch axetic anhydrit (13,2 mL, 139 mmol) và pyridin (11,3 mL, 139 mmol) trong N,N-dimetylformamit (180 mL). Sau đó nhựa được lọc và được rửa bằng N,N-dimetylformamit (2 x 180 mL), diclometan (2 x 180 mL) và

N,N-dimetylformamit (2 x 180 mL). Nhóm Fmoc được loại bỏ bằng cách xử lý với 20% piperidin trong N,N-dimetylformamit (1 x 5 phút, 1 x 30 phút, 2 x 180 mL). Nhựa được lọc và được rửa bằng N,N-dimetylformamit (2 x 180 mL), diclometan (2 x 180 mL) và N,N-dimetylformamit (2 x 180 mL). Dung dịch axit {2-[2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-etoxy]-etoxy}-axetic (Fmoc-Ado-OH, 10,8 g, 27,9 mmol), 5-cloro-1-((dimetylamino)(dimetyliminio)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 3-oxit tetrafloroborat (TCTU, 9,91 g, 27,9 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (7,28 mL, 41,8 mmol) trong N,N-dimetylformamit (180 mL) được thêm vào nhựa và hỗn hợp được lắc trong 2 giờ. Sau đó nhựa được lọc và được rửa bằng N,N-dimetylformamit (2 x 180 mL), diclometan (2 x 180 mL) và N,N-dimetylformamit (2 x 180 mL). Nhóm Fmoc được loại bỏ bằng cách xử lý với 20% piperidin trong N,N-dimetylformamit (1 x 5 phút, 1 x 30 phút, 2 x 180 mL). Nhựa được lọc và được rửa bằng N,N-dimetylformamit (2 x 180 mL), diclometan (2 x 180 mL) và N,N-dimetylformamit (2 x 180 mL). Dung dịch axit 4-(N-(16-(1H-tetrazol-5-yl)hexadecanoyl)sulfamoyl)butanoic (THA-SBA-OH, 8,91 g, 18,8 mmol), 1-((dimetylamino)(dimetyliminio)metyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 7,16 g, 18,8 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (5,71 mL, 32,8 mmol) trong hỗn hợp của N,N-dimetylformamit (90 mL) và diclometan (90 mL) được thêm vào nhựa và hỗn hợp được lắc trong 18 giờ.

Nhựa được lọc và được rửa bằng N,N-dimetylformamit (2 x 180 mL), diclometan (2 x 180 mL), 2-propanol (2 x 180 mL) và diclometan (10 x 180 mL). Sản phẩm được tách từ nhựa bằng cách xử lý với hỗn hợp của axit trifloaxetic (150 mL) và nước (7,5 mL) trong 1 giờ. Nhựa được lọc và được rửa bằng diclometan (2 x 150 mL). Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và gốc được xử lý bằng dietyl ete (100 mL). Thêm lithi hydroxit monohydrat (1,74 g, 41,4 mmol) trong nước (100 mL) vào dung dịch chất trung gian (7,90 g, 10,3 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL). Dung dịch được khuấy trong 18 giờ. Dung dịch được axit hóa bởi dung dịch nước kali hydro sulfat 10% đến khi pH=3 thu được, sau đó là bão hòa với natri clorua. Pha hữu cơ được loại bỏ, pha nước được chiết bằng etyl axetat (1 x 300 mL). Các pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm để tạo thành chất trung gian là bột màu trắng.

Hiệu suất: 5,50 g (52%).

Phổ ^1H NMR (300 MHz, AcOD-d_4 , dH): 4,22 (s, 2 H); 4,12 (s, 2 H); 3,83-3,61 (m, 12 H); 3,59-3,43 (m, 6 H); 3,02 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H); 2,49 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H); 2,41 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H); 2,22-2,09 (m, 2 H); 1,89-1,75 (m, 2 H); 1,74-1,60 (m, 2 H); 1,47-1,26 (m, 22 H).

Dung dịch của hợp chất trên đây (2,90 g, 3,80 mmol), 4-aminomethylbenzaldehyt hydroclorua (0,78 g, 4,56 mmol), N,N' -dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 0,78 g, 3,80 mmol) và 4-dimethylaminopyridin (DMAP, 1,02 g, 8,35 mmol) trong diclometan khan (100 mL) được khuấy trong 18 giờ. Chất kết tủa được lọc ra và dung dịch được rửa bằng dung dịch nước kali hydro sulfat 10% (2 x 100 mL). Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và gốc được kết tinh từ tetrahydrofuran (30 mL). Việc tinh chế bởi sắc kí cột nhanh (Silicagel 60, 0,040-0,063 mm; rửa giải: diclometan/metanol, 20:1-5:1) để tạo thành sản phẩm cuối là bột màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 1,51 g (45%).

Phổ ^1H NMR (300 MHz, AcOD-d_4 , dH): 9,96 (s, 1H); 7,91 (d, $J=7,9$ Hz, 2 H); 7,92 (d, $J=7,9$ Hz, 2 H); 4,63 (s, 2 H); 4,21 (s, 2 H); 4,08 (s, 2 H); 3,81-3,57 (m, 12 H); 3,54-3,41 (m, 6 H); 3,02 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H); 2,47 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H); 2,38 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H); 2,19-2,07 (m, 2 H); 1,86-1,72 (m, 2 H); 1,70-1,57 (m, 2 H); 1,43-1,23 (m, 22 H).

Độ tinh chế LC-MS: 100%.

LC-MS Rt (Kinetex 4,6 mm x 50 mm, axetonitril/nước 20:50 đến 100:0 + 0,1% FA): 3,58 phút.

LC-MS m/z : 882,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Tổng 29 phần tử thể được chuẩn bị và được liệt kê dưới đây mô tả các phần tử Z1-Z10 của mỗi phần tử thể.

	Z1 (mảnh ghép)	-Z2	-Z3	-Z3-Z9	-Z10
1.	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-$		-gGlu-	-ADO-ADO-	
2.	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-$	$-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_{10})-\text{CO}-$	-gGlu-	-ADO-ADO-	
3.	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-$		-gGlu-	-ADO-ADO-	
4.	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-$		-gGlu-	-ADO-ADO-	$-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}_2-$
5.	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-$		-gGlu-		

6.	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-	-NH-CH ₂ - (C ₆ H ₁₀)-CO-	-gGlu-	-ADO-ADO-	
7.	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-		-gGlu-	-ADO-ADO-	
8.	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-		-gGlu-		
9.	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-		-gGlu-	-ADO-ADO-	
10.	HOOC-(CH ₂) ₁₂ -CO-		-gGlu-	-ADO-ADO-	
11.	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ - CO-		-gGlu-	-ADO-ADO-	
12.	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ - CO-		-gGlu-	-ADO-ADO- ADO-	
13.	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ - CO-		-gGlu-		
14.	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ - CO-		2xgGlu-		
15.	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ - CO-		-gGlu-	-Gly-Gly- Gly-	
16.	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ - CO-		2xgGlu-	-ADO-ADO-	
17.	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ - CO-		-gGlu-	-TtdSuc-	
18.	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ - CO-				
19.	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ - CO-		-gGlu-	-ADO-ADO- ADO-ADO-	
20.	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ - CO-	-NH-CH ₂ - (C ₆ H ₁₀)-CO-	-gGlu-	-ADO-ADO-	
21.	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO-		-gGlu-	-ADO-ADO-	
22.	3-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO-		-gGlu-	-ADO-ADO-	
23.	3-HO-Isoxazole-(CH ₂) ₁₂ -CO-		-gGlu-	-ADO-ADO-	
24.	HOS(O) ₂ -(CH ₂) ₁₅ -CO-		-gGlu-	-ADO-ADO-	-NH-CH ₂ - (C ₆ H ₄)- CH ₂ -
25.	HOS(O) ₂ -(CH ₂) ₁₃ -CO-		-gGlu-	-ADO-ADO-	
26.	Tetrazolyl-(CH ₂) ₁₅ -CO-	-NH-SO ₂ - (CH ₂) ₃ -CO -		-ADO-ADO-	-NH-CH ₂ - (C ₆ H ₄)- CH ₂ -
27.	Tetrazolyl-(CH ₂) ₁₂ -CO-		-gGlu-	-ADO-ADO-	
28.	Tetrazolyl-(CH ₂) ₁₅ -CO-		-gGlu-	-ADO-ADO-	
29.	MeS(O) ₂ NH(CO)NH-(CH ₂) ₁₂ - CO		-gGlu-	-ADO-ADO-	

Phương pháp phát hiện và mô tả đặc điểm

Các phương pháp LCMS

LCMS01 (xem bảng 1)

Bảng 1: Hệ thống LC: Waters Acquity UPLC. Gradient tuyến tính: 5 % đến 95 % B.

Hệ	Hệ thống LC: Waters Acquity UPLC Cột: : Waters Acquity UPLC BEH, C-18, 1,7 μ m, 2,1mm x 50mm Bộ dò: : Waters (Micromass) LCT Premier XE
Cài đặt bộ dò	Phương pháp ion hóa: ES Khoảng quét: 500 – 2000 amu Chế độ vận hành: Chế độ W Chế độ âm/dương: dương Điện áp Cone: 50 V Thời gian quét 1 Độ trễ giữa các lần quét: 0,0
Điều kiện	Gradient tuyến tính: 5 % đến 95 % B Thời gian chạy gradient: 4,0 phút Tổng thời gian chạy: 7,0 phút Tốc độ dòng: 0,4 ml/phút Nhiệt độ cột: 40°C
Rửa giải	Dung môi A: 99,90 % MQ-water, 0,1% axit formic Dung môi B: 99,90 % axetonitril, 0,1 % axit formic Dung môi C: Không có
Mô tả kết quả và sự hợp lệ	Khối lượng thực tế là khối lượng thực tế của hợp chất M/z thực tế là phân tử ion thực tế ((M+z)/z) của hợp chất Khối lượng tính toán là khối lượng phân tử của hợp chất mong muốn M/z được tính toán là khối lượng phân tử (M+z)/z của hợp chất mong muốn Độ tinh khiết: Dòng ion tổng (Total ion current -TIC) AUC của đỉnh chất phân tích, theo phần trăm của đỉnh của dung môi không bao gồm AUC tổng, như được báo cáo bằng phần mềm hệ thống. Tính đồng nhất:

	Khối lượng của đỉnh khối lượng của mỗi chất phân tích được thể hiện là m/z từ cao nhất đến thấp nhất. Khoảng quét là khoảng được quét trong phương pháp được sử dụng. Phương pháp pháp hiện là, ví dụ, dụng cụ phản xạ tuyến tính.
--	--

LCMS027 (xem bảng 2)

Bảng 2: Agilent 1290 infinity series UPLC, LC/MSD TOF, 6 phút, 5% đến 95% B, 100 – 3200 amu, C18

Hệ	Hệ thống: Agilent 1290 infinity series UPLC Cột: Eclipse C18+ 2,1x50 mm 1,8u Bộ dò: Agilent Technologies LC/MSD TOF 6230 (G6230A)
Cài đặt bộ dò	Phương pháp ion hóa: Nguồn Agilent Jet Stream Thời gian quét: m/z tối thiểu 100, m/z tối đa 3200 Chế độ phản xạ tuyến tính Chế độ dương
Điều kiện	Gradient tuyến tính: 5 % đến 95 % B Thời gian chạy gradient: 6 phút 0-4,5 phút 5-95% B, 4.5-5 95% B, 5-5.5 95-5% B 5.5-6 5% B tốc độ dòng: 0,40 ml/phút cố định Nhiệt độ cột: 40°C
Rửa giải	Dung môi A: 99,90 % H ₂ O, 0,02% TFA Dung môi B: 99,90 % CH ₃ CN, 0,02% TFA Dung môi C: Không có
Mô tả kết quả và sự hợp lệ	Khối lượng thực tế là m/z ((m+z)/z) của hợp chất cho các hợp chất với m<4000 hoặc khối lượng (trung bình) là kết quả của phép lọc sử dụng phần mềm Masshunter Workstation phiên bản B.05.00 Build 5.0.519.13 SP1 (Agilent). Khối lượng tính toán là khối lượng phân tử trung bình của hợp chất mong muốn M/z tính toán là khối lượng phân tử (m+z)/z của hợp chất mong muốn

LCMS029 (xem bảng 3):

Bảng 3: Hệ Waters Acquity UPLC, 6 phút (3,5 phút), 5-(15-35)-100-100-5% B

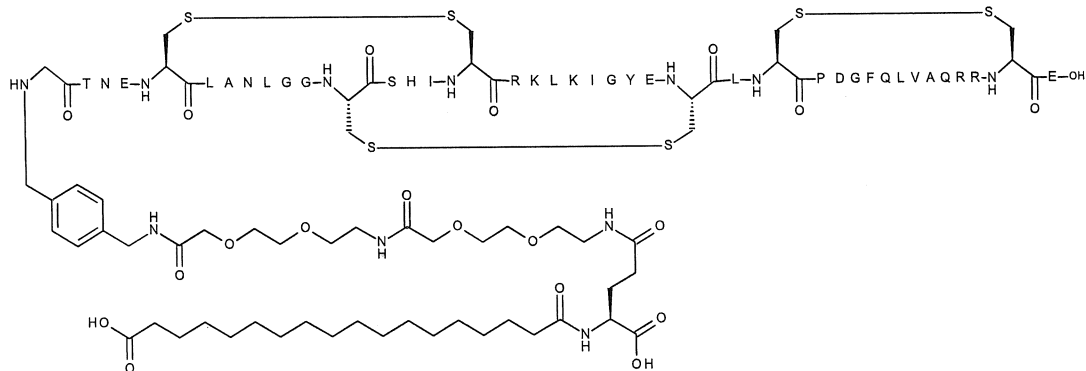
Hệ	Hệ: Hệ Waters Acquity UPLC Cột: Cột ACQUITY UPLC BEH C18, 1,7um, 2,1 mm x 50 mm Bộ phát hiện: Bộ dò Waters Acquity TUV
Cài đặt bộ dò	214nm hoặc 254nm
Điều kiện	Gradient bước: Chạy gradient 0.0 - 0.5 phút 5 - 15 %B 0.5 - 4.0 phút 15 - 35 %B 4.0 - 4.5 phút 35 - 100 %B 4.5 - 5.0 phút 100 - 100 %B 5.0 - 5.5 phút 100 - 5 %B 5.5 - 6.0 phút 5 - 5 %B Tổng thời gian chạy: 6,0 phút tốc độ dòng: 0,45 ml/phút cố định Nhiệt độ cột: 40°C
Rửa giải	Dung môi A: 99,95% Water, 0,05% axit trifloaxetic Dung môi B: 99,95% Axetonitril, 0,05% axit trifloaxetic
Mô tả kết quả và sự hợp lệ	Độ tinh chế được xác định là AUC đỉnh liên quan đến đỉnh dung môi không bao gồm AUC tổng (theo phần trăm) như được báo cáo bởi phần mềm hệ thống cho mỗi bước sóng UV. Thời gian lưu giữa 2,8 và 4,2 phút, sự phân tách đường gốc của đỉnh của chất phân tích là được yêu cầu. Giá trị AU đỉnh giữa 0,5 và 1,5. Các kết quả không được tải là dựa trên 214nm

C. Các hợp chất ví dụ

C.1. Điều chế các hợp chất ví dụ

Ví dụ 1

N{293}-[4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]methyl]phenyl]methyl-[Ala299,Leu301,Ile307,Arg309,Lys310]-LDL-R-(293-332)-peptit



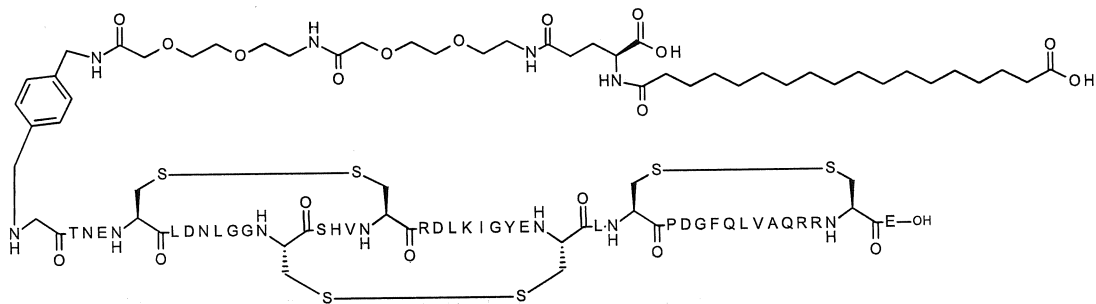
Peptit là SEQ ID NO: 2.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung A và C

LCMS029: Thực tế m/3 = 1743,9; Thực tế m/4 = 1308,1; Thực tế m/5 = 1046,7; Khối lượng tính toán = 5229,1; Khối lượng thực tế = 5229,6

Ví dụ 2

N{293}-[4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]methyl]phenyl]methyl-[Leu301,Arg309]-LDL-R-(293-332)-peptit



Peptit là SEQ ID NO: 3.

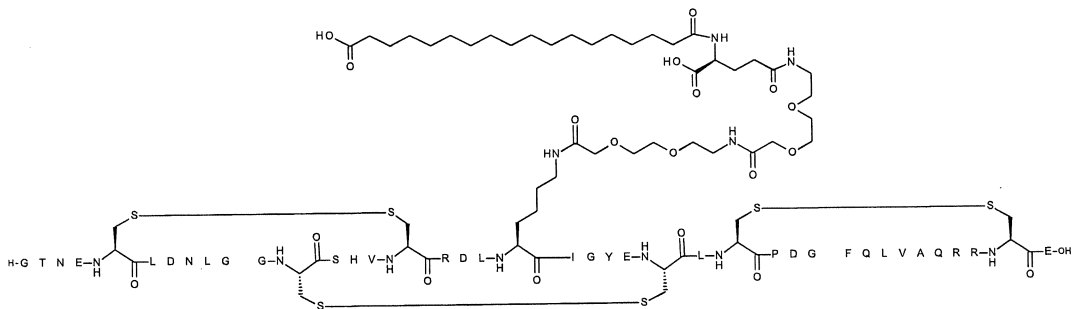
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung A và C

LCMS029: Thực tế m/3 = 1749,5; Thực tế m/4 = 1312,4; Thực tế m/5 = 1050,1; Khối lượng tính toán = 5246,0; Khối lượng thực tế = 5246,4

Ví dụ 3

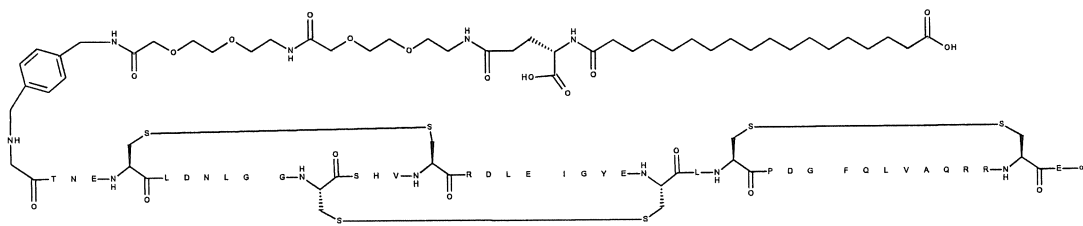
LCMS01: Thực tế m/4 = 1314,6; Thực tế m/5 = 1052.1; Khối lượng tính toán = 5255,9

N{Epsilon-312}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309]-LDL-R-(293-332)-peptit



LCMS01: Thực tế m/4 = 1282,3; Thực tế m/5 = 1026,3; Khối lượng tính toán = 5126,8

N{293}-[4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]metyl]phenyl]metyl-[Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



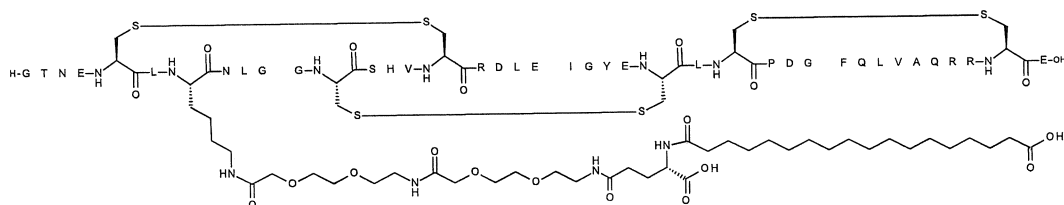
Peptit là SEQ ID NO: 6.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung A và C

LCMS029: Khối lượng tính toán = 5246,92; Khối lượng thực tế = 5247,37

Ví dụ 6

N{Epsilon-299}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys299,Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



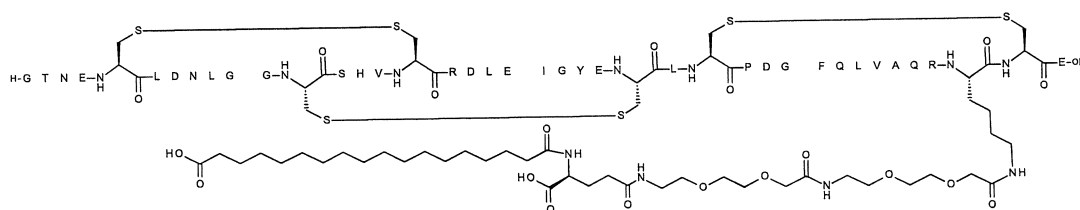
Peptit là SEQ ID NO: 7.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1714,2; Thực tế m/4 = 1286.1; Khối lượng tính toán = 5140,85

Ví dụ 7

N{Epsilon-330}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys330]-LDL-R-(293-332)-peptit



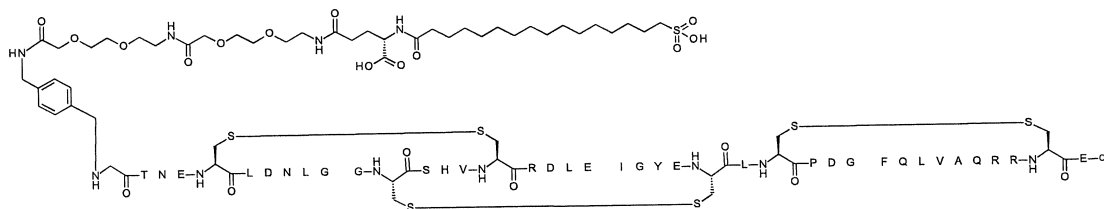
Peptit là SEQ ID NO: 8.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1700,8; Thực tế m/4 = 1275,8; Thực tế m/5 = 1020,9, Khối lượng tính toán 5099,7; Khối lượng thực tế = 5099,75

Ví dụ 8

N{293}-[4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(16-sulfohexadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]methyl]phenyl]methyl-[Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



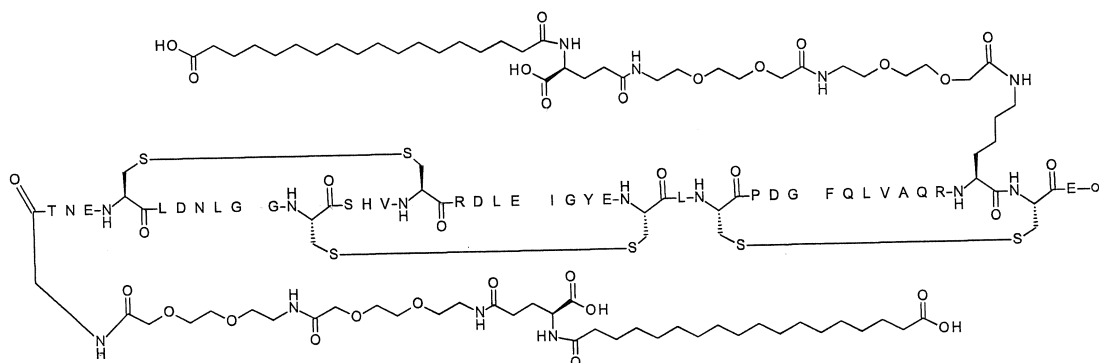
23:Peptit là SEQ ID NO: 6.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung A và C

LCMS029: Thực tế m/3 = 1757,1; Thực tế m/4 = 1318,04; Khối lượng tính toán = 5268,95; Khối lượng thực tế = 5269,39

Ví dụ 9

N{293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-330}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys330]-LDL-R-(293-332)-peptit



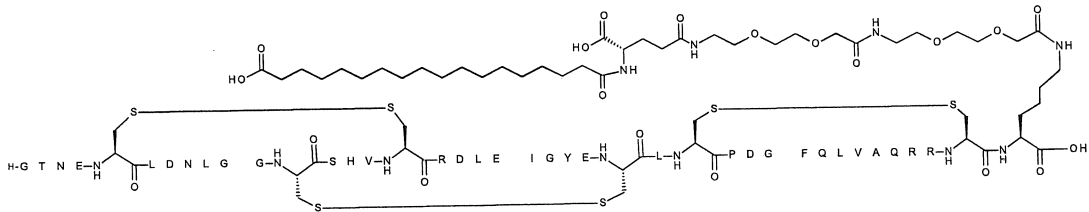
24:Peptit là SEQ ID NO: 8.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế m/3 = 1939,2; Thực tế m/4 = 1454,2; Khối lượng tính toán = 5815,6; Khối lượng thực tế = 5816,1

Ví dụ 10

N{Epsilon-332}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys332]-LDL-R-(293-332)-peptit



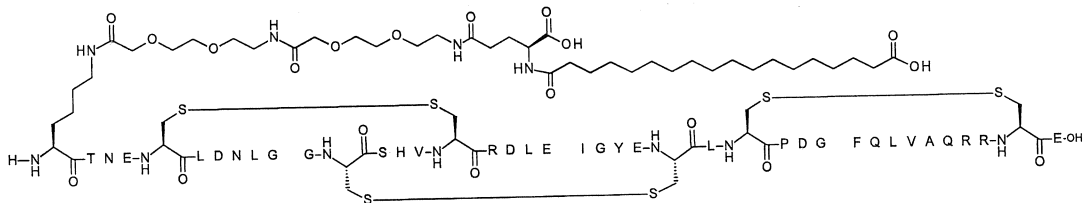
Peptit là SEQ ID NO: 11.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1282,6; Thực tế m/5 = 1026,3; Khối lượng tính toán = 5126,8

Ví dụ 11

N{Epsilon-293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys293,Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



Peptit là SEQ ID NO: 12.

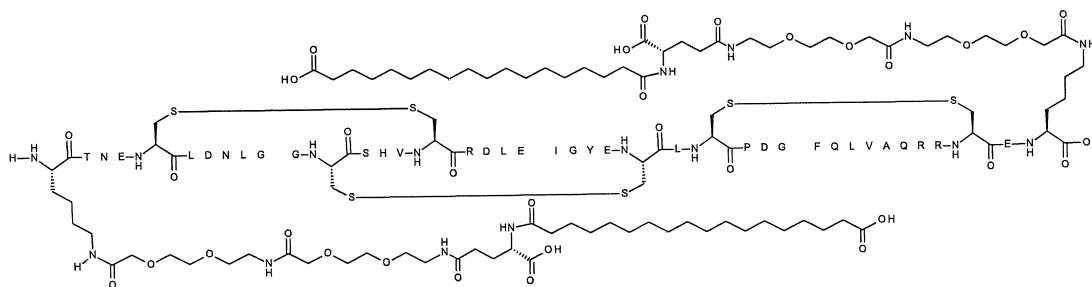
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1300,6; Thực tế m/5 = 1040,5; Khối lượng tính toán = 5198,9

Ví dụ 12

N{Alpha}(N{Epsilon-293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys293,Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxy-4-(17-

carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



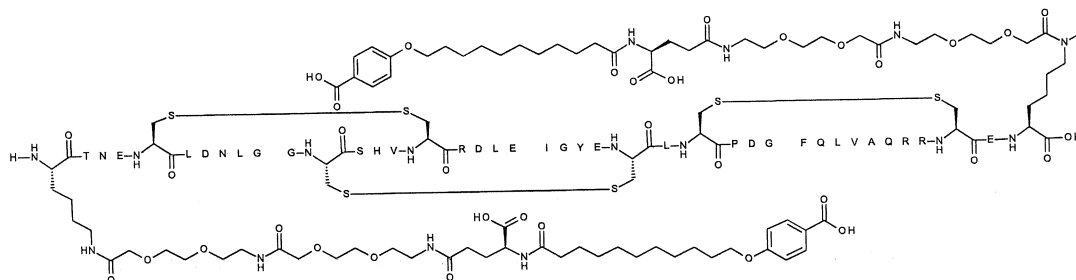
Peptit là SEQ ID NO: 13.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế m/2 = 3022,4; Thực tế m/3 = 2015,3; Thực tế m/4 = 1511,8; Thực tế m/5 = 1209,6; Khối lượng thực tế = 6043,6; Khối lượng tính toán = 6042,9

Ví dụ 13

N{Alpha}(N{Epsilon-293}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys293,Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



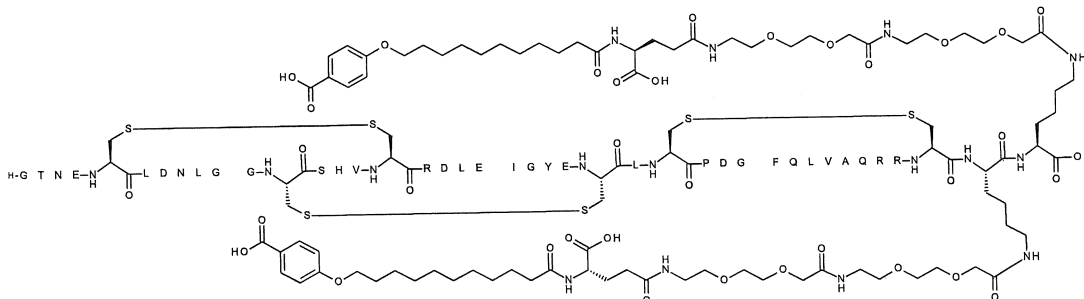
Peptit là SEQ ID NO: 13.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế m/2 = 3030,4; Thực tế m/3 = 2020,7; Thực tế m/4 = 1515,7; Thực tế m/5 = 1212,8; Khối lượng thực tế = 6059,7; Khối lượng tính toán = 6058,8

Ví dụ 14

N{Alpha}(N{Epsilon-332})-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys332]-LDL-R-(293-332)-peptidyl]-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



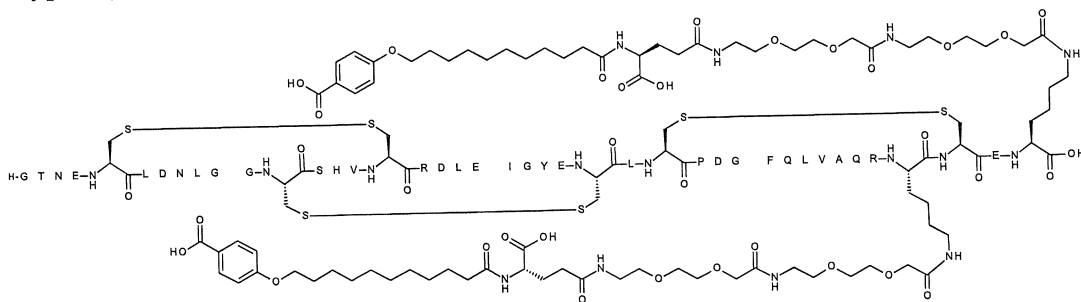
Peptit là SEQ ID NO: 15.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1497,4; Thực tế m/5 = 1198.3; Khối lượng tính toán = 5986,7

Ví dụ 15

N{Alpha}(N{Epsilon-330})-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys330]-LDL-R-(293-332)-peptidyl]-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



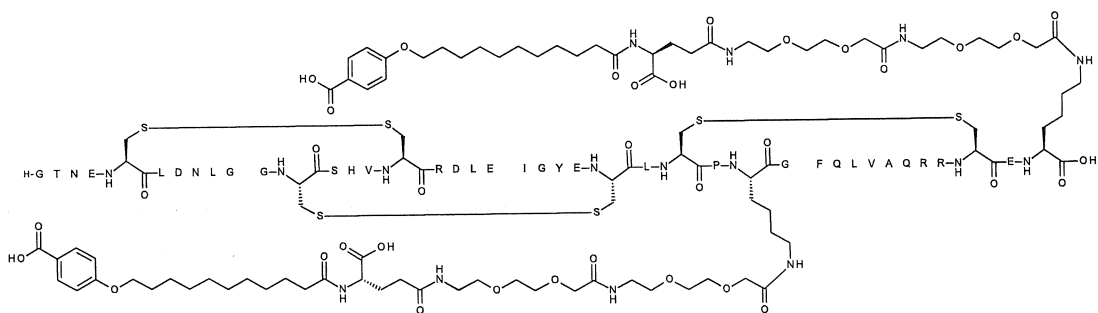
Peptit là SEQ ID NO: 16.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1987,7; Thực tế m/4 = 1491,0; Thực tế m/5 = 1193,0; Khối lượng tính toán = 5959,7

Ví dụ 16

N{Alpha}(N{Epsilon-321}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl)-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



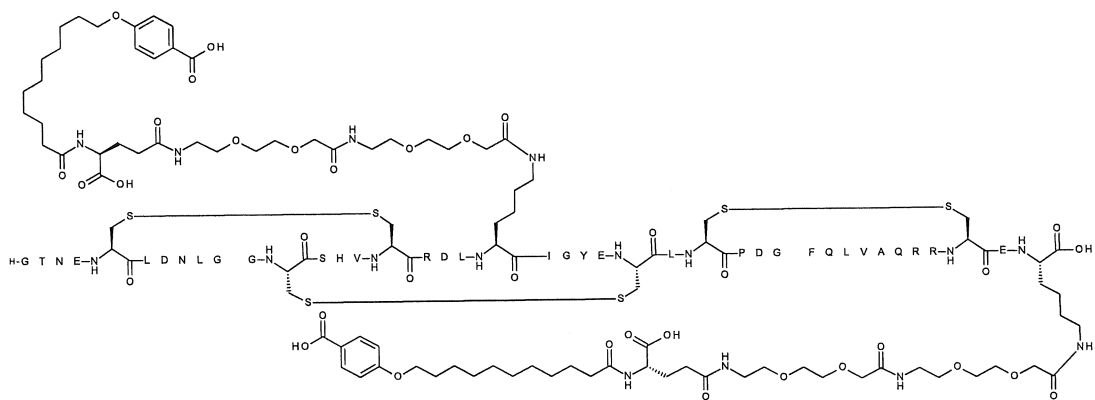
Peptit là SEQ ID NO: 17.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1500,9; Thực tế m/5 = 1201,2; Khối lượng tính toán = 6000,8

Ví dụ 17

N{Alpha}(N{Epsilon-312}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl)-[Leu301,Arg309]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



Peptit là SEQ ID NO: 18.

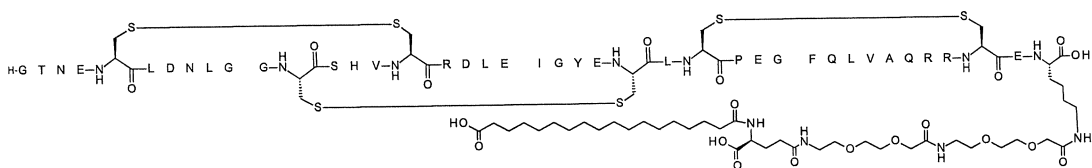
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1498,2; Thực tế m/5 = 1198,7; Khối lượng tính toán = 5986,7

Ví dụ 18

N{Alpha}([Leu301,Arg309,Glu312,Glu321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-

N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



Peptit là SEQ ID NO: 19.

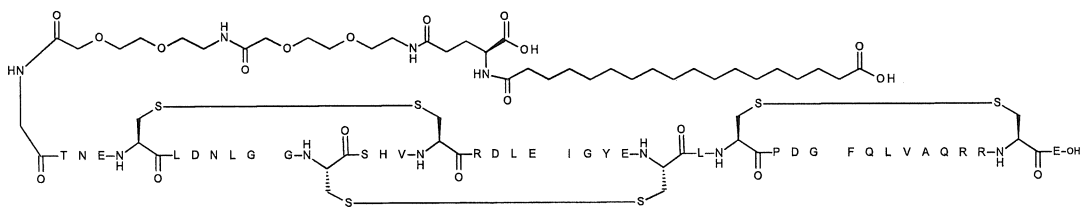
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS027: Thực tế m/2 = 2635,7; Thực tế m/3 = 1757,5; Thực tế m/4 = 1318,4; Thực tế m/5 = 1054,9; Khối lượng tính toán = 5270,0 ; Khối lượng thực tế = 5270,5

Ví dụ 19

N{293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-

carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



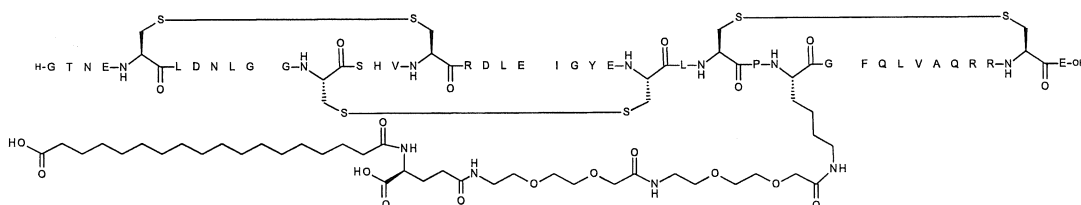
Peptit là SEQ ID NO: 6.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung A và D

LCMS01: Thực tế m/1 = 5127,8; Thực tế m/3 = 1710,0; Thực tế m/4 = 1282,3; Thực tế m/5 = 1026,5; Khối lượng tính toán = 5127,8

Ví dụ 20

N{Epsilon-321}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys321]-LDL-R-(293-332)-peptit



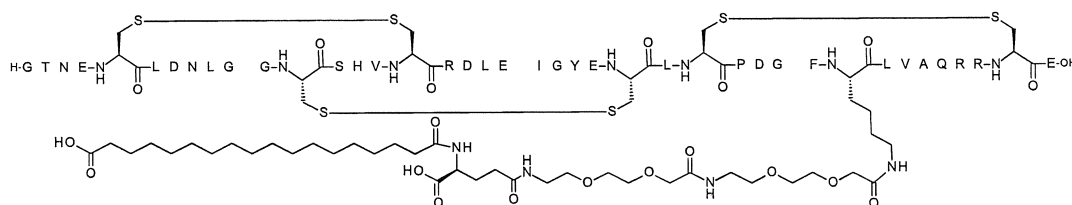
Peptit là SEQ ID NO: 21.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1286,1; Thực tế m/5 = 1029,1; Khối lượng tính toán = 5140,9

Ví dụ 21

N{Epsilon-324}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys324]-LDL-R-(293-332)-peptit



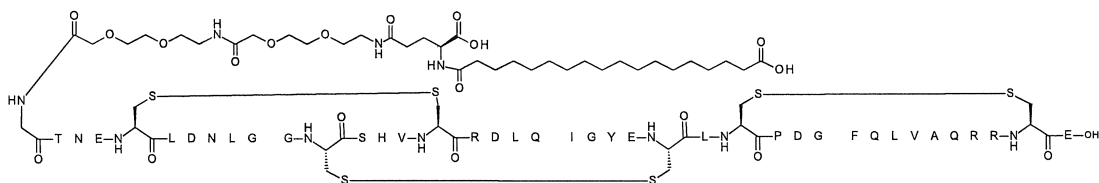
Peptit là SEQ ID NO: 22.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1282,9; Thực tế m/5 = 1026,5; Khối lượng tính toán = 5127,8

Ví dụ 22

N{293}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Gln312]-LDL-R-(293-332)-peptit



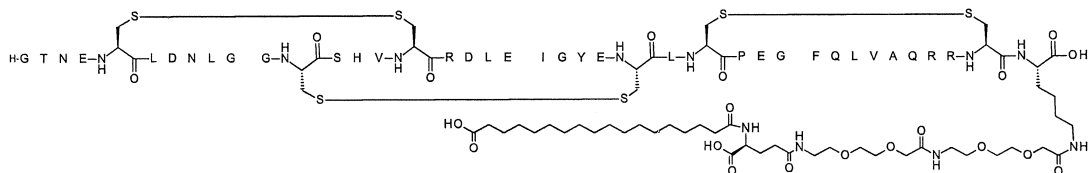
Peptit là SEQ ID NO: 23.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế m/3 = 1709,8; Thực tế m/4 = 1282,6; Khối lượng tính toán = 5126,8; Khối lượng thực tế = 5127,3

Ví dụ 23

N{Epsilon-332}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Glu321,Lys332]-LDL-R-(293-332)-peptit



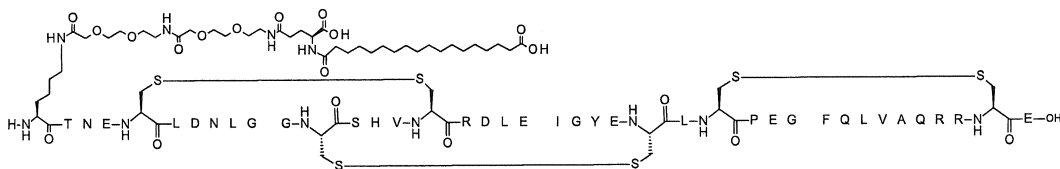
Peptit là SEQ ID NO: 24.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế m/2 = 2571,2; Thực tế m/3 = 1714,5; Thực tế m/4 = 1286,1; Thực tế m/z = 5141,4; Khối lượng tính toán = 5140,9

Ví dụ 24

N{Epsilon-293}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys293,Leu301,Arg309,Glu312,Glu321]-LDL-R-(293-332)-peptit



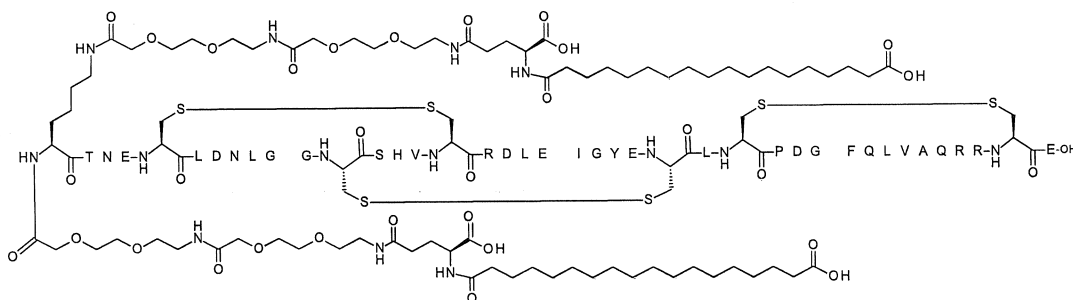
Peptit là SEQ ID NO: 25.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế $m/2 = 2607,2$; Thực tế $m/3 = 1738,5$; Thực tế $m/4 = 1304,1$; Khối lượng thực tế = 5213,5; Khối lượng tính toán = 5212,9

Ví dụ 25

N{Alpha-293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys293,Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



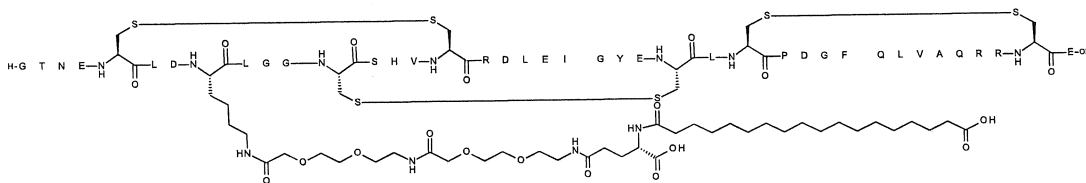
Peptit là SEQ ID NO: 26.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế $m/4 = 1479,7$; Khối lượng tính toán = 5914,8 Da ; Khối lượng thực tế = 5914,3

Ví dụ 26

N{Epsilon-300}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys300,Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



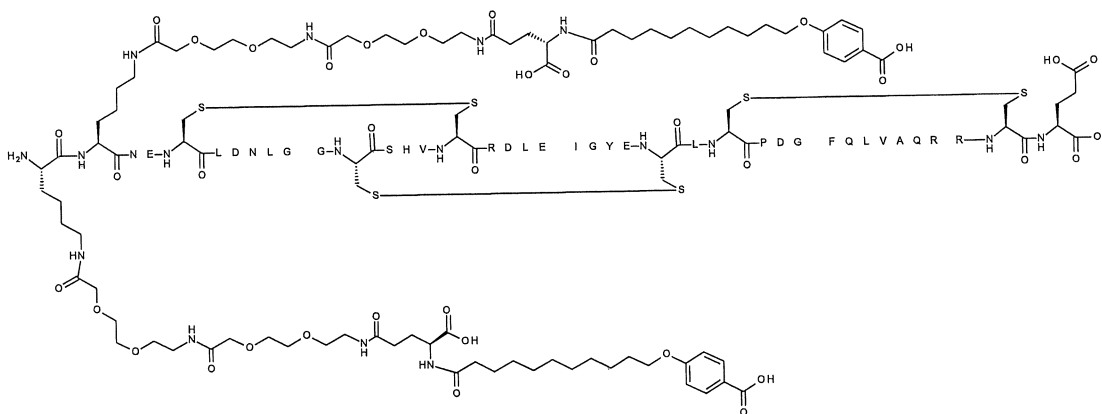
Peptit là SEQ ID NO: 27.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1286,9; Thực tế m/5 = 1029,7; Khối lượng tính toán = 5141,8

Ví dụ 27

N{Epsilon-293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-294}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys293,Lys294,Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



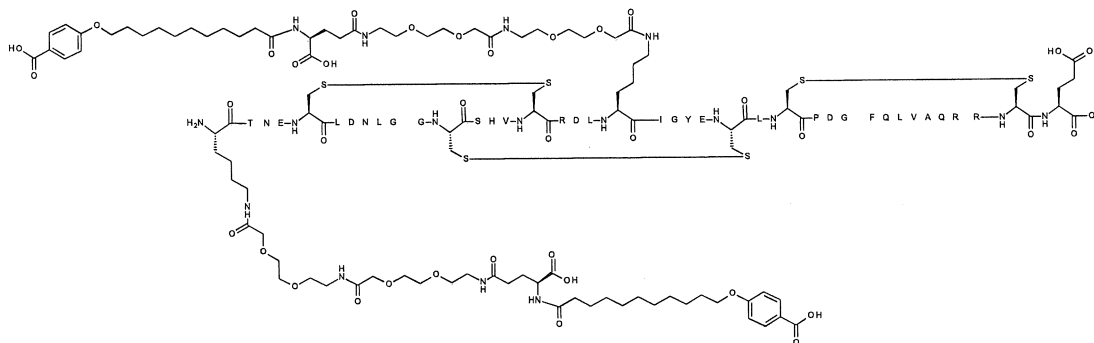
Peptit là SEQ ID NO: 28.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/1 = 5957,6; Thực tế m/4 = 1490,4; Thực tế m/5 = 1192,3; tính toán m/1 = 5957,7

Ví dụ 28

N{Epsilon-293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-312}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys293,Leu301,Arg309]-LDL-R-(293-332)-peptit



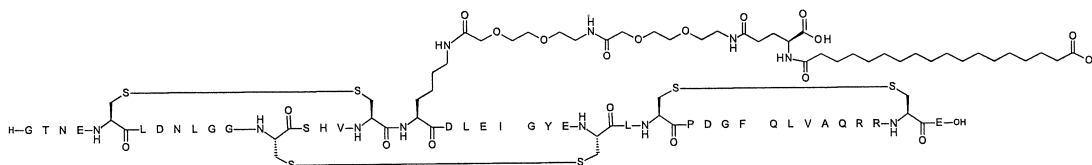
Peptit là SEQ ID NO: 29.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/1 = 5929,4; Thực tế m/4 = 1483,3; Thực tế m/5 = 1186,8; tính toán m/1 = 5929,7

Ví dụ 29

N{Epsilon-309}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Lys309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



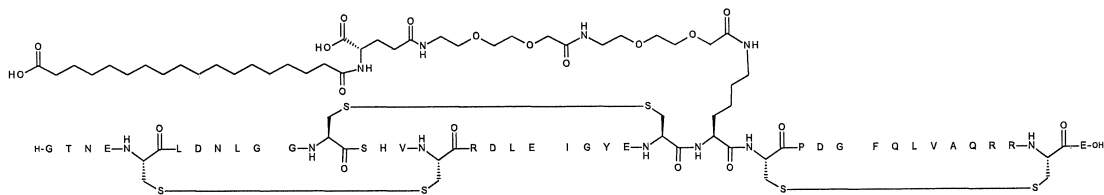
Peptit là SEQ ID NO: 30.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1700,8; Thực tế m/4 = 1275,8; Thực tế m/5 = 1020,9; Khối lượng tính toán = 5099,8 (1A)

Ví dụ 30

N{Epsilon-318}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys318]-LDL-R-(293-332)-peptit

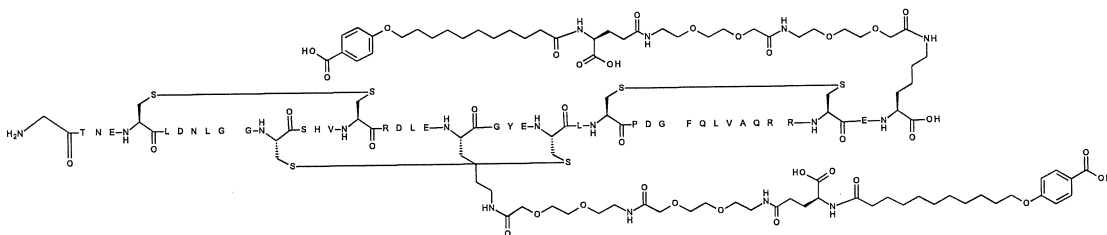


Peptit là SEQ ID NO: 31.

LCMS01: Thực tế m/4 = 1286,5; Thực tế m/5 = 1029,5; Khối lượng tính toán = 5142,8

Ví dụ 31

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl]-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



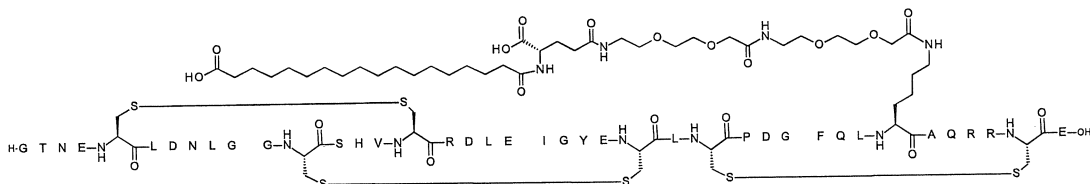
Peptit là SEQ ID NO: 32.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/1 = 6002,8; Thực tế m/4 = 1501,6; Thực tế m/5 = 1201,5; tính toán m/1 = 6002,7

Ví dụ 32

N{Epsilon}-326]-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys326]-LDL-R-(293-332)-peptit



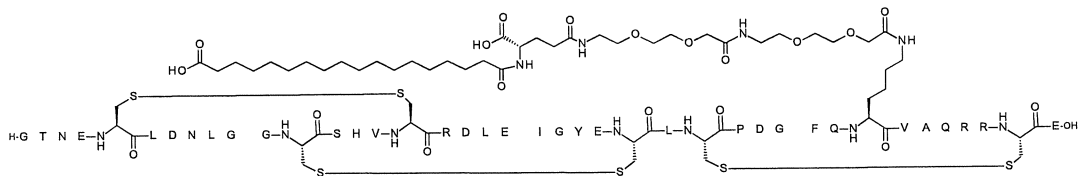
Peptit là SEQ ID NO: 33.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1719,8; Thực tế m/4 = 1290,1; Thực tế m/5 = 1032,3; Khối lượng tính toán = 5156,8

Ví dụ 33

N{Epsilon-325}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys325]-LDL-R-(293-332)-peptit



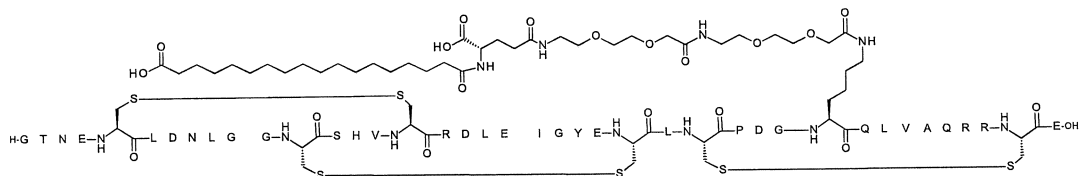
Peptit là SEQ ID NO: 34.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1715,1; Thực tế m/4 = 1286,6; Thực tế m/5 = 1029,5; Khối lượng tính toán = 5142,8

Ví dụ 34

N{Epsilon-323}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys323]-LDL-R-(293-332)-peptit



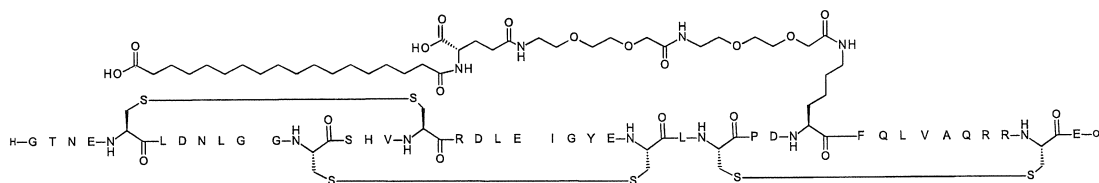
Peptit là SEQ ID NO: 35.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/1 = 5108,8; Thực tế m/3 = 1703,8; Thực tế m/4 = 1278,1; Thực tế m/5 = 1022,5

Ví dụ 35

N{Epsilon-322}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys322]-LDL-R-(293-332)-peptit



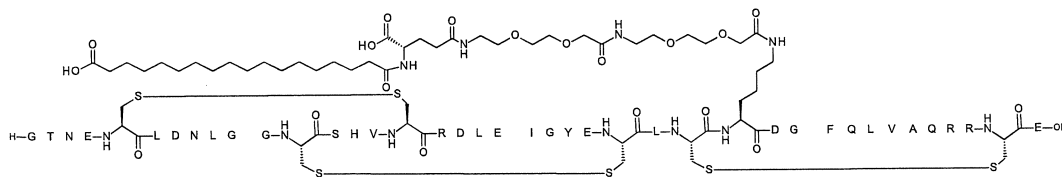
Peptit là SEQ ID NO: 36.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/1 = 5198,9; Thực tế m/3 = 1733,8; Thực tế m/4 = 1300,6; Thực tế m/5 = 1040,7

Ví dụ 36

N{Epsilon-320}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys320]-LDL-R-(293-332)-peptit



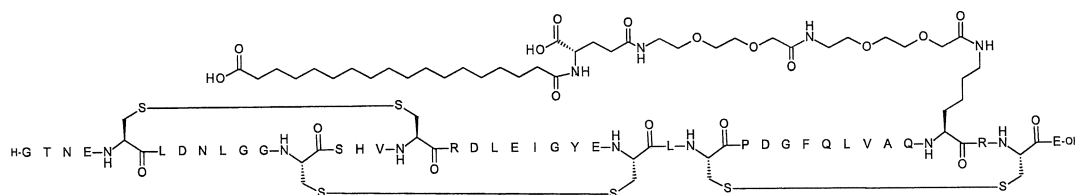
Peptit là SEQ ID NO: 37.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1720,4; Thực tế m/4 = 1290,3; Thực tế m/5 = 1032,5; Khối lượng tính toán = 5158,8

Ví dụ 37

N{Epsilon-329}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys329]-LDL-R-(293-332)-peptit



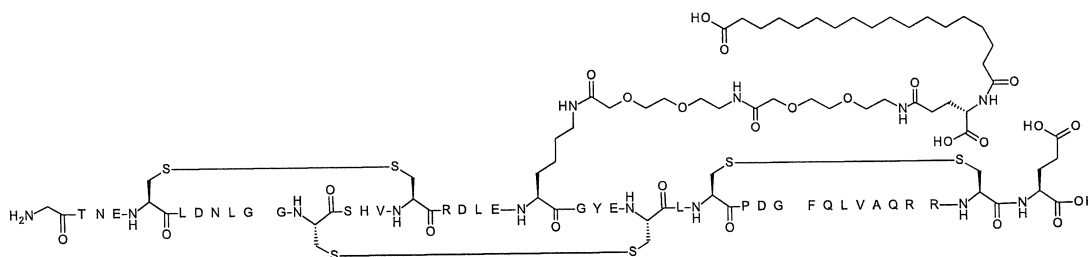
Peptit là SEQ ID NO: 38.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế m/2 = 2550,7; Thực tế m/3 = 1700,8; Thực tế m/4 = 1275,9; Khối lượng tính toán = 5099,8; Khối lượng thực tế = 5100,5

Ví dụ 38

N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptit



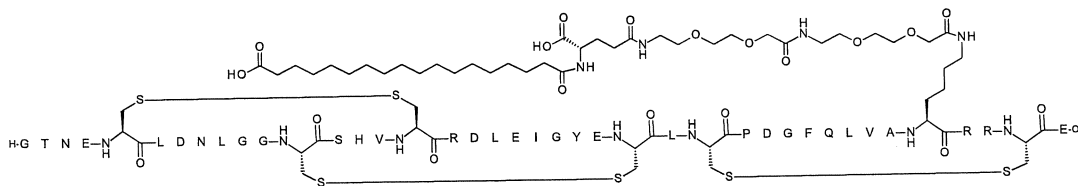
Peptit là SEQ ID NO: 39.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/1 = 5143,0; Thực tế m/4 = 1286,0; Thực tế m/5 = 1029,0; tính toán m/1 = 5142,8

Ví dụ 39

N{Epsilon-328}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys328]-LDL-R-(293-332)-peptit



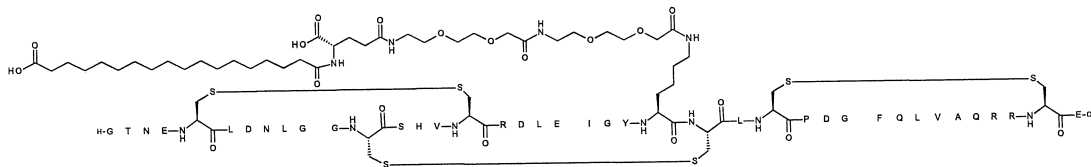
Peptit là SEQ ID NO: 40.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế m/2 = 2564,7; Thực tế m/3 = 1710,2; Thực tế m/4 = 1282,9; Thực tế m/5 = 1027,8; Khối lượng tính toán = 5128,5

Ví dụ 40

N{Epsilon-316}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys316]-LDL-R-(293-332)-peptit



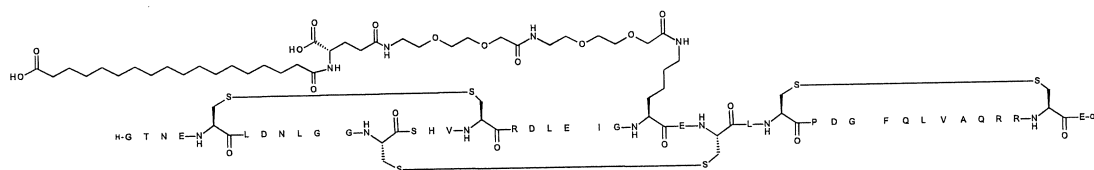
Peptit là SEQ ID NO: 41.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1709,7; Thực tế m/4 = 1282,3; Thực tế m/5 = 1026,1; Khối lượng tính toán = 5126,8

Ví dụ 41

N{Epsilon-315}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys315]-LDL-R-(293-332)-peptit



Peptit là SEQ ID NO: 42.

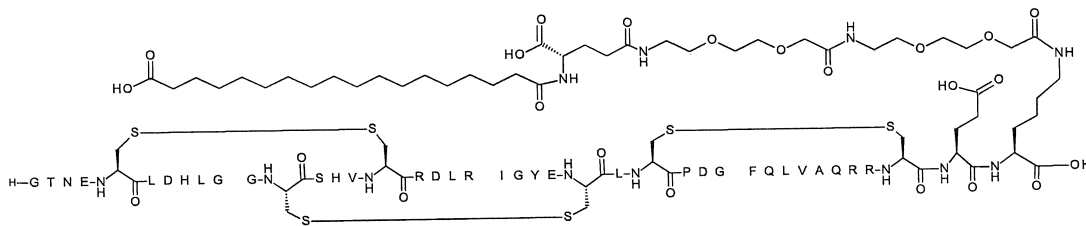
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1698,3; Thực tế m/4 = 1273,8; Thực tế m/5 = 1019,3; tính toán m/1 = 5092,8

Ví dụ 42

N{Alpha}([His300,Leu301,Arg309,Arg312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-

N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



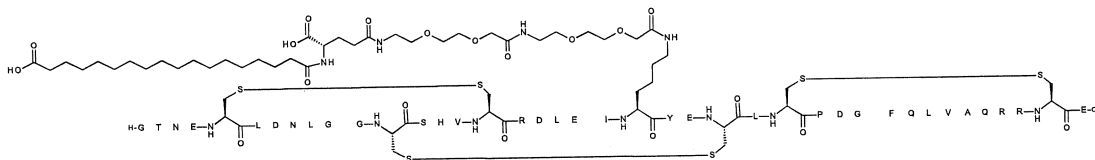
Peptit là SEQ ID NO: 43.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/1 = 5306,3; Thực tế m/3 = 1768,7; Thực tế m/4 = 1327,1; Thực tế m/5 = 1061,7

Ví dụ 43

N{Epsilon-314}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys314]-LDL-R-(293-332)-peptit



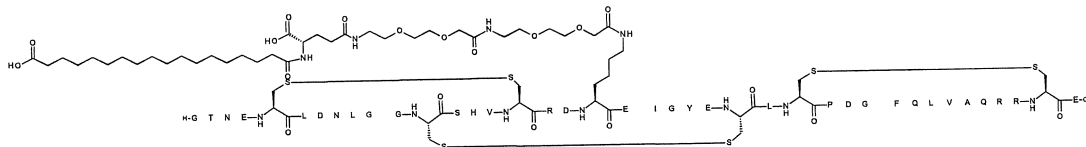
Peptit là SEQ ID NO: 44.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1300,2; Thực tế m/5 = 1040,2; Khối lượng tính toán = 5198,9

Ví dụ 44

N{Epsilon-311}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Lys311,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



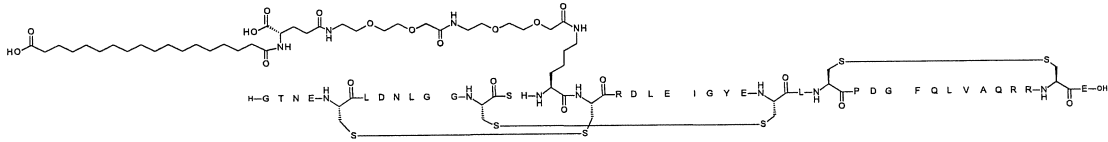
Peptit là SEQ ID NO: 45.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1714,9; Thực tế m/4 = 1286,2; Thực tế m/5 = 1029,2; Khối lượng tính toán = 5142,8

Ví dụ 45

N{Epsilon-307}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Lys307,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



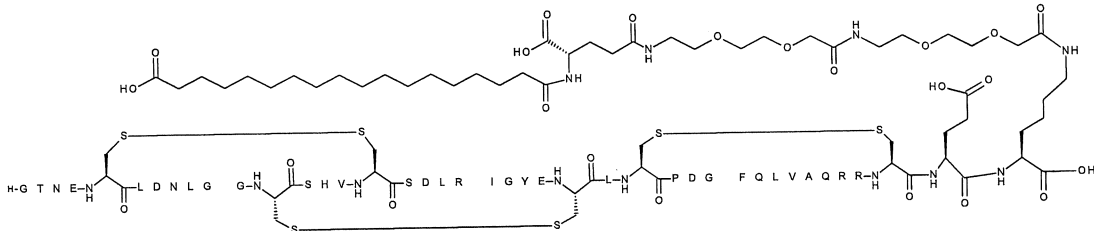
Peptit là SEQ ID NO: 46.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1919,8; Thực tế m/4 = 1290,1; Thực tế m/5 = 1032,3; Khối lượng tính toán = 5156,8

Ví dụ 46

N{Alpha}([Leu301,Ser309,Arg312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



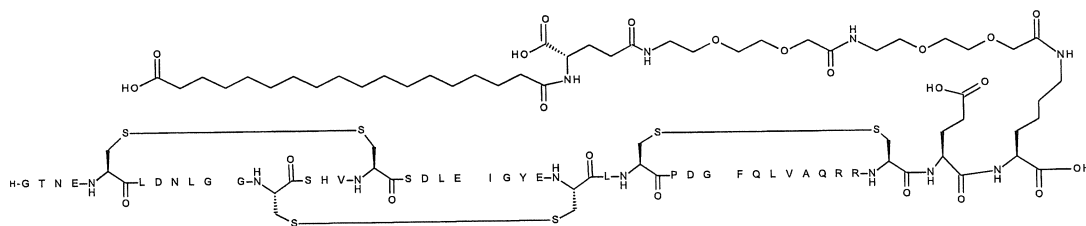
Peptit là SEQ ID NO: 47.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1738,8; Thực tế m/4 = 1304,1; Thực tế m/5 = 1043,5; Khối lượng thực tế = 5214,3

Ví dụ 47

N{Alpha}([Leu301,Ser309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



Peptit là SEQ ID NO: 48.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/1 = 5187,2; Thực tế m/3 = 1729,7; Thực tế m/4 = 1297,2; Thực tế m/5 = 1038,4; tính toán m/1 = 5186,8

Ví dụ 48

Ala299,Leu301,Ile307,Arg309,Lys310]-LDL-R-(293-332)-peptit



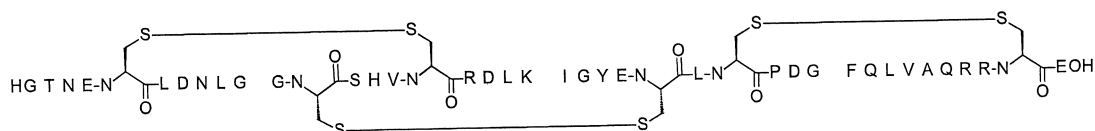
Peptit là SEQ ID NO: 2.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung A

LCMS01: Thực tế m/3 = 1465,3; Thực tế m/4 = 1099,3; Thực tế m/5 = 879,6; tính toán = 4391,0

Ví dụ 49

[Leu301,Arg309]-LDL-R-(293-332)-peptit



Peptit là SEQ ID NO: 3.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung A.

LCMS01: Thực tế m/3 = 1470,3; Thực tế m/4 = 1103,0; Thực tế m/5 = 882,6; tính toán = 4407,9

Ví dụ 50

[Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



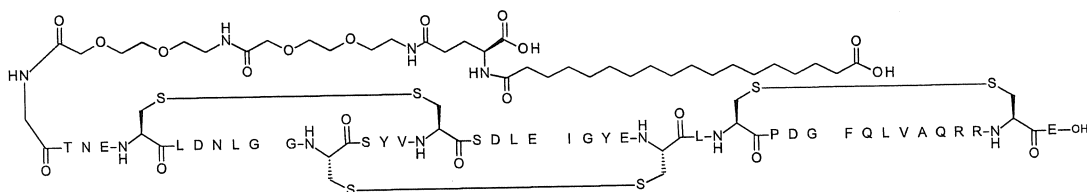
Peptit là SEQ ID NO: 6.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung A.

LCMS01: Thực tế m/3 = 1471,3; Thực tế m/4 = 1103,7; Thực tế m/5 = 883,2; tính toán = 4411,9

Ví dụ 51

N{293}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Tyr306,Ser309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



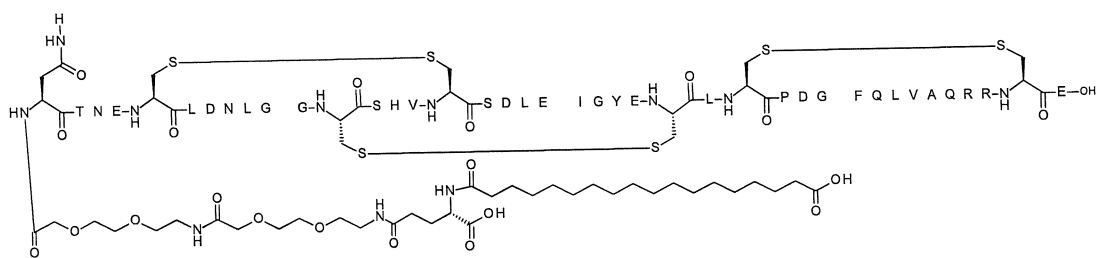
Peptit là SEQ ID NO: 49.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế m/3 = 1695,8; Khối lượng tính toán = 5085,1

Ví dụ 52

N{Alpha-293}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Asn293,Leu301,Ser309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



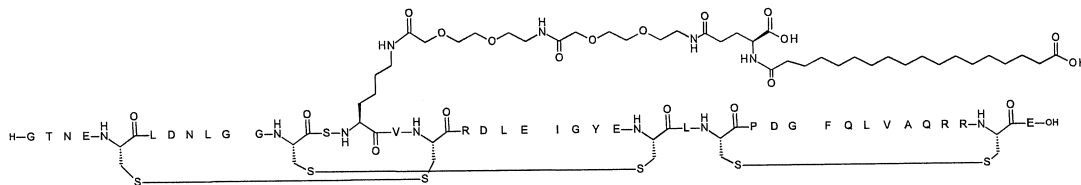
Peptit là SEQ ID NO: 50.

LCMS29: Thực tế m/3 = 1706,1, Khối lượng tính toán = 5115,7

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

Ví dụ 53

N{Epsilon-306}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Lys306,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



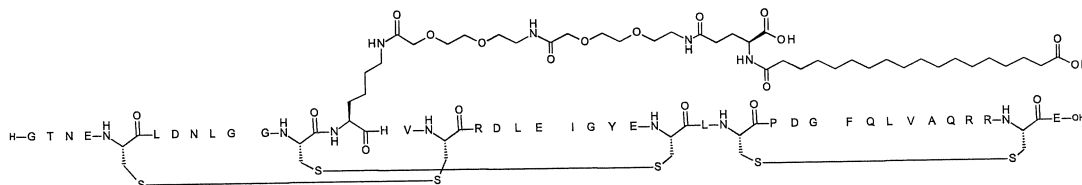
Peptit là SEQ ID NO: 51.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1707,0; Thực tế m/4 = 1280,3; Thực tế m/5 = 1024,4; Khối lượng tính toán = 5118,8

Ví dụ 54

N{Epsilon-305}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Lys305,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



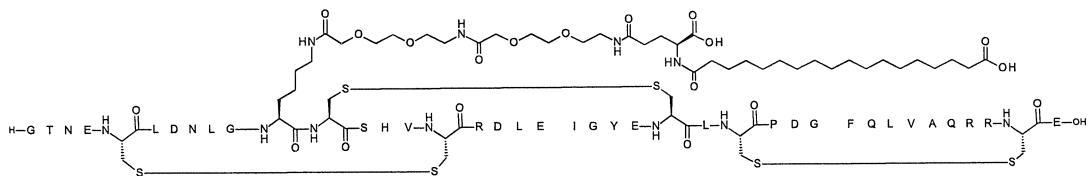
Peptit là SEQ ID NO: 52.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1723,8 ; Thực tế m/4 = 1292,8; Thực tế m/5 = 1034,4; Khối lượng tính toán = 5168,8

Ví dụ 55

N{Epsilon-303}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Lys303,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



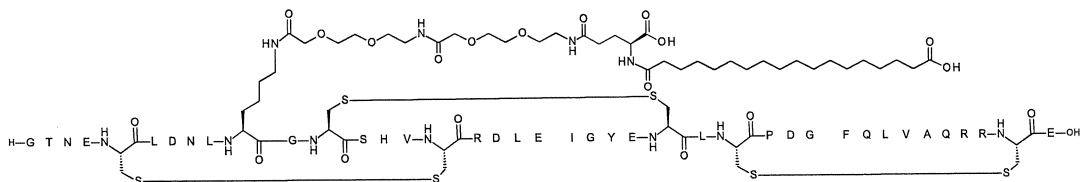
Peptit là SEQ ID NO: 53.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1733,7; Thực tế m/4 = 1300,3; Thực tế m/5 = 1040,5; Khối lượng tính toán = 5198,9

Ví dụ 56

N{Epsilon-302}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Lys302,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



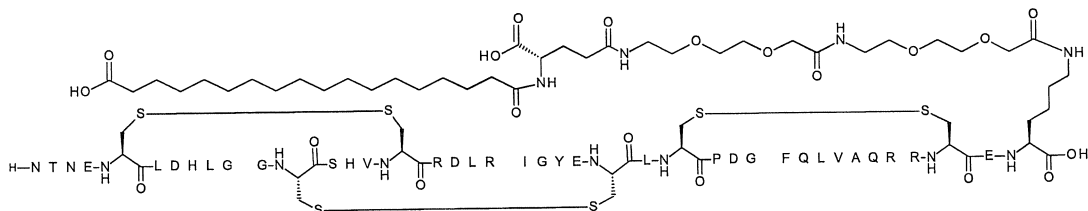
Peptit là SEQ ID NO: 54.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1733,7; Thực tế m/4 = 1300,3; Thực tế m/5 = 1040,5; Khối lượng tính toán = 5198,9

Ví dụ 57

N{Alpha}([Asn293,His300,Leu301,Arg309,Arg312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys;



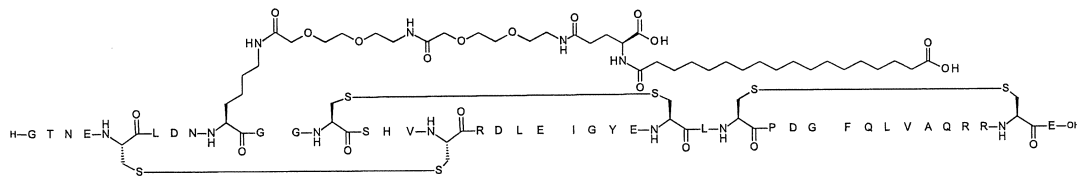
Peptit là SEQ ID NO: 55.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1341,5; Thực tế m/5 = 1073,3; Khối lượng tính toán = 5363

Ví dụ 58

N{Epsilon-301}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



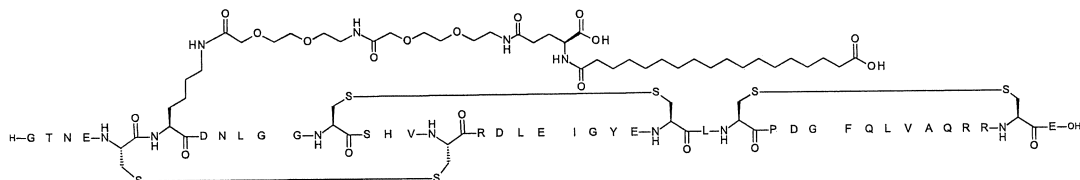
Peptit là SEQ ID NO: 56.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1715,2; Thực tế m/4 = 1286,6; Thực tế m/5 = 1029,5; Khối lượng tính toán = 5142,8

Ví dụ 59

N{Epsilon-298}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys298,Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



Peptit là SEQ ID NO: 57.

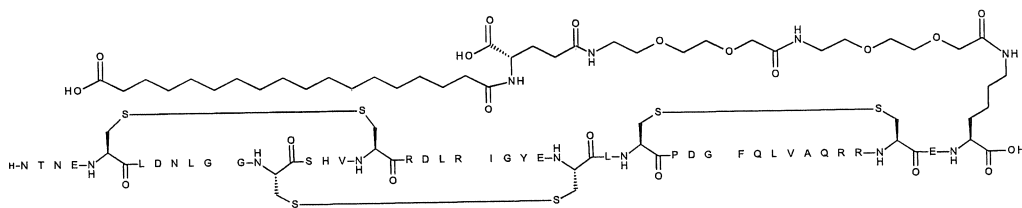
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1715,1; Thực tế m/4 = 1286,3; Thực tế m/5 = 1029,3; tính toán m/z = 5142,8

Ví dụ 60

N{Alpha}([Asn293,Leu301,Arg309,Arg312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-

N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



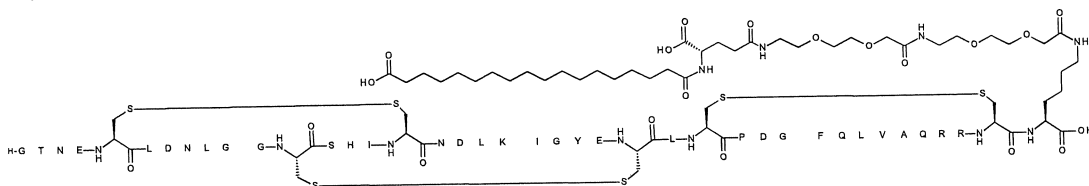
Peptit là SEQ ID NO: 58.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1780,7; Thực tế m/4 = 1335,5; Thực tế m/5 = 1068,4; Khối lượng tính toán = 5340,1

Ví dụ 61

N{Epsilon-332}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Ile307,Lys332]-LDL-R-(293-332)-peptit



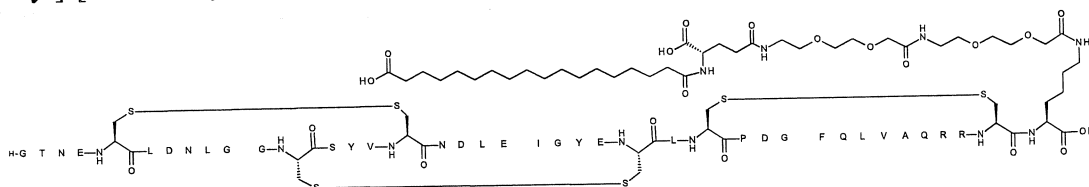
Peptit là SEQ ID NO: 59.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1700,0; Thực tế m/4 = 1275,1; Thực tế m/5 = 1020,3; Khối lượng tính toán = 5097,8

Ví dụ 62

N{Epsilon-332}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Tyr306,Glu312,Lys332]-LDL-R-(293-332)-peptit;



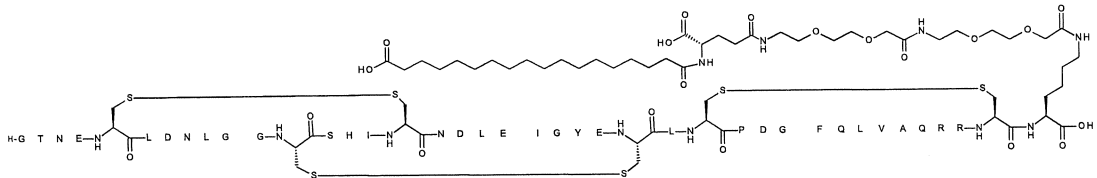
Peptit là SEQ ID NO: 60.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1704,3; Thực tế m/4 = 1278,5; Thực tế m/5 = 1030,4; tính toán m/z = 5110,8

Ví dụ 63

N{Epsilon-332}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Ile307,Glu312,Lys332]-LDL-R-(293-332)-peptit



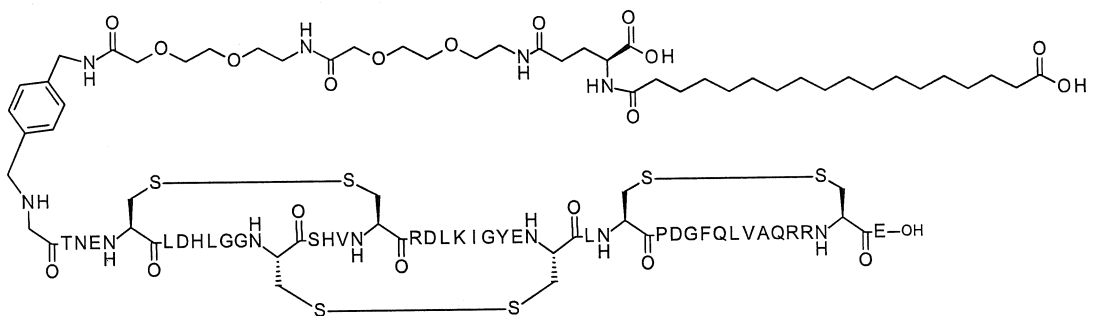
Peptit là SEQ ID NO: 61.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1700,3; Thực tế m/4 = 1275,2; Thực tế m/5 = Khối lượng
tính toán = 5098,8

Ví dụ 64

N{293}-[4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]metyl]phenyl]metyl-[His300,Leu301,Arg309]-LDL-R-(293-332)-peptit



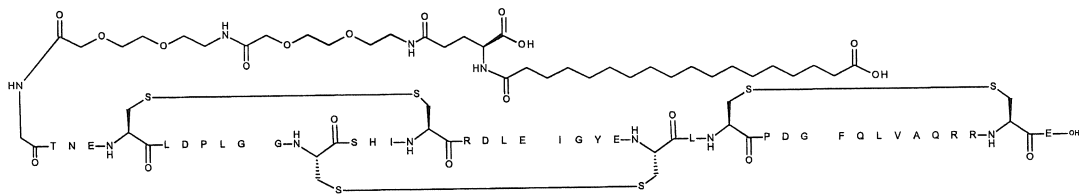
Peptit là SEQ ID NO: 62.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung A + C

LCMS01: Thực tế m/3 = 1757,1; Thực tế m/4 = 1318,1; Thực tế m/5 = 1054,2; Khối lượng tính toán = 5269,0

Ví dụ 65

N{293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Pro300,Leu301,Ile307,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



Peptit là SEQ ID NO: 5.

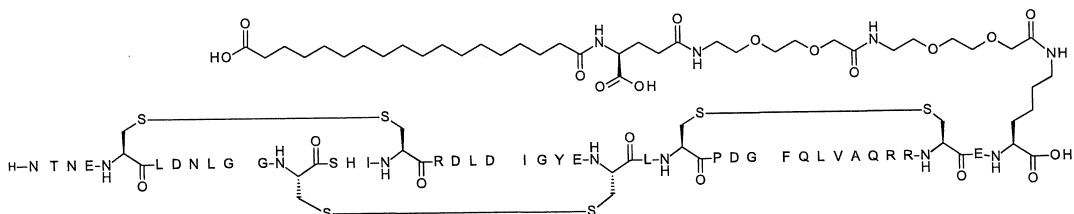
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế m/3 = 1709,1; Khối lượng tính toán = 5124,8

Ví dụ 66

N{Alpha}([Asn293,Leu301,Ile307,Arg309,Asp312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-

N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



Peptit là SEQ ID NO: 9.

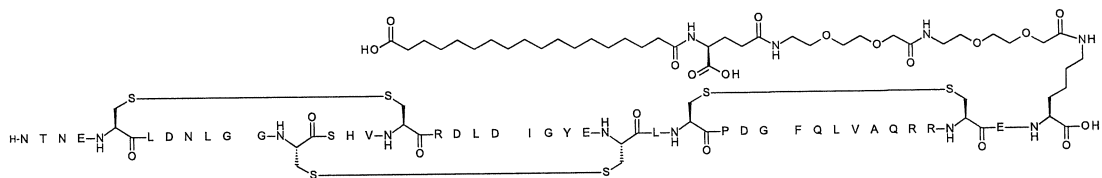
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế m/4 = 1329,1; Khối lượng tính toán = 5313,0

Ví dụ 67

N{Alpha}([Asn293,Leu301,Arg309,Asp312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-

N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



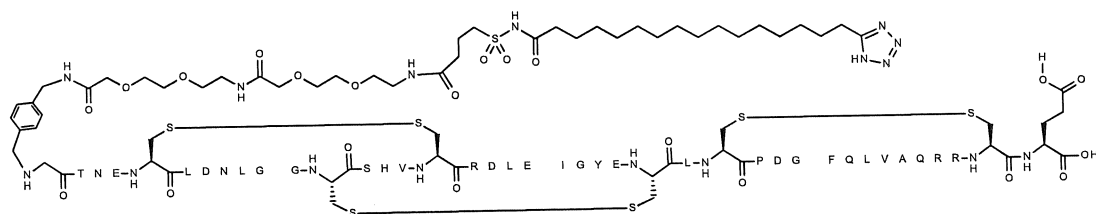
Peptit là SEQ ID NO: 10.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế $m/4 = 1325,6$; Khối lượng tính toán = 5299,0

Ví dụ 68

N{293}-[4-[[[2-2-[2-[[2-2-[2-4-[16-(1H-tetrazol-5-yl)hexadecanoylsulfamoyl]butanoylamino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]methyl]phenyl]methyl-[Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



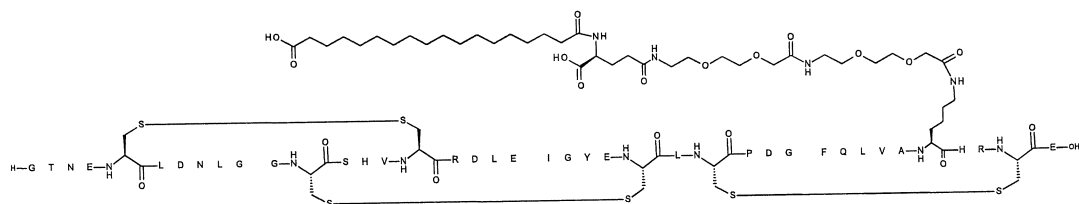
Peptit là SEQ ID NO: 6.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung C

LCMS029: Thực tế $m/4 = 1320,1$; Khối lượng tính toán = 5276,98

Ví dụ 69

N{Epsilon-328}-[2-2-[2-[[2-2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys328,His329]-LDL-R-(293-332)-peptit



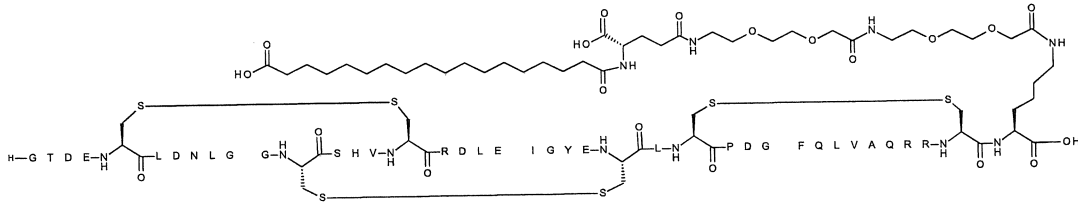
Peptit là SEQ ID NO: 6.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế $m/4 = 1278,09$; Khối lượng tính toán = 5108,8 Da

Ví dụ 70

N{Epsilon-332}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Asp295,Leu301,Arg309,Glu312,Lys332]-LDL-R-(293-332)-peptit



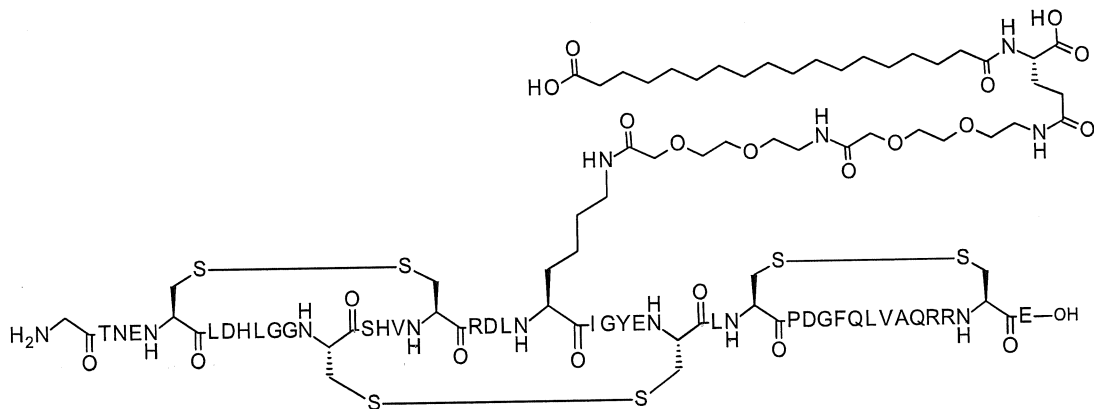
Peptit là SEQ ID NO: 20.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế m/4 = 1282,84; Khối lượng tính toán = 5127,8 Da

Ví dụ 71

N{Epsilon-312}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[His300,Leu301,Arg309]-LDL-R-(293-332)-peptit



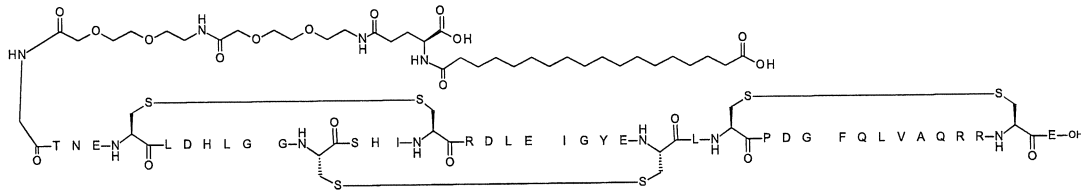
Peptit là SEQ ID NO: 62.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1717,5 Thực tế m/4 = 1288,2 Thực tế m/5 = 1030,4 - Khối lượng tính toán = 5149,9 -

Ví dụ 72

N{293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[His300,Leu301,Ile307,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



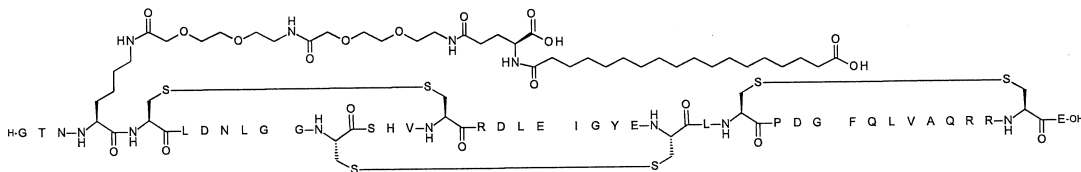
Peptit là SEQ ID NO: 26.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế m/4 = 1292,1; Khối lượng tính toán = 5164,8 Da

Ví dụ 73

N{Epsilon-296}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys296,Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



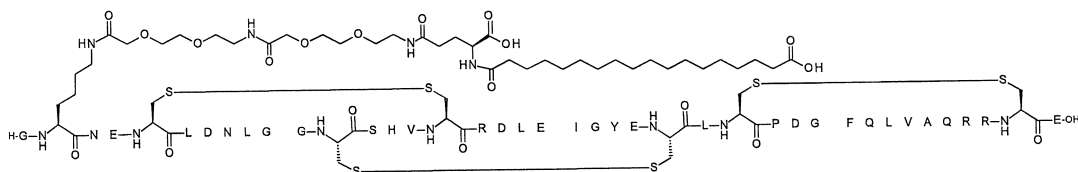
Peptit là SEQ ID NO: 63.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1709,9; Thực tế m/4 = 1282,6; Khối lượng tính toán 5126,8

Ví dụ 74

N{Epsilon-294}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Lys294,Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



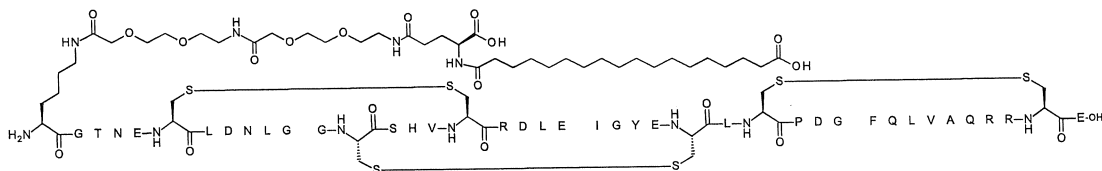
Peptit là SEQ ID NO: 64.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1289,7; Thực tế m/5 = 1031.7; Khối lượng tính toán = 5154,8

Ví dụ 75

N{Epsilon}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys[Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



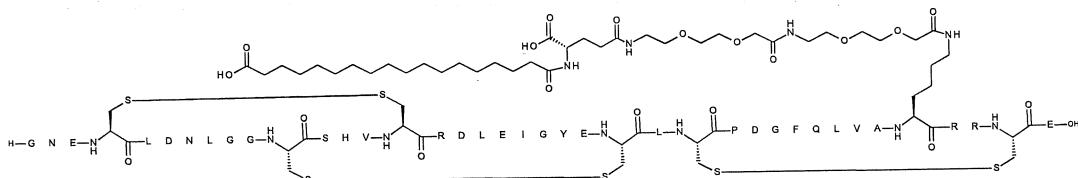
Peptit là SEQ ID NO: 65.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1752,9; Thực tế m/4 = 1315.0; Khối lượng tính toán = 5255,9

Ví dụ 76

N{Epsilon-328}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Gly294,Leu301,Arg309,Glu312,Lys328],des-Gly293-LDL-R-(294-332)-peptit



Peptit là SEQ ID NO: 66.

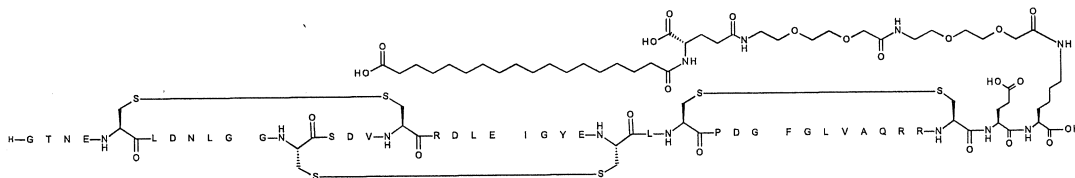
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1676,6 Thực tế m/4 = 1257,7 Thực tế m/5 = 1006)

-Khối lượng tính toán = 5026,7

Ví dụ 77

N{Alpha}([Leu301,Asp306,Arg309,Glu312,Gly324]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



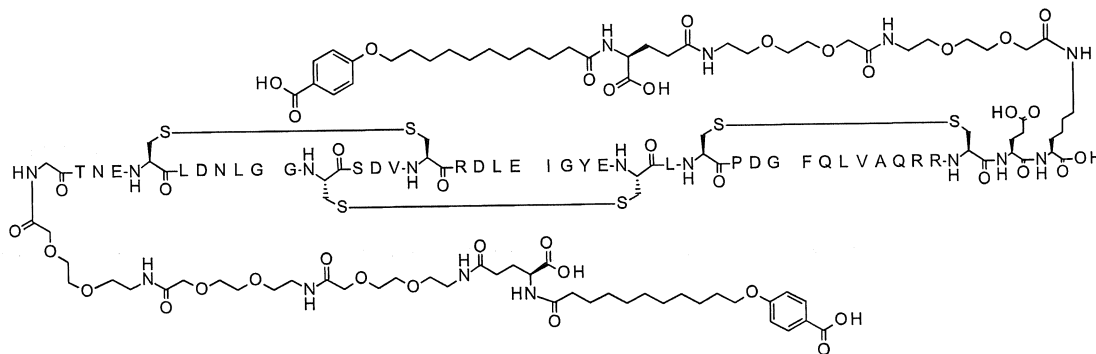
Peptit là SEQ ID NO: 67.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế $m/3 = 1721,8$; Khối lượng tính toán = 5162,8 Da

Ví dụ 78

N{Alpha}(N{293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Asp306,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



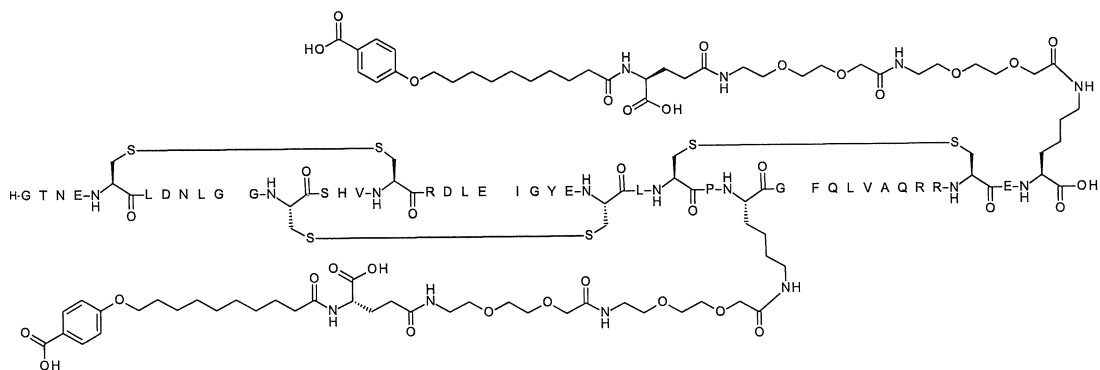
Peptit là SEQ ID NO: 68.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS029: Thực tế $m/3 = 1528,7$; Khối lượng tính toán = 6110,8 Da

Ví dụ 79

N{Alpha}(N{Epsilon-321}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[10-(4-carboxyphenoxy)decanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[10-(4-carboxyphenoxy)decanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



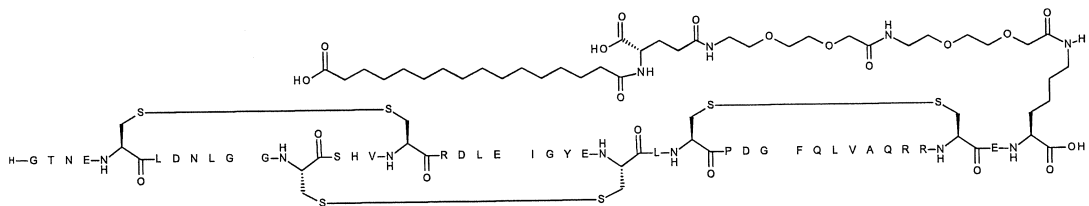
Peptit là SEQ ID NO: 17.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1493,9; Thực tế m/5 = 1195.5; Khối lượng tính toán = 5972,7

Ví dụ 80

N{Alpha}([Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-
[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(15-
carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]a
xetyl]Lys



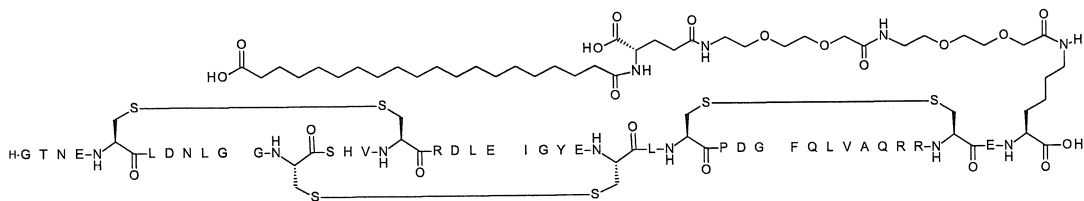
Peptit là SEQ ID NO: 4.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1743,6; Thực tế m/4 = 1307,9; Thực tế m/5 = 1046,4 Khối
lượng tính toán = 5227,9

Ví dụ 81

N{Alpha}([Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-
[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(19-
carboxynonadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]a
xetyl]Lys



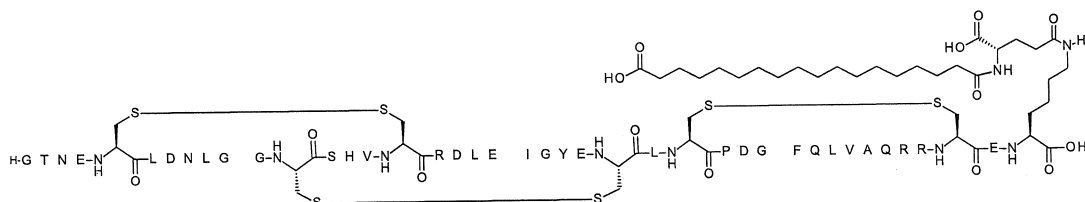
Peptit là SEQ ID NO: 4.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1762,3; Thực tế m/4 = 1321,7; Thực tế m/5 = 1057,8; Khối lượng tính toán = 5284,0

Ví dụ 82

N{Alpha}([Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]Lys



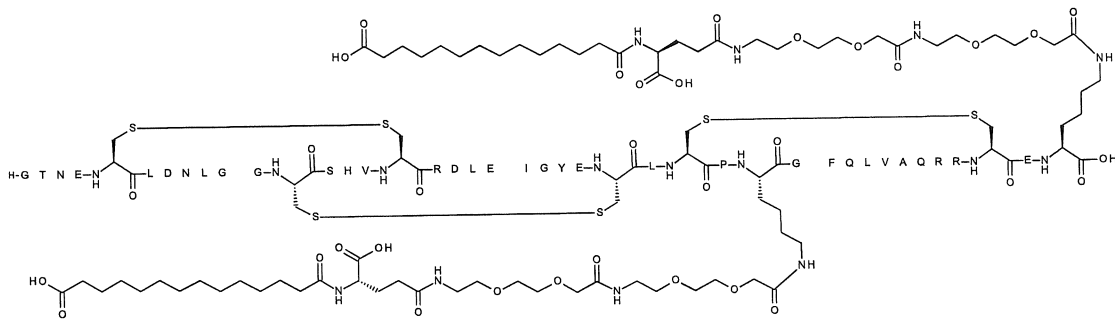
Peptit là SEQ ID NO: 4.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1656,2; Thực tế m/4 = 1242,4; Thực tế m/5 = 994,0; Khối lượng tính toán = 4965,6

Ví dụ 83

N{Alpha}(N{Epsilon}-321)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(13-carboxytridecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(13-carboxytridecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



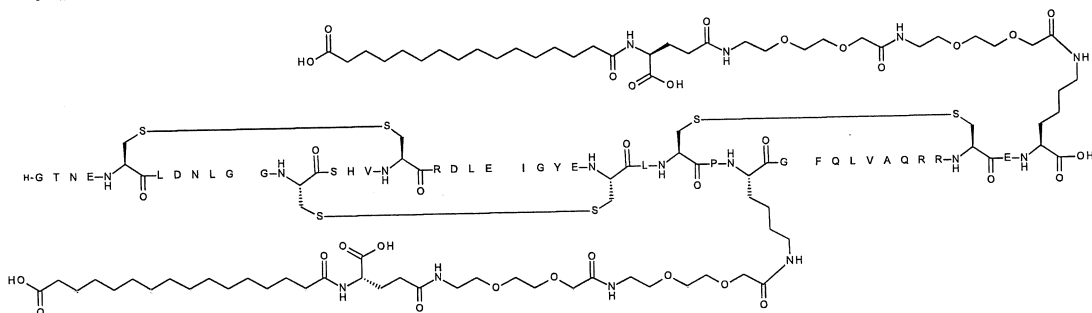
Peptit là SEQ ID NO: 17.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1958,5; Thực tế m/4 = 1468,9; Thực tế m/5 = 1175,3; Khối lượng tính toán = 5872,7

Ví dụ 84

N{Alpha}(N{Epsilon-321})-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl)-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



Peptit là SEQ ID NO: 17

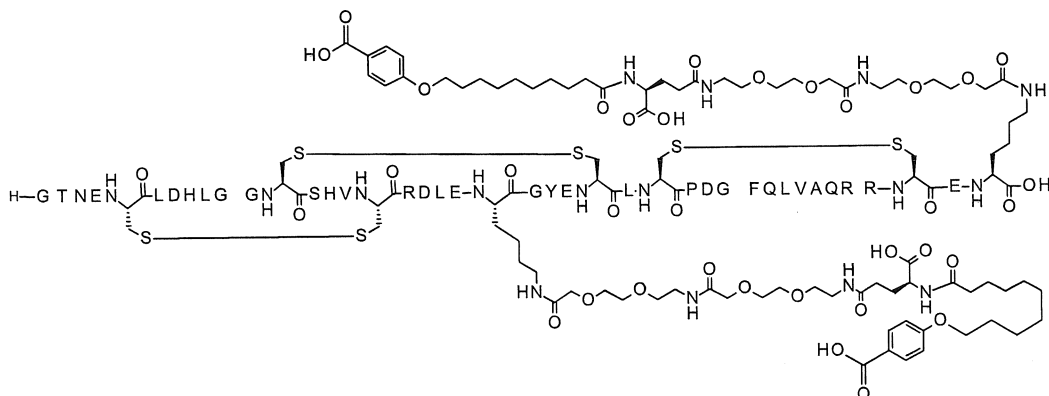
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1483,1; Thực tế m/5 = 1186,6; Khối lượng tính toán = 5928,8

Ví dụ 85

N{Alpha}(N{Epsilon-313})-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[10-(4-carboxyphenoxy)decanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl)-[His300,Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-

N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[10-(4-carboxyphenoxy)decanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



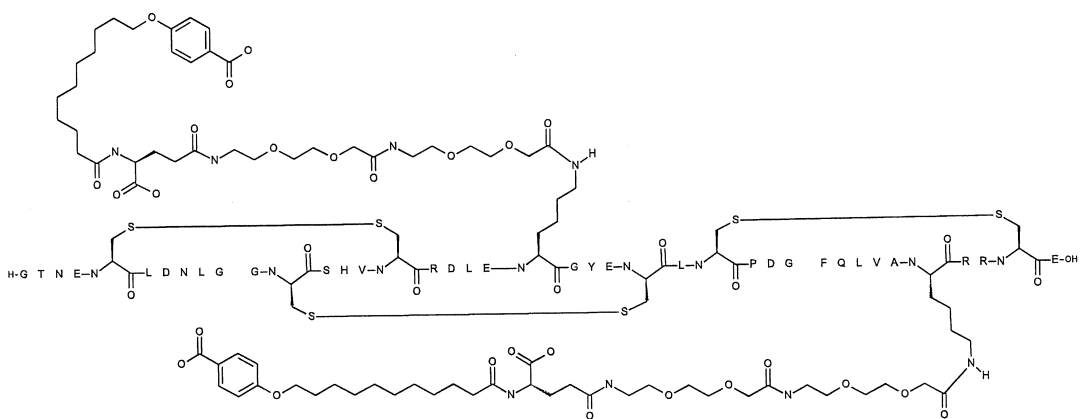
Peptit là SEQ ID NO: 69.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1500,1 Thực tế m/5 = 1200,3 Thực tế m/z = 1000. Khối lượng tính toán = 5997,7

Ví dụ 86

N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-328}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Lys328]-LDL-R-(293-332)-peptit



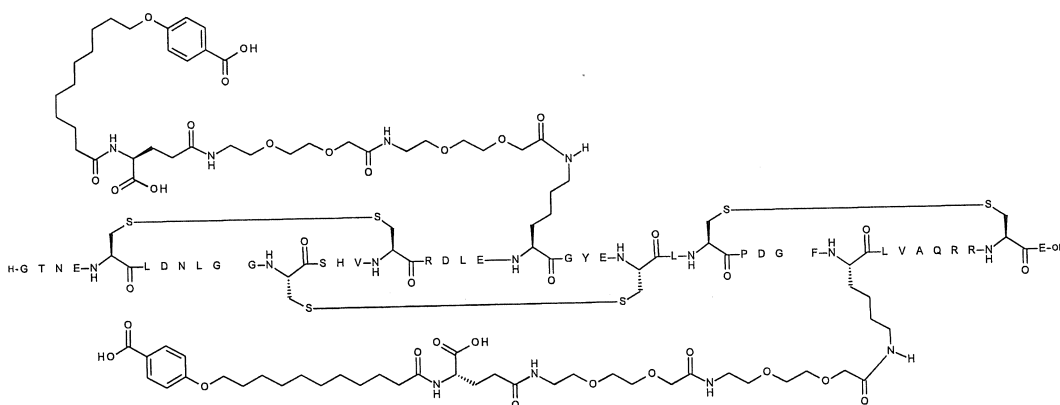
Peptit là SEQ ID NO: 70.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1469,3; Thực tế m/5 = 1175,8; Khối lượng tính toán = 5874,6

Ví dụ 87

N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-324}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Lys324]-LDL-R-(293-332)-peptit



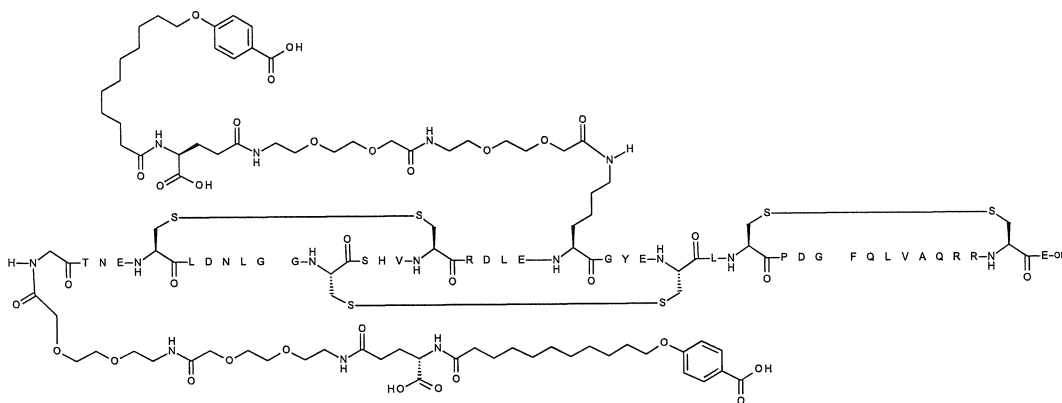
Peptit là SEQ ID NO:71.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1469,1; Thực tế m/5 = 1175,5; Khối lượng tính toán = 5874,6

Ví dụ 88

N{293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptit



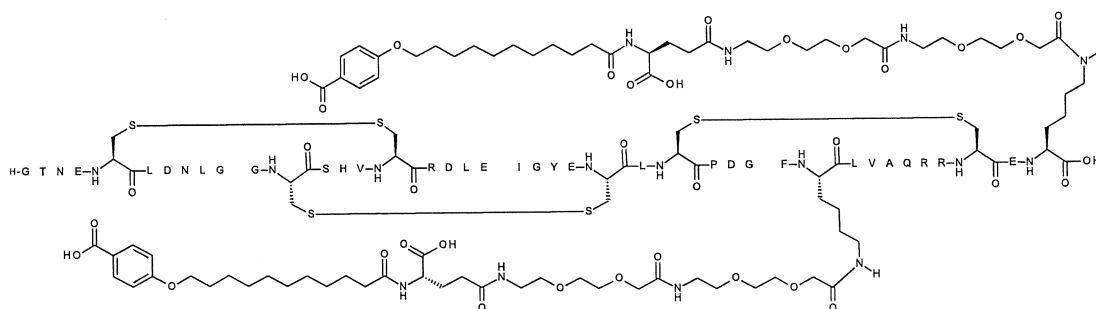
Peptit là SEQ ID NO: 39.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1469,3; Thực tế m/5 = 1175,7; Khối lượng tính toán = 5874,5

Ví dụ 89

N{Alpha}(N{Epsilon-324}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl)-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys324]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



Peptit là SEQ ID NO:72.

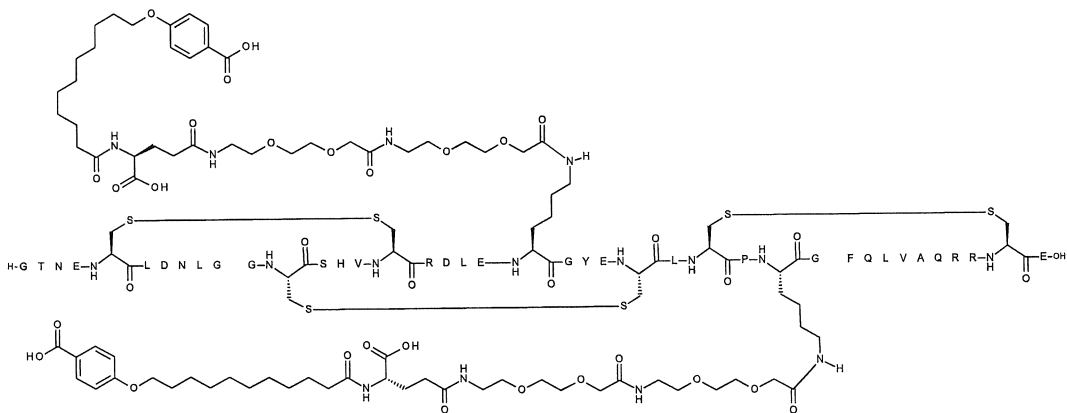
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1497,6; Thực tế m/5 = 1198,3; Khối lượng tính toán = 5987,7

Ví dụ 90

N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys

toxy]axetyl],N{Epsilon-321}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Lys321]-LDL-R-(293-332)-peptit



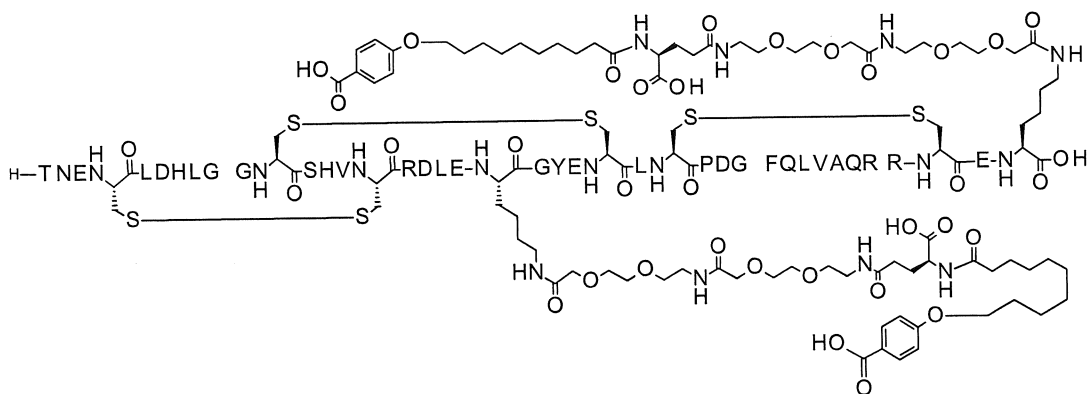
Peptit là SEQ ID NO: 73.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1472,6; Thực tế m/5 = 1178,3; Khối lượng tính toán = 5887,6

Ví dụ 91

N{Alpha}(N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[10-(4-carboxyphenoxy)decanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[His300,Leu301,Arg309,Glu312,Lys313],des-Gly293-LDL-R-(294-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[10-(4-carboxyphenoxy)decanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



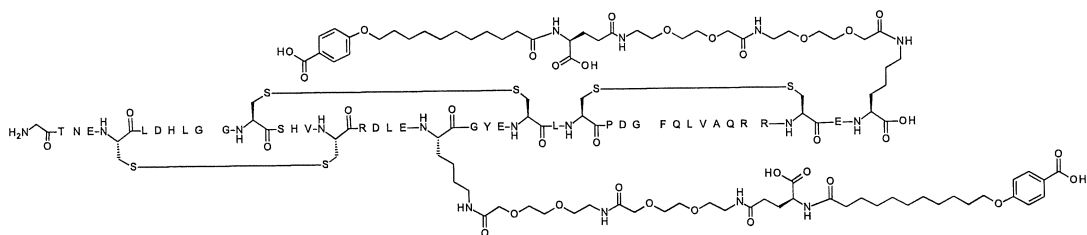
Peptit là SEQ ID NO: 74.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LC-MS: Thực tế $m/3 = 1981$, $m/4 = 1486$: Khối lượng tính toán = 5940,6

Ví dụ 92

N{Alpha}(N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl)-[His300,Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



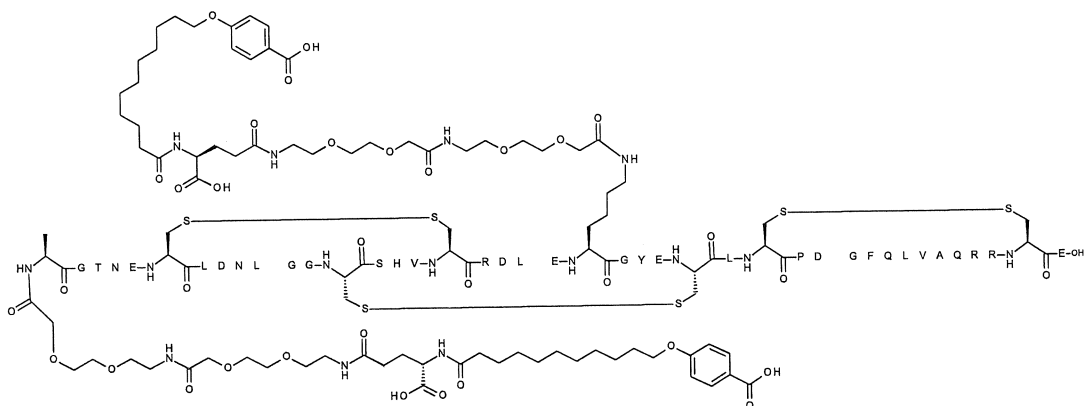
Peptit là SEQ ID NO: 39.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế $m/4 = 1507,3$ Thực tế $m/5 = 1205,9$ Khối lượng tính toán = 6025,7

Ví dụ 93

N{292}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-Ala[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptit



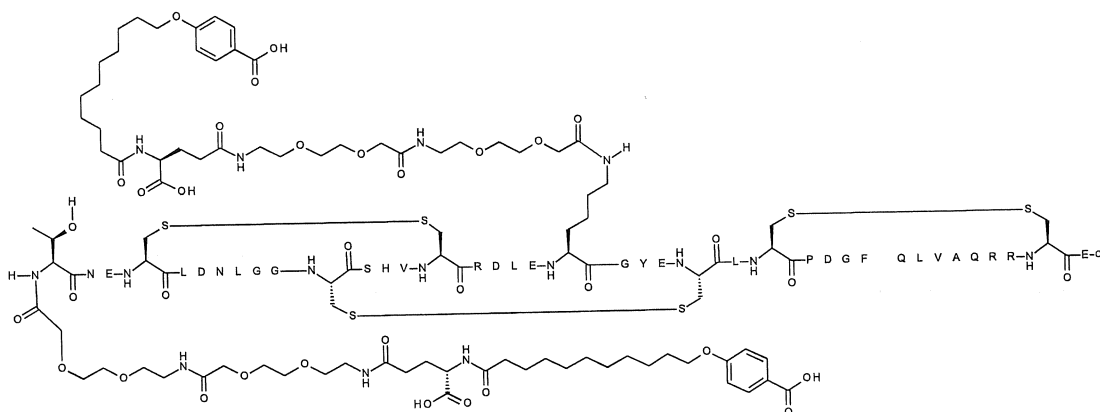
Peptit là SEQ ID NO: 75.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1487,1; Thực tế m/5 = 1190.0; Khối lượng tính toán = 5945,6

Ví dụ 94

N{294}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313],des-Gly293-LDL-R-(294-332)-peptit



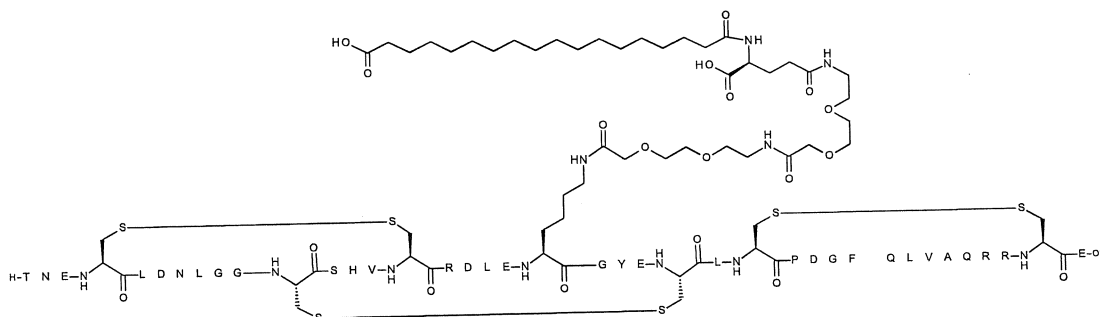
Peptit là SEQ ID NO: 76.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1455,1; Khối lượng tính toán = 5817,5

Ví dụ 95

N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313],des-Gly293-LDL-R-(294-332)-peptit



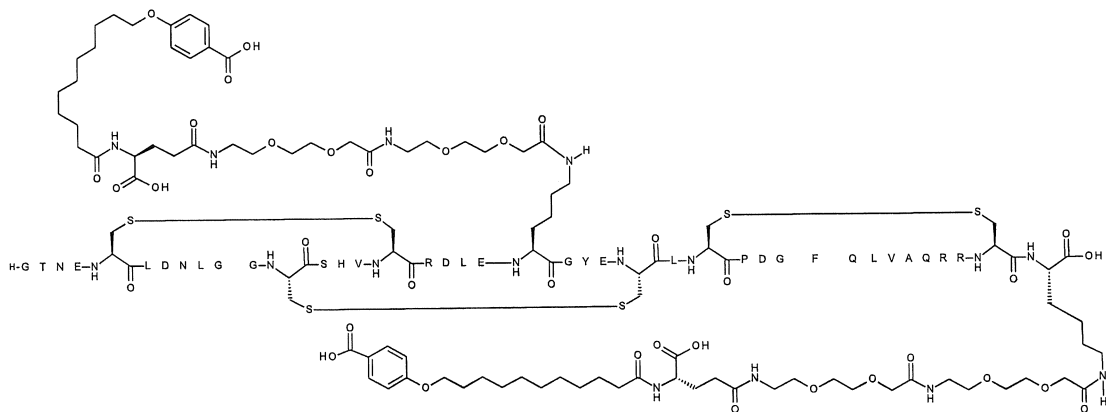
Peptit là SEQ ID NO: 76.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1272,4 ; Thực tế m/5 = 1017,9; Khối lượng tính toán = 5085,7

Ví dụ 96

N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-332}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Lys332]-LDL-R-(293-332)-peptit



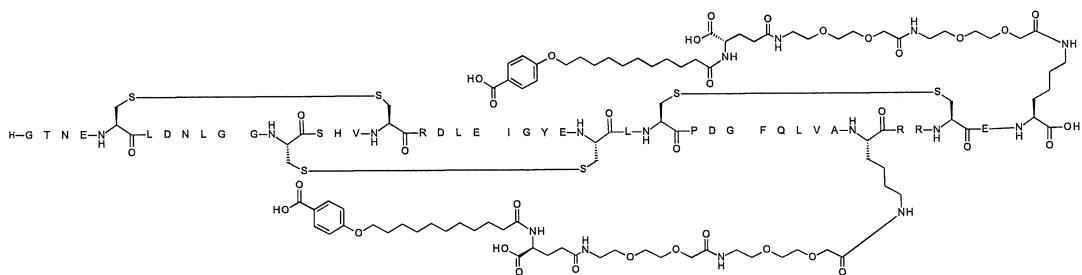
Peptit là SEQ ID NO: 77.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1469,1; Thực tế m/5 = 1175.5; Khối lượng tính toán = 5873,6

Ví dụ 97

N{Alpha}(N{Epsilon-328}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys328]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



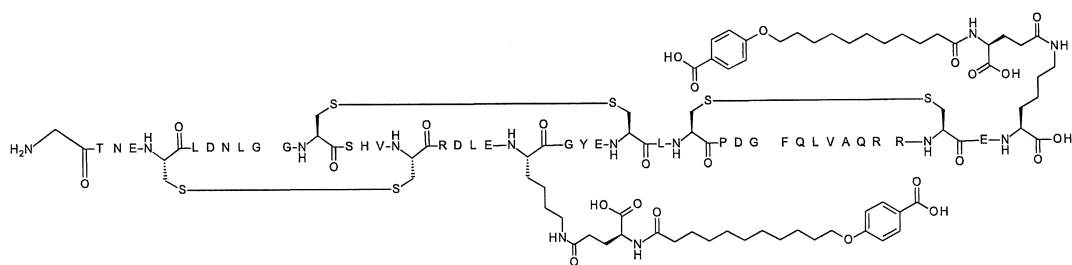
Peptit là SEQ ID NO: 78.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS28: Thực tế m/3 = 1996,9; Thực tế m/4 = 1497,9; Khối lượng tính toán = 5987,7

Ví dụ 98

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]Lys



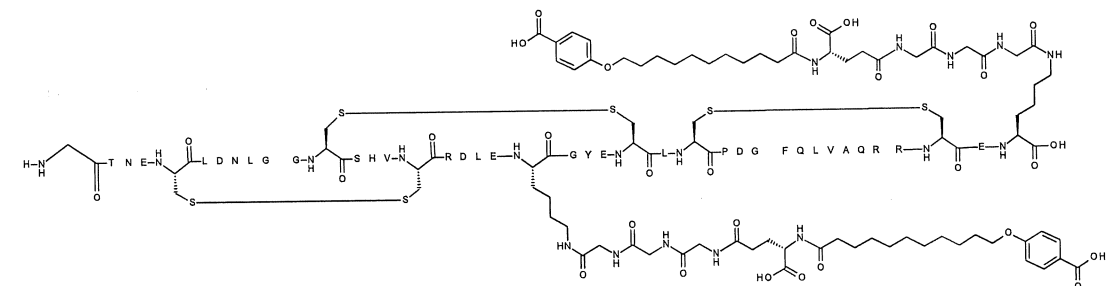
Peptit là SEQ ID NO:32.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1808,1; Thực tế m/4 = 1356,4; Thực tế m/5 = 1085,3; Khối lượng tính toán = 5422,1

Ví dụ 99

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[(4S)-4-carboxy-4-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]butanoyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[(4S)-4-carboxy-4-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]butanoyl]Lys



Peptit là SEQ ID NO: 32.

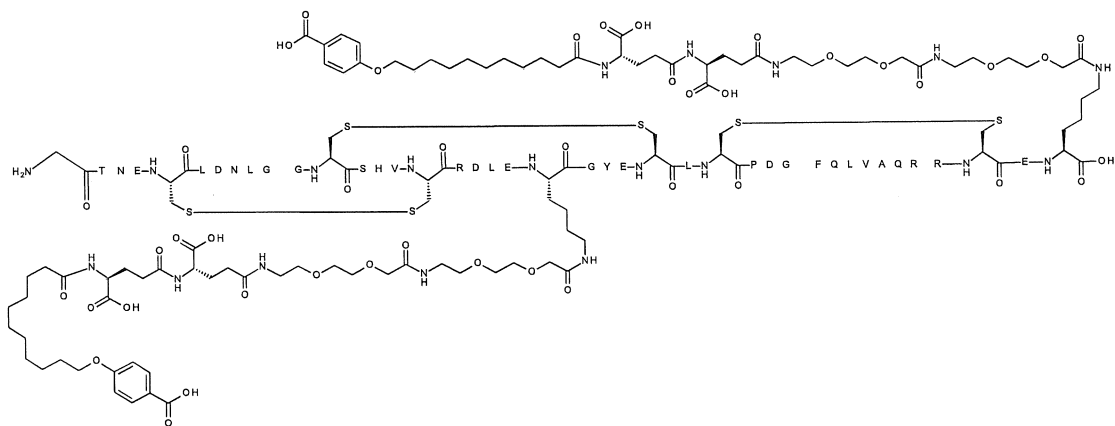
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/3 = 1922,2; Thực tế m/4 = 1441,9; Thực tế m/5 = 1153,7; Khối lượng tính toán = 5764,4

Ví dụ 101

N{Alpha}(N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[[[(4S)-4-carboxy-4-
[11-(4-

carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



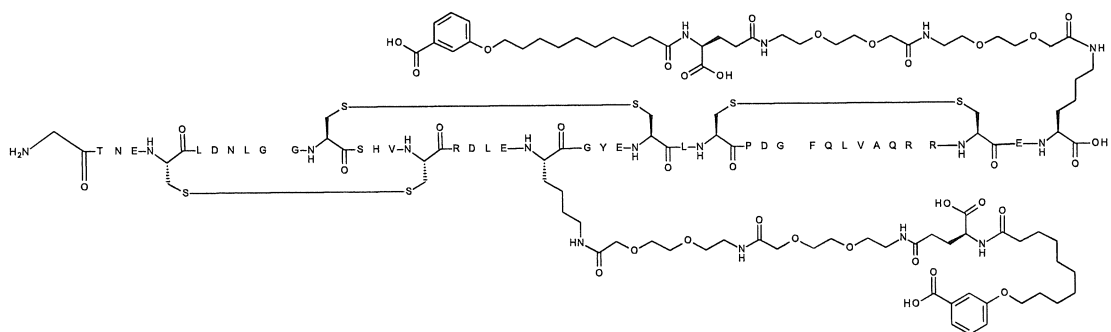
Peptit là SEQ ID NO: 32.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1566,2; Thực tế m/5 = 1252.9; Khối lượng tính toán = 6260,9

Ví dụ 102

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[10-(3-carboxyphenoxy)decanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[10-(3-carboxyphenoxy)decanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



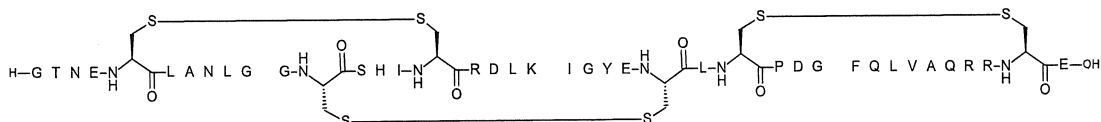
Peptit là SEQ ID NO: 32.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế $m/4=1494,6$; $m/5=1195,9$ Khối lượng tính toán = 5974,6

Ví dụ 103

Ala299,Leu301,Ile307,Arg309-LDL-R-(293-332)-peptit



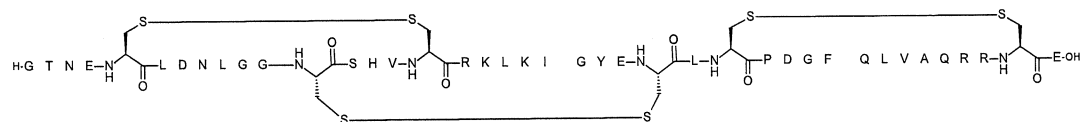
Peptit là SEQ ID NO: 79.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung A.

LCMS01: Thực tế m/2 = 2191,4; Thực tế m/3 = 1461,0; tính toán = 4381,0

Ví dụ 104

Leu301,Arg309,Lys310-LDL-R-(293-332)-peptit



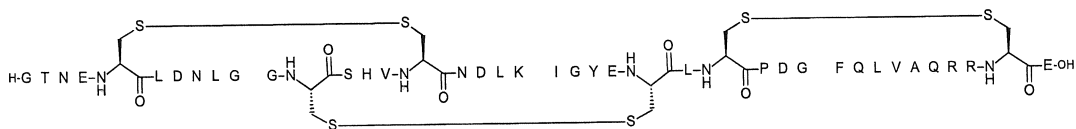
Peptit là SEQ ID NO: 80.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung A

LCMS01: Thực tế m/3 = 1475,3; Thực tế m/4 = 1107,0; tính toán = 4424,0

Ví dụ 105

Leu301-LDL-R-(293-332)-peptit



Peptit là SEQ ID NO: 81.

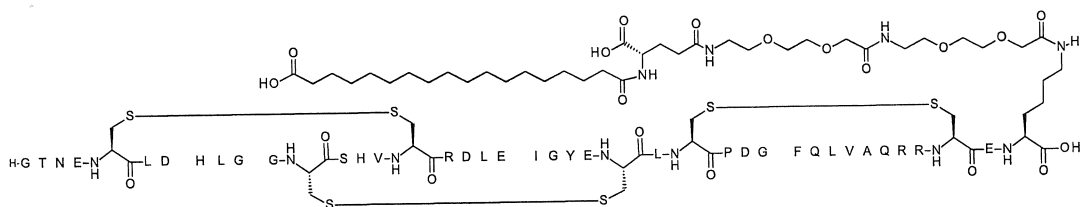
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung A

LCMS01: Thực tế $m/3 = 1456,3$; Thực tế $m/4 = 1217,0$; tính toán = 4368,9

Ví dụ 106

N{Alpha}([His300,Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-

N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



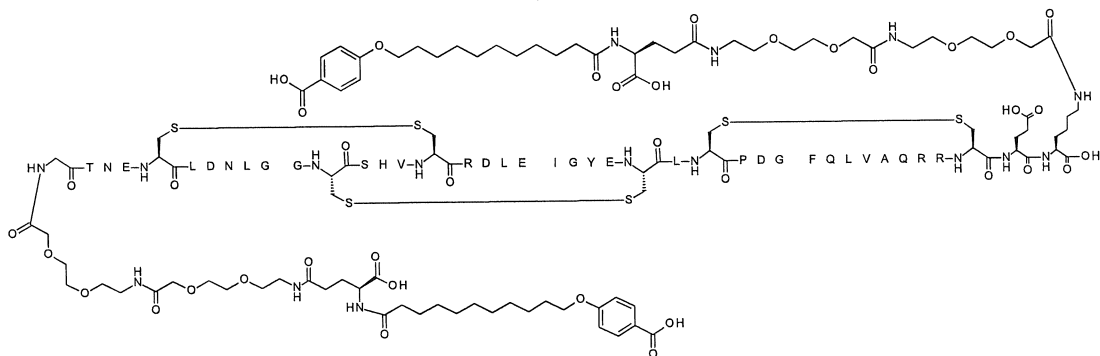
Khung xương peptit là SEQ ID NO:82.

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS027: Thực tế $m/3 = 1760,5$; Thực tế $m/4 = 1320,6$; Thực tế $m/5 = 1056,7$; Khối lượng tính toán = 5279,0

Ví dụ 107

N{Alpha}(N{293}-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



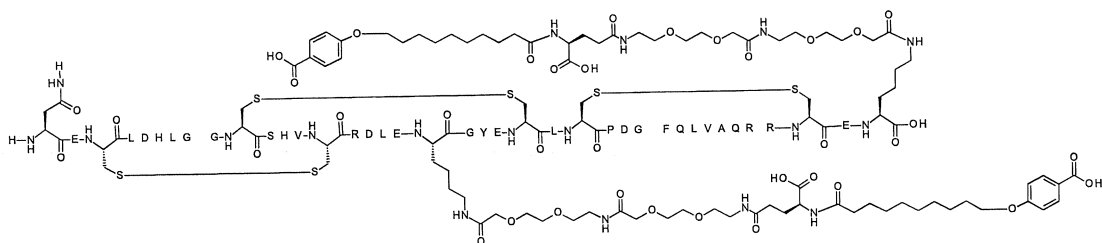
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 4

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/3 = 1996,9; Thực tế m/4 = 1497,9; Thực tế m/5 = 1198,6; Khối lượng tính toán = 5987,7

Ví dụ 108

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[10-(4-carboxyphenoxy)decanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[His300,Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(295-332)-peptidyl]-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[10-(4-carboxyphenoxy)decanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



Khung xương peptit là SEQ ID NO: 83

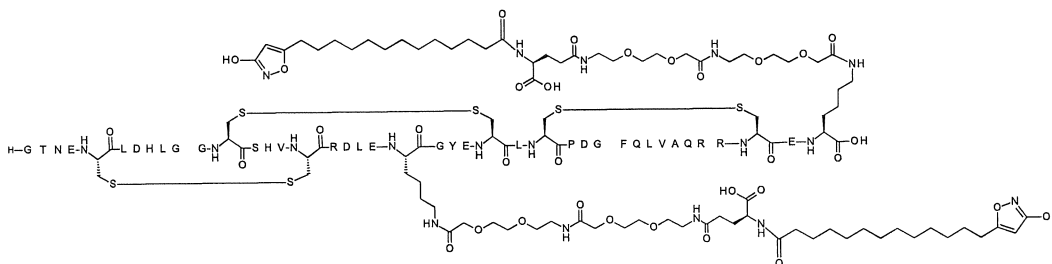
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1460,8; Thực tế m/5 = 1168,7; Khối lượng tính toán = 5839,5

Ví dụ 109

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[13-(3-hydroxy-1,2-oxazol-5-yl)tridecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[His300,Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl]-N{Epsilon}[2-

[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[13-(3-hydroxy-1,2-oxazol-5-yl)tridecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Ly
S



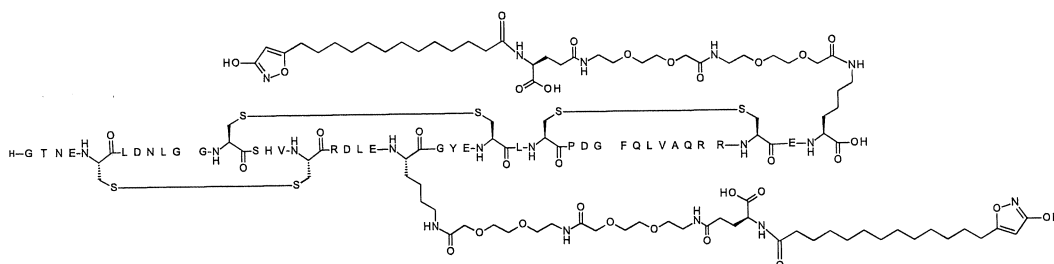
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 69

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1495,0; Thực tế m/5 = 1196,0; Khối lượng tính toán = 5975,7

Ví dụ 110

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[13-(3-hydroxy-1,2-oxazol-5-yl)tridecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[13-(3-hydroxy-1,2-oxazol-5-yl)tridecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Ly
S



Khung xương peptit là SEQ ID NO: 32

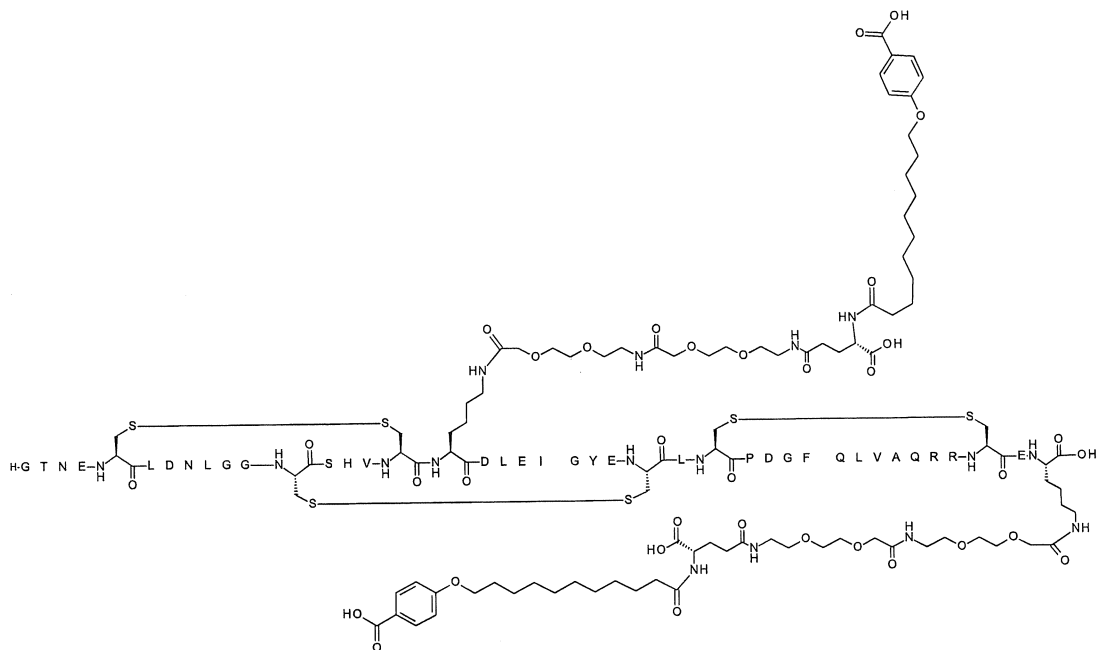
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1489,0; Thực tế m/5 = 1191,0; Khối lượng tính toán = 5952,7

Ví dụ 111

N{Alpha}(N{Epsilon}-309)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]e

toxy]axetyl]-[Leu301,Lys309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-
[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-
carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]e
toxy]axetyl]Lys



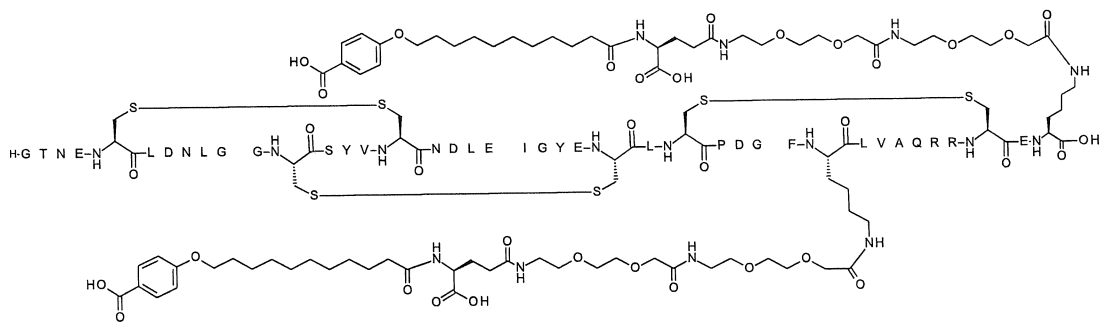
Khung xương peptit là SEQ ID NO:84

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/3 = 1987,6; Thực tế m/4 = 1490,9; Thực tế m/5 = 1193,0; Khối
lượng tính toán = 5959,7

Ví dụ 112

N{Alpha}(N{Epsilon}-324)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-
carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]e
toxy]axetyl]-[Leu301,Tyr306,Glu312,Lys324]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-
N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-
carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]e
toxy]axetyl]Lys



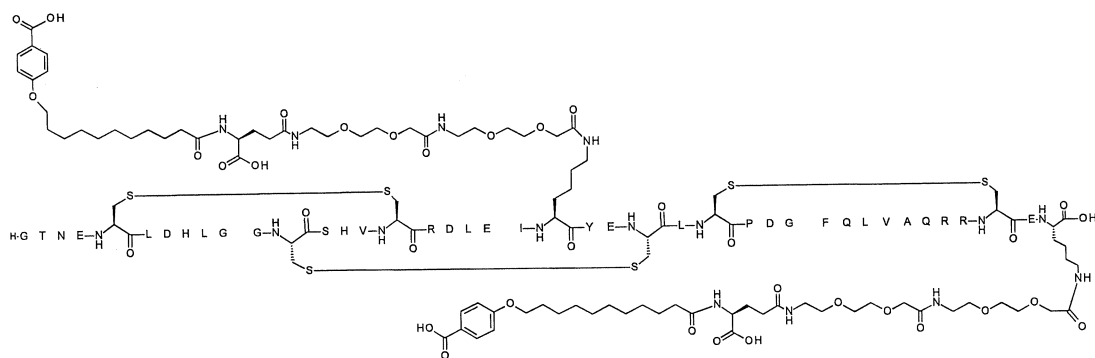
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 85

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/3 = 1991,6; Thực tế m/4 = 1493,9; Thực tế m/5 = 1195,1; Khối lượng tính toán = 5971,7

Ví dụ 113

N{Alpha}(N{Epsilon-314}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl)-[His300,Leu301,Arg309,Glu312,Lys314]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl)Lys



Khung xương peptit là SEQ ID NO: 86

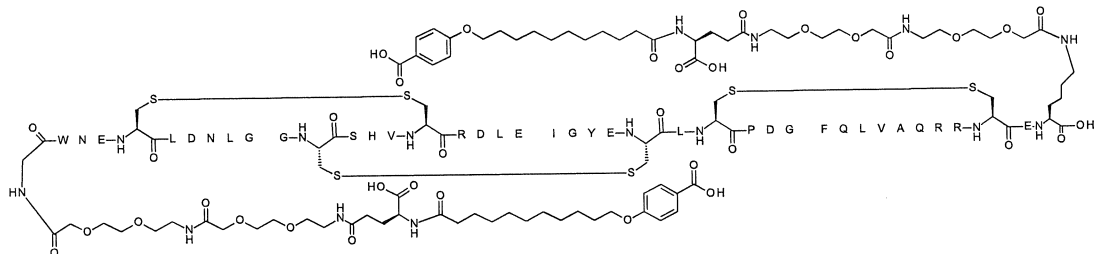
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/3 = 2028,3; Thực tế m/4 = 1521,5; Khối lượng tính toán = 6081,8

Ví dụ 114

N{Alpha}(N{293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl)Lys

toxy]axetyl]-[Trp294,Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-
N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-
carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]e
toxy]axetyl]Lys



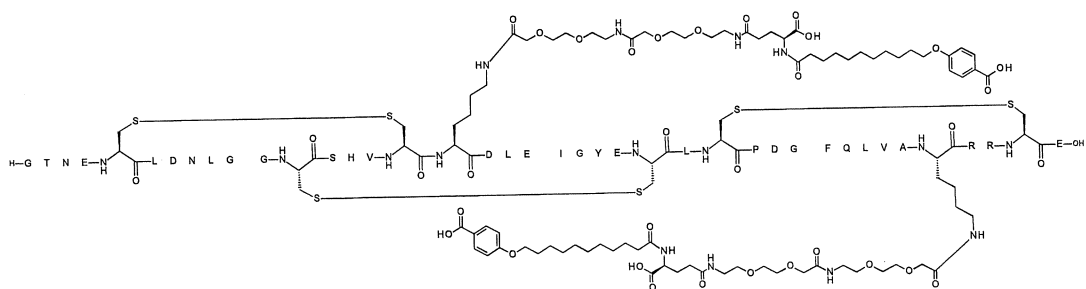
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 87

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/3 = 2025,3; Thực tế m/4 = 1519,2; Thực tế m/5 = 1215,6; Khối
lượng tính toán = 6072,8

Ví dụ 115

N{Epsilon-309}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-
carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]e
toxy]axetyl],N{Epsilon-328}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-
carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]e
toxy]axetyl]-[Leu301,Lys309,Glu312,Lys328]-LDL-R-(293-332)-peptit



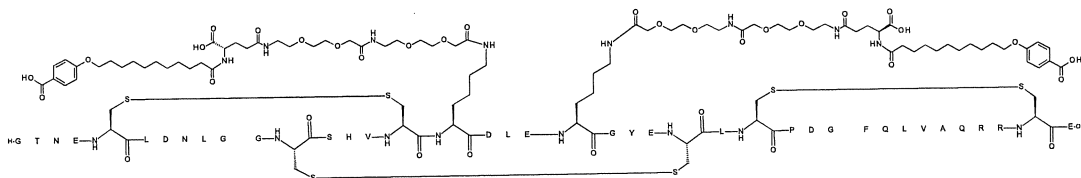
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 88

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS27: Thực tế m/2 = 2916,7; Thực tế m/3 = 1944,9; Thực tế m/4 = 1458,9; Khối
lượng tính toán = 5831,5

Ví dụ 116

N{Epsilon-309}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Lys309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptit



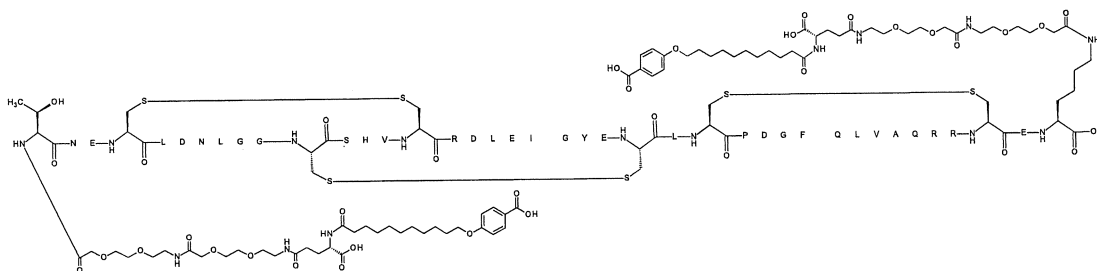
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 89

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/2 = 2924,1; Thực tế m/3 = 1949,6 Thực tế m/4 = 1462,4; Khối lượng tính toán = 5846,5

Ví dụ 117

N{Alpha}(N{294}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312],des-Gly293-LDL-R-(294-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



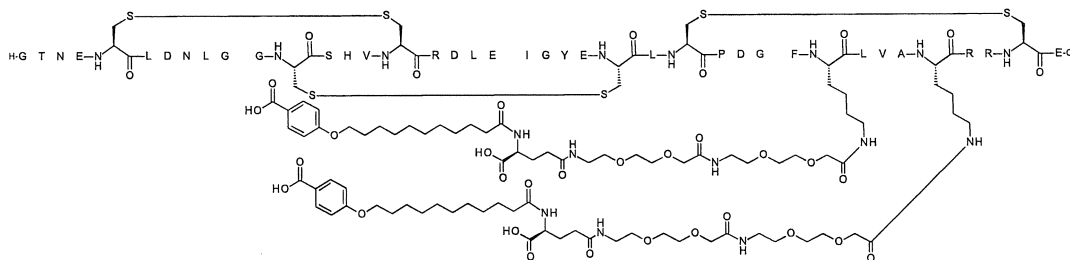
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 90

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/3 = 1977,6; Thực tế m/4 = 1483,5; Thực tế m/5 = 1187,2; Khối lượng tính toán = 5930,6

Ví dụ 118

N{Epsilon-324}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-328}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys324,Lys328]-LDL-R-(293-332)-peptit



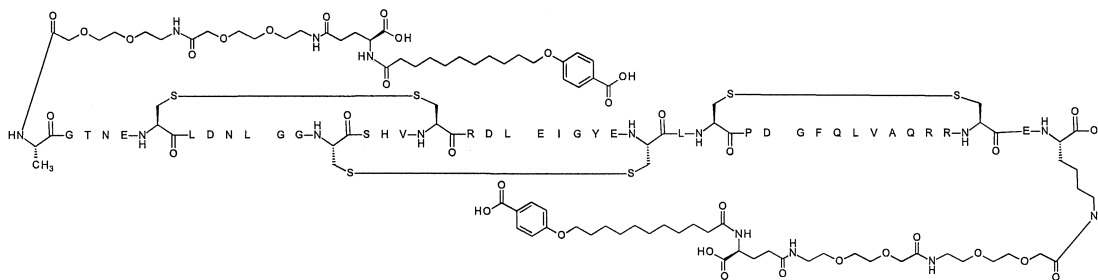
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 91

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS27: Thực tế m/2 = 2930,4; Thực tế m/3 = 1953,9; Thực tế m/4 = 1465,7; Khối lượng tính toán = 5859,6

Ví dụ 119

N{Alpha}(N{292}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-Ala[Leu301,Arg309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]]Lys



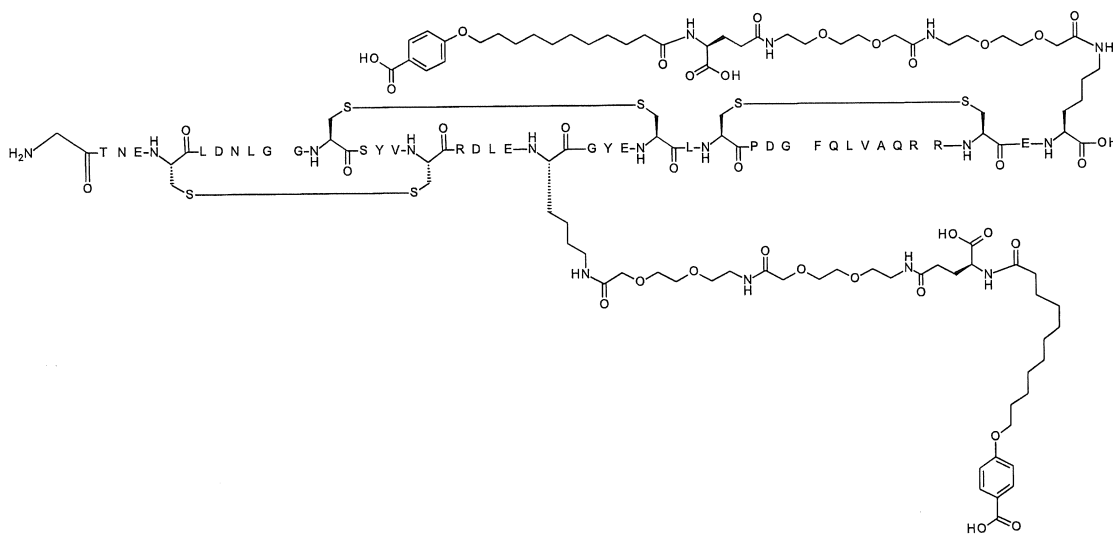
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 92

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/3 = 2020,6; Thực tế m/4 = 1515,7; Thực tế m/5 = 1212,8; Khối lượng tính toán = 6058,8

Ví dụ 120

N{Alpha}(N{Epsilon-313})-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Tyr306,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



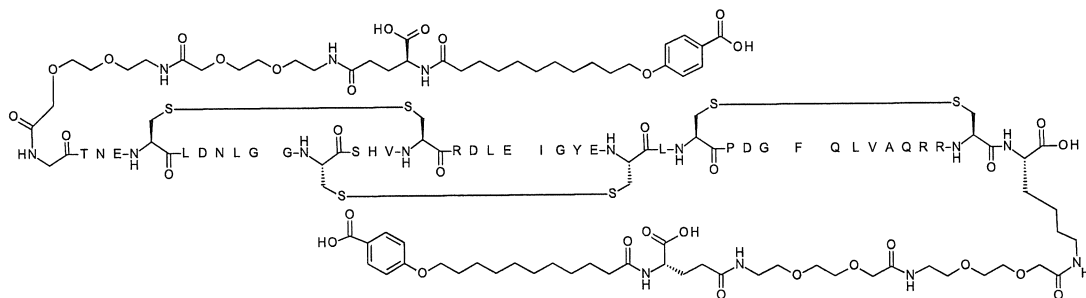
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 93

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/3 = 2010,2; Thực tế m/4 = 1508,2; Thực tế m/5 = 1206,8; Khối lượng tính toán = 6028,7

Ví dụ 121

N{293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-332}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys332]-LDL-R-(293-332)-peptit



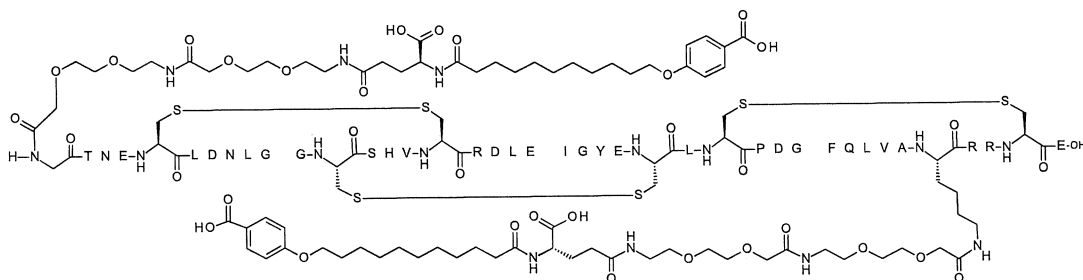
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 11

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS27: Thực tế $m/2 = 2930,3$; Thực tế $m/3 = 1953,7$; Thực tế $m/4 = 1465,8$; Khối lượng tính toán = 5858,6

Ví dụ 122

N{293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-328}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys328]-LDL-R-(293-332)-peptit



Khung xương peptit là SEQ ID NO: 40

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS27: Thực tế $m/2 = 2930,1$; Thực tế $m/3 = 1953,9$; Thực tế $m/4 = 1465,7$; Khối lượng tính toán = 5859,6

Ví dụ 123

N{293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-324}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

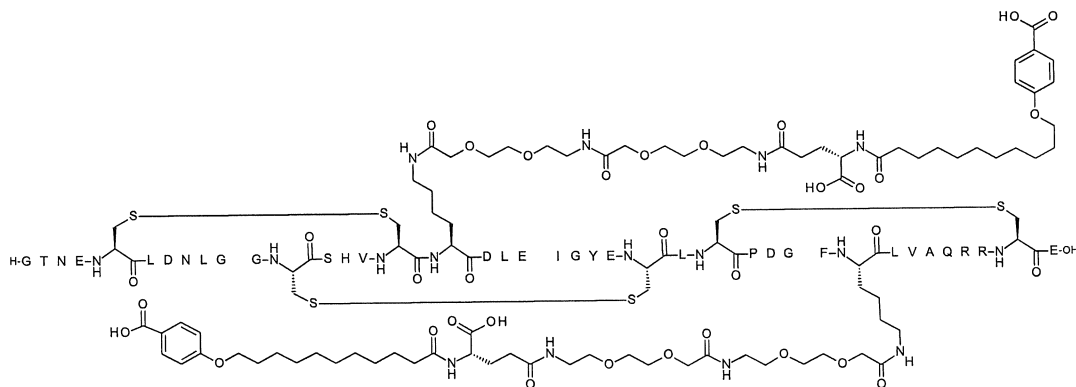
Ví dụ 124

[illegible]

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

Ví dụ 125

N{Epsilon-309}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-324}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Lys309,Glu312,Lys324]-LDL-R-(293-332)-peptit



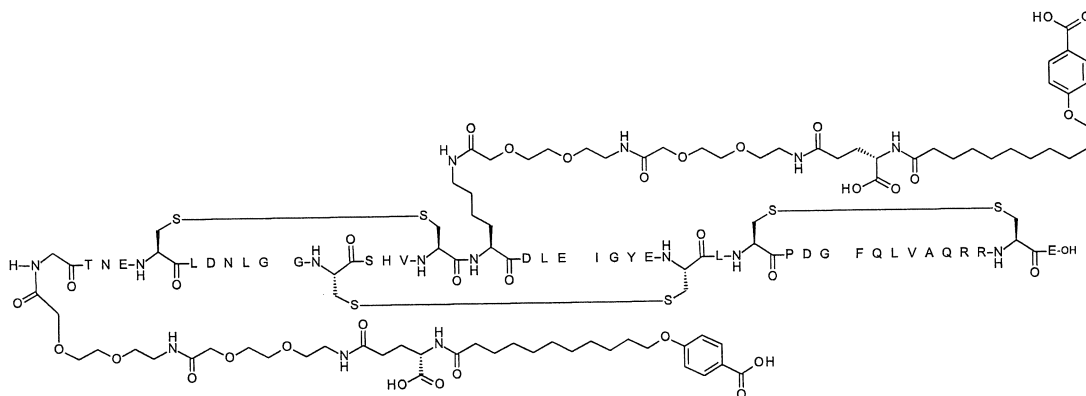
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 106

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/2 = 2916,6; Thực tế m/3 = 1944,5; Thực tế m/4 = 1458,9; Khối lượng tính toán = 5831,5

Ví dụ 126

N{293}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-309}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Lys309,Glu312]-LDL-R-(293-332)-peptit



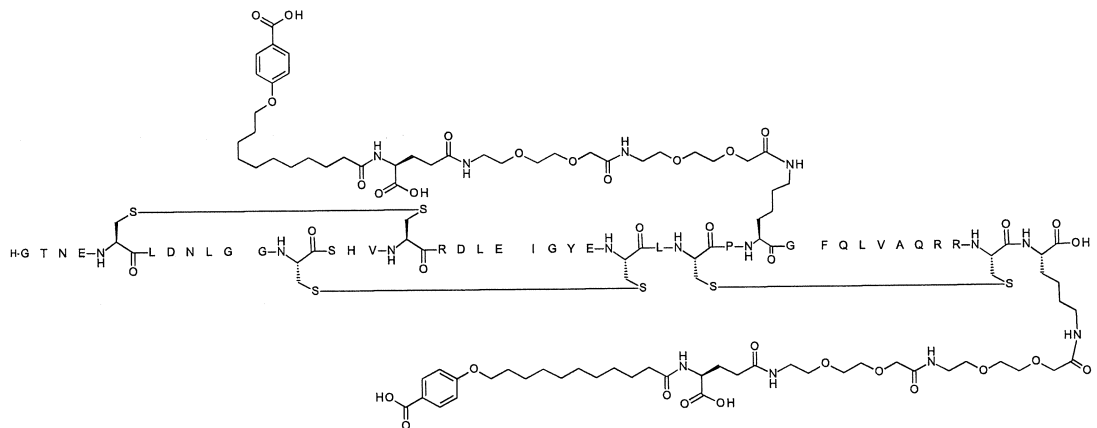
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 30

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế $m/2 = 2916,7$; Thực tế $m/3 = 1944,6$; Thực tế $m/4 = 1458,7$; Khối lượng tính toán = 5831,5

Ví dụ 127

N{Epsilon-321}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-332}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys321,Lys332]-LDL-R-(293-332)-peptit



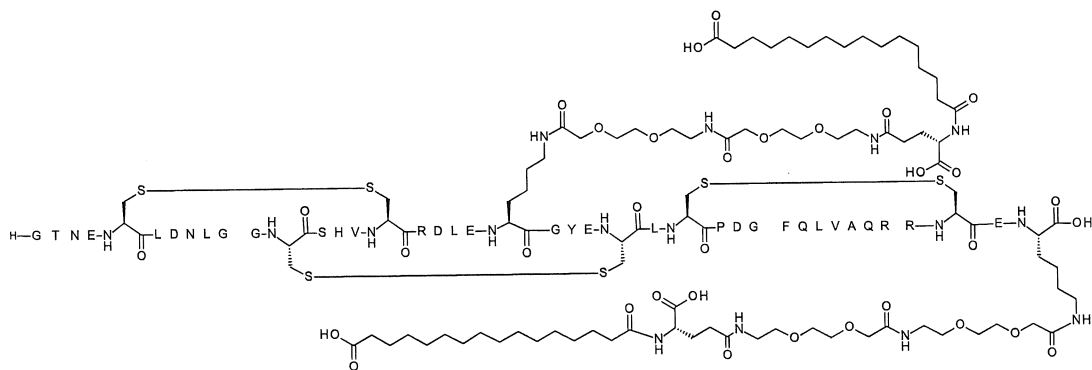
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 95

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế $m/3 = 1958,3$; Thực tế $m/4 = 1469,0$; Khối lượng tính toán = 5871,6

Ví dụ 128

N{Alpha}(N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



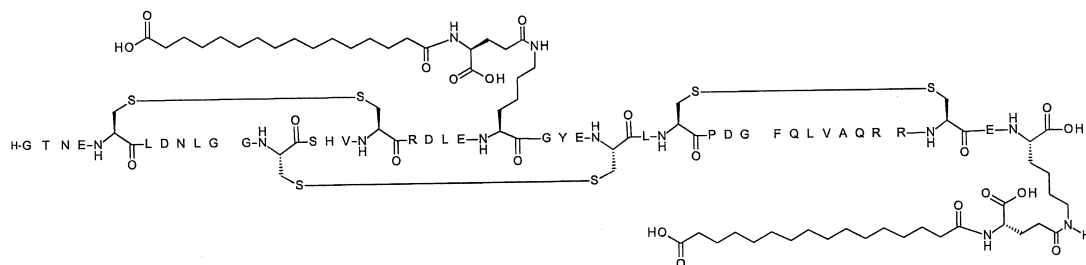
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 32

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế $m/2 = 2966,28$; Thực tế $m/3 = 1978,0$; Thực tế $m/4 = 1483,5$; Khối lượng tính toán = 5930,7

Ví dụ 129

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl-N{Epsilon}[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]Lys



Khung xương peptit là SEQ ID NO: 32

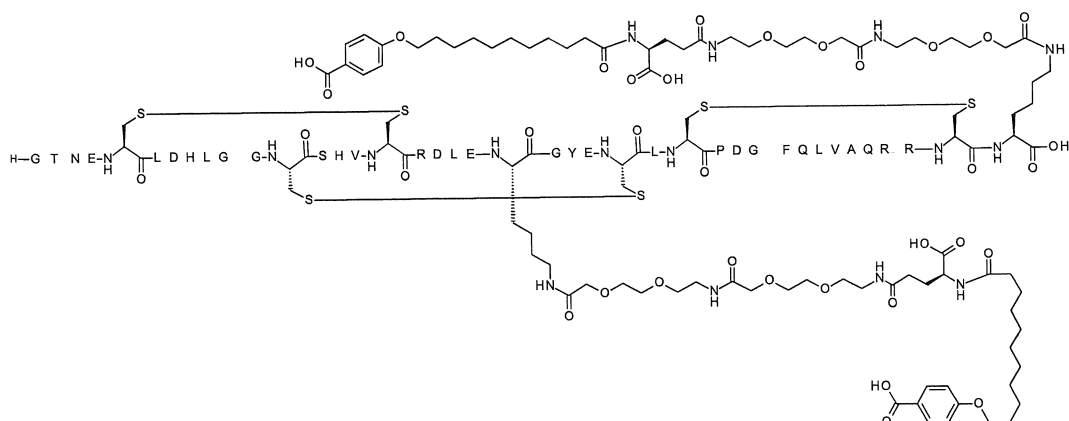
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế $m/2 = 2676,0$; Thực tế $m/3 = 1784,2$; Thực tế $m/4 = 1338,4$; Khối lượng tính toán = 5330,1

Ví dụ 130

N{Epsilon}-313)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon}-332)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]e

toxy]axetyl]-[His300,Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Lys332]-LDL-R-(293-332)-peptit



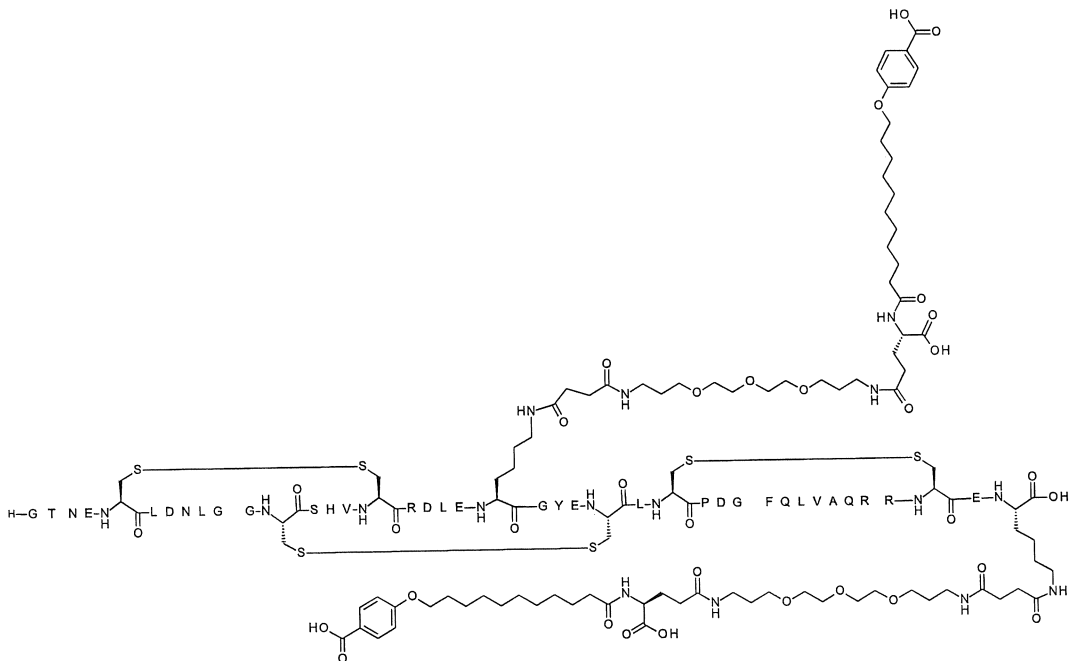
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 96

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/3 = 1966,7; Thực tế m/4 = 1475.0; Khối lượng tính toán = 5896,6

Ví dụ 131

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[4-[3-[2-[3-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]propoxy]etoxy]etoxy]propylamino]-4-oxobutanoyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[4-[3-[2-[2-[3-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]propoxy]etoxy]etoxy]propylamino]-4-oxobutanoyl]Lys



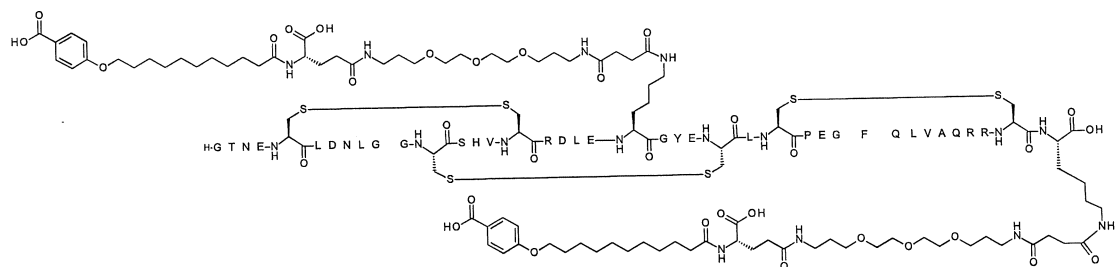
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 32

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/3 = 2009,9; Thực tế m/4 = 1507,7; Khối lượng tính toán = 6026,8

Ví dụ 132

N{Epsilon-313}-[4-[3-[2-[2-[3-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]propoxy]etoxy]etoxy]propylamino]-4-oxobutanoyl],N{Epsilon-332}-[4-[3-[2-[2-[3-[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]propoxy]etoxy]etoxy]propylamino]-4-oxobutanoyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Glu321,Lys332]-LDL-R-(293-332)-peptit



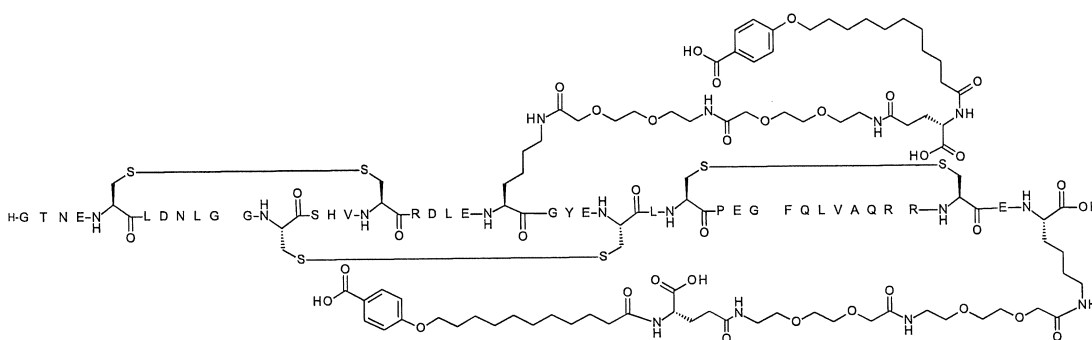
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 97

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/3 = 1971,3; Thực tế m/4 = 1478,9; Khối lượng tính toán = 5911,7

Ví dụ 133

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Glu321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



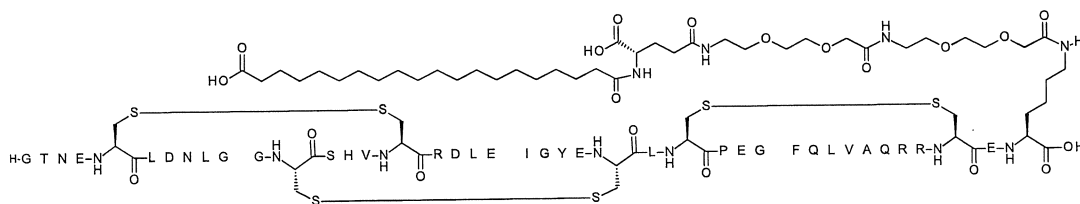
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 98

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1505,0; Thực tế m/5 = 1204,3; Khối lượng tính toán = 6016,7

Ví dụ 134

N{Alpha}([Leu301,Arg309,Glu312,Glu321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxy-4-(19-carboxynonadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



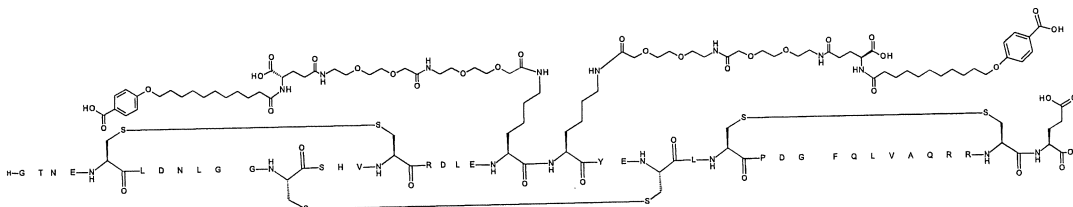
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 19

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1766,7; Thực tế m/5 = 1325,3; Khối lượng tính toán = 5258,0

Ví dụ 135

N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-314}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Lys314]-LDL-R-(293-332)-peptit



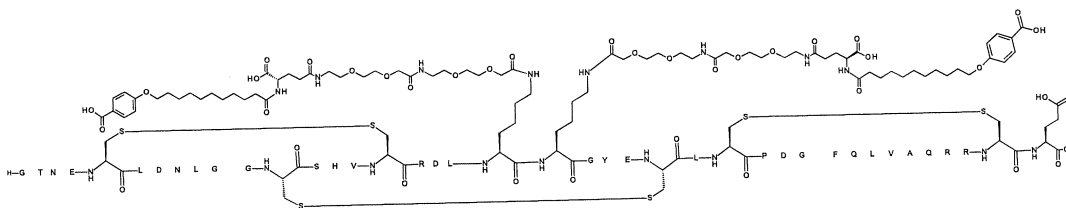
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 99

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1487,3; Thực tế m/5 = 1190,0; Khối lượng tính toán = 5945,6

Ví dụ 136

N{Epsilon-312}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptit



Khung xương peptit là SEQ ID NO: 100

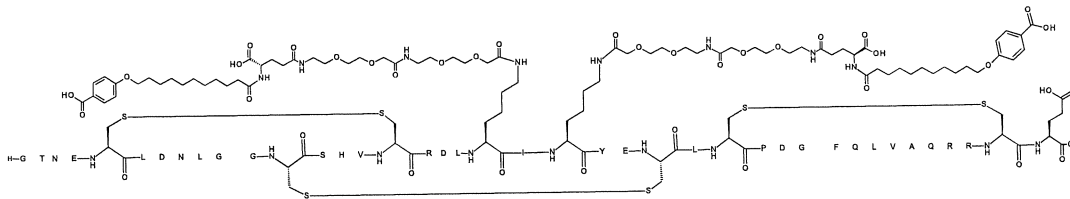
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1469,3; Thực tế m/5 = 1175,5; Khối lượng tính toán = 5873,6

Ví dụ 137

N{Epsilon-312}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]

toxy]axetyl],N{Epsilon-314}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Lys314]-LDL-R-(293-332)-peptit



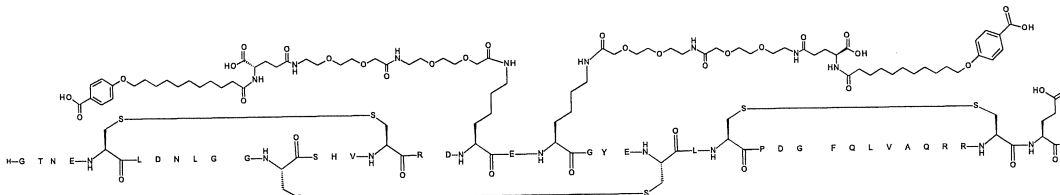
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 101

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1483,3; Thực tế m/5 = 1186,8; Khối lượng tính toán = 5929,7

Ví dụ 138

N{Epsilon-311}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Lys311,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptit



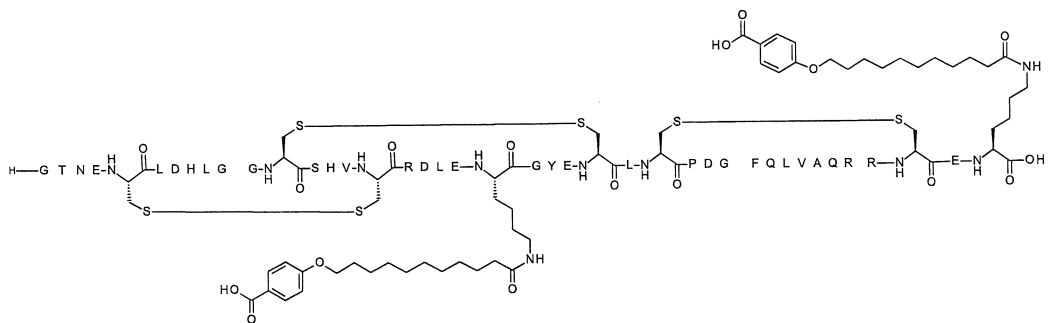
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 102

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1473,0; Thực tế m/5 = 1178,6; Khối lượng tính toán = 5889,5

Ví dụ 139

N{Alpha}(N{Epsilon-313}-11-(4-carboxyphenoxy)undecanoyl-[His300,Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon} 11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylLys



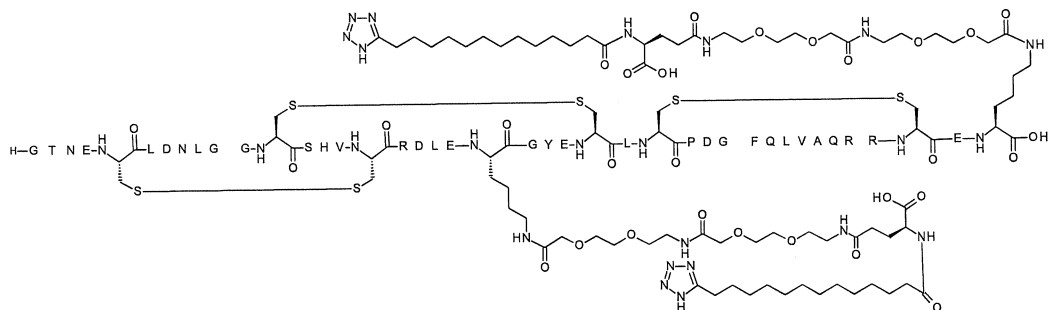
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 69

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1297,4; Thực tế m/5 = 1038,2; Khối lượng tính toán = 5186,9

Ví dụ 140

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxy-4-[13-(1H-tetrazol-5-yl)tridecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl]-N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxy-4-[13-(1H-tetrazol-5-yl)tridecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



Khung xương peptit là SEQ ID NO: 32

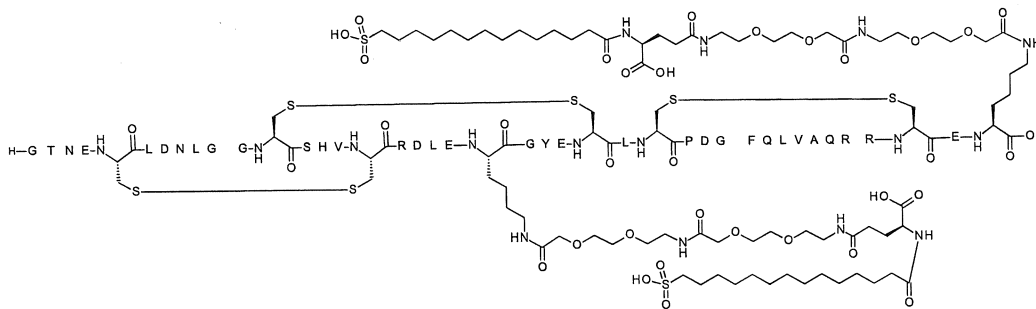
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1481,6; Thực tế m/5 = 1185,3; Khối lượng tính toán = 5922,7

Ví dụ 141

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxy-4-(14-sulfotetradecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl]-N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxy-4-(14-

sulfotetradecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



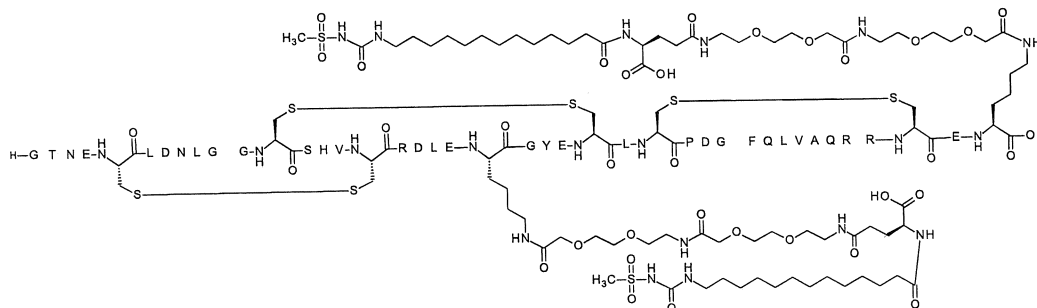
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 32

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS027: Thực tế m/3 = 1992,6; Thực tế m/4 = 1494,7; Thực tế m/5 = 1196,0; Khối lượng tính toán = 5974,8

Ví dụ 142

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[13-(methylsulfonylcarbamoylamino)tridecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl]-N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[13-(methylsulfonylcarbamoylamino)tridecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



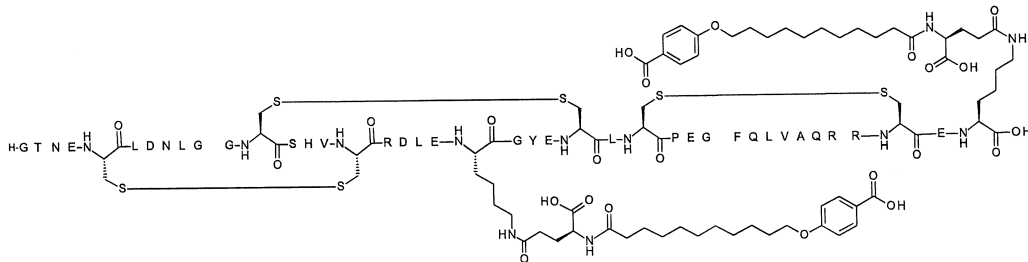
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 32

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS027: Thực tế m/3 = 2020,7; Thực tế m/4 = 1515,8; Thực tế m/5 = 1212,8; Khối lượng tính toán = 6058,8

Ví dụ 143

N{Alpha}(N{Epsilon-313}-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Glu321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]Lys



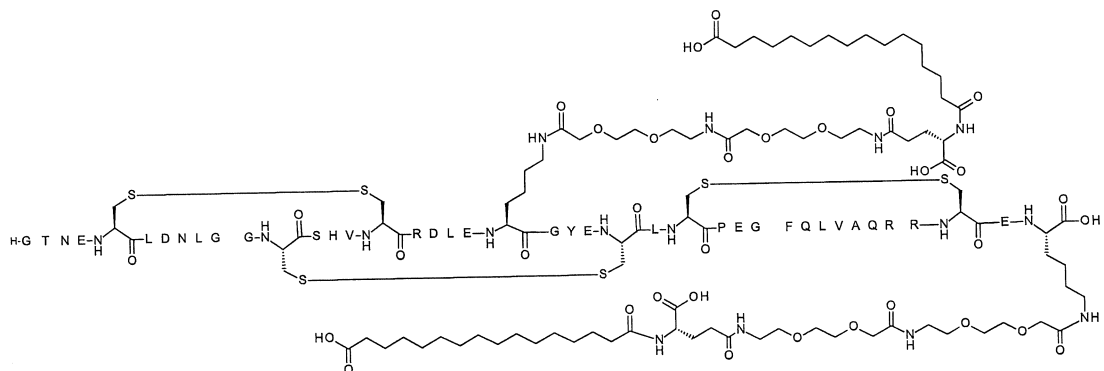
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 98

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/2 = 2719,0; Thực tế m/3 = 1812,8; Thực tế m/4 = 1359,8; Khối lượng tính toán = 5436,1

Ví dụ 144

N{Alpha}(N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Glu321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



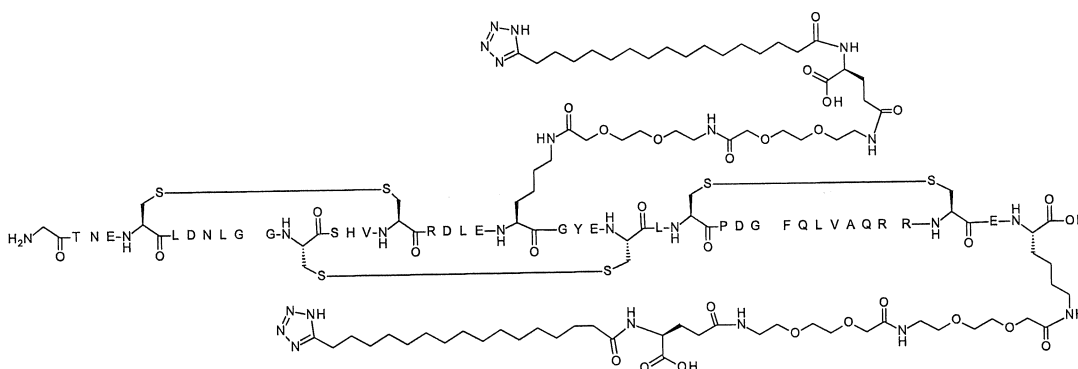
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 98

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế $m/3 = 1982,2$; Thực tế $m/4 = 1486,9$; Thực tế $m/5 = 1189,7$; Khối lượng tính toán = 5944,7

Ví dụ 145

N{Alpha}(N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[16-(1H-tetrazol-5-yl)hexadecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[16-(1H-tetrazol-5-yl)hexadecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl])Lys



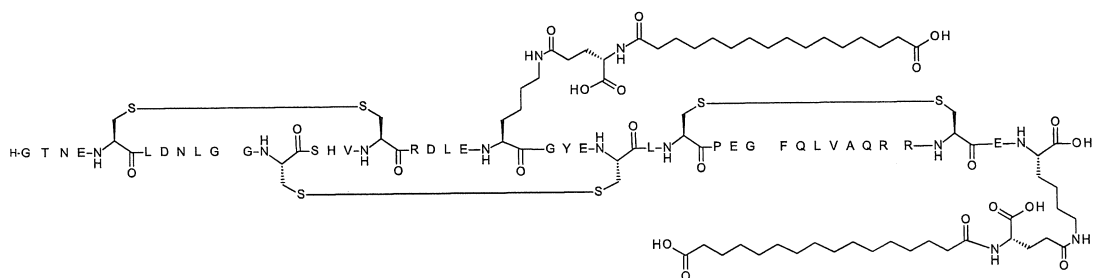
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 32

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế $m/3 = 2003,3$; Thực tế $m/4 = 1502,7$; Thực tế $m/5 = 1202,2$; Khối lượng tính toán = 6006,8

Ví dụ 146

N{Alpha}(N{Epsilon-313}-[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Glu321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]Lys



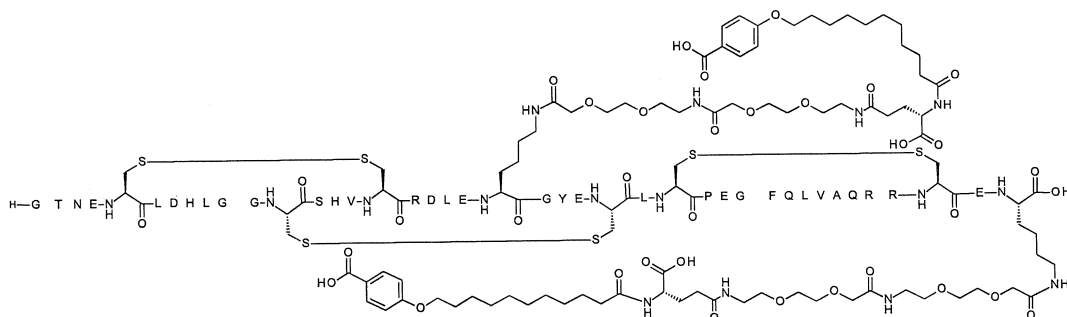
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 98

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/3 = 1788,8; Thực tế m/4 = 1341,9; Thực tế m/5 = 1073,7; Khối lượng tính toán = 5364,1

Ví dụ 147

N{Alpha}(N{Epsilon}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[His300,Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Glu321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl])Lys



Khung xương peptit là SEQ ID NO: 103

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS29: Thực tế m/2 = 3020,8; Thực tế m/3 = 2014,3; Thực tế m/4 = 1510,9; Khối lượng tính toán = 6039,8

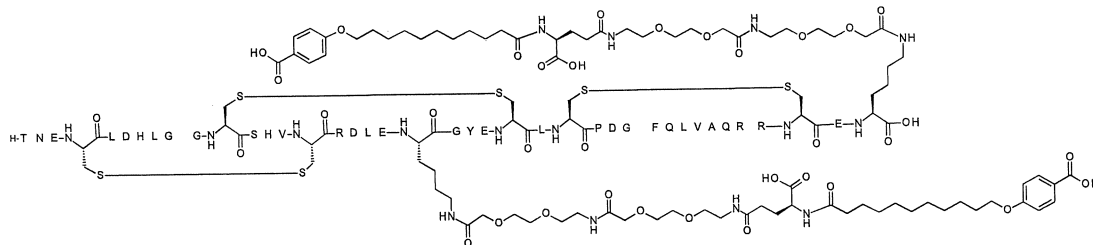
Ví dụ 148

[illegible]

[illegible]

LCMS027: Thực tế m/3 = 2195,5; Thực tế m/4 = 1646,9; Thực tế m/5 = 1317,7; Khối lượng tính toán = 6583,3

N{Alpha}(N{Epsilon}-313)-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[His300,Leu301,Arg309,Glu312,Lys313],des-Gly293-LDL-R-(294-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys

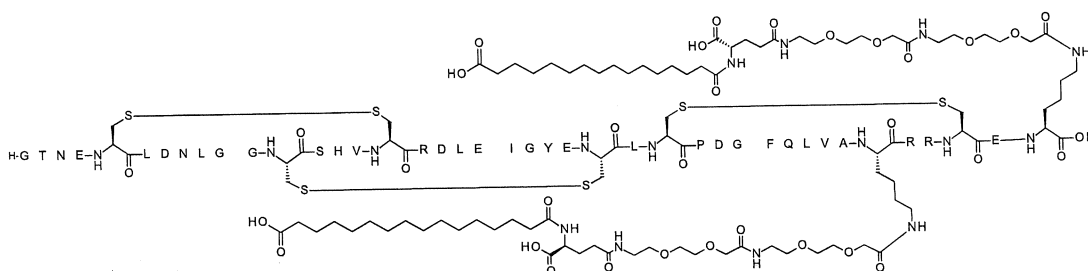


Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS027: Thực tế m/3 = 1990,6; Thực tế m/4 = 1493,2; Thực tế m/5 = 1191,1; Khối lượng tính toán = 5968,7

Ví dụ 150

N{Alpha}(N{Epsilon-328}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys328]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



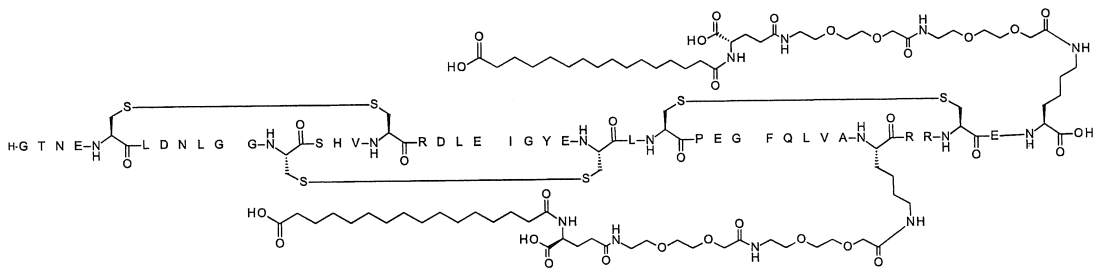
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 78

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS27: Thực tế m/2 = 2958,7; Thực tế m/3 = 1973,0; Thực tế m/4 = 1480,0; Khối lượng tính toán = 5915,7

Ví dụ 151

N{Alpha}(N{Epsilon-328}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Glu321,Lys328]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



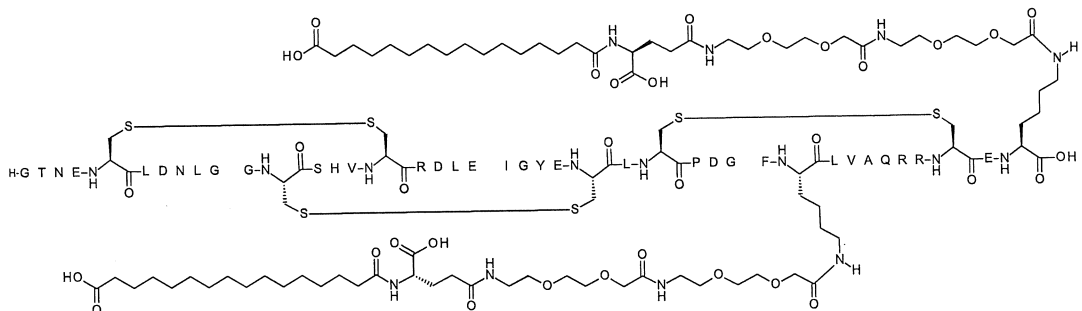
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 104

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1483,2; Thực tế m/5 = 1186,8; Khối lượng tính toán = 5930,0

Ví dụ 152

N{Alpha}(N{Epsilon}-324)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys324]-LDL-R-(293-332)-peptidyl-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



Khung xương peptit là SEQ ID NO: 72

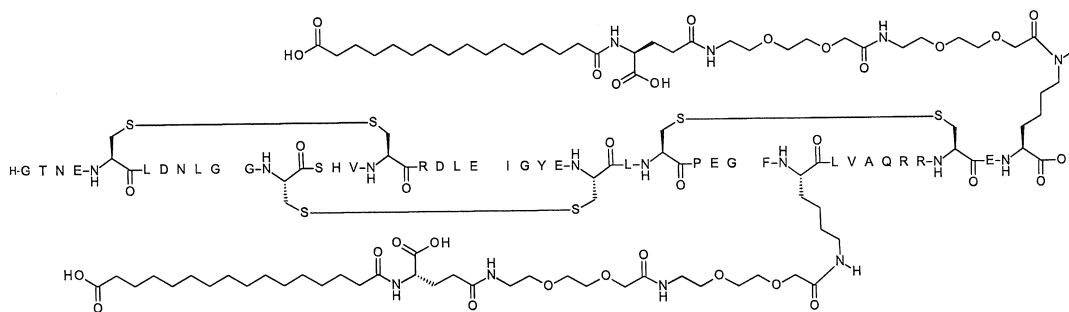
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS34: Thực tế m/4 = 1974,6; Thực tế m/5 = 1183,9; Khối lượng tính toán = 5915,7

Ví dụ 153

N{Alpha}(N{Epsilon}-324)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Glu321,Lys324]-LDL-R-(293-332)-peptidyl-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(15-

carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



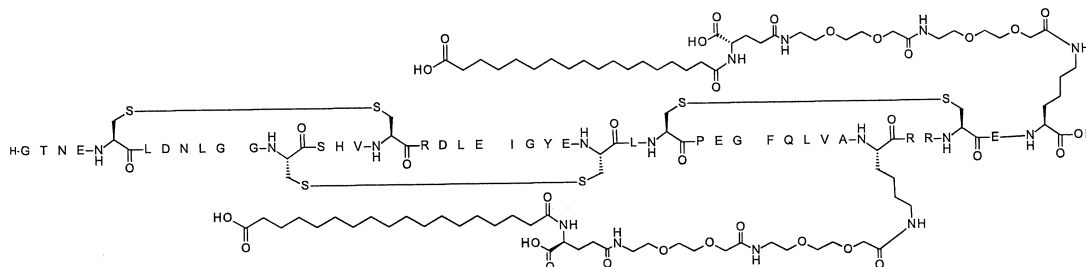
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 105

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1483,3 Thực tế m/5 = 1186,8 Khối lượng tính toán = 5929,8

Ví dụ 154

N{Alpha}(N{Epsilon}-328)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Glu321,Lys328]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



Khung xương peptit là SEQ ID NO: 104

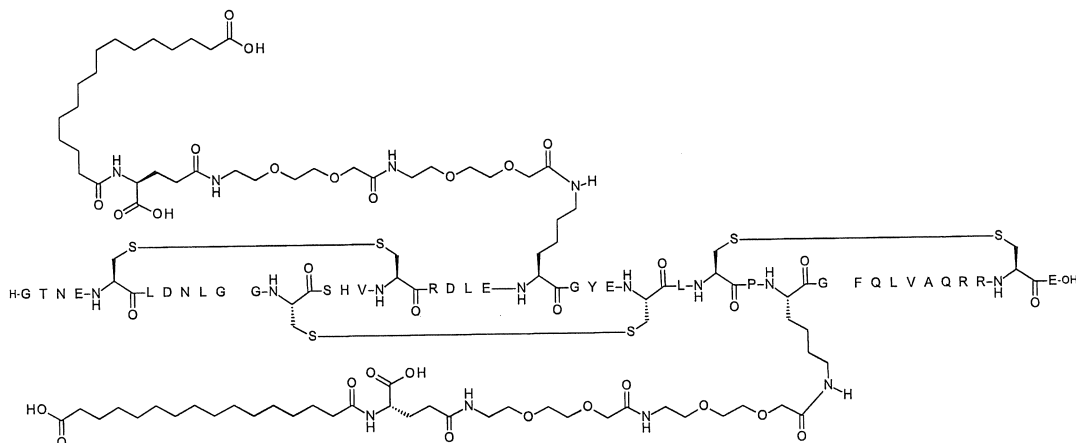
Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1497,3; Thực tế m/5 = 1198,2; Khối lượng tính toán = 5985,9

Ví dụ 155

N{Epsilon}-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl],N{Epsilon}-321}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(15-

carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Lys321]-LDL-R-(293-332)-peptit



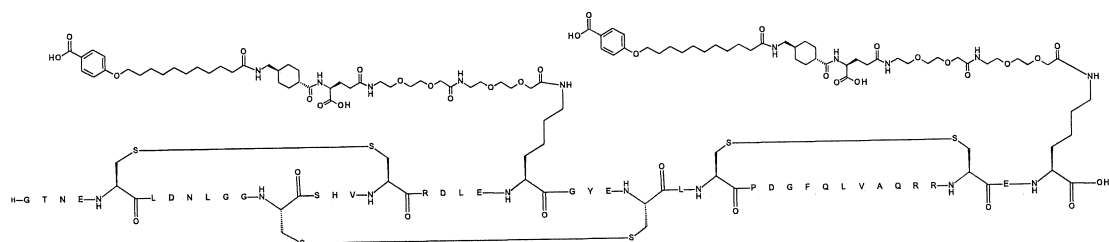
Khung xương peptit là SEQ ID NO:72

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS01: Thực tế m/4 = 1454,7; Thực tế m/5 = 1164,0 Khối lượng tính toán = 5815,6

Ví dụ 156

N{Alpha}(N{Epsilon}-313}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[[4-[[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]metyl]cyclohexanecarbonyl]amino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxy-4-[[4-[[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]metyl]cyclohexanecarbonyl]amino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



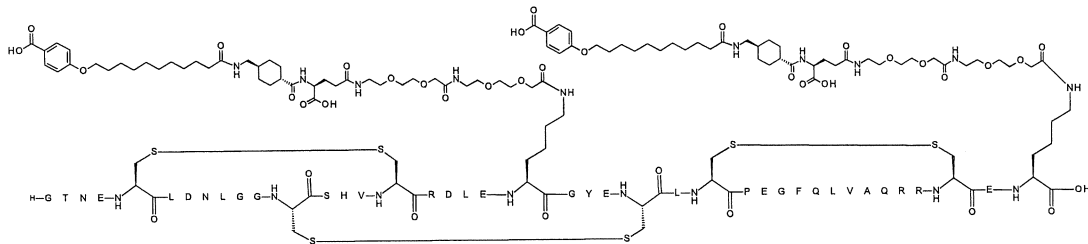
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 32

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS27: Thực tế m/3 = 2094,6; Thực tế m/4 = 1571.2; Khối lượng tính toán = 6281,1

Ví dụ 157

N{Alpha}(N{Epsilon-313}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxy-4-[[4-[[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]methyl]cyclohexanecarbonyl]amino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Glu321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxy-4-[[4-[[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]methyl]cyclohexanecarbonyl]amino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



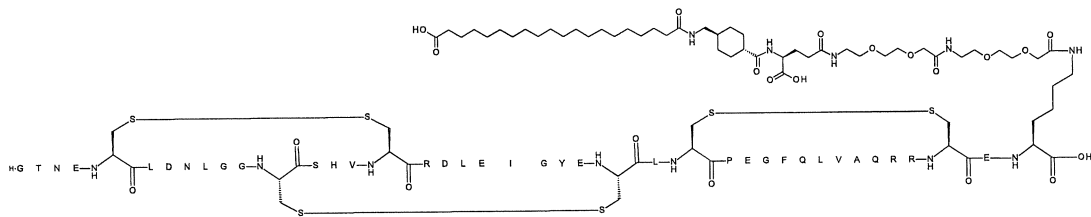
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 98

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS27: Thực tế m/3 = 2099,3; Thực tế m/4 = 1574.7; Khối lượng tính toán = 6295,1

Ví dụ 158

N{Alpha}([Leu301,Arg309,Glu312,Glu321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxy-4-[[4-[[19-carboxynonadecanoylamino]methyl]cyclohexanecarbonyl]amino]butanoyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



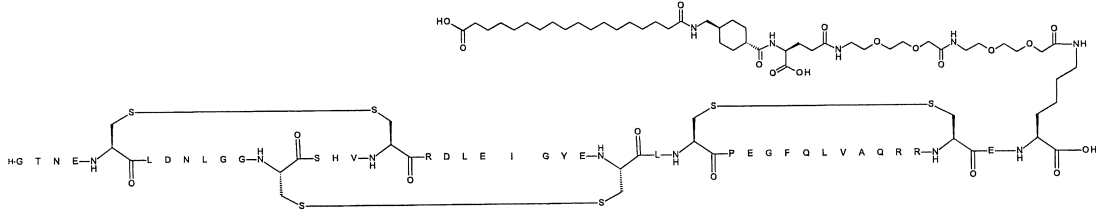
Khung xương peptit là SEQ ID NO: 19

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS27: Thực tế m/3 = 1813,2; Thực tế m/4 = 1360,2; Thực tế m/5 = 1088,3; Khối lượng tính toán = 5437,2

Ví dụ 159

N{Alpha}([Leu301,Arg309,Glu312,Glu321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-
 N{Epsilon}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxy-4-[[4-[(17-
 carboxyheptadecanoylamino)methyl]cyclohexanecarbonyl]amino]butanoyl]amino]etoxy]
 y]etoxy]axetyl]amino]etoxy]etoxy]axetyl]Lys



Khung xương peptit là SEQ ID NO: 19

Hợp chất được điều chế bằng phương pháp chung B

LCMS27: Thực tế m/3 = 1803,9; Thực tế m/4 = 1353,1; Thực tế m/5 = 1082,7; Khối lượng tính toán = 5409,2

Bảng 4. Bảng tổng kết của các hợp chất ví dụ 1-159

Ví dụ số.	Cải biến trình tự	Phần tử thể	Điểm gắn
1	299A, 301L, 307I, 309R, 310K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂ -	đầu N
2	301L, 309R	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂ -	đầu N
3	301L, 309R, 312E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	333K
4	301L, 309R	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	312K
5	301L, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂ -	đầu N
6	299K, 301L, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	299K
7	301L, 309R, 312E, 330K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	330K
8	301L, 309R, 312E	HOS(O)2-(CH ₂) ₁₅ -CO-gGlu-2xADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂ -	đầu N

Ví dụ số.	Cải biến trình tự	Phần tử thế	Điểm gắn
9	301L, 309R, 312E, 330K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 330K
10	301L, 309R, 312E, 332K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	332K
11	293K, 301L, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	293K
12	293K, 301L, 309R, 312E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	293K, 333K
13	293K, 301L, 309R, 312E, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	293K, 333K
14	301L, 309R, 312E, 332K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	332K, 333K
15	301L, 309R, 312E, 330K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	330K, 333K
16	301L, 309R, 312E, 321K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	321K, 333K
17	301L, 309R, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	312K, 333K
18	301L, 309R, 312E, 321E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	333K
19	301L, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	đầu N
20	301L, 309R, 312E, 321K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	321K
21	301L, 309R, 312E, 324K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	324K
22	301L, 309R, 312Q	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	đầu N
23	301L, 309R, 312E, 321E, 332K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	332K
24	293K, 301L, 309R, 312E, 321E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	293K

Ví dụ số.	Cải biến trình tự	Phần tử thể	Điểm gắn
25	293K, 301L, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 293K
26	300K, 301L, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	300K
27	293K, 294K, 301L, 309R, 312E	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	293K, 294K
28	293K, 301L, 309R	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	293K, 312K
29	301L, 309K, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	309K
30	301L, 309R, 312E, 318K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	318K
31	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
32	301L, 309R, 312E, 326K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	326K
33	301L, 309R, 312E, 325K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	325K
34	301L, 309R, 312E, 323K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	323K
35	301L, 309R, 312E, 322K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	322K
36	301L, 309R, 312E, 320K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	320K
37	301L, 309R, 312E, 329K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	329K
38	301L, 309R, 312E, 313K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	313K
39	301L, 309R, 312E, 328K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	328K

Ví dụ số.	Cải biến trình tự	Phần tử thế	Điểm gắn
40	301L, 309R, 312E, 316K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	316K
41	301L, 309R, 312E, 315K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	315K
42	300H, 301L, 309R, 312R, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	333K
43	301L, 309R, 312E, 314K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	314K
44	301L, 309R, 311K, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	311K
45	301L, 307K, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	307K
46	301L, 309S, 312R, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	333K
47	301L, 309S, 312E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	333K
48	299A, 301L, 307I, 309R, 310K		
49	301L, 309R		
50	301L, 309R, 312E		
51	301L, 306Y, 309S, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	đầu N
52	293N, 301L, 309S, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	đầu N
53	301L, 306K, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	306K
54	301L, 305K, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	305K
55	301L, 303K, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	303K

Ví dụ số.	Cải biến trình tự	Phần tử thế	Điểm gắn
56	301L, 302K, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	302K
57	293N, 300H, 301L, 309R, 312R, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	333K
58	301K, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	301K
59	298K, 301L, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	298K
60	293N, 301L, 309R, 312R, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	333K
61	301L, 307I, 332K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	332K
62	301L, 306Y, 312E, 332K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	332K
63	301L, 307I, 312E, 332K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	332K
64	300H, 301L, 309R	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂ -	đầu N
65	300P, 301L, 307I, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	đầu N
66	293N, 301L, 307I, 309R, 312D, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	333K
67	293N, 301L, 309R, 312D, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	333K
68	301L, 309R, 312E	Tetrazolyl-(CH ₂) ₁₅ -CO-NH-SO ₂ -(CH ₂) ₃ -CO-ADO-ADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂ -	đầu N
69	301L, 309R, 312E, 328K, 329H	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	328K
70	295D, 301L, 309R, 312E, 332K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	332K

Ví dụ số.	Cải biến trình tự	Phân tử thể	Điểm gắn
71	300H, 301L, 309R	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	312K
72	300H, 301L, 307I, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	đầu N
73	296K, 301L, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	296K
74	294K, 301L, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	294K
75	292K, 301L, 309R, 312E	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	292K
76	des293, 294G, 301L, 309R, 312E, 328K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	328K
77	301L, 306D, 309R, 312E, 324G, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	333K
78	301L, 306D, 309R, 312E, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-3xADO và 4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 333K
79	301L, 309R, 312E, 321K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO-gGlu-2xADO	321K, 333K
80	301L, 309R, 312E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	333K
81	301L, 309R, 312E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₈ -CO-gGlu-2xADO	333K
82	301L, 309R, 312E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu	333K
83	301L, 309R, 312E, 321K, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO	321K, 333K
84	301L, 309R, 312E, 321K, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	321K, 333K

Ví dụ số.	Cải biến trình tự	Phần tử thế	Điều kiện
85	300H, 301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
86	301L, 309R, 312E, 313K, 328K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	313K, 328K
87	301L, 309R, 312E, 313K, 324K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	313K, 324K
88	301L, 309R, 312E, 313K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 313K
89	301L, 309R, 312E, 324K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	324K, 333K
90	301L, 309R, 312E, 313K, 321K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	313K, 321K
91	des293, 300H, 301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
92	300H, 301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
93	292A, 301L, 309R, 312E, 313K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 313K
94	des293, 301L, 309R, 312E, 313K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 313K
95	des293, 301L, 309R, 312E, 313K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	313K
96	301L, 309R, 312E, 313K, 332K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	313K, 332K
97	301L, 309R, 312E, 328K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	328K, 333K
98	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu	313K, 333K

Ví dụ số.	Cải biến trình tự	Phần tử thể	Điểm gắn
99	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-2xgGlu	313K, 333K
100	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-3xGly	313K, 333K
101	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-2xgGlu-2xADO	313K, 333K
102	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	3-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
103	299A, 301L, 307I, 309R		
104	301L, 309R, 310K		
105	-301L		
106	300H, 301L, 309R, 312E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	333K
107	301L, 309R, 312E, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 333K
108	des293-294, 300H, 301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
109	300H, 301L, 309R, 312E, 313K, 333K	3-HO-Isoxazole-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
110	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	3-HO-Isoxazole-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
111	301L, 309K, 312E, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	309K, 333K
112	301L, 306Y, 312E, 324K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	324K, 333K
113	300H, 301L, 309R, 312E, 314K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	314K, 333K

Ví dụ số.	Cải biến trình tự	Phần tử thế	Điểm gắn
114	294W, 301L, 309R, 312E, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 333K
115	301L, 309K, 312E, 328K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	309K, 328K
116	301L, 309K, 312E, 313K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	309K, 313K
117	des293, 301L, 309R, 312E, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 333K
118	301L, 309R, 312E, 324K, 328K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	324K, 328K
119	292A, 301L, 309R, 312E, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 333K
120	301L, 306Y, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
121	301L, 309R, 312E, 332K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 332K
122	301L, 309R, 312E, 328K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 328K
123	301L, 309R, 312E, 324K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 324K
124	301L, 309K, 312E, 332K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	309K, 332K
125	301L, 309K, 312E, 324K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	309K, 324K
126	301L, 309K, 312E	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	đầu N, 309K
127	301L, 309R, 312E, 321K, 332K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	321K, 332K
128	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K

Ví dụ số.	Cải biến trình tự	Phần tử thể	Điểm gắn
129	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu	313K, 333K
130	300H, 301L, 309R, 312E, 313K, 332K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	313K, 332K
131	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-TtdSuc	313K, 333K
132	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 332K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-TtdSuc	313K, 332K
133	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
134	301L, 309R, 312E, 321E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₈ -CO-gGlu-2xADO	333K
135	301L, 309R, 312E, 313K, 314K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	313K, 314K
136	301L, 309R, 313K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	312K, 313K
137	301L, 309R, 314K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	312K, 314K
138	301L, 309R, 311K, 312E, 313K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	311K, 313K
139	300H, 301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO	313K, 333K
140	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	Tetrazolyl-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
141	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	HOS(O) ₂ -(CH ₂) ₁₃ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
142	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	MeS(O) ₂ NH(CO)NH-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
143	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu	313K, 333K

Ví dụ số.	Cải biến trình tự	Phần tử thể	Điểm gắn
144	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
145	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	Tetrazolyl-(CH ₂) ₁₅ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
146	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu	313K, 333K
147	300H, 301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
148	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-4xADO	313K, 333K
149	des293, 300H, 301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K
150	301L, 309R, 312E, 328K, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	328K, 333K
151	301L, 309R, 312E, 321E, 328K, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	328K, 333K
152	301L, 309R, 312E, 324K, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	324K, 333K
153	301L, 309R, 312E, 321E, 324K, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	324K, 333K
154	301L, 309R, 312E, 321E, 328K, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	328K, 333K
155	301L, 309R, 312E, 313K, 321K	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	313K, 321K
156	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-Trx-gGlu-2xADO	313K, 333K
157	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-Trx-gGlu-2xADO	313K, 333K

Ví dụ số.	Cải biến trình tự	Phần tử thể	Điểm gắn
158	301L, 309R, 312E, 321E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₈ -CO-Trx-gGlu-2xADO	333K
159	301L, 309R, 312E, 321E, 333K	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-Trx-gGlu-2xADO	333K

D. Các phương pháp chung và mô tả đặc tính

D.1.1 Thử nghiệm liên kết cạnh tranh PCSK9-LDL-R (ELISA)

Mục đích của thử nghiệm này là để đo ái lực liên kết biểu kiến của các hợp chất EGF(A) với PCSK9.

Do ái lực của các hợp chất trong việc ức chế các tương tác của PCSK9 với LDL-R, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được đề cập đến là các chất ức chế PCSK9.

Ngày trước khi thử nghiệm, thụ thể lipoprotein mật độ thấp tái tổ hợp của người (rhLDL-R; dẫn xuất từ NSO; các hệ thống R&D # 2148-LD) được hòa tan ở 1 µg/ml trong natri cacbonat 50mM, pH 9,6, và sau đó 100 µl dung dịch được thêm vào mỗi giếng của đĩa thử nghiệm (Maxisorp 96, NUNC # 439454) và được phủ qua đêm ở 4 °C. Vào ngày thử nghiệm, 8 điểm đường cong nồng độ của các hợp chất EGF(A) chứa PCSK9 được biotin hóa (0,5 µg/ml, BioSite/BPSBioscience cat#71304) được tạo theo bộ đôi. Hợp chất EGF(A) và các hỗn hợp PCSK9 được biotin hóa được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trong đệm thử nghiệm chứa 25 mM Hepes, pH 7,2 (15630-056, 100 ml, 1M), 150 mM NaCl (Emsure 1.06404.1000) 1% HSA (Sigma A1887-25G) 0,05% Tween 20(Calbiochem 655205) 2 mM CaCl₂ (Sigma 223506-500G). Các đĩa thử nghiệm được phủ sau đó được rửa 4x trong 200µl đệm thử nghiệm, và sau đó 100 µl hỗn hợp EGF(A) các hợp chất và PCSK9 được biotin hóa được thêm vào các đĩa và được ủ 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Các đĩa được rửa 4x trong 200µl đệm thử nghiệm và sau đó được ủ với Streptavidin-HRP (25ng/ml; VWR # 14-30-00) trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được phát hiện bằng cách thêm 50 µl TMB-on (KEM-EN-TEC) và được ủ 10 phút trong bóng tối. Sau đó phản ứng được ngừng bằng cách thêm 50µl 4 M H₃PO₄ vào hỗn hợp, được thêm bằng pipet điện nhiều kênh. Các đĩa sau đó được đọc trong Spectramax ở 450 và 620 nm trong 1 giờ. Việc đọc ở 620 nm được sử dụng để trừ đi gốc. Các giá trị IC₅₀ được tính toán sử dụng Graphpad Prism, bằng log hồi lưu không

tuyến tính (chất ức chế) so với đáp ứng-độ dốc biến đổi (bốn thông số), và được chuyển hóa thành các giá trị K_i sử dụng công thức sau đây: $K_i = IC_{50} / (1 + (Biotin-PCSK9) / (K_d(Biotin-PCSK9)))$, trong đó K_d của biotin-PCSK9 là 1,096727714 $\mu\text{g/ml}$ và $[Biotin-PCSK9] = 0,5$ ($\mu\text{g/ml}$).

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 5.1-5.5 dưới đây. Các giá trị K_i cao hơn thể hiện ái lực liên kết biểu kiến thấp hơn đối với PCSK9 và ngược lại. Đáng chú ý là một vài hợp chất thể hiện K_i mà về cơ bản cao hơn so với giá trị đo được cho EGF66, như giá trị trên 500 nM, mà chỉ ra rằng sự liên kết quan sát thấy là không đặc hiệu. Cả các thay thế axit amin của peptit và/hoặc một hoặc nhiều dẫn xuất mạch bên có thể góp phần vào việc mất liên kết với LDL-R. Nói chung, số lượng lớn các hợp chất EGF(A) được thử nghiệm thể hiện ái lực ức chế PCSK9 liên kết với hLDL-R.

Các peptit ức chế PCSK9

Ban đầu, nhóm của các peptit bao gồm các thay thế axit amin khác nhau được thử nghiệm như được mô tả trong phần D1.1 và các kết quả là như được thể hiện trong bảng 5.1.

Bảng 5.1 - Ái lực liên kết biểu kiến (K_i) cho các peptit PCSK9

Hợp chất ví dụ số	Biến thể peptit	K_i (nM)
WT	-	-
48	299A, 301L, 307I, 309R, 310K	9,4
103	299A, 301L, 307I, 309R	0,9
104	301L, 309R, 310K	7,3
49	301L, 309R	1,2
105	-301L	2,8
50	301L, 309R, 312E	1,1

EGF66, được nhận diện là biến thể peptit hiệu lực nhất trong WO 2012177741, có 5 đột biến. Như được thấy trên đây, các tác giả sáng chế của đơn này phát hiện thấy rằng vài trong số các đột biến này không đặc biệt quan trọng cho giá trị EC_{50} được xác định trong thử nghiệm được mô tả trong D1.1. Cụ thể là, các tác giả sáng chế phát hiện thấy rằng các hợp chất bao gồm gốc kiểu đại Asp (D) ở vị trí 310 có hiệu lực cao hơn

các hợp chất với 310K. Cũng thấy rằng sự thể amino chủ chốt là 301L tốt hơn là kết hợp với 309R. Cuối cùng, 307I và 299A chỉ góp phần nhỏ vào ái lực của các peptit.

Sự gắn ở đầu N của phân tử thể

Trong thử nghiệm tiếp theo, được thử nghiệm nếu việc gắn mảnh thời gian bán rã, ví dụ, phân tử thể đối với các peptit ảnh hưởng đến EC50 như được xác định bởi thử nghiệm được mô tả trong D.1.1. Như được mô tả trong bản mô tả này, phân tử thể có thể được gắn bằng các kỹ thuật khác nhau và các tác giả sáng chế ban đầu đã quyết định áp dụng việc gắn thông qua nguyên tử nitơ sử dụng axit amin đầu N của các peptit. Điều này là như được mô tả trong phần B được hoàn thành bởi việc axyl hóa (trong dung dịch hoặc trên nhựa) và alkyl hóa.

Như thấy trong bảng 5.2, tất cả các hợp chất được thử nghiệm có giá trị Ki nhỏ hơn 3,0 gợi ý rằng các yếu tố ghép và liên kết khác nhau là được dung nạp tốt. Điều này là không bình thường vì hiệu lực thường bị ảnh hưởng tiêu cực bởi việc gắn mạch bên theo quan sát trước đây đối với các peptit như GLP-1.

Bảng 5.2 - Ki biểu kiến cho các peptit PCSK9 được thể đầu N

Hợp chất ví dụ số	Biến thể peptit	Phương pháp gắn	Ki (nM)
1.	299A, 301L, 307I, 309R, 310K	Alkyl hóa	nd
2	301L, 309R	Alkyl hóa	1,7
64	300H, 301L, 309R	Alkyl hóa	0,7
5	301L, 309R, 312E	Alkyl hóa	1,3
8	301L, 309R, 312E	Alkyl hóa	1,2
19	301L, 309R, 312E	Axyl hóa	1,7
68	301L, 309R, 312E	Alkyl hóa	0,8
22	301L, 309R, 312Q	Axyl hóa	2,6
51	301L, 306Y, 309S, 312E	Axyl hóa	1,6
52	293N, 301L, 309S, 312E	Axyl hóa	2,1
65	300P, 301L, 307I, 309R, 312E	Axyl hóa	>1000
72	300H, 301L, 307I, 309R, 312E	Axyl hóa	2,8

Việc gắn Lys của phần tử thể

Nhằm đánh giá các vị trí thay thế cho sự liên kết của phần tử thể đối với chất ức chế peptit PCSK9, một loạt các hợp chất được điều chế. Peptit khung xương bao gồm ba thay thế axit amin; N301L, N309R và K312E được sử dụng ngoại trừ ví dụ 58, 29 và 4 kết hợp với thay thế Lys ở các vị trí khác nhau. Tất cả các hợp chất được thử nghiệm bao gồm 6 axit amin xystein ở các vị trí 297, 304, 308, 317, 319, 331 mà thường được gắn ở các cầu nối disulfit của xystein. 312E được bao gồm để đảm bảo sự thể đặc hiệu vị trí ngoại trừ trong ví dụ 4 trong đó việc gắn với 312K kiểu đại là đạt được. Phần mở rộng của peptit với một Lys cũng được thử nghiệm (ví dụ 75 và Fig.3). Phần tử thể giống như được mô tả trên đây bao gồm mảnh ghép diaxit C18 và cầu liên kết gGlu-2xAdo được sử dụng trong tất cả các hợp chất và được gắn thông qua axyl hóa. Các kết quả được thể hiện trong bảng 5.3.

Bảng 5,3. - Ki biểu kiến cho các chất dẫn xuất PCSK với phần tử thể được gắn thông qua gốc Lys

Hợp chất ví dụ số	Biến thể peptit	Vị trí gắn	Ki (nM)
75	292K, 301L, 309R, 312E	292K	1,5
11	293K, 301L, 309R, 312E	293K	2,4
74	294K, 301L, 309R, 312E	294K	1,4
73	296K, 301L, 309R, 312E	296K	8,9
59	298K, 301L, 309R, 312E	298K	610,7
6	299K, 301L, 309R, 312E	299K	3,3
26	300K, 301L, 309R, 312E	300K	1,3
58	301K, 309R, 312E	301K	1000,0
56	301L, 302K, 309R, 312E	302K	1032,0
55	301L, 303K, 309R, 312E	303K	1,7
54	301L, 305K, 309R, 312E	305K	2,1
53	301L, 306K, 309R, 312E	306K	1,7
45	301L, 307K, 309R, 312E	307K	1000,0
29	301L, 309K, 312E	309K	0,8
44	301L, 309R, 311K, 312E	311K	1,0

Hợp chất ví dụ số	Biến thể peptit	Vị trí gắn	Ki (nM)
4	301L, 309R	312K	1,2
38	301L, 309R, 312E, 313K	313K	0,8
43	301L, 309R, 312E, 314K	314K	0,9
41	301L, 309R, 312E, 315K	315K	3,0
40	301L, 309R, 312E, 316K	316K	1,6
30	301L, 309R, 312E, 318K	318K	2,0
36	301L, 309R, 312E, 320K	320K	5,5
20	301L, 309R, 312E, 321K	321K	2,0
35	301L, 309R, 312E, 322K	322K	1,5
34	301L, 309R, 312E, 323K	323K	1,7
21	301L, 309R, 312E, 324K	324K	0,9
33	301L, 309R, 312E, 325K	325K	1,4
32	301L, 309R, 312E, 326K	326K	1,4
39	301L, 309R, 312E, 328K	328K	0,9
37	301L, 309R, 312E, 329K	329K	1,0
7	301L, 309R, 312E, 330K	330K	1,4
10	301L, 309R, 312E, 332K	332K	1,1
3	301L, 309R, 312E, 333K	333K	0,8

Sự phân tích chỉ ra rằng, phần lớn các chất ức chế peptit PCSK9 duy trì chức năng. Các ngoại lệ là các thay thế và dẫn xuất Lys ở các vị trí 298, 301, 302 và 307 mà làm tăng các peptit không chức năng. Cũng quan sát thấy rằng việc đưa Lys vào và việc thế Lys ở vị trí 296, 299, 315 và 320K làm giảm ái lực biểu kiến.

Dữ liệu cũng xác nhận kết quả từ bảng 5.1 chỉ ra rằng sự thay thế axit amin của Asn(N) 301 cho Leu (L) là quan trọng đối với sự liên kết.

Không có dữ liệu nào được quan sát thấy cho việc đưa vào và thay thế Lys ở vị trí 295 và 310. Như được mô tả trên đây, trước đây cũng đã thấy rằng việc duy trì Asp ở 310 được ưu tiên so với việc thế 310K. Như được thấy dưới đây, cũng phát hiện ra rằng việc liên kết bị phá hủy bởi việc đưa vào Asp (D) ở vị trí 295 (ví dụ 70).

Tóm lại, có kết luận rằng các hợp chất không chứa phần tử thế được gắn ở bất kỳ vị trí nào trong số các vị trí 295, 298, 302, 307 và 310 hoặc bất kỳ vị trí nào trong số các vị trí 295, 296, 298, 299, 302, 307, 310, 315 và 320 của peptit PCSK9 thường là có chức năng.

Cũng đã kết luận rằng việc thế axit amin ở vị trí bất kỳ trong số các vị trí 295, 298, 302, và 310 thường là không thu hút. Như đã thấy từ bảng 5.1 và 5.2, đột biến V307I tuy nhiên có vẻ chấp nhận được hoặc thậm chí là thu hút khi kết hợp với 301Leu.

Cũng đã xem xét thấy rằng các peptit sự thế axit amin ở một trong số các vị trí 295, 296, 298, 302, 310 có thể có chức năng kém hơn, trong khi các thay thế ở 299, 315 và 320 dường như chỉ có chức năng kém hơn một chút. Điều này mặt khác cũng gợi ý rằng mức độ linh hoạt cao có thể tồn tại cho các gốc axit amin còn lại vì việc thay thế và gắn Lys của mạch bên sẽ ảnh hưởng đến các peptit như là hầu hết các thay thế axit amin khác.

Các chất ức chế PCSK9 với hai phần tử thế

Một loạt hợp chất với hai phần tử thế được điều chế. Sự thế kép có thể thu được bằng axyl hóa, alkyl hóa hoặc kết hợp ở các gốc đầu N hoặc các gốc Lys (K). Tương tự, đầu N có thể là axit amin 293G hoặc gốc axit amin biến thể như 292A, 293G, 293K và 294T (trong trường hợp trong đó 293G bị xóa đi). Các hợp chất được điều chế với các phần tử thế khác nhau, mặc dù hai phần tử thế trên mỗi hợp chất là giống nhau. Khung xương được sử dụng trong thử nghiệm này cũng bao gồm thay thế axit amin N301L kết hợp với N309R và các thay thế đầu N và/hoặc Lys khác được đòi hỏi để thu được sự axyl hóa/alkyl hóa đặc hiệu.

Bảng 5.4 - Ki biểu kiến cho các chất ức chế được thế kép PCSK9

Ví dụ số	Biến thể 301L, 309R, +	Các điểm gắn	Ki (nM)
9	312E, 330K	đầu N, 330K	2,7
12	293K, 312E, 333K	293K, 333K	2,7
13	293K, 312E, 333K	293K, 333K	2,1
14	312E, 332K, 333K	332K, 333K	1,2
15	312E, 330K, 333K	330K, 333K	1,5
16	312E, 321K, 333K	321K, 333K	1,1
17	333K	312K, 333K	1,8
25	293K, 312E	đầu N, 293K	2,0
27	293K, 294K, 312E	293K, 294K	0,9
28	293K	293K, 312K	0,8
31	312E, 313K, 333K	313K, 333K	0,5

Ví dụ số	Biến thể 301L, 309R, +	Các điểm gắn	Ki (nM)
78	306D, 312E, 333K	đầu N, 333K	2,3
79	312E, 321K, 333K	321K, 333K	1,5
83	312E, 321K, 333K	321K, 333K	1,5
84	312E, 321K, 333K	321K, 333K	1,8
85	300H, 312E, 313K, 333K	313K, 333K	0,9
86	312E, 313K, 328K	313K, 328K	1,1
87	312E, 313K, 324K	313K, 324K	1,0
88	312E, 313K	đầu N, 313K	1,2
89	312E, 324K, 333K	324K, 333K	1,0
90	312E, 313K, 321K	313K, 321K	1,6
91	des293, 300H, 312E, 313K, 333K	313K, 333K	0,9
92	300H, 312E, 313K, 333K	313K, 333K	1,0
93	292A, 312E, 313K	đầu N (292A), 313K	1,2
94	des293, 312E, 313K	đầu N (294T), 313K	0,9
96	312E, 313K, 332K	313K, 332K	1,2
97	312E, 328K, 333K	328K, 333K	1,2
98	312E, 313K, 333K	313K, 333K	0,9
99	312E, 313K, 333K	313K, 333K	1,3
100	312E, 313K, 333K	313K, 333K	1,4
101	312E, 313K, 333K	313K, 333K	0,6
102	312E, 313K, 333K	313K, 333K	0,8
107	312E, 333K	đầu N, 333K	2,6
108	des293-294, 300H, 312E, 313K, 333K	313K, 333K	3,8
109	300H, 312E, 313K, 333K	313K, 333K	1,0
110	312E, 313K, 333K	313K, 333K	1,7
113	300H, 312E, 314K, 333K	314K, 333K	1,6
114	294W, 312E, 333K	đầu N, 333K	3,1
117	des293, 312E, 333K	đầu N, 333K	2,5
118	312E, 324K, 328K	324K, 328K	1,2

Ví dụ số	Biến thể 301L, 309R, +	Các điểm gắn	Ki (nM)
119	292A, 312E, 333K	đầu N, 333K	2,1
120	306Y, 312E, 313K, 333K	313K, 333K	1,6
121	312E, 332K	đầu N, 332K	2,1
122	312E, 328K	đầu N, 328K	2,2
123	312E, 324K	đầu N, 324K	2,0
127	312E, 321K, 332K	321K, 332K	2,4
128	312E, 313K, 333K	313K, 333K	1,0
129	312E, 313K, 333K	313K, 333K	2,6
130.	300H, 312E, 313K, 332K	313K, 332K	1,8
131.	312E, 313K, 333K	313K, 333K	2,6
132.	312E, 313K, 321E, 332K	313K, 332K	1,9
133.	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	313K, 333K	1,6
134.	312E, 321E, 333K	333K	1,9
135.	312E, 313K, 314K	313K, 314K	3,6
136.	313K	312K, 313K	2,8
137.	314K	312K, 314K	4,7
138.	311K, 312E, 313K	311K, 313K	2,5
139.	300H, 312E, 313K, 333K	313K, 333K	3,3
140.	312E, 313K, 333K	313K, 333K	1,7
141.	312E, 313K, 333K	313K, 333K	2,2
142.	312E, 313K, 333K	313K, 333K	1,7
143.	312E, 313K, 321E, 333K	313K, 333K	1,9
144.	312E, 313K, 321E, 333K	313K, 333K	2,09
145.	312E, 313K, 333K	313K, 333K	2,6
146.	312E, 313K, 321E, 333K	313K, 333K	3,0
147.	300H, 312E, 313K, 321E, 333K	313K, 333K	1,5
148.	312E, 313K, 333K	313K, 333K	2,5
149.	des293, 300H, 312E, 313K, 333K	313K, 333K	1,9
150.	312E, 328K, 333K	328K, 333K	2,3
151.	312E, 321E, 328K, 333K	328K, 333K	1,8
152.	312E, 324K, 333K	324K, 333K	1,9

Ví dụ số	Biến thể 301L, 309R, +	Các điểm gắn	Ki (nM)
153.	312E, 321E, 324K, 333K	324K, 333K	2,0
154.	312E, 321E, 328K, 333K	328K, 333K	1,8
155.	312E, 313K, 321K	313K, 321K	1,4
156.	312E, 313K, 333K	313K, 333K	1,2
157.	312E, 313K, 321E, 333K	313K, 333K	1,3
Ví dụ số	Biến thể 301L +	Các điểm gắn sites	Ki (nM)
111	309K, 312E, 333K	309K, 333K	1,6
112	306Y, 312E, 324K, 333K	324K, 333K	1,5
115	309K, 312E, 328K	309K, 328K	1,0
116	309K, 312E, 313K	309K, 313K	1,1
124	309K, 312E, 332K	309K, 332K	1,2
125	309K, 312E, 324K	309K, 324K	1,4
126	309K, 312E	đầu N, 309K	2,8

Một lần nữa, các tác giả sáng chế đã kết luận rằng các phần tử thể dung nạp rất tốt ở nhiều vị trí và kết hợp.

Các chất dẫn xuất ức chế PCSK9 khác

Để khám phá thêm vai trò của các thay thế axit amin khác trong các peptit PCSK9, các hợp chất khác được điều chế và được thử nghiệm như thể hiện trong bảng 5.5. Tất cả các hợp chất bao gồm một phần tử thể mà được gắn thông qua gốc Lys được đưa vào bằng sự thể hoặc kéo dài axit amin với 333K. Các peptit khung xương đều bao gồm thay thế axit amin N301L và tùy ý một hoặc nhiều N309R và I312E. Các phần tử thể đều bao gồm diacid béo chứa 16-20 nguyên tử cacbon và cầu liên kết là gGlu một mình hoặc được kéo dài với Ado-Ado và/hoặc gốc axit tranexamic (Trx).

Bảng 5.5 – Ki biểu kiến cho các chất dẫn xuất PCSK9 khác.

Ví dụ số	Biến thể 301L, 309R, 312E +	Điểm gắn	Ki (nM)
18	321E, 333K	333K	1,5
23	321E, 332K	332K	0,9
24	293K, 321E	293K	1,8

69	328K, 329H	328K	1,3
70	295D, 332K	332K	1325
76	des293, 294G, 328K	328K	1,3
77	306D, 324G, 333K	333K	2,2
80	333K	333K	1,9
81	333K	333K	1,4
82	333K	333K	1,9
106	300H, 333K	333K	1,0
134	321E, 333K	333K	1,9
158	321E, 333K	333K	2,3
159	321E, 333K	333K	1,9
Ví dụ số	Biến thể 301L, 309R, +	Vị trí gắn	Ki
22	-312Q	Đầu tận cùng N	2,6
42	300H, 312R, 333K	333K	0,7
57	293N, 300H, 312R, 333K	333K	0,5
60	293N, 312R, 333K	333K	1,0
66	293N, 307I, 312D, 333K	333K	2,1
67	293N, 312D, 333K	333K	2,0
71	-300H	312K	0,9
Ví dụ số	Biến thể 301L, 312E, +	Vị trí gắn	Ki
47	309S, 333K	333K	2,7
62	306Y, 332K	332K	0,6
63	307I, 332K	332K	1,4
Ví dụ số	Biến thể 301L, +	Vị trí gắn	Ki
46	309S, 312R, 333K	333K	1,3
61	307I, 332K	332K	0,7

Các kết quả trong bảng 5.5 trên đây thể hiện rằng lysin kiểu đại ở trong ở vị trí 312 có thể được thế bằng Glu (E) cũng như Gln (Q), Arg (R) hoặc Asp (D). Dựa vào sự

biến đổi này, được hiểu là khoảng rộng của gốc axit amin sẽ được dung nạp ở vị trí 312 mà không can thiệp tới chức năng ức chế của peptit.

Vài thay thế axit amin khác cũng được chứng minh là dung nạp tốt bao gồm G293N, T294G, D299A, N300H, H306Y, H306D, N309S, Q324G và R329H, trong khi như đề cập trên đây N295D và N300P là các thay thế axit amin không hấp dẫn.

D.1.2 Thử nghiệm hấp thu LDL ở các tế bào HepG2

Thử nghiệm thay thế để xác định hiệu lực ức chế của các peptit PCSK9 và các dẫn xuất của nó đo sự hấp thu của LDL trong các tế bào HepG2 như được mô tả dưới đây trong bản mô tả này.

Nguyên tắc thử nghiệm: Sự hấp thu LDL trước tiên được trung gian bởi hLDLRs được biểu hiện nội sinh, và do đó khả năng hấp thu LDL là thước đo gián tiếp sự biểu hiện LDLR. hLDLRs có thể được điều hòa giảm bằng cách ủ với PCSK9 ngoại sinh theo cách phụ thuộc liều. Do đó, việc ủ PCSK9 sẽ làm giảm khả năng của các tế bào trong việc hấp thu các phân tử LDL. Việc điều hòa giảm sự hấp thu LDL này sau đó có thể được đối kháng bằng cách thêm các hợp chất trung hòa hoặc ức chế sự liên kết PCSK9/LDLR. Kết quả là, các chất ức chế PCSK9 có thể được mô tả đặc tính dựa trên khả năng làm tăng sự hấp thu LDL với sự có mặt của PCSK9 và ví dụ chống lại sự điều hòa giảm của hLDLR được trung gian bởi PCSK9.

Thử nghiệm này được thực hiện sử dụng các tế bào HepG2 (Sigma Aldrich ECACC: Acc no. 85011430) mọc trong 10% Lipoprotein huyết thanh bào thai bò khiếm khuyết (Sigma Aldrich #S5394) và khả năng của các tế bào trong việc hấp thu các hạt LDL được đánh dấu huỳnh quang BODIPY (Life technologies Europe BV #L3483) được đo.

Quy trình thử nghiệm: Các đĩa 96 giếng (Perkin Elmer, ViewPlate-96 Black #60005182) được phủ với Poly-D-Lysin (10mg/L, Sigma Aldrich #P6407 được hòa tan trong PBS Gibco #14190-094) trong 1 giờ ở 37°C trong tủ ủ. Sau đó, các đĩa được rửa 2 x trong 100 µl PBS (Gibco #14190-094). Các chế phẩm thử nghiệm cho các đường cong nồng độ 8 điểm của các hợp chất EGF(A) được chuẩn bị, đều chứa PCSK9 (10 ug/ml) được pha loãng trong môi trường thử nghiệm (DMEM (Gibco #31966-021), 10% Lipoprotein huyết thanh bào thai bò khiếm khuyết (Sigma Aldrich #S5394) và 1% Pen Strep (Cambrex #DE17-602E)), và được thêm vào các đĩa với thể tích là 50ul/giếng.

Sau 30-60 phút, 50.000 tế bào HepG2 (Sigma-Aldrich: ECACC: Atcc no. 85011430 lot: 13B023), được pha loãng trong môi trường thử nghiệm được thêm vào với thể tích là 50µl/giếng, và các đĩa được ủ 20 giờ (ở 37° C, 5 % CO₂) trong các túi nhựa thấm CO₂ (Antalis Team, LDPE bag 120/35x300x0,025mm #281604). Sau đó, các đĩa được làm sạch và ngay lập tức sau đó 50 µl FL-LDL (Life technologies Europe BV #L3483) với nồng độ là 10 µg/ml trong môi trường thử nghiệm được thêm vào mỗi giếng, và các đĩa được ủ trong 2 giờ (ở 37° C, 5 % CO₂) trong túi nhựa thấm CO₂ sử dụng tấm che màu đen trên nắp để chắn ánh sáng. Các đĩa được làm sạch và được rửa 2 lần bằng 100 µl PBS (Gibco #14190-094). Sau đó 100 µl PBS (Gibco #14190-094) được thêm vào và trong 15 phút sau đó, các đĩa được đọc (đọc đáy) sử dụng bộ lọc sau đây Ex (515 nm)/Em (520 nm) trên SpecktraMax M4 (Molecular Probes, Invitrogen Detection Technologies).

Cuối cùng, các giá trị EC₅₀ được tính toán sử dụng GraphPad Prism, hiệu chỉnh đường cong hồi quy không tuyến tính, đáp ứng liều dạng xích ma (độ dốc biến đổi).

Kết quả được thể hiện trong bảng 6 dưới đây. Các giá trị EC₅₀ thấp hơn thể hiện khả năng cao hơn trong việc đảo chiều sự điều hòa giảm được trung gian bởi PCSK9 đối với sự hấp thu LDL, và ngược lại, giá trị EC₅₀ cao là chỉ thị cho hợp chất với khả năng thấp trong việc ức chế sự điều hòa giảm được trung gian bởi PCSK9 của sự hấp thu LDL.

Như có thể thấy, hầu hết các hợp chất thể hiện EC₅₀ trong thử nghiệm hấp thu LDL là 100-500 nM, đây là chỉ thị cho việc các hợp chất có khả năng cao trong việc đảo chiều sự điều hòa giảm của sự hấp thu LDL được trung gian bởi PCSK9.

Bảng 6 Dữ liệu hấp thu LDL ở các tế bào HepG2 (EC₅₀)

Ví dụ số	Sự hấp thu LDL EC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	Sự hấp thu LDL EC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	Sự hấp thu LDL EC ₅₀ (nM)
1.	ND	55.	ND	109.	572
2.	255	56.	ND	110.	465
3.	168	57.	438	111.	316
4.	302	58.	ND	112.	539
5.	220	59.	ND	113.	1383
6.	413	60.	261	114.	739
7.	304	61.	347	115.	247
8.	130	62.	411	116.	330
9.	ND	63.	197	117.	316
10.	199	64.	590	118.	191
11.	401	65.	10000	119.	327
12.	ND	66.	248	120.	300
13.	280	67.	384	121.	201
14.	161	68.	124	122.	241
15.	211	69.	311	123.	351
16.	144	70.	ND	124.	264
17.	199	71.	217	125.	334
18.	172	72.	222	126.	489
19.	206	73.	ND	127.	245
20.	198	74.	123	128.	351
21.	174	75.	239	129.	892
22.	357	76.	272	130.	259
23.	143	77.	2044	131.	218
24.	160	78.	546	132.	195
25.	ND	79.	ND	133.	220
26.	358	80.	248	134.	180
27.	ND	81.	617	135.	1505

Ví dụ số	Sự hấp thu LDL EC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	Sự hấp thu LDL EC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	Sự hấp thu LDL EC ₅₀ (nM)
28.	ND	82.	203	136.	455
29.	163	83.	165	137.	2070
30.	182	84.	337	138.	480
31.	170	85.	157	139.	546
32.	224	86.	248	140.	226
33.	245	87.	185	141.	210
34.	232	88.	298	142.	126
35.	252	89.	139	143.	299
36.	ND	90.	380	144.	484
37.	188	91.	114	145.	329
38.	149	92.	147	146.	718
39.	156	93.	267	147.	246
40.	231	94.	375	148.	204
41.	ND	95.	257	149.	233
42.	324	96.	261	150.	ND
43.	499	97.	138	151.	ND
44.	237	98.	203	152.	ND
45.	ND	99.	167	153.	ND
46.	ND	100.	174	154.	148
47.	1102	101.	129	155.	391
48.	1278	102.	112	156.	167
49.	398	103.	ND	157.	ND
50.	164	104.	ND	158.	303
51.	ND	105.	ND	159.	178
52.	ND	106.	195		
53.	ND	107.	486		
54.	526	108.	2555		

D.2. PK ở chuột nhắt

Mục đích của thử nghiệm này là để đo profin PK của các chất ức chế PCSK9 như được nhận diện trên đây.

Phương pháp:

Chuột nhắt cái C57bl/J từ Taconic (Ry, Denmark) được sử dụng.

Phân liều hợp chất: Các hợp chất được phân liều dưới da (s.c., 500nmol/kg) hoặc trong tĩnh mạch (i.v., 250nmol/kg) với thể tích là 5 μ L trên gram thể trọng.

Lấy mẫu máu: Máu được Blood lấy mẫu gián đoạn 2 phút, 15 phút, 30 phút, 60 phút, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ và 48 giờ. Máu (200 μ L) được lấy từ mạch dưới lưỡi và được chuyển vào các ống được phủ EDTA (Microvette® VetMed 200 K3E, Sarstedt nr 09.1293.100). Huyết tương được tách và được sử dụng để định lượng peptit kháng PCSK9.

Định lượng: Các mẫu được sử dụng để định lượng các chất ức chế PCSK9 sử dụng LC-MS.

Lấy mẫu và phân tích:

Huyết tương được hút bằng pipet vào các ống Micronic trên đá khô, và giữ ở -20°C đến khi được phân tích nồng độ trong huyết tương của các chất ức chế PCSK9 tương ứng sử dụng LC-MS. Các mẫu huyết tương (bao gồm đường cong tiêu chuẩn và các mẫu QC được sử dụng để định lượng các thành phần chưa biết và được chuẩn bị từ huyết tương trắng với các chất ức chế PCSK9 ở khoảng nồng độ là 0,5-1000 nM) được kết tủa protein sử dụng ba thể tích của metanol 100% hoặc axetonitril với 1% axit formic (phụ thuộc vào peptit kháng PCSK9) và được ly tâm (16000 x g, 4°C, 20 phút). Dịch nổi được nạp vào hệ sắc ký (TurboFlow Transcend 1250 & 10 valve VIM, Thermo Fisher Scientific) bao gồm cột tinh chế Turboflow Cyclone sơ cấp 0,5 x 50 mm (Thermo Fischer Scientific) và peptit rửa giải Aeris 3,6 μ m XB - Cột C18 2,1 x 50 mm (Phenomenex) được giữ ở 60°C. Peptit kháng PCSK9 được rửa giải sử dụng gradient sắc ký với pha động bao gồm các hỗn hợp của nước và axetonitril với 0,1% hoặc 1% axit formic (phụ thuộc vào Chất tương tự EGF(A) hoặc chất dẫn xuất). Peptit kháng PCSK9 được phát hiện và định lượng truyền trực tiếp dòng LC vào máy đo phổ khối

LTQ OrbiTrap hoặc Q Exactive (Thermo Fischer Scientific) được trang bị với giao diện phun điện tử hoạt động ở chế độ dương, ESI+.

Tính toán các đặc tính PK:

Profin nồng độ theo thời gian trong huyết tương được phân tích bằng phép phân tích được động không khoan vùng sử dụng phần mềm Phoenix WinNonlin 6.4. Việc tính toán cho dữ liệu I.V. và S.C. được thực hiện sử dụng Linear Trapezoidal Linear Interpolation, với việc đo trọng lượng $1/Y^Y$. Độ sinh khả dụng được tính toán phân chia AUC/liều cho profin S.C. với AUC/liều đối với profin I.V.

Kết quả:

Kết quả được thể hiện trong bảng 7. Trong bảng 7, Tmax chỉ ra thời gian để đạt đến nồng độ trong huyết tương tối đa của chất tương tự EGF(A) hoặc chất dẫn xuất được thử nghiệm. $T_{1/2}$ là thời gian bán rã của chất tương tự EGF(A) hoặc chất dẫn xuất. MRT có nghĩa là thời gian lưu trú. F (s.c.) là độ sinh khả dụng của chất tương tự EGF(A) hoặc chất dẫn xuất sau khi tiêm dưới da. Các giá trị $T_{1/2}$ cao hơn thể hiện thời gian bán rã dài hơn của hợp chất được thử nghiệm.

Các kết quả chỉ ra rằng các chất ức chế PCSK9 theo sáng chế, cụ thể là các chất tương tự LDL-R(293-332) được thể với phân tử thể axit béo thể hiện thời gian bán rã được kéo dài.

Bảng 7 Các đặc tính dược động của các chất tương tự và các chất dẫn xuất LDL-R(293-332) ở chuột nhắt

	Phân tử thể	T_{max} (giờ)	Trong tĩnh mạch $T_{1/2}$ (giờ)	$T_{1/2}$ dưới da (giờ)	MRT (giờ)	F (dưới da) (%)
Ví dụ 1	Có (đầu N)	2	16	12	15	99
Ví dụ 48	Số	0,3	0,2	0,4	0,2	76
Ví dụ 2	Có (đầu N)	2	14	14	19	100
Ví dụ 3	Có (thông qua 333K)	4	14	14	19	87
Ví dụ 5	Có (đầu N)	4	13	17	17	94

Ví dụ 6	Có (thông qua 299K)	6	11	11	16	100
Ví dụ 13	Có (thông qua 293K và 333K)	2	6	7,5	11	96
Ví dụ 19	Có (đầu N)	2	13	14	18	100
Ví dụ 4	Có (thông qua 312K)	8	14,3	12,8	20,3	54

D.3. Mẫu thử hPCSK9

Mục đích của thử nghiệm này là để thể hiện sự thay đổi của mức biểu hiện thụ thể LDL trong gan chuột nhất đáp ứng với sự ức chế hoạt động của hPCSK9 được tiêm trong tĩnh mạch với peptit kháng PCSK9.

Phương pháp

Chuột nhắt đực khỏe mạnh BalBC hoặc NMRI (Charles River, Germany) được tiêm peptit kháng PCSK9, theo đường dưới da hoặc trong tĩnh mạch 15-120 phút trước khi tiêm hPCSK9 (Sino Biologicals, China) trong tĩnh mạch ở mạch ở đuôi với liều 0,4 mg/kg. 60 phút sau khi tiêm hPCSK9, chuột được gây mê trong isoflurane và cho chết nhẹ nhàng bằng cách làm trật khớp cổ. Gan được cắt một cách nhanh chóng và làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng. Gan được giữ ở -80°C đến khi phân tích.

Thăm Western LDL-R:

Các mẫu mô gan (100 mg) được đồng nhất trong 500 µl đệm dung giải (Life Technology, FNN0011) chứa chất ức chế phosphatase; PhosStop (Roche, 04 906 837 001) và chất ức chế protease; complete (Roche, 04 693 159 001). Sau khi thêm 1 hạt thép, mô được đồng nhất trong 2,5 phút ở 30 Hz. Sau khi ly tâm ở 5000xg trong 5 phút, hàm lượng protein tổng được xác định sử dụng kit thử nghiệm protein BCA (Pierce, 23225). Các lượng protein bằng nhau (60 µg) trong đệm mẫu (Life Technology, NP0007) được đun nóng trong 10 phút và ly tâm nhẹ 2 phút ở 14000 vòng/phút trước khi được tải lên gel Criterion XT 3-8 % Tris-Acetate (BioRad#345-0131) và được tiến hành SDS-PAGE. Các protein được chuyển vào màng nitrocellulose (iBlot 2 NC

Regular stacks, novex # IB23001) theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Life Technology). Việc chuyển protein bằng nhau được xác nhận bởi Ponceau S (Sigma, P7170) nhuộm màng và màng được phong bế trong đệm phong bế (TBS-T, 2% Tween). LDL-r protein được phát hiện bằng kháng thể kháng LDLr sơ cấp của thỏ (Cayman Chemical Company #10012422), nhờ đó protein beta-actin được phát hiện sử dụng kháng thể kháng beta-actin sơ cấp ở thỏ (abcam # ab6276). Cả hai protein được quan sát tiếp bằng kháng thể thứ cấp của dê kháng thỏ được liên hợp với peroxidaza (Biorad #170-6516) sử dụng WesternBright Quantum Chemiluminescent (Advansta # K-12042-D10) và được chụp ảnh sử dụng máy ảnh CCD (LAS3000, FujiFilm). Phân tích định lượng bằng tín hiệu quang từ mẫu thấm Western được thực hiện với phần mềm MultiGauge (Fujifilm).

Kết quả

Fig. 1 thể hiện mức biểu hiện LDL-R ở gan được đo bằng thấm Western, được thể hiện dưới dạng đồ thị rải rác cho mỗi động vật, n=3-6. "Tá được-tá được" là nhóm đối chứng khỏe mạnh (mức đường gốc), "tá được-hPCSK9" là nhóm được tiêm với một mình hPCSK9.

Các kết quả thể hiện rằng hPCSK9 làm giảm mức biểu hiện của LDL-R và tác dụng này bị ức chế bởi các chất ức chế PCSK9 được thử nghiệm.

Trong bảng 8, dữ liệu được thể hiện là phần trăm sự thay đổi liên quan đến cửa sổ giữa mức đường ở các động vật đối chứng khỏe mạnh (được đặt là 100 %) và mức sau khi điều hòa giảm bởi hPCSK9 (được đặt là 0 %).

Tất cả 6 ví dụ thử nghiệm đều có khả năng ức chế hoạt động của hPCSK9 đối với mức biểu hiện LDL-R và mức ức chế quan sát thấy là tương tự với mức ức chế quan sát thấy sử dụng phân tử đối chứng Alirocumab.

Bảng 8:

Nhóm/Ví dụ	Phần trăm so với đường gốc (%)	Liều của chất ức chế (nmol/kg)
Tá được-Tá được	100	0
Tá được-hPCSK9	0	0
Ví dụ 2-hPCSK9	110	300
Ví dụ 3-hPCSK9	113	300

Ví dụ 5-hPCSK9	123	300
Ví dụ 6-hPCSK9	96	300
Ví dụ 13-hPCSK9	175	300
Ví dụ 19-hPCSK9	190	300
Alirocumab-hPCSK9	157	22

Kết luận

Một vài hợp chất ví dụ thể hiện hiệu lực trong việc ức chế sự điều hòa giảm của mức biểu hiện của LDL-R bởi hPCSK9.

D.4. Sự giảm LDL-cholesterol ở chuột đồng

Mục đích của thử nghiệm này là để đánh giá hiệu quả của các chất ức chế PCSK9 đối với LDL-C ở chuột đồng Golden Syrian được cho ăn thức ăn nhai tiêu chuẩn.

Phương pháp

Chuột đồng được Golden Syrian (Janvier Elevage, Saint Isle, France), 6 tuần tuổi (91-100 g) được sử dụng trong thử nghiệm này. Sau 1 tuần cho thích nghi, chuột đồng bị bỏ đói 4 giờ (việc bỏ đói bắt đầu lúc ~08:00 sáng) được cân và được lấy máu (100µL/EDTA) bằng cách lấy máu ở hốc mắt sau trong điều kiện gây mê bằng isoflurane ở ~trưa để đo cholesterol tổng, LDL-cholesterol và HDL-cholesterol. Chuột đồng được lấy ngẫu nhiên vào 5 nhóm đồng (n=10/nhóm) theo thông số 1) LDL-cholesterol, 2) HDL-cholesterol và 3) cholesterol tổng của chúng. Sau khi ngẫu nhiên hóa, chuột được xử lý bằng cách tiêm dưới da một lần mỗi ngày trong 5 ngày. Thể trọng được đo hàng ngày trong thời gian điều trị.

Ở ngày thứ 3 trong quá trình điều trị, chuột đồng bị bỏ đói 4 giờ được cân và lấy máu (100µL/EDTA) bằng cách lấy máu ở hốc mắt sau trong khi gây mê bằng isoflurane ở ~1 giờ sau các liều sử dụng buổi sáng (ở ~trưa) để đo cholesterol tổng, LDL-cholesterol và HDL-cholesterol.

Ở ngày thứ 5 trong quá trình điều trị, chuột đồng bị bỏ đói 4 giờ được cân và lấy máu (thể tích máu tối đa/EDTA) bằng cách lấy máu ở hốc mắt sau trong điều kiện gây mê bằng isofluran ở ~1 giờ sau các liều dùng buổi sáng (ở ~trưa).

Huyết tương được phân tách ngay lập tức. Đối với mỗi cá thể, ~15µL thể tích huyết tương được giữ lại để đo cholesterol tổng, LDL-cholesterol và HDL-cholesterol. Thể tích huyết tương khác (~50µL) của mỗi cá thể sau đó được sử dụng để tạo bề huyết tương cho mỗi nhóm điều trị (đó là 1 bể ~500µL trên nhóm, 5 bể) để phân tích profile cholesterol tổng bằng FPLC. Chuột đồng sau đó được giết trong khi gây mê bằng isoflurane bằng cách làm trật khớp cổ và để mất máu. Gan được thu, cân và 2 mẫu gan (~50mg và ~100 mg, cân nặng không được ghi) được làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng và sau đó lưu ở -80°C.

Các mẫu ~50mg được sử dụng để đánh giá sự biểu hiện thụ thể LDL ở gan và protein pan-cadherin (đối chứng tải) bằng phép thấm Western và phân tích mật độ (Image J software). Dữ liệu được thể hiện là giá trị trung bình $\pm$ SEM. ANOVA w/ Dunnett hoặc Bonferroni một chiều hoặc hai chiều sau thử nghiệm tương ứng được sử dụng để phân tích thống kê. Giá trị $p < 0,05$ được coi là đáng kể.

Kết quả

Fig. 2 thể hiện LDL-cholesterol trong huyết tương trong thời gian điều trị ở chuột đồng được điều trị bằng cách tiêm dưới da một lần hàng ngày trong 5 ngày với tá dược hoặc 10 nmol/kg, 30 nmol/kg, 100 nmol/kg hoặc 300 nmol/kg Ví dụ 2. ($**p < 0,01$ và $***p < 0,001$ so với tá dược thử nghiệm, phân tích hậu kiểm ANOVA, Dunnetts hai chiều).

Fig. 3 thể hiện mức biểu hiện LDL-R ở gan đối với pan-cadherin tải đối chứng từ các mẫu gan chuột đồng được điều trị bằng cách tiêm dưới da một lần hàng ngày trong 5 ngày với tá dược hoặc với Ví dụ 2 10 nmol/kg, Ví dụ 2 30 nmol/kg, Ví dụ 2 100 nmol/kg hoặc Ví dụ 2 300 nmol/kg ($*p < 0,05$, $**p < 0,01$ và $***p < 0,001$ so với tá dược, phân tích hậu kiểm ANOVA, Dunnetts hai chiều).

So với tá dược, thể trọng và sự tăng cân không bị ảnh hưởng bởi bất kỳ điều trị nào (dữ liệu không được thể hiện). Tất cả các liều đều làm giảm LDL-cholesterol (xem Fig. 2). Hiệu quả này là không đáng kể cho mức liều thấp nhất của Ví dụ 2, nhưng liều cao hơn 100 và 300 nmol/kg làm giảm mức LDL-cholesterol lên đến 35% vào ngày 5. Xu hướng này được khẳng định tiếp bằng phân tích FPLC, mà thể hiện sự giảm cơ bản ở mức cholesterol tổng ở các phân đoạn tương ứng với LDL và HDL khi chuột được

điều trị bằng ví dụ thử nghiệm 2 (dữ liệu không thể hiện). Sự tăng phụ thuộc liều đi kèm ở mức biểu hiện LDL-R ở gan cũng đã được chứng minh (xem Fig. 2 và Fig. 3).

Kết luận

Nghiên cứu đáp ứng liều chứng minh rằng có thể thu được hiệu quả đáng kể đối với LDL cholesterol ít nhất là với liều 30 nmol/kg sau 3 và 5 phân liều ở chuột đồng Golden Syrian với thức ăn thông thường. Tác dụng đối với LDL cholesterol là đi kèm với mức biểu hiện thụ thể LDL ở gan cao đáng kể.

D.5 Nghiên cứu PK trong tĩnh mạch ở chó

Để xác định profin PK trong tĩnh mạch ở chó, 3-4 chó beagle (đực, 10-16 kg) được phân liều trong tĩnh mạch (2 nmol/kg, 0,1 ml/kg) với các chất tương tự PCSK9 ở dạng đơn hoặc kết hợp trong 70 mM natri clorua; 50 mM phosphat, 70 ppm polysorbat 20; pH=7,4. Trước khi phân liều, chó được bỏ đói qua đêm và được tự do tiếp cận với nguồn nước từ vòi. Các chất tương tự được phân liều thông qua tĩnh mạch hiển hoặc tĩnh mạch ở đầu bằng mũi tiêm đơn thông qua kim (20 G) hoặc phân liều nối tiếp thông qua kim cài. 0,8 ml mẫu máu được thu vào mỗi ống được phủ EDTA ở 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 120, 144, 168, 192, 216, 240, 288 giờ sau khi phân liều. Đối với việc lấy mẫu trong 4 giờ đầu, máu được thu lại thông qua kim cài khi chó được giữ trên nền. Việc lấy mẫu ở các thời điểm lấy mẫu còn lại sau 4 giờ được thu qua tĩnh mạch cổ bằng cách chích bằng kim (20 G). Sau lập tức sau khi thu máu, mỗi mẫu được đảo nhẹ nhàng 3-4 lần và nhanh chóng đưa vào bể đá trước khi tạo huyết tương (10 phút, 4 °C, 4000 vòng/phút). Các mẫu huyết tương được giữ ở -20 °C trước khi phân tích sinh học. Độ lệch tối đa cho việc lấy mẫu máu là 1 phút vào ngày phân liều cho đến 120 phút sau khi phân liều, 5 phút cho thời điểm lấy mẫu từ 4 đến 10 giờ, và trong vòng 1 giờ cho thời gian còn lại trong ngày.

Phân tích huyết tương:

Huyết tương từ nghiên cứu phân liều đồng thời được hút bằng pipet vào ống Micronic trên đá khô, và được giữ ở -20°C cho đến khi được phân tích nồng độ trong huyết tương của các chất dẫn xuất PCSK9 tương ứng sử dụng sắc ký lỏng phổ khối (liquid chromatography mass spectrometry -LC-MS). Các mẫu huyết tương (bao gồm

các mẫu đường cong tiêu chuẩn và các mẫu QC được sử dụng để định lượng các chất chưa biết và được chuẩn bị từ huyết tương trong được nạp các chất dẫn xuất PCSK9 ở khoảng nồng độ nhỏ từ 0,5-500 nM) được cho kết tủa protein sử dụng ba thể tích methanol (bao gồm Ví dụ 4 là chất nội chuẩn) và được ly tâm (16000 x g, 4°C, 30 phút). Dịch nổi được nạp vào hệ sắc ký (TurboFlow Transcend 1250 & 10 valve VIM, Thermo Fisher Scientific) bao gồm cột tinh chế Turboflow Cyclone sơ cấp 0,5 x 50 mm (Thermo Fisher Scientific) và peptit rửa giải Aeris 3,6 µm XB - Cột C18 2,1 x 50 mm (Phenomenex) được giữ ở 60°C. Các chất dẫn xuất PCSK9 được rửa giải sử dụng gradient sắc ký với pha động bao gồm các hỗn hợp của nước và axetonitril/methanol 50/50 % thể tích/thể tích với 1 % thể tích/thể tích axit formic. Các chất dẫn xuất PCSK9 được phát hiện và định lượng sau khi nạp dòng LC vào máy đo phổ khối Q Exactive (Thermo Fisher Scientific) được trang bị với giao diện phun điện tử hoạt động ở chế độ dương, ESI+. Trong quá trình phân tích sinh học các mẫu huyết tương, mức độ isome hóa thay đổi được quan sát thấy đối với các chất dẫn xuất PCSK9 khác nhau. Các isome đều có khối lượng đồng vị đơn giống nhau và được định lượng cùng nhau.

Các thông số PK của mỗi chất tương tự được thử nghiệm (ví dụ $T_{1/2}$) được phân tích bằng phân tích không khoan vùng (NCA) sử dụng phần mềm Phoenix WinNonlin, và tính toán thời gian bán rã dựa trên mức tiếp xúc của tổng của tất cả các isome với cùng khối lượng phân tử.

Bảng 9: Thời gian bán rã của các chất dẫn xuất EGF(A) ở chó sau khi phân liều trong tĩnh mạch

Ví dụ số	Biến thể peptit	Phân liều đồng thời PK trong tĩnh mạch ở chó $T_{1/2}$ (h)
Ví dụ 3	301L, 309R, 312E, 333K	122
Ví dụ 31	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	117
Ví dụ 81	301L, 309R, 312E, 333K	209
Ví dụ 91	des293, 300H, 301L, 309R, 312E, 313K, 333K	34
Ví dụ 95	des293, 301L, 309R, 312E, 313K	116

Ví dụ 128	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	190
Ví dụ 133	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	115
Ví dụ 143	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	89
Ví dụ 144	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	193

D.6 Nghiên cứu hấp thu qua đường miệng ở chuột cống

Các nghiên cứu hiện này đã phát hiện sự thấp thụ ở dạ dày-ruột của các peptit được đồng phối chế, được phân liều theo đường miệng cho chuột cống khỏe mạnh.

Động vật:

Chuột cống đực Sprague Dawley của Taconic, Denmark, 250 g khi đến. Chuột cống được cho thích nghi ít nhất một tuần ở khu động vật (Animal Unit), Novo Nordisk A/S, trước khi thử nghiệm. Thử nghiệm bắt đầu thử nghiệm là xấp xỉ 280-300g. Chuột bị bỏ đói trong 18 giờ trên lưới trước khi phân liều.

Phối chế đồng thời các peptit

Việc chuẩn bị chế phẩm lỏng để phân liều qua đường miệng của các chất tương tự PCSK9i in vivo (chuột cống) được thực hiện như được mô tả dưới đây.

Nồng độ peptit EGF(A) đích là 200 μ M cho mỗi chất tương tự, được phối chế ở nồng độ đích là 55 mg/ml natri decanoat và nước. Năm đến sáu chất tương tự peptit khác nhau được phối chế cùng nhau trong cùng chế phẩm.

Tóm lại, dung dịch khối (110 mg/mL) của natri decanoat được chuẩn bị sử dụng nước siêu tinh khiết và pH của dung dịch được điều chỉnh đến 8,0 sử dụng HCl.

Các APIs được nạp vào lọ thủy tinh 20 mL và 5 g nước siêu tinh khiết được thêm vào (giả sử mật độ là 1mg/mL) và APIs được để hòa tan ở nhiệt độ phòng trên máy đảo trộn dạng trục quay. pH dung dịch sau đó được điều chỉnh đến 8,0 bằng NaOH cho đến khi độ pH ổn định, sau đó 6,5 g natri decanoate khối (nồng độ cuối 55 mg/mL) được thêm vào, sau đó điều chỉnh độ pH đến pH 8,0. Dung dịch sau đó được giữ ở nhiệt độ

phòng trên máy đảo trộn trực quay qua đêm (được bảo vệ khỏi ánh sáng). Ngày tiếp theo, điều chỉnh pH lần cuối đến pH 8,0 dùng NaOH.

Khối lượng chế phẩm cuối cùng được đặt đến 13 g sử dụng nước siêu tinh khiết và sau đó lọc qua lọc 0,22 μm . Hàm lượng API và natri được xác định trong chế phẩm cuối để đảm bảo sự phân liều chính xác. Các chế phẩm được lưu ở 4°C cho đến khi sử dụng.

Nồng độ của mỗi API trong chế phẩm lỏng được xác định bằng hấp thụ UV ở 215 nm. Phương pháp LC được phát triển để đảm bảo rằng mỗi API được phân liều đồng thời được rửa giải riêng rẽ với nhau. Các tiêu chuẩn về nồng độ đã biết (được xác định bởi CLND) đối với mỗi API được trộn cùng với nhau, và tổng cộng 5 nồng độ tiêu chuẩn được sử dụng để tạo ra các đường cong chia độ. Nồng độ được xác định cuối cùng là giá trị trung bình từ ba mẫu, mỗi mẫu với hai lần thử nghiệm lặp lại. Nồng độ caprate trong chế phẩm lỏng được xác định theo cách tương tự, sử dụng đường cong chia độ bao gồm ba nồng độ tiêu chuẩn.

Phân liều:

Động vật được phân liều theo đường miệng bằng ống thông với liều đích là 1000 nmol/kg mỗi peptit và thể tích là 5 ml/kg ở thời gian = 0

Lấy mẫu máu và phân tách huyết tương

Các mẫu máu được lấy ở các thời điểm: 15, 30, 60 và 120 phút sau khi phân liều. Các mẫu máu (200 μl) được thu vào các ống phủ EDTA bằng cách chích vào tĩnh mạch ở lưới ở chuột cống tỉnh táo. Các mẫu được ly tâm trong 5 phút ở 8000G ở 4°C. Huyết tương (60-75 μl) được phân tách và được hút bằng pipet vào ống micronic (75 μl) và kết đông ngay lập tức ở -20 °C.

Phân tích huyết tương:

Huyết tương từ thử nghiệm phân liều đồng thời được hút bằng pipet vào ống Micronic trên đá khô, và được giữ ở -20°C cho đến khi được phân tích nồng độ trong huyết tương của các chất dẫn xuất PCSK9 tương ứng sử dụng LC-MS. Các mẫu huyết tương (bao gồm các mẫu đường cong tiêu chuẩn và QC được sử dụng để định lượng các chất chưa biết và được chuẩn bị từ huyết tương trống được nạp với các chất dẫn xuất

PCSK9 ở khoảng nồng độ rất nhỏ 0,5-500 nM) được kết tủa protein sử dụng ba thể tích metanol hoặc axetonitril với 1 % thể tích/thể tích axit formic (bao gồm Ví dụ 4 là chất nội chuẩn) và được ly tâm (16000 x g, 4°C, 30 phút). Dịch nổi được nạp vào hệ sắc ký (TurboFlow Transcend 1250 & 10 valve VIM, Thermo Fisher Scientific) bao gồm cột tinh chế Turboflow Cyclone sơ cấp 0,5 x 50 mm (Thermo Fischer Scientific) và peptit rửa giải Aeris 3,6 µm XB - Cột C18 2,1 x 50 mm (Phenomenex) được giữ ở 60°C. Các chất dẫn xuất PCSK9 được rửa giải sử dụng gradient sắc ký với pha động bao gồm các hỗn hợp của nước và axetonitril/metanol 50/50 % thể tích/thể tích với 1 % thể tích/thể tích axit formic. Các chất dẫn xuất PCSK9 được phát hiện và định lượng sau khi nạp dòng LC vào máy đo phổ khối Q Exactive hoặc LTQ OrbiTrap Discovery (Thermo Fischer Scientific) được trang bị với giao diện phun điện tử hoạt động ở chế độ dương, ESI+. Trong quá trình phân tích sinh học các mẫu huyết tương, mức độ isome thay đổi được quan sát thấy đối với các chất dẫn xuất PCSK9 khác nhau. Các isome đều có khối lượng đồng vị đơn giống nhau và được định lượng cùng nhau.

Tính toán dữ liệu:

Từ nồng độ huyết tương được xác định bằng LC-MS, các nồng độ huyết tương tối đa (Cmax) được tách ra đối với mỗi peptit trong mỗi chuột cống và Cmax/liều được tính toán là giá trị trung bình $\pm$ SD đối với n=6-8 chuột. Liều được tính toán là thể tích tiêm, được điều chỉnh cho thể trọng, nhân với nồng độ thực tế của peptit, đơn vị là pmol/kg.

Trong mỗi nhóm dùng chế phẩm phối chế đồng thời, peptit đối chứng cũng được bao gồm (Ví dụ 3). Trong bảng dưới đây, Cmax/liều (kg/l) được liệt kê cho 8 peptit khác nhau cùng với Cmax/liều (kg/l) cho peptit đối chứng (Ví dụ 3). Việc tính toán Cmax dựa trên mức tiếp xúc của tổng của tất cả các isome có cùng khối lượng phân tử. Các kết quả thể hiện rằng các chất dẫn xuất EGF(A) nhìn chung là được hấp thụ tốt.

Bảng 10. Nồng độ trong huyết tương chia cho liều dùng ở chuột cống sau khi phân liều đồng thời qua đường miệng các chất dẫn xuất EGF(A)

Ví dụ số	C _{max} /liều (kg/l)	C _{max} /liều cho ví dụ tham khảo 3 (kg/l)
Ví dụ 31	0,108 ± 0,086	0,053 ± 0,050
Ví dụ 81	0,024 ± 0,005	0,079 ± 0,013
Ví dụ 91	0,116 ± 0,032	0,083 ± 0,023
Ví dụ 95	0,106 ± 0,029	0,087 ± 0,023
Ví dụ 128	0,130 ± 0,013	0,087 ± 0,019
Ví dụ 133	0,071 ± 0,017	0,057 ± 0,015
Ví dụ 143	0,151 ± 0,038	0,096 ± 0,029
Ví dụ 144	0,100 ± 0,025	0,057 ± 0,015

Trong khi các dấu hiệu theo sáng chế đã được minh họa và được mô tả trong bản mô tả này, bất kỳ cải biến, thay thế, thay đổi, và các phương án tương đương có thể xuất hiện đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Do đó, cần phải hiểu rằng các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo được nhằm để bao gồm tất cả các cải biến và thay đổi nằm trong phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm 1) chất tương tự peptit EGF(A) của SEQ ID NO: 1 bao gồm axit amin 301Leu, một phần tử thể axit amin của 312Lys và lên đến sáu phần tử thể axit amin bổ sung, trong đó SEQ ID NO: 1 tương ứng với các axit amin 293-332 của vùng EGF(A) của LDL-R, và 2) một phần tử thể bao gồm ít nhất một nhóm axit béo, trong đó phần tử thể này được gắn vào chất tương tự peptit EGF(A) này.

2. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 1, trong đó phần tử thể này bao gồm một nhóm chức, trong đó nhóm chức này là axit carboxylic, axit sulphonc, gốc tetrazol, gốc methylsulfonylcarbamoylamino hoặc gốc 3-hydroxy-isoxazol và còn bao gồm 8-20 nhóm $-CH_2-$ liên tiếp, trong đó phần tử thể này được gắn vào gốc lysin hoặc gốc đầu N của chất tương tự peptit EGF(A) này.

3. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 1, trong đó phần tử thể này có công thức I:

$Z_1-Z_2-Z_3-Z_4-Z_5-Z_6-Z_7-Z_8-Z_9-Z_{10}$ - [I] trong đó

Z_1 được chọn từ:

Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_n-CO-^*$,

Chem. 2: tetrazolyl- $(CH_2)_n-CO-^*$,

Chem. 3: $HOOC-(C_6H_4)-O-(CH_2)_m-CO-^*$,

Chem. 4: $HOS(O)_2-(CH_2)_n-CO-^*$,

Chem. 5: $MeS(O)_2NH(CO)N-(CH_2)_n-CO-^*$ và

Chem. 6: 3-HO-Isloxazol- $(CH_2)_n-CO-^*$

trong đó

n là số nguyên trong khoảng 8-20,

m là số nguyên trong khoảng 8-11,

nhóm $-COOH$ trong Chem. 3 có thể được gắn với vị trí 2, 3 hoặc 4 trên vòng phenyl, kí hiệu * chỉ vị trí gắn với nitơ trong Z_2 hoặc, nếu Z_2 là một liên kết, với nitơ trên phần tử Z bên cạnh; hoặc nếu toàn bộ Z_3-Z_{10} liên kết, với gốc lysin hoặc gốc đầu N của chất tương tự peptit EGF(A) này;

Z_2 được chọn từ

Chem. 7: $^*-NH-SO_2-(CH_2)_3-CO-^*$,

Chem. 8: $^*-NH-CH_2-(C_6H_{10})-CO-^*$ và

liên kết; và kí hiệu * chỉ vị trí gắn với Z_3 hoặc, nếu Z_3 là một liên kết, với phần tử Z bên cạnh; hoặc nếu toàn bộ Z_4 - Z_{10} liên kết, với gốc lysin hoặc gốc đầu N của chất tương tự peptit EGF(A) này;

Z_3 được chọn từ:

γ Glu, Glu và một liên kết;

Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 , Z_9 được lựa chọn, theo cách độc lập với nhau, từ:

Glu, γ Glu, Gly, Ser, Ala, Thr, Ado, Acep, Aeeep, TtdSuc và một liên kết; và

Z_{10} được chọn từ:

Chem. 14: $^*\text{-NH-CH}_2\text{-(C}_6\text{H}_4\text{)-CH}_2\text{-}^*$ và một liên kết, và trong đó kí hiệu * chỉ vị trí gắn với gốc lysin hoặc gốc đầu N của chất tương tự peptit EGF(A) này.

4. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 1, trong đó chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm một hoặc hai phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

$\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{18}\text{-CO-gGlu-2xADO-}$
 $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{18}\text{-CO-NH-CH}_2\text{-(C}_6\text{H}_{10}\text{)-CO-gGlu-2xADO-}$
 $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CO-gGlu-2xADO-}$
 $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CO-gGlu-2xADO-NH-CH}_2\text{-(C}_6\text{H}_4\text{)-CH}_2\text{-}$
 $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CO-gGlu-}$
 $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CO-NH-CH}_2\text{-(C}_6\text{H}_{10}\text{)-CO-gGlu-2xADO-}$
 $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-gGlu-2xADO-}$
 $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-gGlu-}$
 $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-gGlu-2xADO-}$
 $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-CO-gGlu-2xADO-}$
 $4\text{-HOOC-(C}_6\text{H}_4\text{)-O-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CO-gGlu-2xADO-}$
 $4\text{-HOOC-(C}_6\text{H}_4\text{)-O-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CO-gGlu-3xADO-}$
 $4\text{-HOOC-(C}_6\text{H}_4\text{)-O-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CO-gGlu-}$
 $4\text{-HOOC-(C}_6\text{H}_4\text{)-O-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CO-2xgGlu-}$
 $4\text{-HOOC-(C}_6\text{H}_4\text{)-O-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CO-gGlu-3xGly-}$
 $4\text{-HOOC-(C}_6\text{H}_4\text{)-O-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CO-2xgGlu-2xADO-}$
 $4\text{-HOOC-(C}_6\text{H}_4\text{)-O-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CO-gGlu-TtdSuc-}$
 $4\text{-HOOC-(C}_6\text{H}_4\text{)-O-(CH}_2\text{)}_9\text{-CO-}$
 $4\text{-HOOC-(C}_6\text{H}_4\text{)-O-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CO-gGlu-4xADO-}$
 $4\text{-HOOC-(C}_6\text{H}_4\text{)-O-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CO-NH-CH}_2\text{-(C}_6\text{H}_{10}\text{)-CO-gGlu-2xADO-}$

4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₉-CO-gGlu-2xADO-
 3-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₉-CO-gGlu-2xADO-
 3-HO-Isoxazol-(CH₂)₁₂-CO-gGlu-2xADO-
 HOS(O)₂-(CH₂)₁₅-CO-gGlu-2xADO-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂-
 HOS(O)₂-(CH₂)₁₃-CO-gGlu-2xADO-
 Tetrazolyl-(CH₂)₁₅-CO-NH-SO₂-(CH₂)₃-CO-ADO-ADO-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂-
 Tetrazolyl-(CH₂)₁₂-CO-gGlu-2xADO-
 Tetrazolyl-(CH₂)₁₅-CO-gGlu-2xADO- và
 MeS(O)₂NH(CO)NH-(CH₂)₁₂-CO-gGlu-2xADO-.

5. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 4, trong đó các gốc axit amin: 295Asn, 296Glu, 298Leu, 302Gly và/hoặc 310Asp của chất tương tự peptit EGF(A) là không được thế.

6. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 4, trong đó chất tương tự peptit EGF(A) còn bao gồm một hoặc hai gốc Lys được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 296Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys, trong đó 292Lys thể hiện sự bổ sung gốc Lys vào đầu N của SEQ ID NO: 1 và 333Lys thể hiện sự bổ sung gốc Lys vào đầu C của SEQ ID NO: 1, và trong đó một hoặc hai phần tử thể này được gắn vào một hoặc hai gốc Lys này trong chất tương tự peptit EGF(A).

7. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 4, trong đó các axit amin 297Cys, 304Cys, 308Cys, 317Cys, 319Cys và 331Cys của chất tương tự peptit EGF(A) là không được thế.

8. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 4, trong đó chất tương tự peptit EGF(A) này còn bao gồm hai gốc Lys được chọn từ cặp bao gồm:

- | | |
|--------------------|---------------------|
| i. 293K và 294K | xii. 313K và 328K |
| ii. 293K và 333K | xiii. 313K và 332K |
| iii. 309K và 313K | xiv. 313K và 333K |
| iv. 309K và 324K | xv. 314K và 333K |
| v. 309K và 328K | xvi. 321K và 332K |
| vi. 309K và 332K | xvii. 321K và 333K |
| vii. 309K và 333K | xviii. 324K và 333K |
| viii. 311K và 313K | xix. 324K và 328K |

ix. 313K và 314K

xx. 328K và 333K

x. 313K và 321K

xxi. 330K và 333K và

xi. 313K và 324K

xxii. 332K và 333K,

trong đó 333K thể hiện sự bổ sung gốc Lys vào đầu C của SEQ ID NO: 1.

9. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 4, trong đó chất tương tự peptit EGF(A) này bao gồm một hoặc hai gốc Lys được chọn từ nhóm bao gồm: 313Lys, 324Lys, 328Lys, và 333Lys và một hoặc hai phần tử thể được gắn vào một hoặc hai gốc Lys này trong chất tương tự peptit EGF(A) này, trong đó 333Lys thể hiện sự bổ sung gốc Lys vào đầu C của SEQ ID NO: 1.

10. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 1, trong đó các axit amin 295Asn, 296Glu, 298Leu, 302Gly và/hoặc 310Asp của peptit EGF(A) là không được thể.

11. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 1, trong đó axit amin 310Asp của peptit EGF(A) là không được thể.

12. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 1, trong đó axit amin 295Asn của peptit EGF(A) là không được thể.

13. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 1, trong đó chất tương tự peptit EGF(A) còn bao gồm một hoặc hai gốc Lys được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 296Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys, trong đó 292Lys thể hiện sự bổ sung gốc Lys vào đầu N của SEQ ID NO: 1 và 333Lys thể hiện sự bổ sung gốc Lys vào đầu C của SEQ ID NO: 1, và trong đó phần tử thể này được gắn vào một hoặc hai gốc Lys trong chất tương tự peptit EGF(A) này.

14. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 1, trong đó axit amin 310Asp là không được thể và 312Lys được thể bằng Glu, Asp, Gln hoặc Arg.

15. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 1, trong đó axit amin 310Asp là không được thể và 299Asp là không được thể bằng Glu, Val hoặc His.

16. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 15, trong đó các axit amin 295Asn, 296Glu, 298Leu, và/hoặc 302Gly của chất tương tự peptit EGF(A) là không được thể.

17. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 15, trong đó chất tương tự peptit EGF(A) còn bao gồm một hoặc hai gốc Lys được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 296Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys, trong đó 292Lys thể hiện sự bổ sung gốc Lys vào đầu N của SEQ ID NO: 1 và 333Lys thể hiện sự bổ sung gốc Lys vào đầu C của SEQ ID NO: 1, và trong đó phần tử thể này được gắn vào một hoặc hai gốc Lys trong chất tương tự peptit EGF(A) này.

18. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 1, trong đó các axit amin 297Cys, 304Cys, 308Cys, 317Cys, 319Cys và 331Cys của chất tương tự peptit EGF(A) là không được thể.

19. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 18, trong đó các axit amin 295Asn, 296Glu, 298Leu, 302Gly và/hoặc 310Asp của chất tương tự peptit EGF(A) là không được thể.

20. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 18, trong đó chất tương tự peptit EGF(A) còn bao gồm một hoặc hai gốc Lys được chọn từ nhóm bao gồm: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 296Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys và 333Lys, trong đó 292Lys thể hiện sự bổ sung gốc Lys vào đầu N của SEQ ID NO: 1 và 333Lys thể hiện sự bổ sung gốc Lys vào đầu C của SEQ ID NO: 1, và trong đó phần tử thể này được gắn vào một hoặc hai gốc Lys trong chất tương tự peptit EGF(A) này.

21. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 1, trong đó chất tương tự peptit EGF(A) này còn bao gồm hai gốc Lys được chọn từ cặp bao gồm:

- | | |
|--------------------|---------------------|
| i. 293K và 294K | xii. 313K và 328K |
| ii. 293K và 333K | xiii. 313K và 332K |
| iii. 309K và 313K | xiv. 313K và 333K |
| iv. 309K và 324K | xv. 314K và 333K |
| v. 309K và 328K | xvi. 321K và 332K |
| vi. 309K và 332K | xvii. 321K và 333K |
| vii. 309K và 333K | xviii. 324K và 333K |
| viii. 311K và 313K | xix. 324K và 328K |

ix. 313K và 314K

xx. 328K và 333K

x. 313K và 321K

xxi. 330K và 333K và

xi. 313K và 324K

xxii. 332K và 333K,

trong đó 333K thể hiện sự bổ sung gốc Lys vào đầu C của SEQ ID NO: 1.

22. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 1, trong đó chất tương tự peptit EGF(A) này bao gồm một hoặc hai gốc Lys được chọn từ nhóm bao gồm: 313Lys, 324Lys, 328Lys, và 333Lys và phần tử thể này được gắn vào một hoặc hai gốc Lys trong chất tương tự peptit EGF(A) này, trong đó 333Lys thể hiện sự bổ sung gốc Lys vào đầu C của SEQ ID NO: 1.

23. Chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm chất tương tự peptit EGF(A) và một phần tử thể, được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được thể hiện dưới đây, trong đó trong mỗi hợp chất, trình tự axit amin của chất tương tự peptit EGF(A) được thể hiện bằng SEQ ID NO, công thức cấu tạo của phần tử thể được thể hiện, và vị trí gắn kết thể hiện tại đó phần tử thể này gắn vào chất tương tự peptit EGF(A):

SEQ ID NO:	Phần tử thể	Vị trí gắn kết
4	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
6	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂ -	Đầu N
7	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	7K
8	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	38K
6	HOS(O) ₂ -(CH ₂) ₁₅ -CO-gGlu-2xADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂ -	Đầu N
8	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, 38K
11	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
12	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N
13	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, Đầu C
13	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, Đầu C
15	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	40K, đầu C

SEQ ID NO:	Phần tử thể	Vị trí gắn kết
16	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	38K, đầu C
17	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	29K, đầu C
19	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
6	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N
21	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	29K
22	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	32K
23	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N
24	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
25	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N
27	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	8K
28	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, 2K
30	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	17K
31	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	26K
32	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
33	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	34K
34	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	33K
35	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	31K
36	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	30K
37	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	28K
38	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	37K
39	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	21K
40	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	36K
41	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	24K
42	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	23K
43	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
44	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	22K
45	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	19K
47	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
48	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
49	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N

SEQ ID NO:	Phần tử thế	Vị trí gắn kết
50	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N
51	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	14K
52	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	13K
53	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	11K
55	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
58	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
60	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
61	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
9	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
10	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
6	Tetrazolyl-(CH ₂) ₁₅ -CO-NH-SO ₂ -(CH ₂) ₃ -CO-ADO-ADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂ -	Đầu N
14	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	36K
26	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N
63	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	4K
64	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	2K
65	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N
67	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
68	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-3xADO và 4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, đầu C
17	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO-gGlu-2xADO	29K, đầu C
4	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
4	HOOC-(CH ₂) ₁₈ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
4	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu	Đầu C
17	HOOC-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO	29K, đầu C
17	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	29K, đầu C
69	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
70	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	21K, 36K
71	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	21K, 32K

SEQ ID NO:	Phần tử thể	Vị trí gắn kết
39	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, 21K
72	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	32K, đầu C
73	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	21K, 29K
69	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
77	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
78	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	36K, đầu C
32	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu	21K, đầu C
32	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-2xgGlu	21K, đầu C
32	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-3xGly	21K, đầu C
32	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-2xgGlu- 2xADO	21K, đầu C
32	3-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
82	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
4	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, đầu C
69	3-HO-Isoxazol-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
32	3-HO-Isoxazol-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
84	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	17K, đầu C
85	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	32K, đầu C
86	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	22K, đầu C
87	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, đầu C
88	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	17K, 36K
89	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	17K, 21K
90	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, đầu C
91	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	32K, 36K
92	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, đầu C
93	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
11	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, đầu C
40	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, 26K
22	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, 32K
94	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	17K, đầu C

SEQ ID NO:	Phần tử thể	Vị trí gắn kết
106	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	17K, 32K
30	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	Đầu N, 17K
95	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	29K, đầu C
32	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
32	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu	21K, đầu C
96	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
32	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-TtdSuc	21K, đầu C
97	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-TtdSuc	21K, đầu C
98	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
19	HOOC-(CH ₂) ₁₈ -CO-gGlu-2xADO	Đầu C
99	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	21K, 22K
102	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	19K, 21K
69	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO	21K, đầu C
32	Tetrazolyl-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
32	HOS(O) ₂ -(CH ₂) ₁₃ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
32	MeS(O) ₂ NH(CO)NH-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
98	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu	21K, đầu C
98	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
32	Tetrazolyl-(CH ₂) ₁₅ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
98	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu	21K, đầu C
103	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO	21K, đầu C
32	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-4xADO	21K, đầu C
78	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	36K, đầu C
104	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	36K, đầu C
72	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	32K, đầu C
105	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	32K, đầu C
104	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	36K, đầu C
73	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	21K, 29K

SEQ ID NO:	Phần tử thể	Vị trí gắn kết
32	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-Trx-gGlu-2xADO	21K, đầu C
98	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-Trx-gGlu-2xADO	21K, đầu C
19	HOOC-(CH ₂) ₁₈ -CO-Trx-gGlu-2xADO	Đầu C
19	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-Trx-gGlu-2xADO	Đầu C

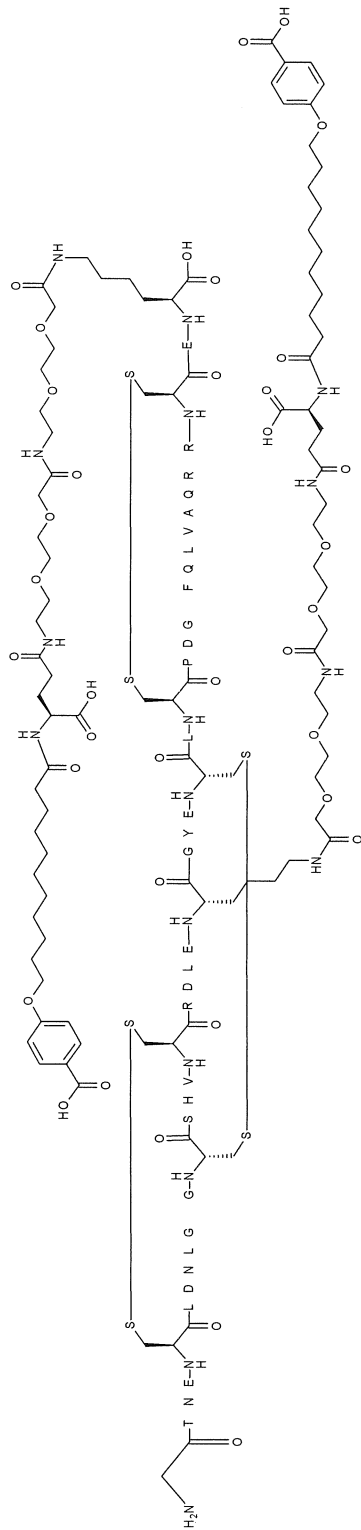
24. Chất dẫn xuất EGF(A) bao gồm chất tương tự peptit EGF(A) được gắn vào một phần tử thể bao gồm ít nhất một nhóm axit béo, trong đó chất tương tự peptit EGF(A) này được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 3-4, 6-19, 21-45, 47-53, 55, và 58-106.

25. Chất dẫn xuất EGF(A) theo điểm 24, trong đó chất dẫn xuất EGF(A) này bao gồm một hoặc hai phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

HOOC-(CH₂)₁₈-CO-gGlu-2xADO-
 HOOC-(CH₂)₁₈-CO-NH-CH₂-(C₆H₁₀)-CO-gGlu-2xADO-
 HOOC-(CH₂)₁₆-CO-gGlu-2xADO-
 HOOC-(CH₂)₁₆-CO-gGlu-2xADO-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂-
 HOOC-(CH₂)₁₆-CO-gGlu-
 HOOC-(CH₂)₁₆-CO-NH-CH₂-(C₆H₁₀)-CO-gGlu-2xADO-
 HOOC-(CH₂)₁₄-CO-gGlu-2xADO-
 HOOC-(CH₂)₁₄-CO-gGlu-
 HOOC-(CH₂)₁₄-CO-gGlu-2xADO-
 HOOC-(CH₂)₁₂-CO-gGlu-2xADO-
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-gGlu-2xADO-
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-gGlu-3xADO-
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-gGlu-
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-2xgGlu-
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-gGlu-3xGly-
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-2xgGlu-2xADO-
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-gGlu-TtdSuc-
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₉-CO-
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-gGlu-4xADO-

4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₁₀-CO-NH-CH₂-(C₆H₁₀)-CO-gGlu-2xADO-
 4-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₉-CO-gGlu-2xADO-
 3-HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)₉-CO-gGlu-2xADO-
 3-HO-Isoxazol-(CH₂)₁₂-CO-gGlu-2xADO-
 HOS(O)₂-(CH₂)₁₅-CO-gGlu-2xADO-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂-
 HOS(O)₂-(CH₂)₁₃-CO-gGlu-2xADO-
 Tetrazolyl-(CH₂)₁₅-CO-NH-SO₂-(CH₂)₃-CO-ADO-ADO-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂-
 Tetrazolyl-(CH₂)₁₂-CO-gGlu-2xADO-
 Tetrazolyl-(CH₂)₁₅-CO-gGlu-2xADO- và
 MeS(O)₂NH(CO)NH-(CH₂)₁₂-CO-gGlu-2xADO-.

26. Chất dẫn xuất EGF(A) được chọn từ nhóm bao gồm:
-

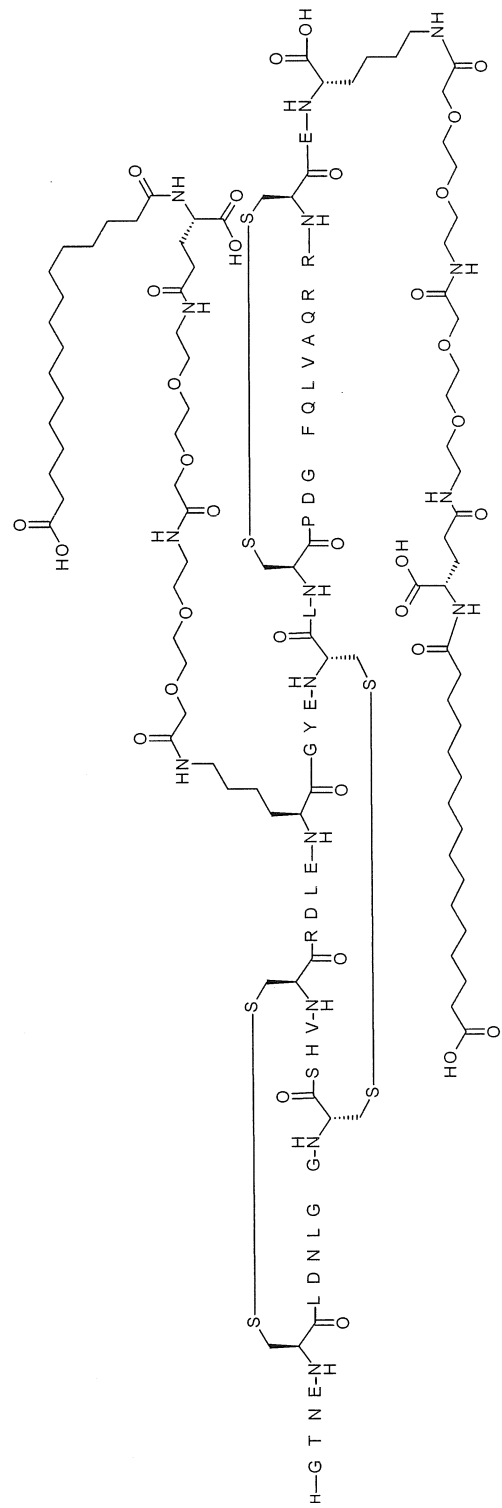


trong đó trình tự

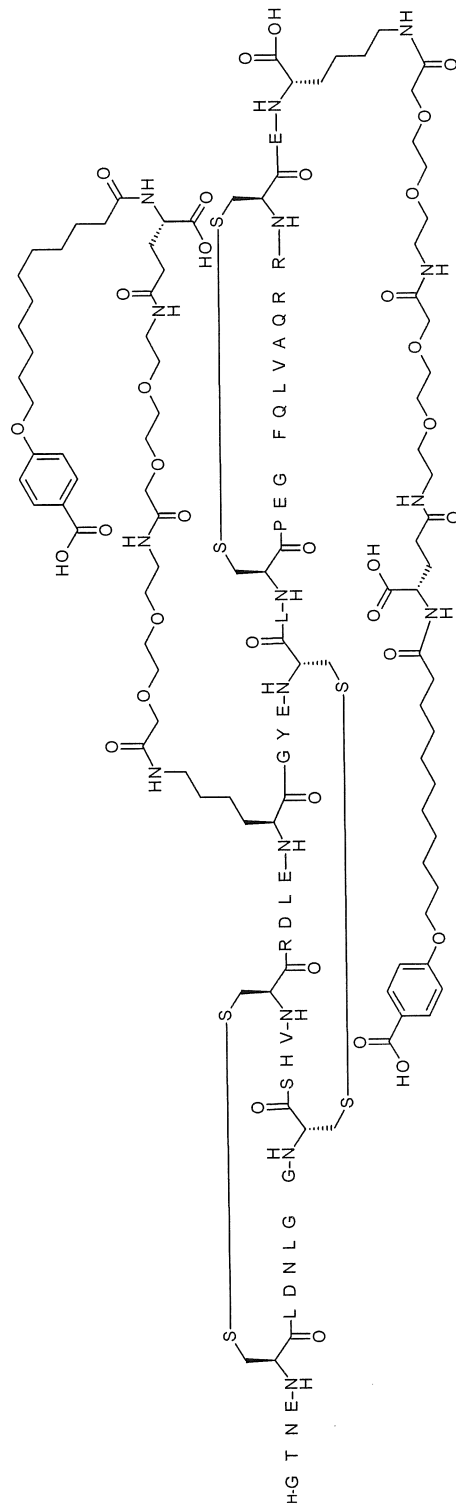
axit amin của chất dẫn xuất EGF(A) (i) là SEQ ID NO: 32,

ii.

iii.

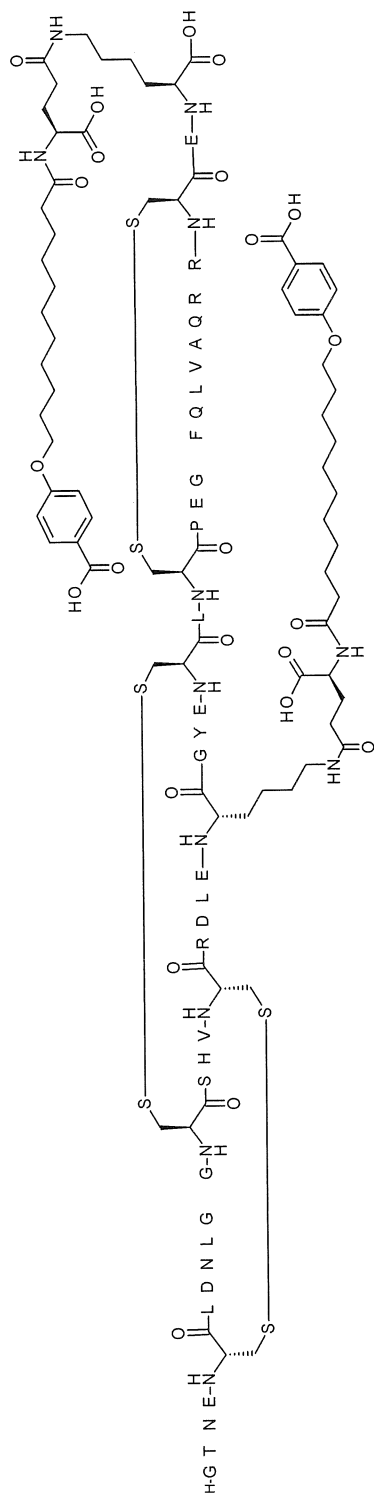


trong đó trình tự axit amin của chất dẫn xuất EGF(A) (iii) là SEQ ID NO: 32,
iv.



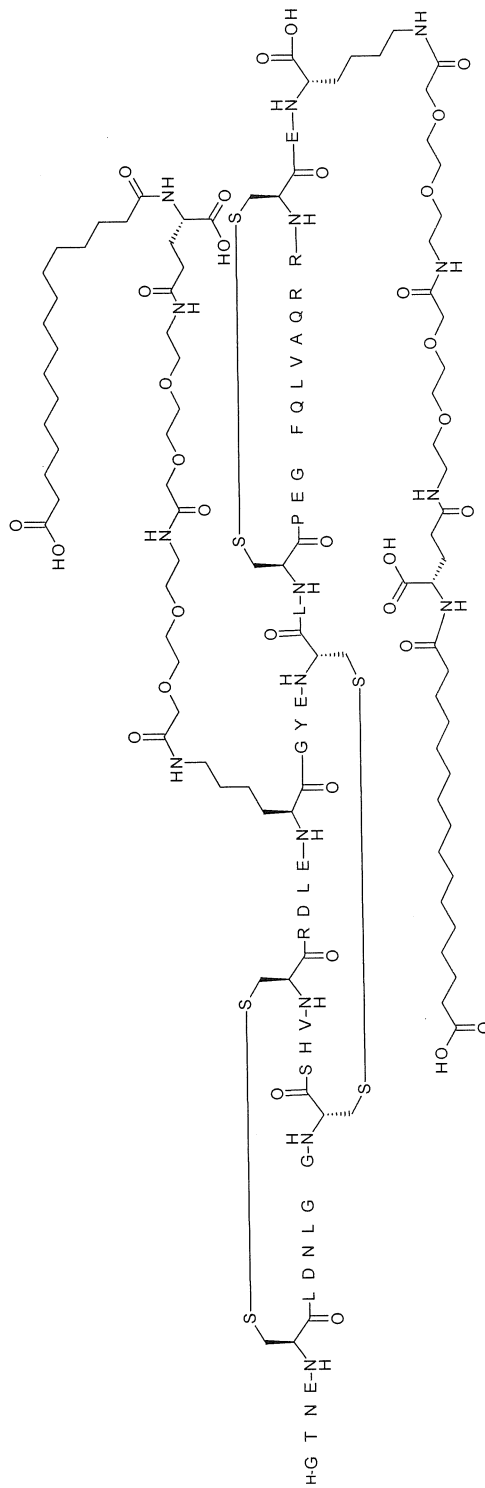
trong đó trình tự axit amin của chất dẫn xuất EGF(A) (iv) là SEQ ID NO: 98,

v. N{Alpha}(N{Epsilon}[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]-[Leu301,Arg309,Glu312,Lys313,Glu321]-LDL-R-(293-332)-peptidyl)-N{Epsilon}[(4S)-4-carboxy-4-[11-(4-carboxyphenoxy)undecanoylamino]butanoyl]Lys,



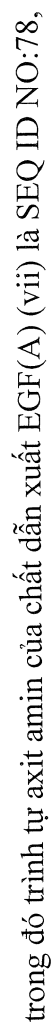
trong đó trình tự axit amin của chất dẫn xuất EGF(A) (v) là SEQ ID NO: 98,

vi.



trong đó trình tự axit amin của chất dẫn xuất EGF(A) (vi) là SEQ ID NO: 98,

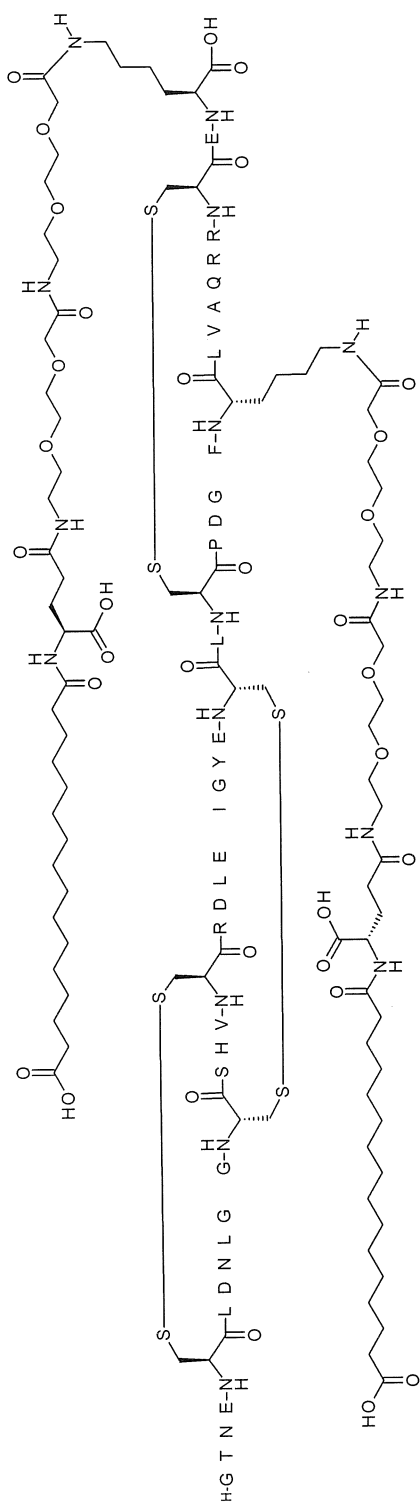
vii.



Chemical structure of a protein complex, likely a dimer or trimer, showing three subunits linked by disulfide bonds (S-S). The subunits are labeled with their amino acid sequences: HGTNENL, LNDNLG, and SHVNH. The structure includes various side chains, including long aliphatic chains, aromatic rings, and a complex branched chain with a carboxylic acid group. The disulfide bonds are indicated by 'S' and lines connecting the sulfur atoms.

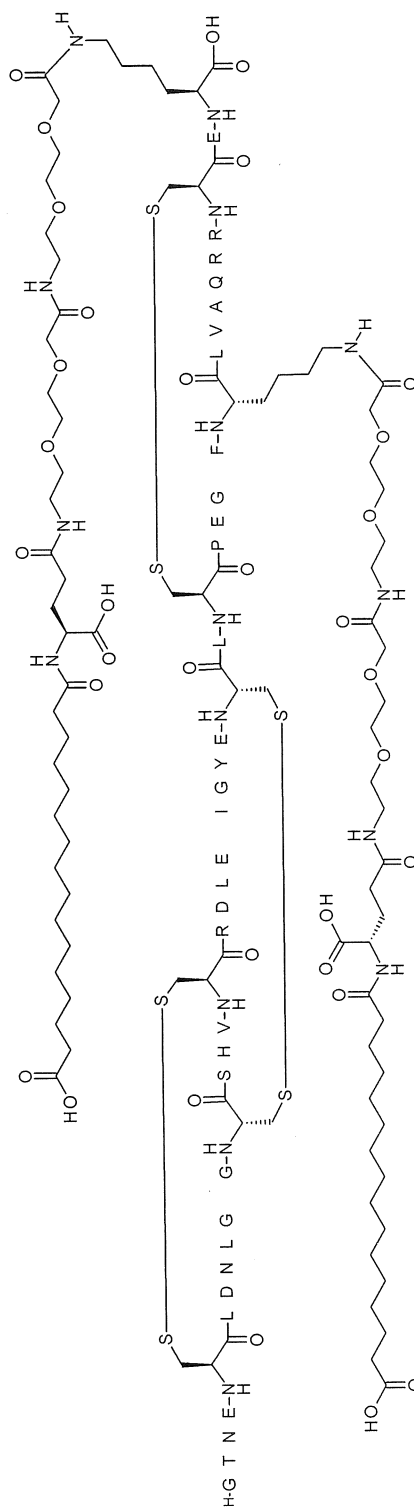
trong đó trình tự axit amin của chất dẫn xuất EGF(A) (viii) là SEQ ID NO:104,

ix.



trong đó trình tự axit amin của chất dẫn xuất EGF(A) (ix) là SEQ ID NO:72,

và

X⁹

trong đó trình tự axit amin của chất dẫn xuất EGF(A) (x) là SEQ ID NO:105.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Novo Nordisk A/S

<120> CHẤT DẪN XUẤT EGF(A) BAO GỒM CHẤT TƯƠNG TỰ PEPTIT EGF(A) VÀ PHẦN TỬ THỂ AXIT BÉO

<130> 150089

<160> 106

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 40

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 1

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	Asn	Asn	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1				5					10					15	

Asn	Asp	Leu	Lys	Ile	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Glu
		35					40

<210> 2

<211> 40

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 2

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Ala	Asn	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Ile	Cys
1				5					10					15	

Arg	Lys	Leu	Lys	Ile	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Glu
		35					40

<210> 3

<211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 3

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 4
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 4

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 5
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 5

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Pro Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 6
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 6

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 7
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 7

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Lys Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 8
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 8

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Lys Cys Glu
 35 40

<210> 9

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 9

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Asp Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 10

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 10

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Asp Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 11
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 11

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 12
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 12

Lys Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 13
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 13

Lys Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 14
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 14

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys His Arg Cys Glu
 35 40

<210> 15
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 15

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys Lys
 35 40

<210> 16
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 16

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Lys Cys Glu Lys
35 40

<210> 17

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 17

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Lys Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 18

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 18

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 19
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 19

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 20
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 20

Gly Thr Asp Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 21
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 21

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Lys Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 22
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 22

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 23
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 23

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Gln Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 24
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 24

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1				5					10					15	

Arg	Asp	Leu	Glu	Ile	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Glu	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Lys
			35				40

<210> 25

<211> 40

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 25

Lys	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1				5					10					15	

Arg	Asp	Leu	Glu	Ile	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Glu	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Glu
			35				40

<210> 26

<211> 40

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 26

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	His	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Ile	Cys
1				5					10					15	

Arg	Asp	Leu	Glu	Ile	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 27
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 27

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Lys Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 28
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 28

Lys Lys Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 29
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 29

Lys Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 30
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 30

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 31
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 31

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Lys Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 32
 <211> 41

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 32

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 33
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 33

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Lys Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 34
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 34

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Lys Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 35
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 35

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Lys Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 36
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 36

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Lys Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 37
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 37

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Lys Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 38

<211> 40

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 38

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Lys Arg Cys Glu
 35 40

<210> 39

<211> 40

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 39

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 40
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 40

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 41
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 41

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Lys Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 42
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 42

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Lys Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 43
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 43

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Arg Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 44
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 44

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Lys Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 45
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 45

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Lys Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 46

<211> 40

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 46

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Lys Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 47

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 47

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Ser Asp Leu Arg Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 48
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 48

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Ser Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 49
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 49

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
 1 5 10 15

Ser Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 50
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 50

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Ser Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 51
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 51

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Lys Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 52
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 52

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Lys His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 53
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 53

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Gly	Lys	Cys	Ser	His	Val	Cys
1				5					10					15	

Arg	Asp	Leu	Glu	Ile	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Glu
			35				40

<210> 54

<211> 40

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 54

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Lys	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1				5					10					15	

Arg	Asp	Leu	Glu	Ile	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Glu
			35				40

<210> 55

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 55

Asn	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	His	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1				5					10					15	

Arg	Asp	Leu	Arg	Ile	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 56
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 56

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Lys Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 57
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 57

Gly Thr Asn Glu Cys Lys Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 58
<211> 41
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 58

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Arg Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 59
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 59

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 60
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 60

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 61
 <211> 40

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 61

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 62
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 62

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 63
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 63

Gly Thr Asn Lys Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 64
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 64

Gly Lys Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 65
<211> 41
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 65

Lys Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val
1 5 10 15

Cys Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe
20 25 30

Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 66
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự tổng hợp

<400> 66

Gly Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg
 1 5 10 15

Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu
 20 25 30

Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35

<210> 67

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 67

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Asp Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gly
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 68

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 68

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Asp Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 69
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 69

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 70
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 70

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 71
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 71

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 72
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 72

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 73
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 73

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Lys Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 74
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 74

Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu
20 25 30

Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 75

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 75

Ala Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val
1 5 10 15

Cys Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe
20 25 30

Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 76

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự tổng hợp

<400> 76

Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu
20 25 30

Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35

<210> 77
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 77

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 78
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 78

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 79
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 79

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Ala Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 80
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> GTNECLDNLG GCSHVCRKLK IGYECLCPDG FQLVAQRRCE

<400> 80

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Lys Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 81
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự tổng hợp

<400> 81

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 82
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 82

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	His	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1				5					10					15	

Arg	Asp	Leu	Glu	Ile	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Glu	Lys
		35					40	

<210> 83

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 83

Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	His	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys	Arg	Asp
1				5					10					15	

Leu	Glu	Lys	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln	Leu	Val
			20					25					30		

Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Glu	Lys
				35		

<210> 84

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 84

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1				5					10					15	

Lys	Asp	Leu	Glu	Ile	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 85
<211> 41
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 85

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
1 5 10 15

Asn Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 86
<211> 41
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 86

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Lys Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 87
<211> 41
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 87

Gly Trp Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 88
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 88

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 89
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 89

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 90
 <211> 40

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 90

Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg
 1 5 10 15

Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu
 20 25 30

Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 91
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 91

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 92
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 92

Ala Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val
 1 5 10 15

Cys Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe
 20 25 30

Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 93
<211> 41
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 93

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 94
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 94

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
35 40

<210> 95
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 95

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1				5					10					15	

Arg	Asp	Leu	Glu	Ile	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Lys	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Lys
		35					40

<210> 96

<211> 40

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 96

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	His	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1				5					10					15	

Arg	Asp	Leu	Glu	Lys	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Lys
		35					40

<210> 97

<211> 40

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 97

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1				5					10					15	

Arg	Asp	Leu	Glu	Lys	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Glu	Gly	Phe	Gln
			20					25					30		

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Lys
		35					40

<210> 98
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 98

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 99
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 99

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Lys Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 100
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 100

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 101
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 101

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Lys Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 102
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 102

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Lys Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 103
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 103

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 104

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 104

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 105

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 105

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Lys
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 106
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 106

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1				5					10					15	

Lys	Asp	Leu	Glu	Ile	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Lys
			20					25					30		

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Glu
		35					40

Fig. 1

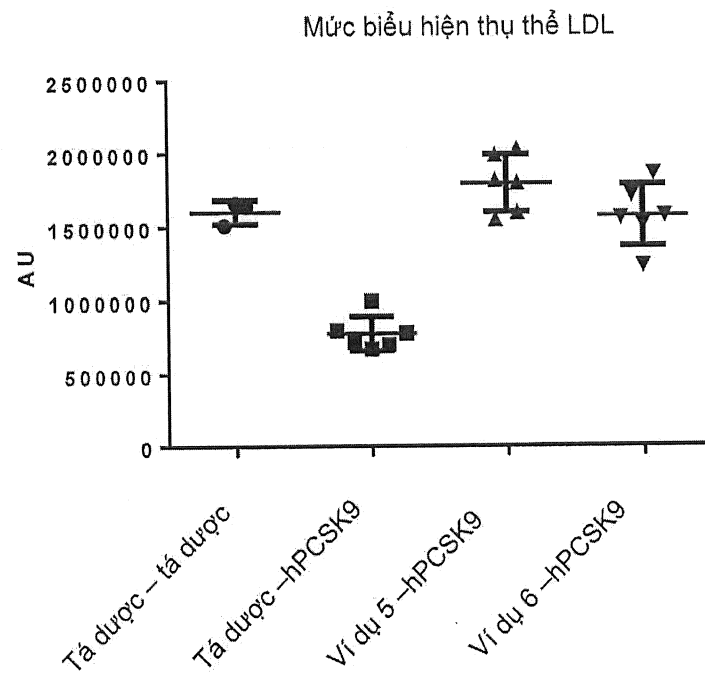


Fig. 2

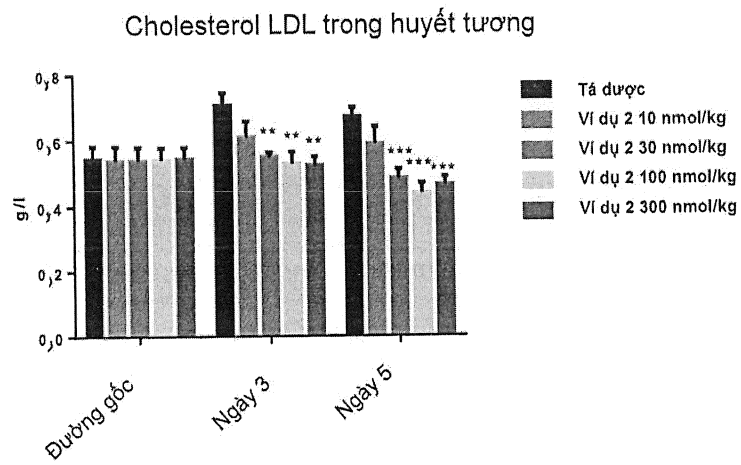


Fig. 3

