



(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)



1-0039502

(51)¹⁹ A61K 38/12; C07K 14/575; C07K
14/46; A61K 38/17; A61K 38/22

(13) B

(21) 1-2019-02214

(22) 26/10/2017

(86) PCT/US2017/058451 26/10/2017

(87) WO 2018/081367 03/05/2018

(30) 62/413,613 27/10/2016 US; 62/413,586 27/10/2016 US

(45) 25/04/2024 433

(43) 25/10/2019 379A

(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)

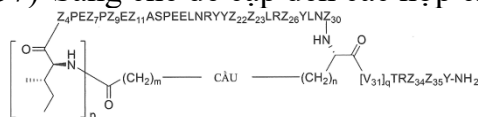
Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse (BE)

(72) MACIELAG, Mark (US); PATCH, Raymond, J. (US); ZHANG, Rui (US); CASE, Martin A. (US); WALL, Mark (US); ZHANG, Yue-Mei (US).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT PEPTIT TYROSIN TYROSIN VÒNG, LIÊN HỢP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức I,



Công thức I

trong đó:

Z₄, Z₇, Z₉, Z₁₁, Z₂₂, Z₂₃, Z₂₆, Z₃₀, Z₃₄, Z₃₅, p, m, n, q, và CÀU được xác định trong bản mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm, liên hợp bao gồm hợp chất theo sáng chế và phương pháp điều chế dược phẩm để phòng ngừa, điều trị hoặc làm giảm nhẹ bệnh và rối loạn, như bệnh béo phì, đái tháo đường type 2, hội chứng chuyển hóa, kháng insulin, và rối loạn mỡ máu, bên cạnh các bệnh khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất peptit tyrosin tyrosin (PYY) vòng mới là các chất điều hòa của thụ thể của neuropeptit Y2. Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm và các phương pháp sử dụng chúng. Các sáng chế này hữu ích trong việc phòng ngừa, điều trị hoặc làm giảm nhẹ bệnh và rối loạn, như bệnh béo phì, đái tháo đường typ 2, hội chứng chuyển hóa, kháng insulin, và rối loạn mỡ máu, bên cạnh các bệnh khác.

Tham khảo chéo các đơn xin cấp bằng sáng chế liên quan

Đơn xin cấp bằng sáng chế này yêu cầu quyền ưu tiên đối với đơn xin cấp bằng sáng chế tạm thời Hoa Kỳ số 62/413,613, nộp ngày 27 tháng 10 năm 2016, và đơn xin cấp bằng sáng chế tạm thời Hoa Kỳ số 62/413,586 nộp ngày 27 tháng 10 năm 2016. Mỗi đơn này được kết hợp đầy đủ vào tài liệu này bằng viện dẫn.

Tham chiếu danh sách liệt kê trình tự được nộp bằng đường điện tử

Đơn xin cấp bằng sáng chế này bao gồm danh sách liệt kê trình tự được nộp bằng đường điện tử qua EFS-Web theo định dạng ASCII với tên tập tin là “PRD3411 Sequence Listing” (“Danh sách liệt kê trình tự PRD3411”) và ngày tạo là 23 tháng 10 năm 2017, dung lượng 96 kb. Danh sách liệt kê trình tự nộp qua EFS-Web là một phần của bản mô tả và sau đây được kết hợp toàn bộ vào đây bằng viện dẫn. Trong trường hợp có bất kỳ sự thiếu nhất quán nào xảy ra với cấu trúc có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1-111 giữa thông tin được mô tả trong bản mô tả này và danh sách liệt kê trình tự được nộp bằng đường điện tử qua EFS-Web có tiêu đề “PRD3411 Sequence Listing”, thông tin trong bản mô tả này sẽ được sử dụng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể neuropeptit Y (NPY) được hoạt hóa bởi nhóm bao gồm các chất chủ vận peptit gần gũi là “họ NPY”, chúng có các ái lực khác nhau đối với mỗi kiểu phụ thụ thể. NPY, peptit tyrosin-tyrosin (PYY) và polypeptit tuyến tụy (PP), có tất cả 36 axit amin tạo thành chiều dài, là các chất chủ vận cho thụ thể NPY, NPY là chất dẫn truyền thần kinh, được tổng hợp, đồng lưu trữ và giải phóng với norepinephrin và epinephrin.

NPY là một trong những peptit dồi dào nhất và được phân bố rộng rãi nhất trong hệ thần kinh trung ương (CNS) của con người và động vật gặm nhấm, và được biểu hiện ở những khu vực của não liên quan đến cung cấp thức ăn và căng thẳng. Trong hệ thống thần kinh ngoại vi, các tế bào thần kinh chứa NPY chủ yếu là tế bào thần kinh giao cảm. PYY chủ yếu được tổng hợp và phóng thích bởi các tế bào nội tiết ruột. Việc phân tách NPY và PYY bằng proteaza huyết thanh nội mô, di-peptidyl peptidaza IV (DPP-IV), đã tạo NPY₃₋₃₆ và PYY₃₋₃₆ là các phối tử chọn lọc cho các kiểu phụ Y2 và Y5 của họ thụ thể NPY. PP chủ yếu được tìm thấy ở các tế bào tiểu đảo tuyến tụy khác với các tế bào chứa insulin, glucagon hoặc somatostatin.

Cho đến nay đã nhận dạng được năm thụ thể NPY khác nhau, bốn trong số này được biết là phù hợp với sinh lý học của người. Các thụ thể Y1, Y2 và Y5 ưu tiên liên kết với NPY và PYY, trong khi thụ thể Y4 ưu tiên liên kết với PP. Các thụ thể Y2 và Y5 cũng được hoạt hóa mạnh mẽ bởi NPY₃₋₃₆ và PYY₃₋₃₆. Nhìn chung, họ NPY bao gồm các phối tử sở hữu tính chọn lọc biến đổi cho mỗi thể đồng dạng của thụ thể NPY, với việc PYY₃₋₃₆ trước đây được báo cáo là có tính chọn lọc từ nhẹ đến nặng cho thể đồng dạng Y2. Mỗi thụ thể trong các thụ thể này được ghép cặp để ức chế adenylat cyclaza qua G α i nhạy độc tố bệnh ho gà.

PYY được tiết từ các tế bào L nội tiết để đáp ứng với thức ăn, và cụ thể sau khi tiêu hóa chất béo. PYY₁₋₃₆ chiếm ưu thế khi ở trạng thái đói, còn PYY₃₋₃₆ là dạng chủ yếu được phát hiện sau khi ăn ở người, với nồng độ trong huyết tương tương thích ngược với lượng calo tiêu thụ. PYY₃₋₃₆ đã cho thấy là làm giảm lượng thức ăn thu nạp ở người, khi, chuột, thỏ và chuột nhắt (Batterham RL và cộng sự, *Nature* 08/08/2002; 418(6898):650-4; Batterham RL và cộng sự, *N Engl J Med* ((Tập chí y khoa New England) 04/09/2003; 349(10):941-8; Challis BG và cộng sự, *Biochem Biophys Res Commun* (Truyền thông nghiên cứu hóa sinh và lý sinh) 28/11/2003;311(4):915-9). Tác dụng gây chán ăn của PYY₃₋₃₆ được cho là qua trung gian Y2, dựa trên liên kết ưu tiên tại thụ thể này và sự mất hiệu quả trong nuôi ăn chuột thiếu Y2 (Batterham RL, và cộng sự, *Nature* 08/08/2002; 418(6898):650-4). Tiêm PYY₃₋₃₆ trong khu vực sợi vòng cung (Intra-arcuate) làm giảm lượng thu nạp thức ăn ở chuột và chuột nhắt (Batterham và cộng sự, *Nature* 08/08/2002; 418(6898):650-4), gợi ý rằng sự gắn kết của các thụ thể Y2 vùng dưới đồi có thể là trung gian tạo nên các tác dụng này. Các tác dụng cấp tính đối với việc cho ăn cũng cho thấy là đã chuyển thành các tác dụng phụ thuộc liều đối với

cân nặng cơ thể ở chuột *ob/ob*, chuột DIO và chuột Zucker *fa/fa* (Pittner RA và cộng sự, *Int J Obes relat Metab Disord* (Tạp chí quốc tế về Rối loạn chuyển hóa liên quan đến bệnh béo phì) 28/0/2004; (8):963-71). Ngoài ra, PYY₃₋₃₆ đã cho thấy là cải thiện khả năng sử dụng glucoza qua trung gian insulin và độ nhạy insulin ở loài gặm nhấm DIO (Vrang N và cộng sự, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (Tạp chí Sinh lý học Hoa Kỳ. Sinh lý học điều hòa, tích hợp và so sánh) tháng 8; 291(2):R367-75). Phẫu thuật giảm cân làm tăng phản ứng miễn dịch với PYY lưu hành (le Roux CW và cộng sự, *Ann Surg* (Biên niên sử về phẫu thuật 01/2006; 243(1);108-14), điều này dường như góp phần vào việc giảm cân hậu phẫu.

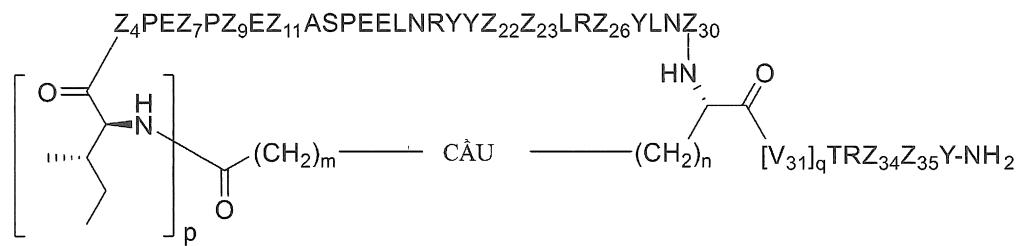
Với vai trò trong việc kiểm soát cảm giác ngon miệng và lượng thu nạp thức ăn cũng như tác dụng chống xuất tiết và hỗ trợ hấp thụ ở đường ruột - dạ dày ở động vật có vú, PYY₃₋₃₆ có thể có hiệu quả trong điều trị bệnh béo phì và các tình trạng liên quan trong một số rối loạn đường ruột - dạ dày. Tuy nhiên, việc sử dụng PYY₃₋₃₆ làm thuốc điều trị bị giới hạn bởi cơ chế chuyển hóa nhanh và thời gian bán thải lưu hành ngắn ngủi của nó (Torang và cộng sự, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* (Tạp chí Sinh lý học Hoa Kỳ. Sinh lý học điều hòa, tích hợp và so sánh) 310:R866-R874 (2016)).

Do đó, tốt hơn là tạo chất tương tự PYY hoặc chất dẫn xuất của nó với độ ổn định chuyển hóa và mức được động học được cải thiện so với PYY₃₋₃₆. Các chất dẫn xuất này, với thời gian bán thải kéo dài trong cơ thể sống, sẽ tạo sự điều hòa thụ thể Y2 với thời gian tác dụng lâu hơn, khiến cho chúng phù hợp làm thuốc điều trị cho các đối tượng cần điều hòa.

Phần trình bày trên đây chỉ nhằm giúp hiểu thêm về bản chất của các vấn đề tồn tại trong ngành, không nên hiểu là sự thừa nhận đối với kỹ thuật trước đây, cũng không nên cho rằng việc nêu tài liệu tham chiếu bất kỳ là sự thừa nhận rằng tài liệu tham chiếu này cấu thành “kỹ thuật trước đây” đối với đơn xin cấp bằng sáng chế này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một phương án chung của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức I:



Công thức I

trong đó

p bằng 0 hoặc 1;

m bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

n bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

q bằng 0 hoặc 1; miễn là q chỉ bằng 1 khi không có Z₃₀;

CẦU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, -NHC(O)CH₂S-, -SCH₂C(O)NH-, -
(OCH₂CH₂)₂NHC(O)CH₂S-, -NHC(O)-, hoặc -CH₂S-;

Z₄ là K, A, E, S, hoặc R;

Z₇ là A hoặc K;

Z₉ là G hoặc K;

Z₁₁ là D hoặc K;

Z₂₂ là A hoặc K;

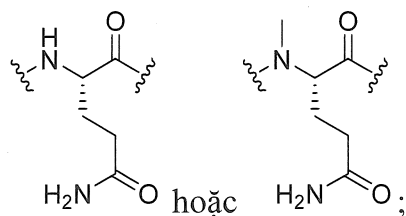
Z₂₃ là S hoặc K;

Z₂₆ là A hoặc H;

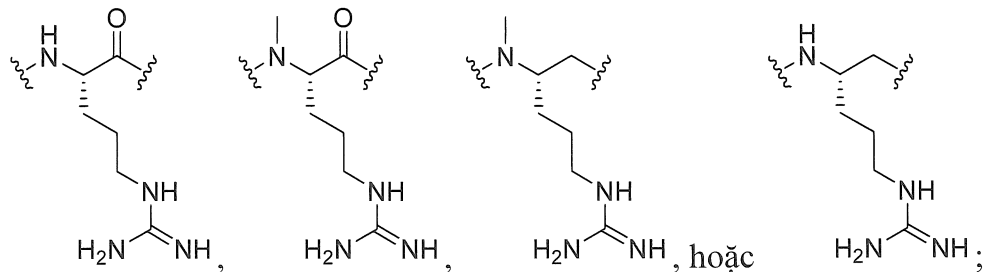
Z₃₀ là L, W, không có mặt, hoặc K;

miễn là Z₃₀ chỉ không có mặt khi q bằng 1;

Z₃₄ là



Z₃₅ là



hoặc chất dẫn xuất của nó; trong đó chất dẫn xuất là hợp chất có công thức I được biến đổi bằng một hoặc nhiều quy trình bao gồm amit hóa, glycosyl hóa, carbamyl hóa, sulfat hóa, phosphoryl hóa, tạo vòng, liên kết với chất béo, hoặc gắn kết với polyetylen glycol (pegylat hóa); hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế này cung cấp phương pháp phòng ngừa, điều trị, trì hoãn sự khởi phát hoặc cải thiện hội chứng, rối loạn hoặc bệnh, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của hội chứng, rối loạn hoặc bệnh đã nêu, trong đó hội chứng, rối loạn hoặc bệnh này được chọn từ nhóm bao gồm béo phì, tiểu đường type 2, hội chứng chuyển hóa (tức là Hội chứng X), kháng insulin, suy giảm dung nạp glucoza (ví dụ như không dung nạp glucoza), tăng đường huyết, tăng insulin máu, tăng triglycerit máu, rối loạn mỡ máu, xơ vữa động mạch, bệnh thận do tiểu đường, các yếu tố nguy cơ tim mạch khác như tăng huyết áp và các yếu tố nguy cơ tim mạch liên quan đến nồng độ cholesterol và/hoặc lipid không được kiểm soát, loãng xương, viêm và bệnh chàm, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có Công thức I, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng, hoặc một dạng, chế phẩm hoặc hoặc dược phẩm của chúng, hoặc bất kỳ tổ hợp nào được mô tả trong tài liệu này.

Sáng chế cũng nhằm mục đích phòng ngừa, điều trị, trì hoãn sự khởi phát hoặc cải thiện bệnh, rối loạn, hội chứng, hoặc triệu chứng được mô tả trong bản mô tả này bằng liệu pháp điều trị kết hợp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có Công thức I, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của chúng, hoặc một dạng, chế phẩm hoặc hoặc dược phẩm của chúng, kết hợp với một

hoặc nhiều hợp chất bổ sung sau đây: chất ức chế dipeptidyl peptidaza-4 (DPP-4) (ví dụ: sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin, v.v.); chất chủ vận thụ thể GLP-1 (ví dụ: chất chủ vận thụ thể GLP-1 tác dụng thời gian ngắn như exenatide và lixisenatide; chất chủ vận thụ thể GLP-1 tác dụng tức thì như liraglutide; chất chủ vận thụ thể GLP-1 tác dụng kéo dài như exenatide giải phóng chậm, albiglutide, dulaglutide); chất ức chế đồng vận chuyển natri- glucoza 2 (SGLT-2) (ví dụ, canaglifozin, dapaglifozin, empaglifozin, v.v.); các chất càng hóa axit mật (ví dụ, colesevelam, v.v.); và chất chủ vận thụ thể dopamin (ví dụ, bromocriptin giải phóng nhanh). Trong một số phương án, liều lượng của hợp chất bổ sung được giảm xuống khi kết hợp với hợp chất có công thức I, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó. Trong một số phương án, khi sử dụng kết hợp với hợp chất có công thức I, hợp chất bổ sung có thể được sử dụng với liều thấp hơn khi sử dụng từng hợp chất riêng biệt.

Sáng chế nhằm mục đích phòng ngừa, điều trị, trì hoãn sự khởi phát hoặc cải thiện bệnh, rối loạn, hội chứng, hoặc triệu chứng được mô tả trong bản mô tả này bằng liệu pháp điều trị kết hợp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có Công thức I, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, hoặc một dạng, chế phẩm hoặc hoặc dược phẩm của chúng, kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất bổ sung sau đây: điguanua (biguanide) (ví dụ, metformin, v.v.); insulin; oxyntomodulin; sulfonilurea (ví dụ, chlorpropamide, glimepiride, glipizide, glyburide, glibenclamide, glibornuride, glisoxepide, glycopyramide, tolazamide, tolbutamide, acetohexamide, carbutamide, v.v.); và thiazolidindion (ví dụ; pioglitazon, rosiglitazon, lobeglitazon, ciglitazon, darglitazon, englitazon, netoglitazon, rivoglitazon, troglitazon, v.v.). Trong một số phương án, khi sử dụng kết hợp với hợp chất có công thức I, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, hợp chất bổ sung có thể được sử dụng với liều thấp hơn khi sử dụng từng hợp chất riêng biệt.

Trong phương án khác, sáng chế nhằm mục đích phòng ngừa, điều trị, trì hoãn sự khởi phát hoặc cải thiện bệnh, rối loạn, hội chứng, hoặc triệu chứng được mô tả trong bản mô tả này bằng liệu pháp điều trị kết hợp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có Công thức I, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, hoặc một dạng, chế phẩm hoặc hoặc dược phẩm của chúng, kết hợp với liệu pháp phẫu thuật, như phẫu thuật giảm cân (ví dụ, phẫu thuật nối tắt dạ dày, như phẫu thuật nối tắt dạ dày Roux-en-Y; cắt tạo dạ dày hình ống; phẫu thuật thắt dạ dày điều chỉnh; chuyển

dòng mật tụy kèm chuyển dòng tá tràng; bóng đặt trong dạ dày; tạo nếp gấp dạ dày; và kết hợp bất kỳ của chúng).

Các phương án, đặc trưng và ưu điểm khác của sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn với phần mô tả chi tiết về sáng chế và các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nhiều ấn phẩm, bài báo và bằng sáng chế được nêu hoặc được mô tả trong phần tình trạng kỹ thuật của sáng chế và trong toàn bộ bản mô tả; mỗi tham chiếu này được kết hợp đầy đủ vào tài liệu này bằng viện dẫn. Việc trình bày về tài liệu, hoạt động, vật liệu, thiết bị, thành phần, v.v. đã được đưa vào bản mô tả nhằm mục đích cung cấp ngữ cảnh của sáng chế. Việc trình bày này không có ý rằng vấn đề bất kỳ hoặc tất cả các vấn đề này là một phần của kỹ thuật trước đây liên quan đến sáng chế bất kỳ được bộc lộ hoặc được yêu cầu bảo hộ.

Trừ khi được quy định khác đi, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có cùng nghĩa thông thường theo hiểu biết của người có trình độ bình thường trong ngành mà sáng chế này có liên quan. Hoặc, các thuật ngữ nhất định được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa như đã nêu trong bản mô tả.

Cần lưu ý là khi được sử dụng trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ, dạng số ít "một" bao gồm cả các số nhiều trừ khi ngữ cảnh quy định khác.

Trừ khi được quy định khác, giá trị bằng số bất kỳ, như nồng độ hoặc khoảng nồng độ được mô tả trong bản mô tả này, được hiểu là sẽ được điều chỉnh trong tất cả các trường hợp theo thuật ngữ “khoảng”. Theo đó, giá trị bằng số thường bao gồm $\pm 10\%$ của giá trị được nêu. Ví dụ, nồng độ bằng 1 mg/mL bao gồm 0,9 mg/mL đến 1,1 mg/mL. Tương tự, khoảng nồng độ bằng từ 1 % đến 10 % (khối lượng/thể tích) bao gồm 0,9 % (khối lượng/thể tích) đến 11 % (khối lượng/thể tích). Trong bản mô tả này, việc sử dụng khoảng số rõ ràng bao gồm tất cả các khoảng phụ có thể có, tất cả từng giá trị bằng số trong khoảng đó, bao gồm các số nguyên trong các khoảng này và các phân số có các giá trị này trừ khi ngữ cảnh nêu ý khác một cách rõ ràng.

Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ “ít nhất” đứng trước một dãy các phần tử sẽ được hiểu là chỉ mọi phần tử trong dãy. Người có trình độ trong ngành sẽ nhận diện, hoặc có khả năng biết rõ, chỉ cần bằng cách sử dụng thực nghiệm thường quy,

nhiều phương án tương đương với các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả tại đây. Các phương án tương đương được dự kiến bao gồm trong sáng chế.

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ "bao gồm", "gồm", "gồm có", "có", "chứa" hoặc "có chứa", hoặc bất kỳ biến thể nào khác của nó, sẽ được hiểu là ngụ ý bao gồm một số nguyên hoặc nhóm số nguyên đã nêu nhưng không loại trừ bất kỳ số nguyên hoặc nhóm số nguyên nào khác, và được dự kiến là không hạn chế hoặc có thể mở rộng. Ví dụ, chế phẩm, hỗn hợp, quy trình, phương pháp, mục hoặc thiết bị bao gồm danh sách các phần tử không nhất thiết chỉ giới hạn ở các phần tử này mà có thể bao gồm các phần tử khác không được liệt kê rõ ràng hoặc vốn thuộc chế phẩm, hỗn hợp, quy trình, phương pháp, mục hoặc thiết bị đó. Ngoài ra, trừ khi được quy định ngược lại một cách rõ ràng, "hoặc" đề cập đến yếu tố được bao gồm với hoặc và không đề cập yếu tố bị loại trừ với hoặc. Ví dụ, một điều kiện A hoặc B được thỏa mãn bởi điều bất kỳ trong những điều sau đây: A đúng (hoặc có) và B sai (hoặc không có), A sai (hoặc không có) và B đúng (hoặc có), và cả A và B đúng (hoặc có).

Cần hiểu rằng trong bản mô tả này, người có trình độ bình thường trong ngành cũng biết rằng, các thuật ngữ “khoảng”, “xấp xỉ”, “nói chung”, “về cơ bản” và các thuật ngữ tương tự để chỉ kích thước hoặc đặc điểm của thành phần của sáng chế được ưu tiên, được sử dụng để chỉ báo rằng kích thước/đặc điểm không phải là giới hạn hoặc thông số nghiêm ngặt và bao gồm các biến thiên nhỏ mà về nguyên tắc là giống hoặc tương tự. Tối thiểu, các tham chiếu bao gồm thông số thể hiện giá trị bằng số sẽ bao gồm các biến thiên mà, khi sử dụng các nguyên lý toán học và nguyên lý công nghiệp được áp dụng trong ngành (ví dụ, làm tròn, sai số đo lường hoặc sai số hệ thống khác, dung sai chế tạo, v.v.), sẽ không khác số có giá trị đáng kể thấp nhất.

Thuật ngữ “đồng nhất” hoặc phần trăm “đồng nhất”, trong ngữ cảnh có hai hoặc nhiều axit nucleic hoặc trình tự polypeptit (ví dụ, trình tự polypeptit PYY₃₋₃₆ vòng), chỉ hai hoặc nhiều trình tự hoặc trình tự con giống nhau hoặc có phần trăm xác định các đơn phân axit amin hoặc nucleotit giống nhau, khi so sánh và bắt cặp sẽ tạo sự tương ứng tối đa, như được đo lường bằng cách sử dụng một trong các thuật toán so sánh hoặc bằng cách kiểm tra bằng mắt sử dụng các phương pháp được biết đến trong ngành trong phạm vi của sáng chế.

Để so sánh trình tự, thông thường một trình tự đóng vai trò là trình tự tham chiếu còn trình tự thử nghiệm được so sánh với nó. Khi sử dụng thuật toán so sánh trình tự, các trình tự tham chiếu và thử nghiệm được nhập vào máy tính, tọa độ trình tự con được chỉ định, nếu cần, và các tham số chương trình thuật toán trình tự được chỉ định. Thuật toán so sánh trình tự sau đó tính toán phần trăm đồng nhất trình tự cho trình tự thử nghiệm so với trình tự tham chiếu, dựa trên các tham số chương trình được chỉ định.

Có thể thực hiện bất cập tối đa các trình tự để so sánh, ví dụ, bằng thuật toán tương đồng tại chỗ của Smith & Waterman, *Adv. Appl. Math.* (Tiến bộ trong toán học ứng dụng) 2:482 (1981), bằng thuật toán bất cập tương đồng của Needleman & Wunsch, *J. Mol. Biol.* (Tạp chí sinh học phân tử) 48:443 (1970), bằng phương pháp tìm kiếm sự đồng dạng của Pearson & Lipman, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* (Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia Hoa Kỳ) 85:2444 (1988), bằng sự triển khai các thuật toán này trên máy tính (GAP, BESTFIT, FASTA, và TFASTA trong Gói phần mềm di truyền Wisconsin, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI), hoặc qua kiểm tra bằng mắt (xem tổng thể, *Current Protocols in Molecular Biology* (Các quy trình hiện nay trong sinh học phân tử), F.M. Ausubel và cộng sự, btv, *Current Protocols* ((Các quy trình hiện nay), dự án hợp tác giữa Greene Publishing Associates, Inc. và John Wiley & Sons, Inc., (1995 Supplement) (Ausubel)).

Các ví dụ về các thuật toán phù hợp để xác định phần trăm đồng nhất trình tự và đồng dạng trình tự là thuật toán BLAST and BLAST 2.0, được mô tả lần lượt trong Altschul và cộng sự (1990) *J. Mol. Biol.* (Tạp chí sinh học phân tử) là 215: 403-410 và Altschul và cộng sự (1997) *Nucleic Acids Res.* (Nghiên cứu axit nucleic) 25: 3389-3402. Phần mềm để thực hiện phân tích BLAST đã có trên thị trường thông qua Trung tâm quốc gia Thông tin công nghệ sinh học (National Center for Biotechnology Information).

Chỉ báo khác rằng hai trình tự axit nucleic hoặc polypeptit về cơ bản là đồng nhất là polypeptit được mã hóa bởi axit nucleic thứ nhất phản ứng chéo miễn dịch với polypeptit được mã hóa bởi axit nucleic thứ hai, như được mô tả ở phần dưới. Theo đó, polypeptit về cơ bản là đồng nhất với polypeptit thứ hai, ví dụ, trong đó hai peptit chỉ khác nhau các thay thế bảo thủ. Chỉ báo khác rằng hai trình tự axit nucleic hoặc

polypepetit về cơ bản là đồng nhất là hai phân tử lai hóa với nhau trong các điều kiện khác nghiệt, như được mô tả dưới đây.

Trong tài liệu này, “đối tượng” có nghĩa là động vật bất kỳ, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn là con người. Thuật ngữ “động vật có vú” được sử dụng trong bản mô tả này bao hàm động vật có vú bất kỳ. Các ví dụ về động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn ở bò, ngựa, cừu, lợn, mèo, chó, chuột nhắt, chuột, thỏ, chuột lang, khỉ, con người, v.v., cụ thể hơn là con người.

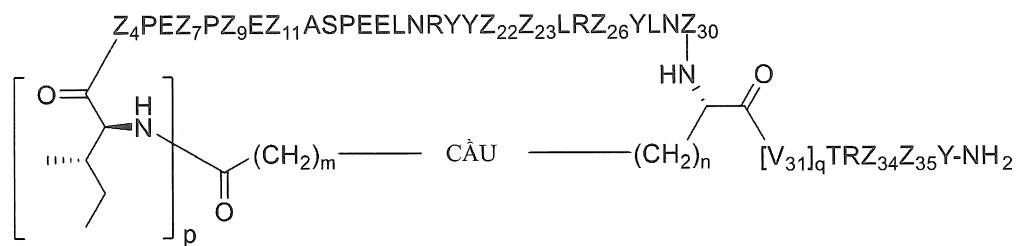
Thuật ngữ “cho sử dụng” liên quan đến các phương pháp trong sáng chế nghĩa là phương pháp phòng ngừa, điều trị hoặc cải thiện một hội chứng, rối loạn hoặc bệnh như được mô tả trong tài liệu này bằng cách sử dụng hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dùng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần có thời gian bán thải kéo dài, hoặc một dạng, chế phẩm hoặc dược phẩm chứa hợp chất này. Những phương pháp trên bao gồm cung cấp một lượng điều trị hữu hiệu hợp chất, dạng hợp chất, chế phẩm hoặc dược phẩm nói trên vào các thời điểm khác nhau trong quá trình trị liệu hoặc cung cấp đồng thời ở dạng kết hợp. Các phương pháp trong sáng chế phải được hiểu là bao hàm tất cả các phác đồ điều trị được biết đến.

Thuật ngữ "lượng điều trị hữu hiệu" có nghĩa là lượng hoạt chất hoặc dược chất tạo ra các phản ứng sinh học hoặc dược học trong hệ mô, động vật hoặc con người đang được nghiên cứu bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ tư vấn hoặc bác sĩ lâm sàng, có tác dụng phòng ngừa, điều trị hoặc cải thiện hội chứng, rối loạn hoặc bệnh hoặc các triệu chứng của hội chứng, rối loạn hoặc bệnh đang được điều trị.

Trong tài liệu này, thuật ngữ “chế phẩm” dùng để chỉ một sản phẩm bao gồm các thành phần xác định với lượng xác định, cũng như sản phẩm bất kỳ là kết quả, trực tiếp hay gián tiếp, của sự kết hợp các thành phần xác định với lượng xác định.

Các hợp chất

Trong một phương án chung, sáng chế này bao gồm hợp chất có Công thức I:



Công thức I

trong đó

p bằng 0 hoặc 1;

m bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

n bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

q bằng 0 hoặc 1; miễn là q chỉ bằng 1 khi không có Z₃₀;

CÀU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, -NHC(O)CH₂S-, -SCH₂C(O)NH-, -
(OCH₂CH₂)₂NHC(O)CH₂S-, -NHC(O)-, hoặc -CH₂S-;

Z₄ là K, A, E, S, hoặc R;

Z₇ là A hoặc K;

Z₉ là G hoặc K;

Z₁₁ là D hoặc K;

Z₂₂ là A hoặc K;

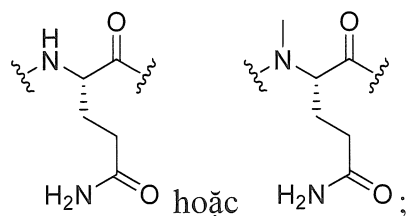
Z₂₃ là S hoặc K;

Z₂₆ là A hoặc H;

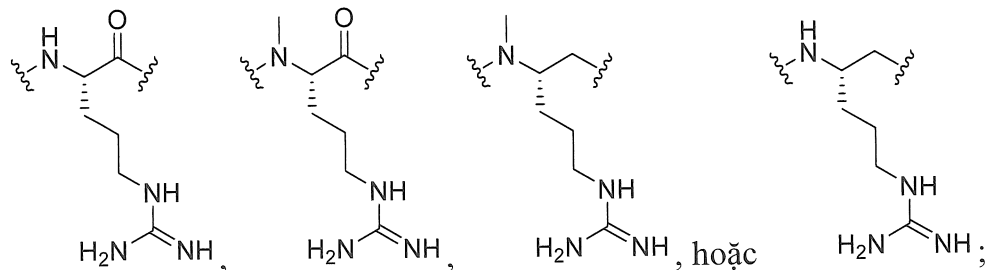
Z₃₀ là L, W, không có mặt, hoặc K;

miễn là Z₃₀ chỉ không có mặt khi q bằng 1;

Z₃₄ là



Z₃₅ là



hoặc chất dẫn xuất của nó; trong đó chất dẫn xuất là hợp chất có công thức I được biến đổi bằng một hoặc nhiều quy trình bao gồm amit hóa, glycosyl hóa, carbamyl hóa, sulfat hóa, phosphoryl hóa, tạo vòng, liên kết với chất béo, hoặc gắn kết với polyetylen glycol (pegylat hóa). hoặc muối được dụng của nó.

Trong một phương án, sáng chế bao gồm hợp chất theo điểm 1 hoặc chất dẫn xuất của nó, trong đó chất dẫn xuất là hợp chất có công thức I được biến đổi bằng một hoặc nhiều quy trình bao gồm amit hóa, liên kết với chất béo, hoặc gắn kết với polyetylen glycol (pegylat hóa). hoặc muối được dụng của nó.

Trong phương án khác, sáng chế này bao gồm hợp chất có Công thức I hoặc chất dẫn xuất của nó, trong đó:

p bằng 0 hoặc 1;

m bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

n bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

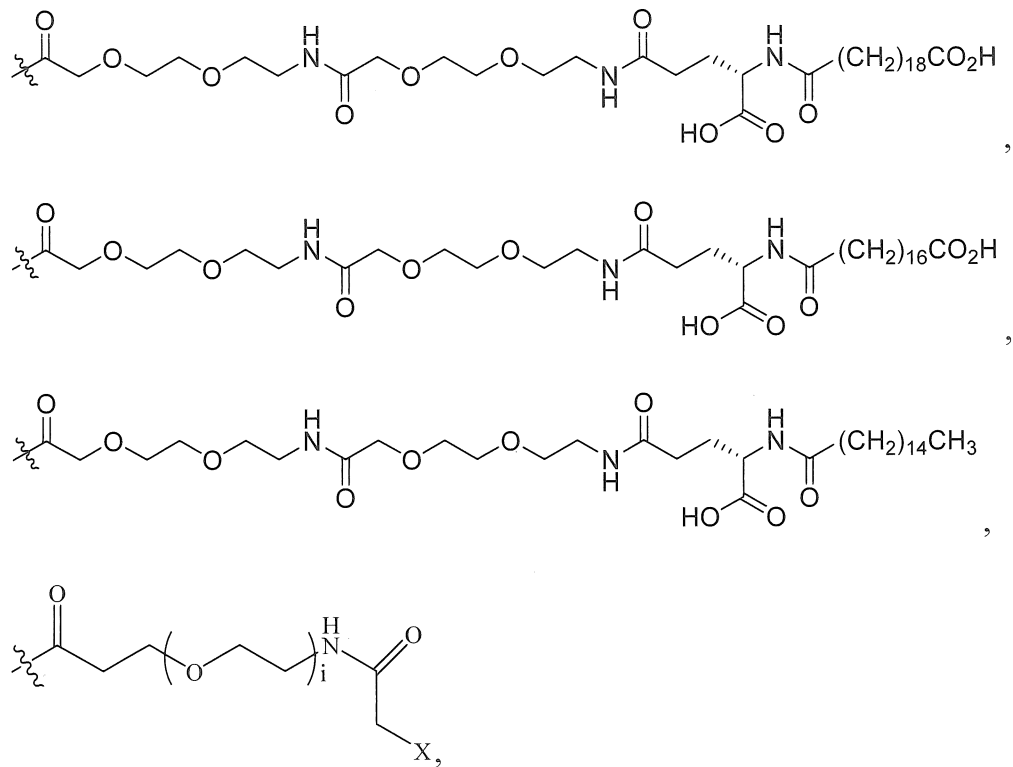
q bằng 0 hoặc 1; miễn là q chỉ bằng 1 khi không có Z₃₀;

CẦU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, -NHC(O)CH₂S-, -SCH₂C(O)NH-,

-(OCH₂CH₂)₂NHC(O)CH₂S-, -NHC(O)-, hoặc -CH₂S-;

Z₄ là K, A, E, S, hoặc R;

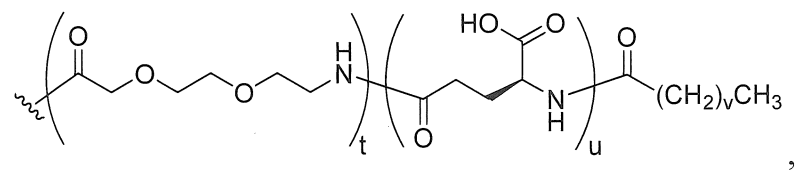
Z₇ là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này tùy chọn được thay thế bằng



trong đó i là số nguyên bằng từ 0 đến 24, và $X = \text{Br}, \text{I}$ hoặc Cl ,

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$;

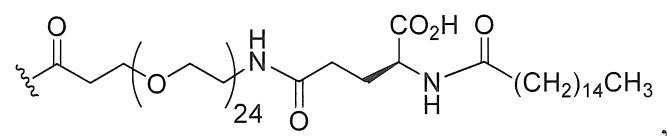
Z_9 là G hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này tùy chọn được thay thế bằng

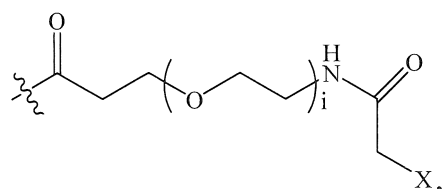
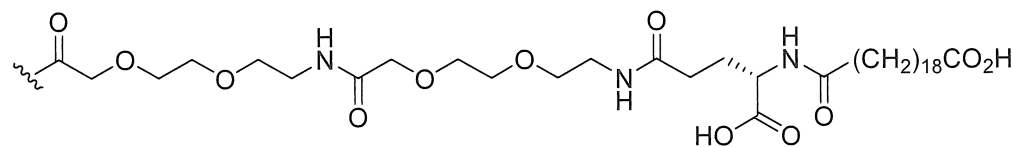
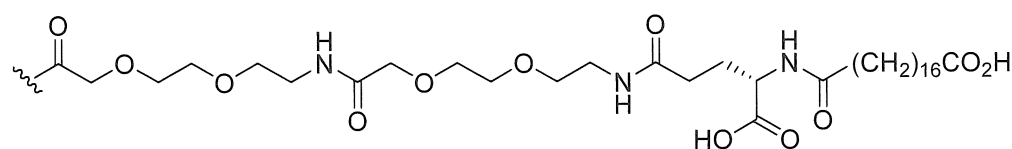
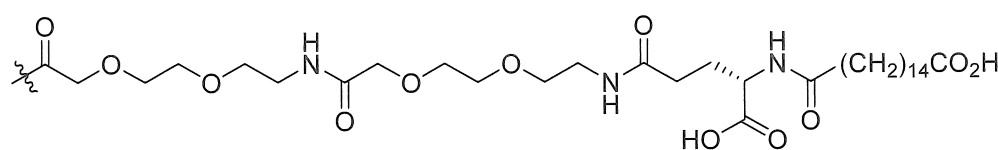
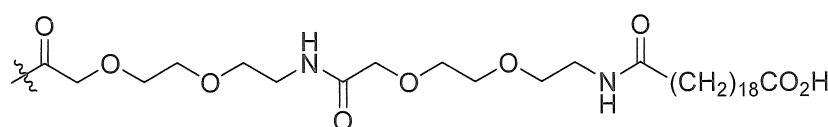
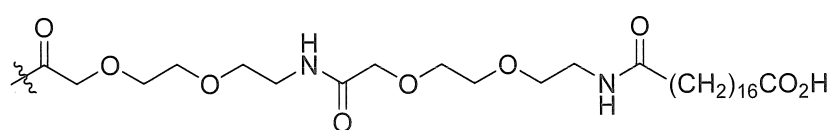
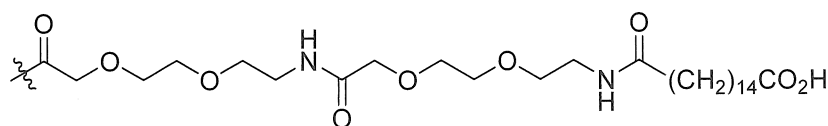
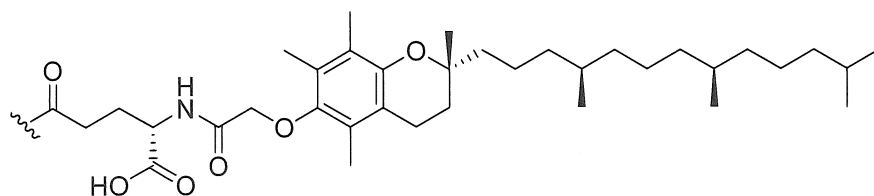
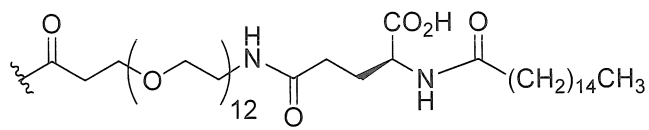


trong đó t bằng 0, 1, hoặc 2;

u bằng 0 hoặc 1; và

v bằng 14, 16, hoặc 18;

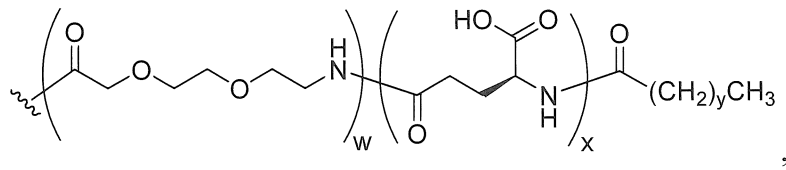




trong đó i là số nguyên bằng từ 0 đến 24, và $X = \text{Br}, \text{I}$ hoặc Cl ,

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$;

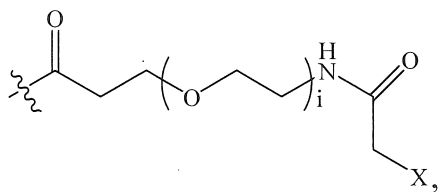
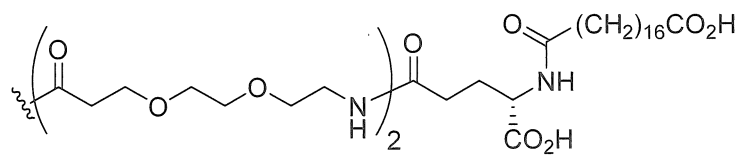
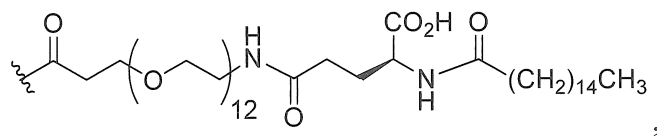
Z₁₁ là D hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này tùy chọn được thay thế bằng



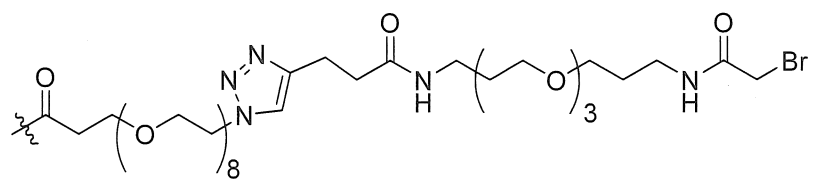
trong đó w bằng 0, 1, 2 hoặc 4;

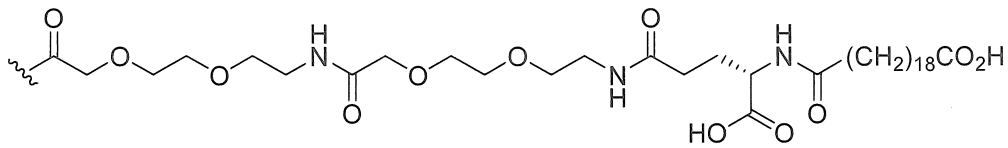
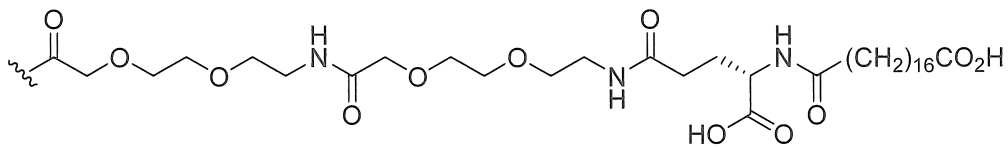
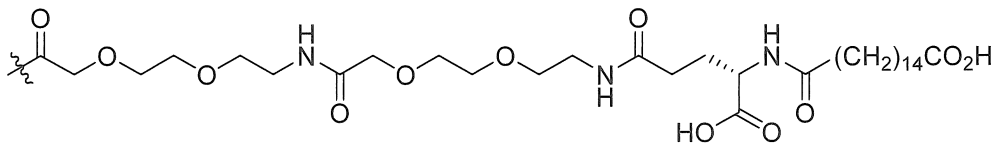
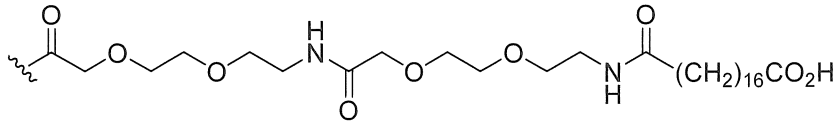
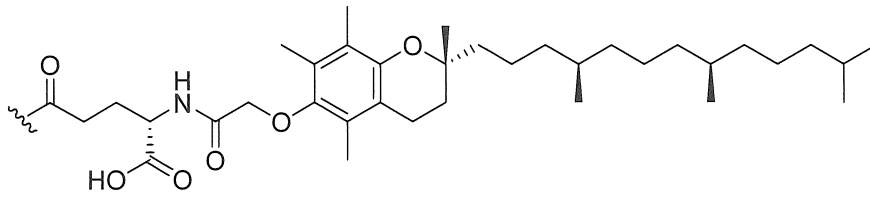
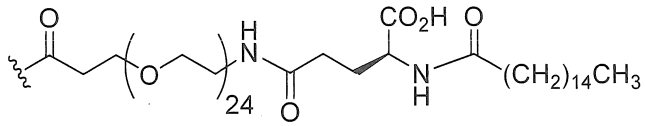
x bằng 0 hoặc 1; và

y bằng 14, 16, hoặc 18;



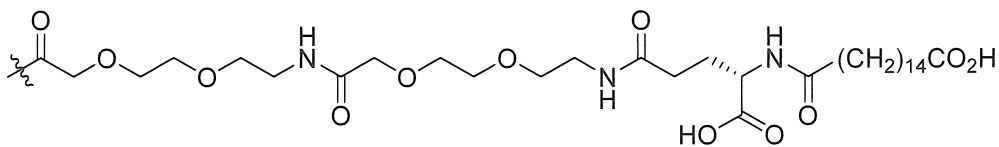
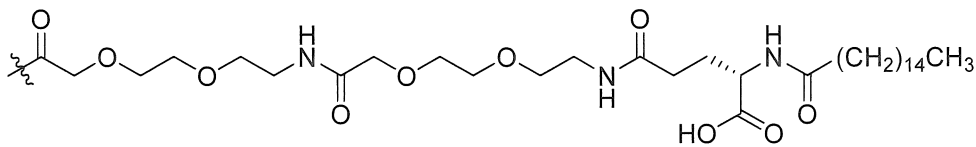
trong đó i là số nguyên bằng từ 0 đến 24, và $X = \text{Br, I hoặc Cl}$

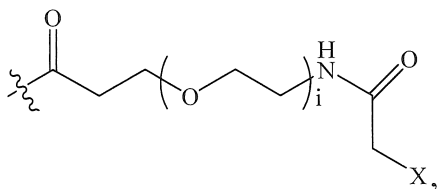
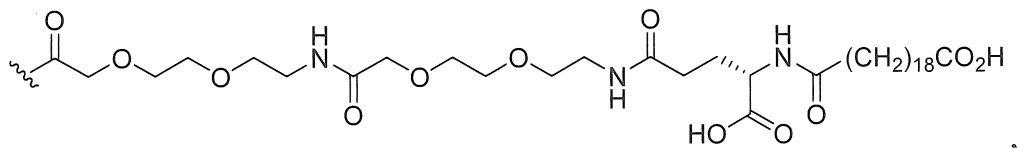
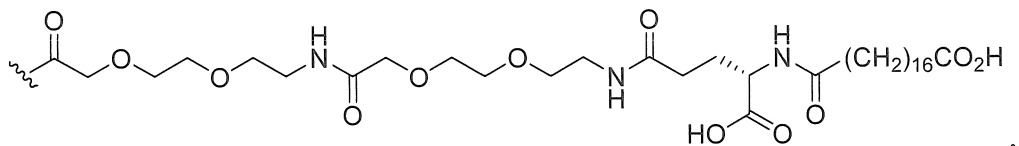




$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$;

Z_{22} là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này tùy chọn được thay thế bằng

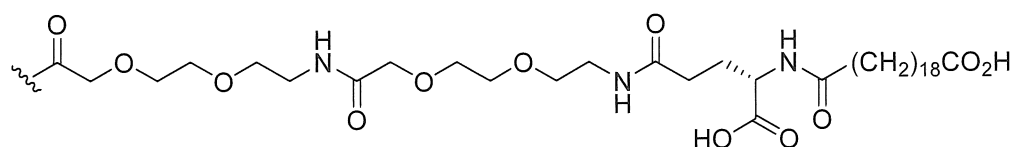
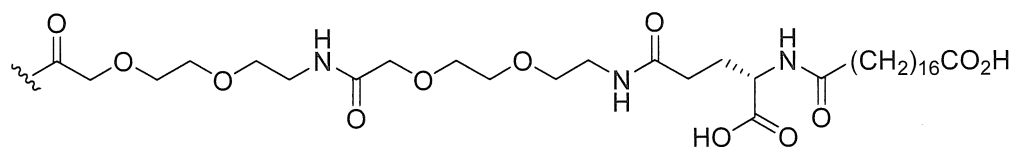
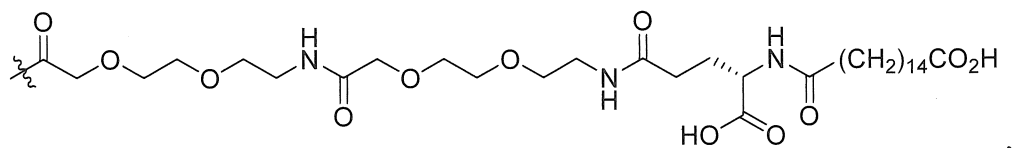
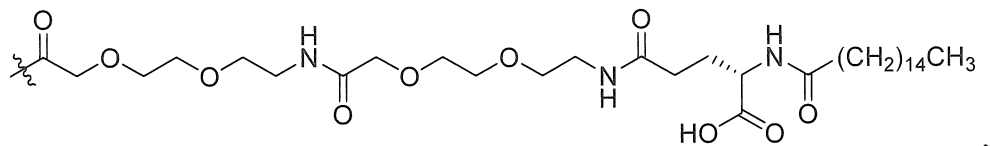


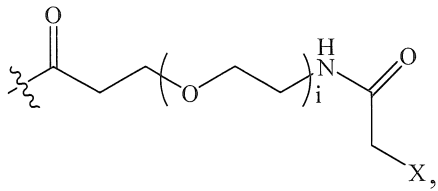


trong đó i là số nguyên bằng từ 0 đến 24, và $X = \text{Br, I hoặc Cl}$,

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$;

Z_{23} là S hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này tùy chọn được thay thế bằng

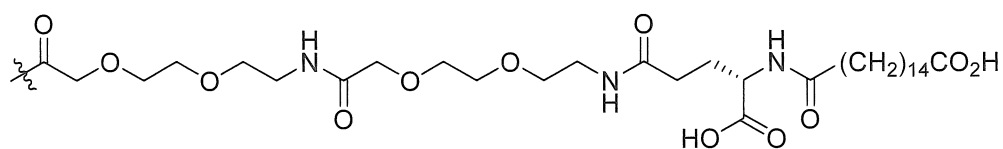
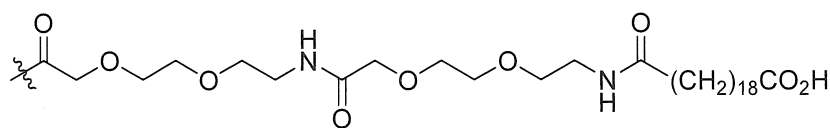
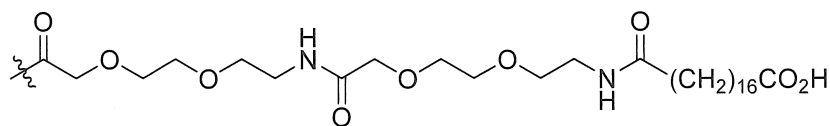
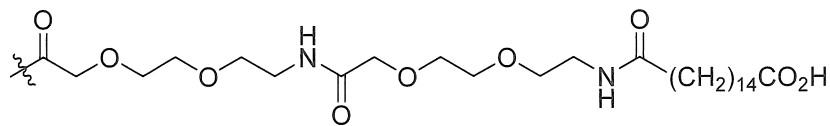
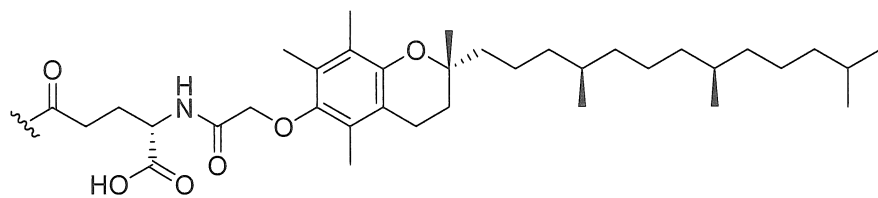


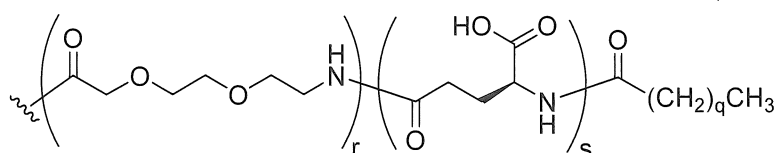
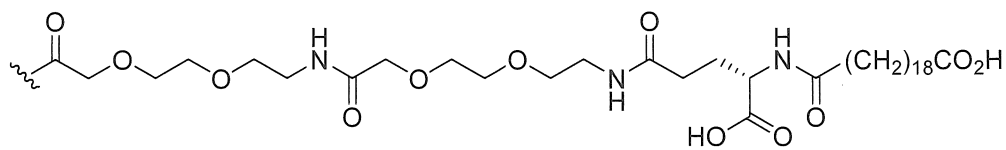
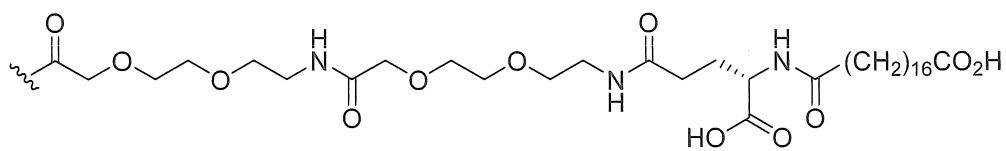


trong đó i là số nguyên bằng từ 0 đến 24, và $X = \text{Br}$, I hoặc Cl , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$

Z_{26} là A hoặc H;

Z_{30} là L, W, không có, hoặc K, miễn là Z_{30} chỉ không có mặt khi q bằng 1, trong đó mạch bên amino của K này tùy chọn được thay thế bằng

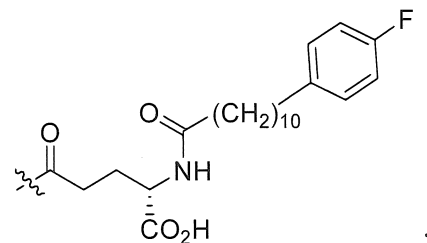
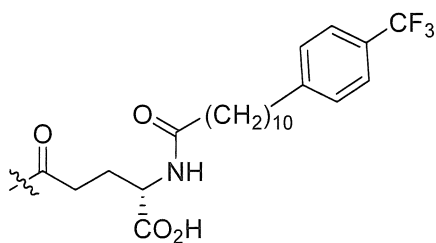
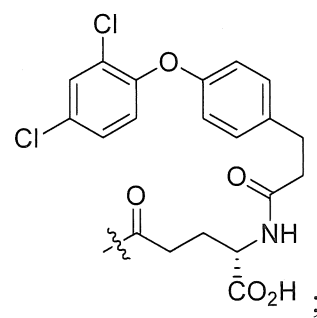
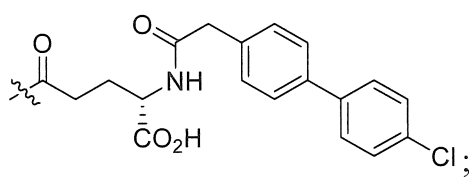
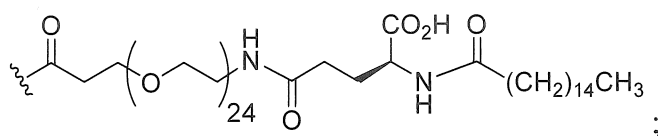


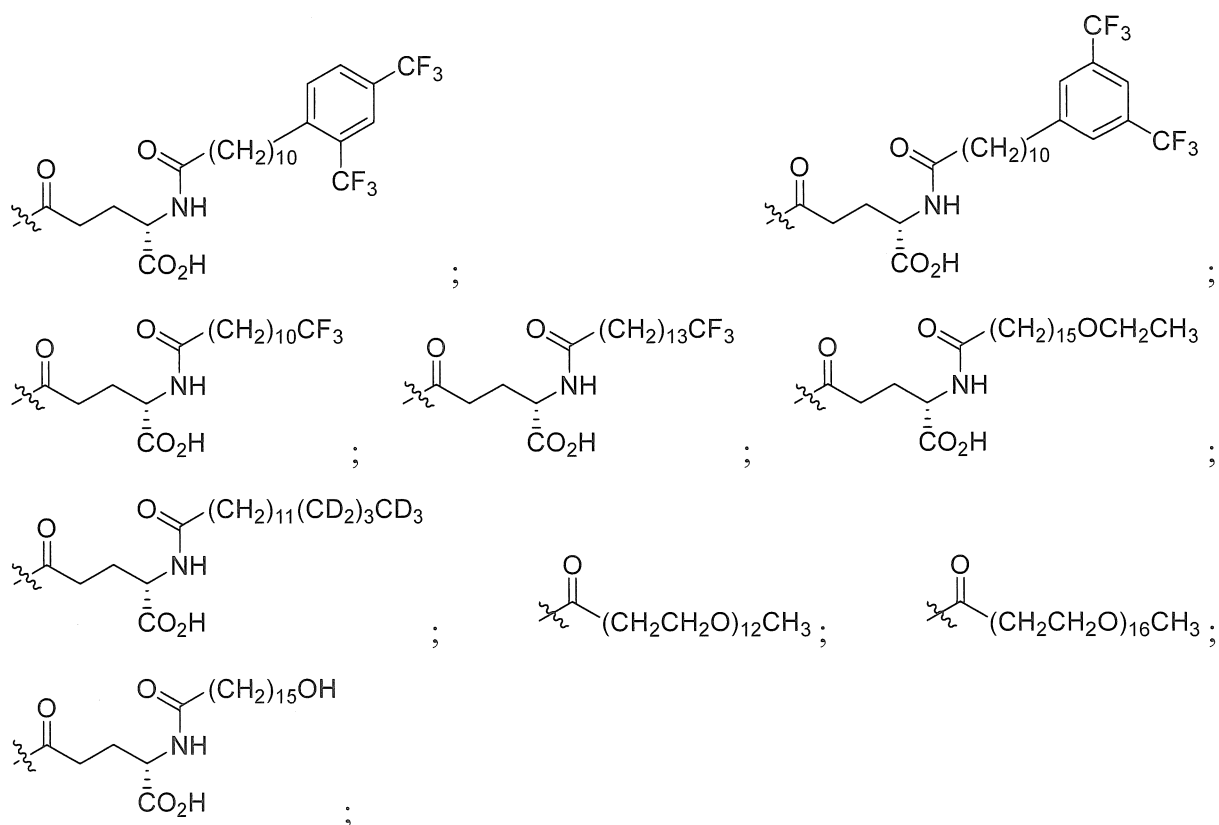


trong đó r bằng 0, 1, hoặc 2;

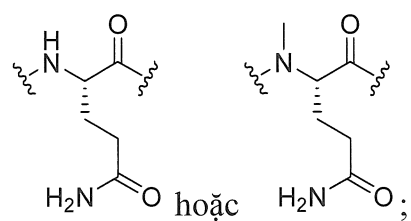
s bằng 0 hoặc 1; và

q bằng 14, 16 hoặc 18; hoặc

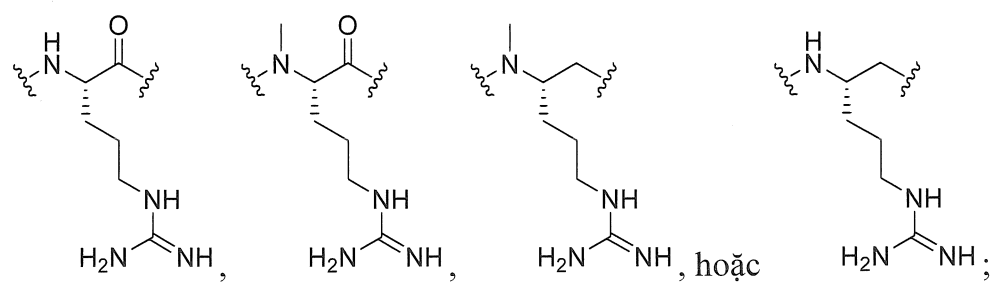




Z₃₄ là



Z₃₅ là



hoặc muối được dùng của nó.

Trong phương án khác, sáng chế này bao gồm hợp chất có Công thức I hoặc chất dẫn xuất của nó, trong đó:

p bằng 0 hoặc 1;

m bằng 1, 2, 3, hoặc 5;

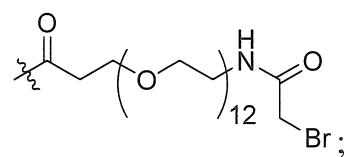
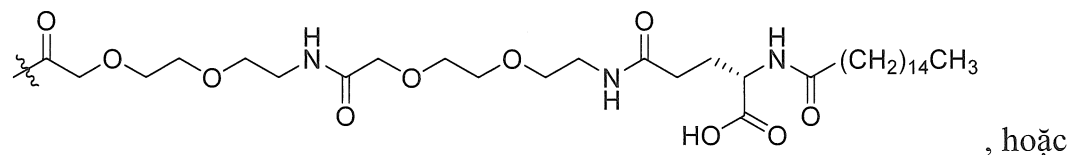
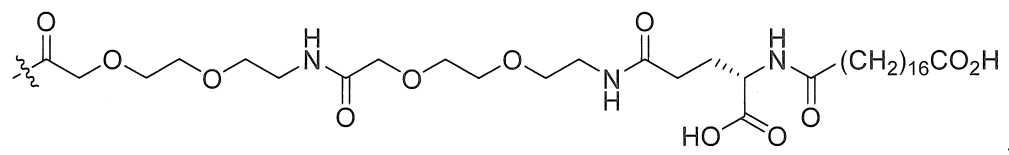
n bằng 1, 2, hoặc 4;

q bằng 0 hoặc 1; miễn là q chỉ bằng 1 khi không có Z_{30} ;

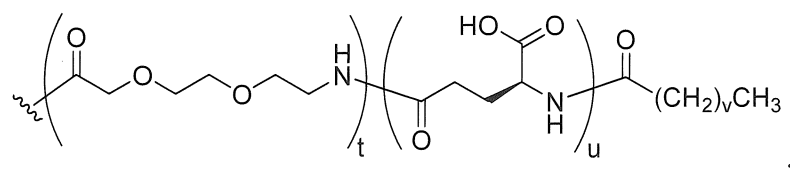
CẦU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, -NHC(O)CH₂S-, -(OCH₂CH₂)₂NHC(O)CH₂S-, -NHC(O)-, hoặc -CH₂S-;

Z₄ là K, A, E, S, hoặc R;

Z₇ là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



Z₉ là G hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

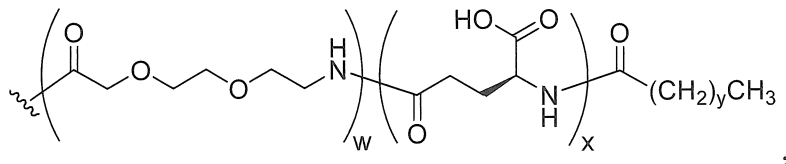


trong đó t bằng 0;

u bằng 1; và

v bằng 14;

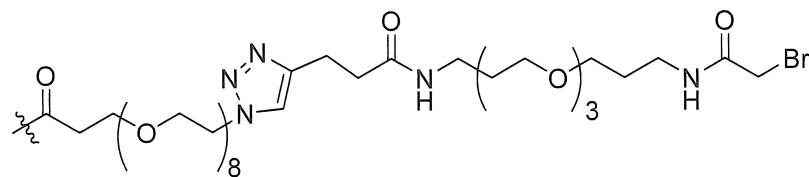
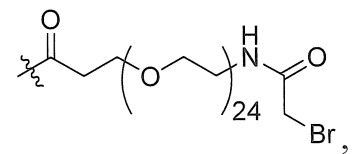
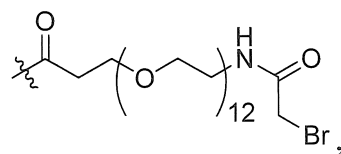
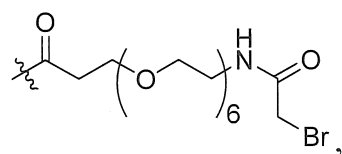
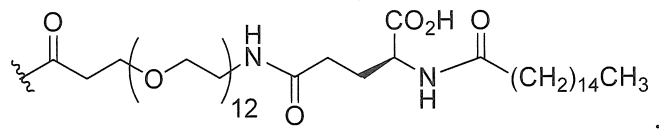
Z₁₁ là D hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này tùy chọn được thay thế bằng



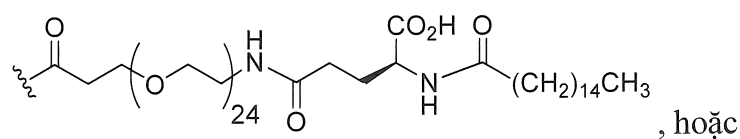
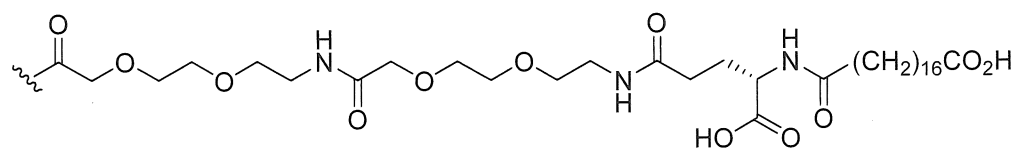
trong đó w bằng 0 hoặc 4;

x bằng 1; và

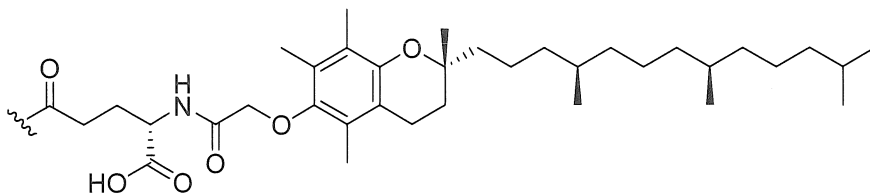
y bằng 14;



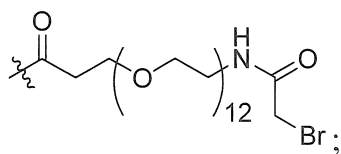
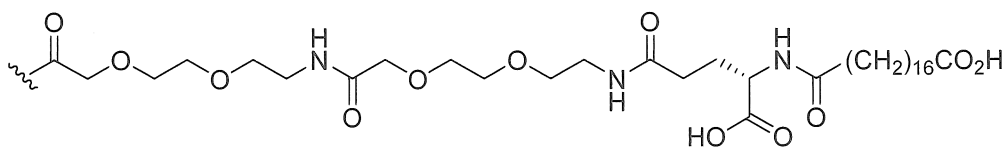
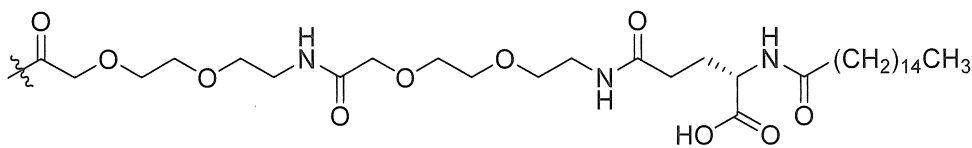
-C(O)CH₂Br,



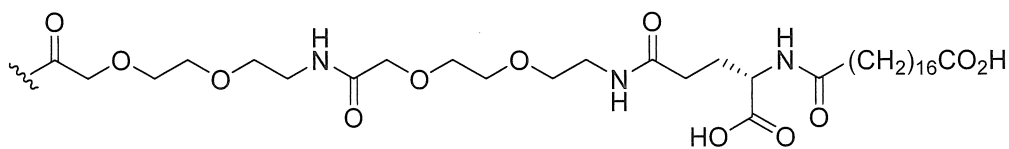
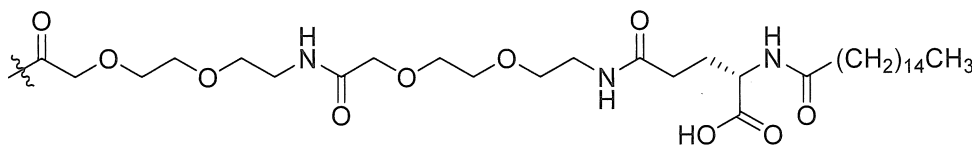
, hoặc



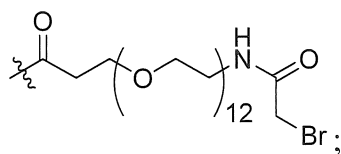
Z₂₂ là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



Z₂₃ là S hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

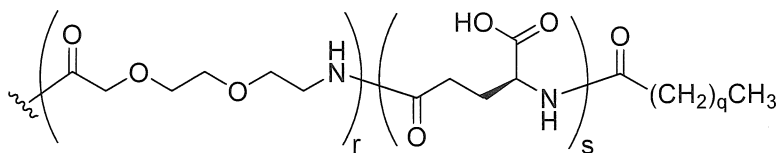
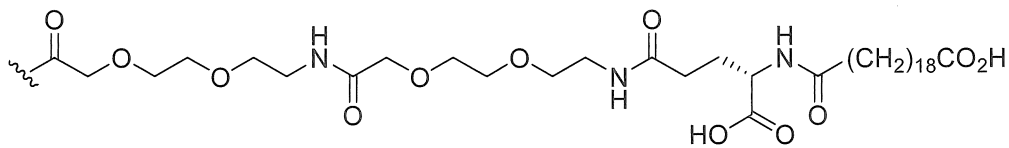
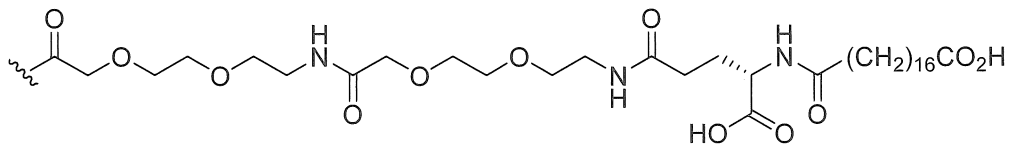
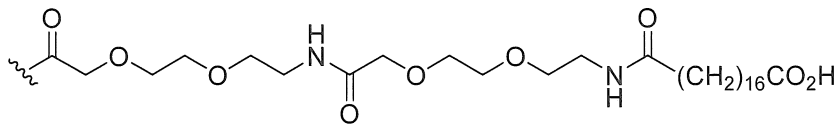
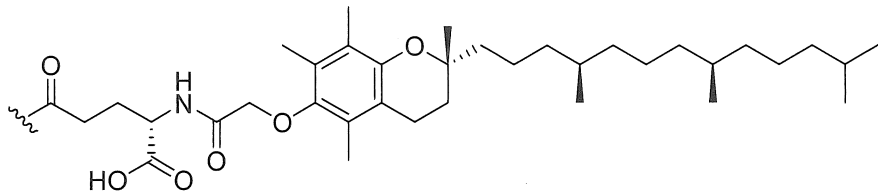


, hoặc



Z_{26} là A hoặc H;

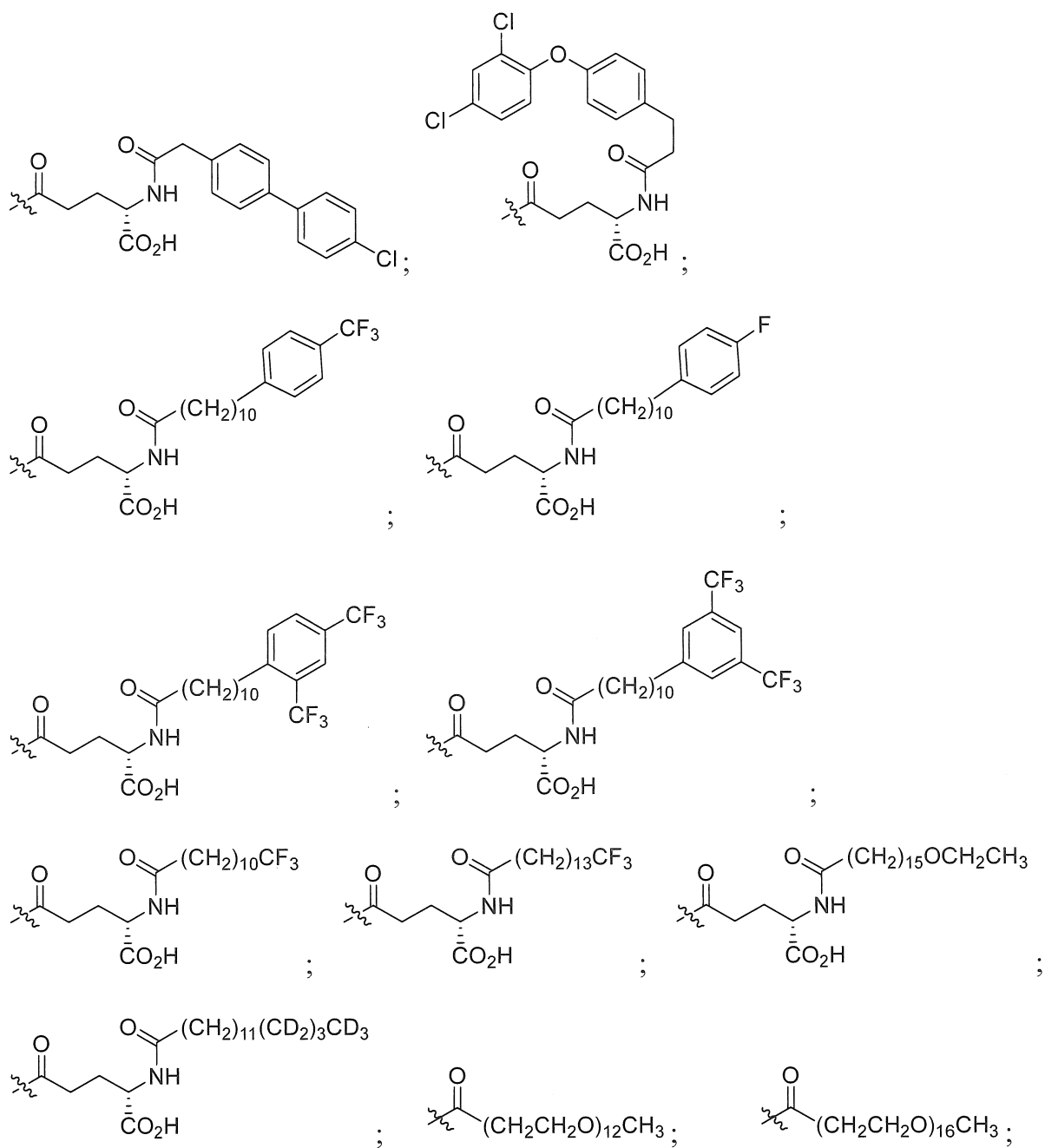
Z_{30} là L, W, không có, hoặc K, miễn là Z_{30} chỉ không có mặt khi q bằng 1, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



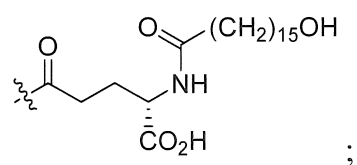
trong đó r bằng 0, hoặc 2;

s bằng 1 và

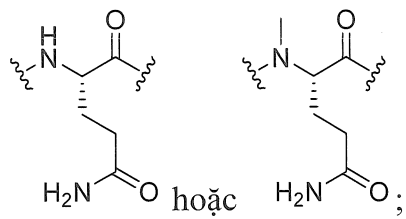
q bằng 14, 16 hoặc 18; hoặc



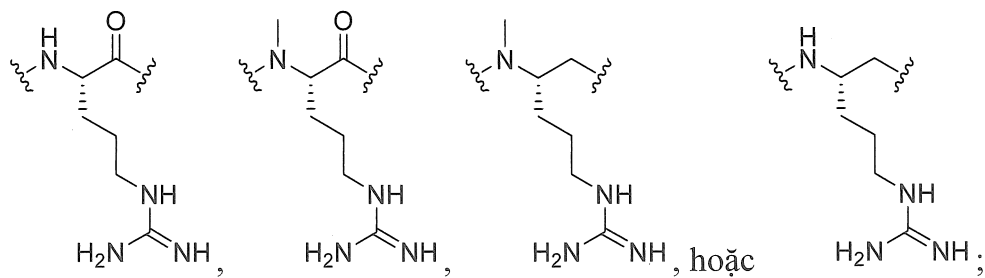
hoặc



Z₃₄ là



Z_{35} là



hoặc muối được dụng của nó.

Trong phương án khác, sáng chế này bao gồm hợp chất có Công thức I hoặc chất dẫn xuất của nó, trong đó:

p bằng 0 hoặc 1;

m bằng 1, 2, 3, hoặc 5;

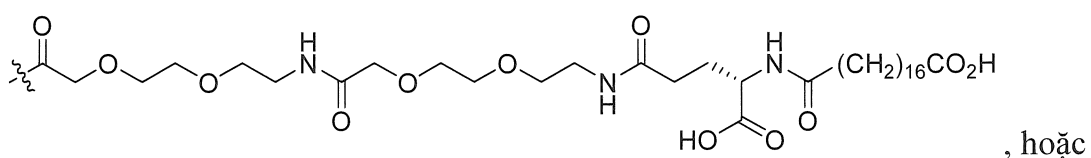
n bằng 1, 2, hoặc 4;

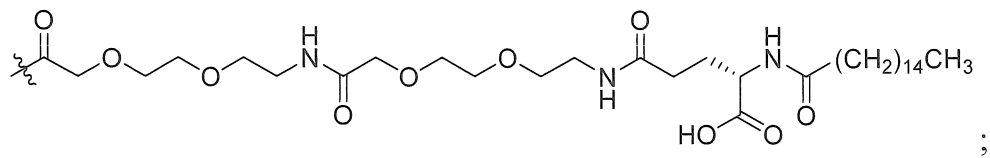
q bằng 0 hoặc 1; miễn là q chỉ bằng 1 khi không có Z_{30} ;

CÀU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, -NHC(O)CH₂S-, -(OCH₂CH₂)₂NHC(O)CH₂S-, -NHC(O)-, hoặc -CH₂S-;

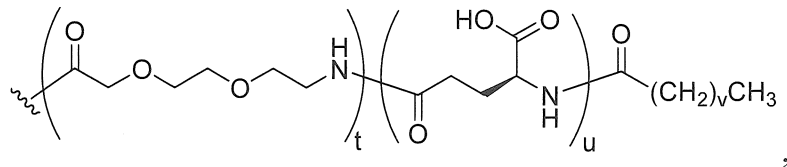
Z_4 là K, A, E, S, hoặc R;

Z_7 là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng





Z₉ là G hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

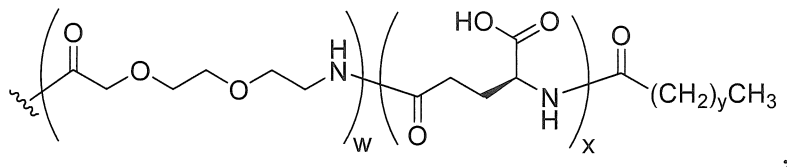


trong đó t bằng 0;

u bằng 1; và

v bằng 14;

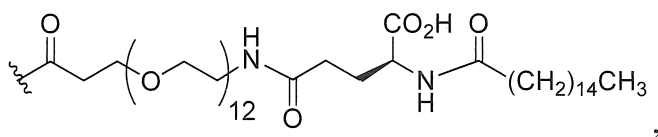
Z₁₁ là D hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này tùy chọn được thay thế bằng

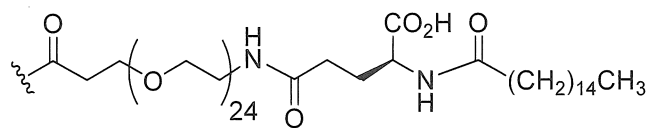
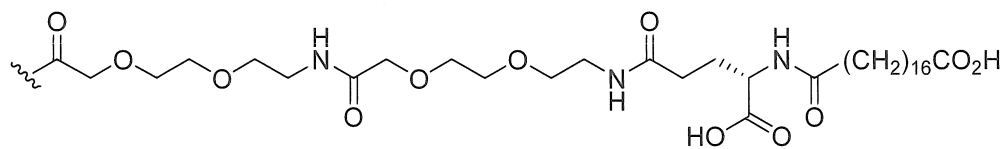


trong đó w bằng 0 hoặc 4;

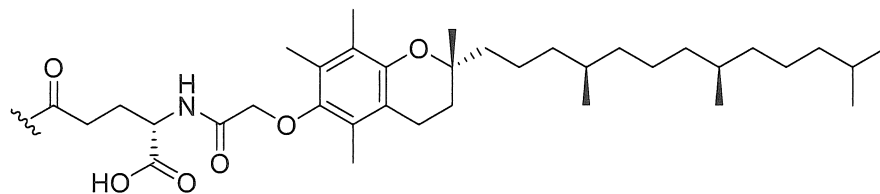
x bằng 1; và

y bằng 14;



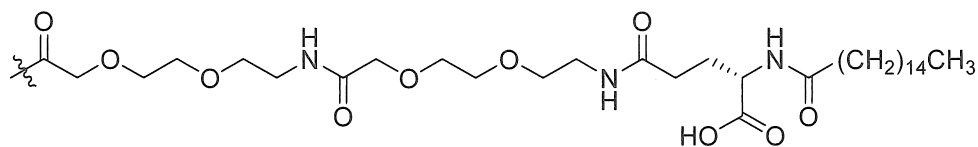


, hoặc

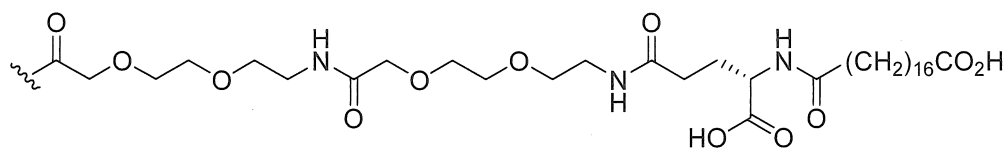


;

Z₂₂ là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

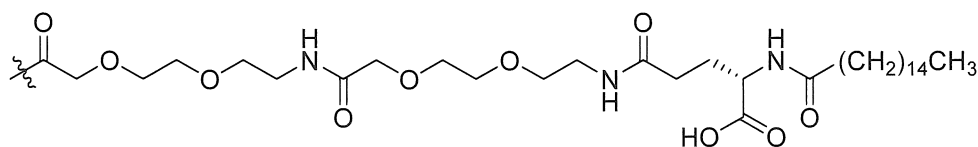


, hoặc

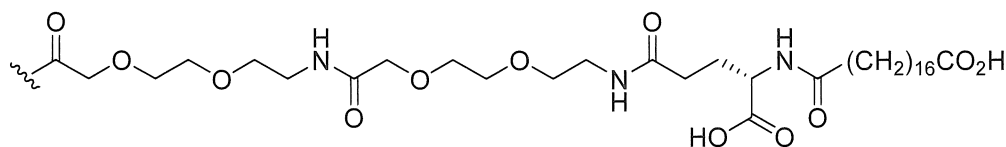


;

Z₂₃ là S hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



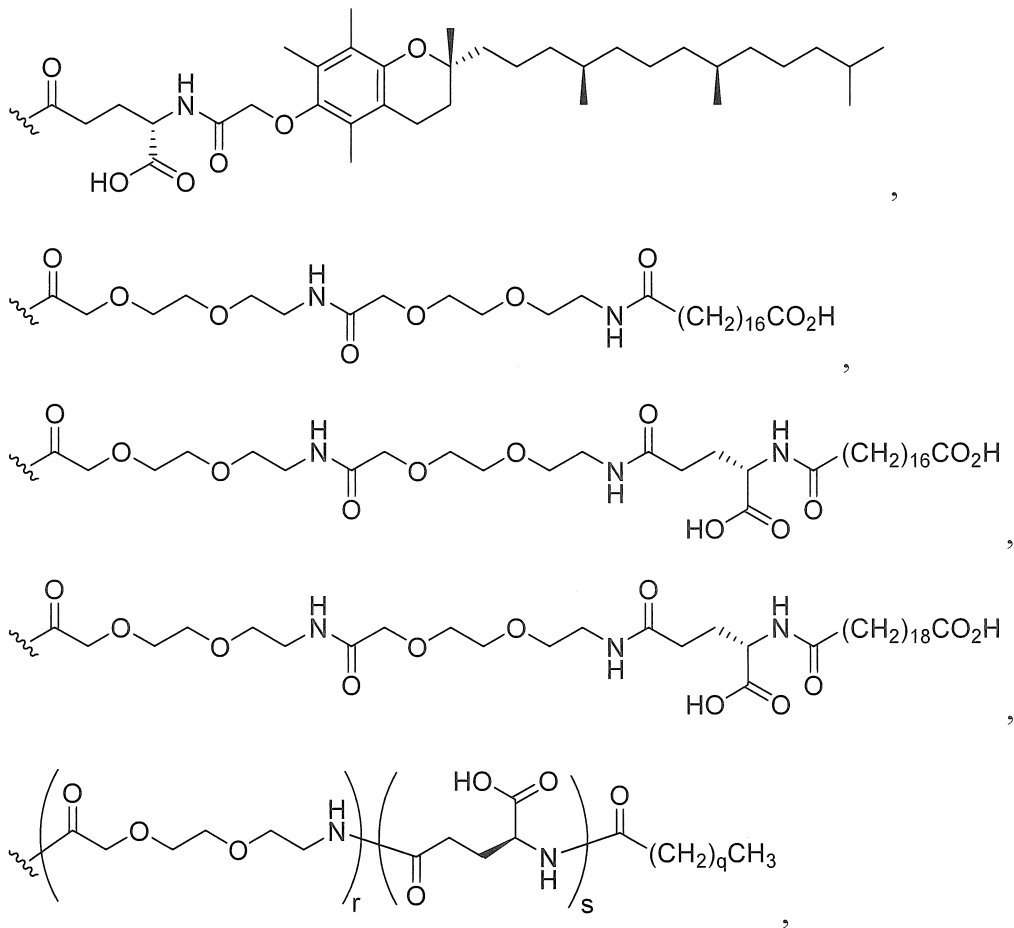
, hoặc



;

Z₂₆ là A hoặc H;

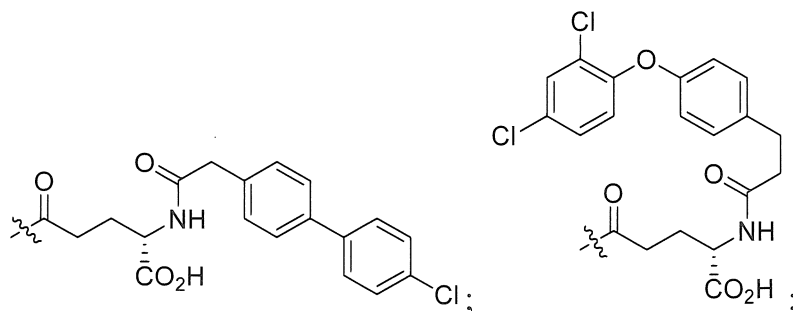
Z_{30} là L, W, không có, hoặc K, miễn là Z_{30} chỉ không có mặt khi q bằng 1, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

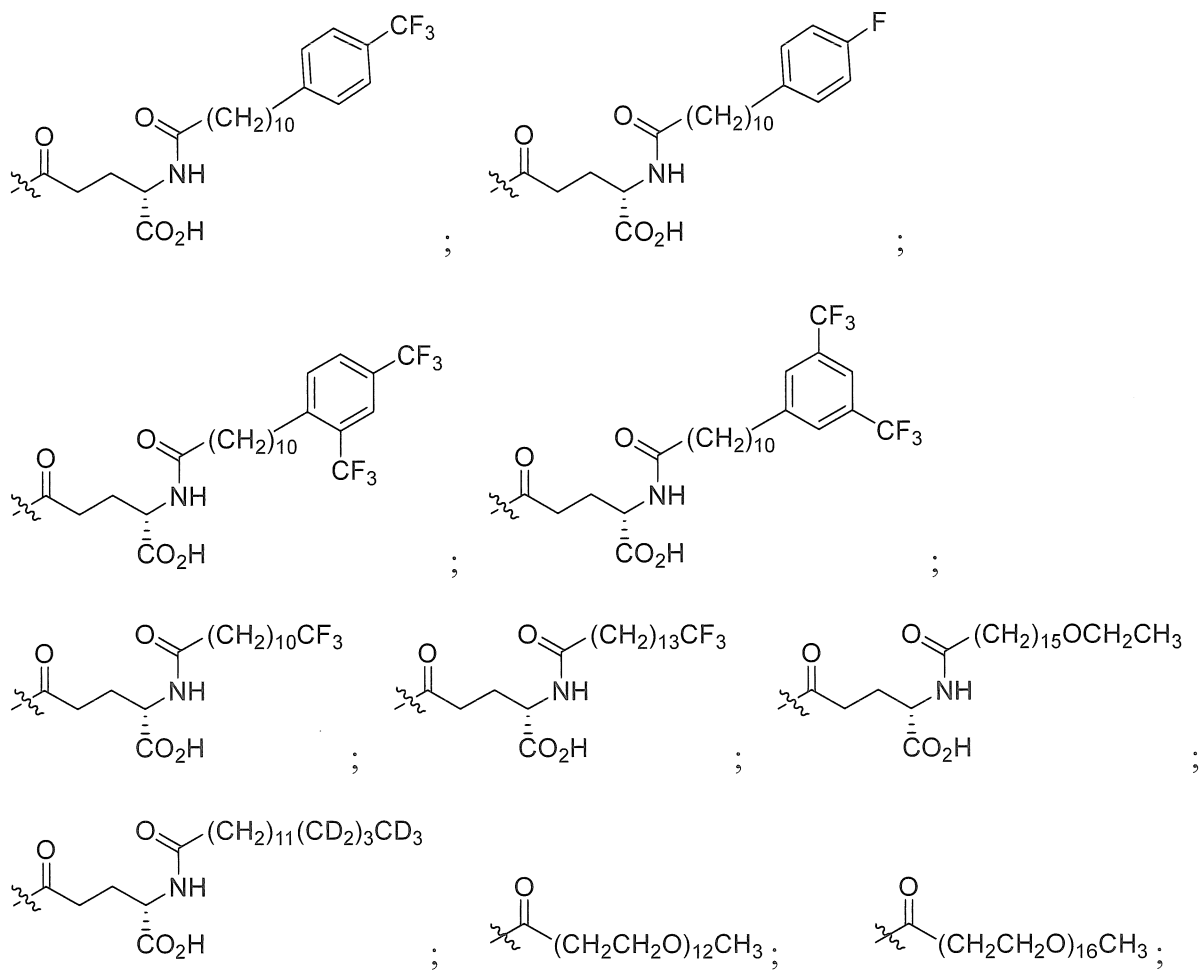


trong đó r bằng 0, hoặc 2;

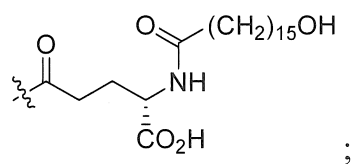
s bằng 1 và

q bằng 14, 16 hoặc 18; hoặc

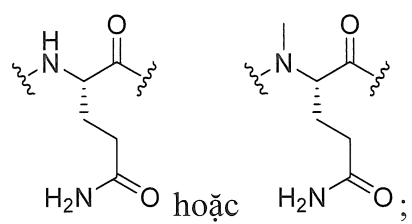




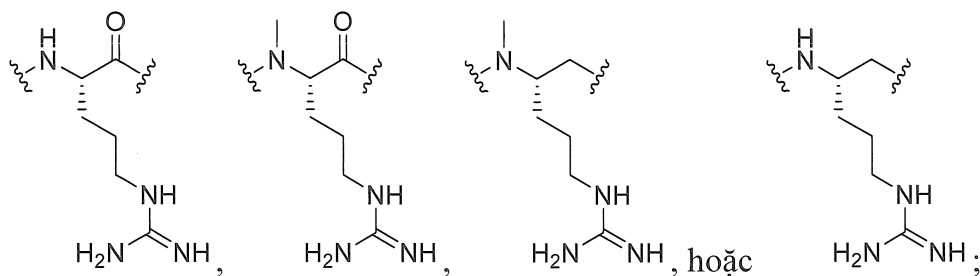
hoặc



Z₃₄ là



Z₃₅ là



hoặc muối được dụng của nó.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức I hoặc chất dẫn xuất của nó được chọn từ nhóm bao gồm SỐ ID TRÌNH TỰ: 1 đến SỐ ID TRÌNH TỰ: 110, hoặc dạng muối được dụng của nó.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức I hoặc chất dẫn xuất của nó được chọn từ nhóm bao gồm SỐ ID TRÌNH TỰ: 2 đến SỐ ID TRÌNH TỰ: 72, hoặc dạng muối được dụng của nó.

Phương án khác của sáng chế đề cập đến liên hợp bao gồm hợp chất có công thức I, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó và phần kéo dài thời gian bán thải được tiếp hợp vào. Trong bản mô tả này, thuật ngữ “được tiếp hợp” chỉ hợp chất của sáng chế liên kết cộng hóa trị hoặc kết nối cộng hóa trị với phần kéo dài thời gian bán thải, trực tiếp hoặc qua cầu nối. Trong bản mô tả này, đối với hợp chất có công thức I, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, cụm từ “liên hợp bao gồm hợp chất và phần kéo dài thời gian bán thải được tiếp hợp vào” được sử dụng thay thế cho cụm từ “hợp chất được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải”.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “cầu nối” chỉ mô-đun hóa học bao gồm mạch nguyên tử hoặc hóa trị kết nối hóa trị hợp chất của sáng chế với phần kéo dài thời gian bán thải. Cầu nối có thể, ví dụ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở cầu nối peptit, cầu nối hydrocarbon, cầu nối polyetylen glycol (PEG), polypropylen glycol (PPG), cầu nối polysacarit, cầu nối polyeste, cầu nối hỗn hợp bao gồm PEG và dị vòng được nhúng vào, và mạch hydrocarbon. Ví dụ, cầu nối có thể trước hết được kết nối hóa trị với hợp chất của sáng chế, sau đó được kết nối hóa trị với phần kéo dài thời gian bán thải.

Trong bản mô tả này, “phần kéo dài thời gian bán thải” được sử dụng thay thế với thuật ngữ “phần làm kéo dài thời gian bán thải”. Các ví dụ về các phần kéo dài thời gian bán thải bao gồm, nhưng không hạn chế trong các kháng thể đơn dòng hoặc mảnh của nó, albumin, biến thể albumin, protein và/hoặc miền liên kết với albumin, transferrin và các mảnh và các chất tương tự của nó. Các phần kéo dài thời gian bán thải có thể hợp nhất vào các liên hợp của sáng chế có thể bao gồm, ví dụ, các phân tử polyetylen glycol (PEG), như PEG5000 hoặc PEG20,000, α -tocopherolyl, axit béo và các este của axit béo có các chiều dài mạch khác nhau, ví dụ: flaurate, myristate, stearate, arachidate, behenate, oleate, arachidonate, axit octanedioic, axit tetradecanedioic, axit octadecanedioic, axit docosanedioic, v.v., polylysin, octane, carbohydrat (dextran, xenluloza, oligo- hoặc polysacarit) để mang lại các tính chất mong muốn.

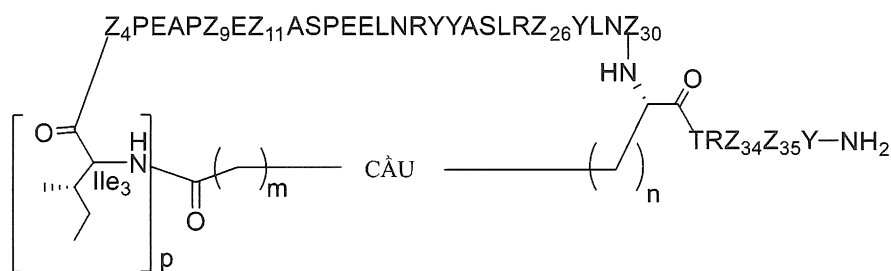
Hợp chất của sáng chế có thể liên kết cộng hóa trị với một hoặc nhiều phần kéo dài thời gian bán thải bằng các phương pháp đã được biến đến trong ngành trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, như được minh họa trong các ví dụ dưới đây, phần kéo dài thời gian bán thải, như phần PEG hoặc phần ưa béo, có thể được thêm vào phân tử peptit của sáng chế, ví dụ, bằng cách hợp nhất đơn phân xystein hoặc lysin vào phân tử và gắn phần kéo dài thời gian bán thải vào xystein hoặc lysin bằng các phương pháp đã biết trong ngành. Các ví dụ về các hợp chất của sáng chế được tiếp hợp với kháng thể đơn dòng dưới dạng phần kéo dài thời gian bán thải cũng được mô tả trong Đơn xin cấp bằng sáng chế tạm thời Hoa Kỳ số 62/413,586, nộp ngày 7 tháng 10 năm 2016, và Đơn xin cấp bằng sáng chế Hoa Kỳ số _____ có tiêu đề “Antibody-coupled cyclic peptide tyrosin tyrosin compounds as modulators of neuropeptide receptors,” (Hợp chất peptit tyrosin tyrosin vòng ghép cặp với kháng thể làm chất điều hòa của thụ thể neuropeptit”, được nộp cùng ngày với đơn này với số hồ sơ tham chiếu PRD3436, nội dung của cả hai đơn kể này sau đây được kết hợp đầy đủ vào tài liệu này bằng viện dẫn.

Theo các phương án của sáng chế, phân tử ưa điện tử được đưa vào mạch bên của PYY vòng của sáng chế, như bromoaxetamit hoặc maleimit, phản ứng với vị trí đặc hiệu với nhóm sulfhydryl có đơn phân Cys được kiến tạo vào phần kéo dài thời gian bán thải, như kháng thể đơn dòng hoặc mảnh của nó, từ đó tạo liên kết hóa trị giữa peptit PYY vòng và phần kéo dài thời gian bán thải. Hợp chất của sáng chế có thể liên kết cộng hóa trị với một hoặc nhiều phần kéo dài thời gian bán thải một cách trực tiếp hoặc thông qua cầu nối. Cầu nối có thể sử dụng trong sáng chế bao gồm,

nhưng không giới hạn ở cầu nối peptit, cầu nối hydrocarbon, cầu nối polyetylen glycol (PEG), polypropylen glycol (PPG), cầu nối polysacarit, cầu nối polyester, cầu nối hỗn hợp bao gồm PEG và dị vòng được nhúng vào. Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải có cầu nối có thể được tiếp hợp với hóa chất của sáng chế ở một hoặc nhiều vị trí axit amin của PYY vòng, như đơn phân axit amin 4, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 30, hoặc 31 của PYY bằng các phương pháp đã biết trong ngành. Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải không có cầu nối có thể được tiếp hợp với hóa chất của sáng chế ở một hoặc nhiều vị trí axit amin của PYY vòng, như đơn phân axit amin 4, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 30, hoặc 31 của PYY bằng các phương pháp đã biết trong ngành. Cách đánh số đơn phân axit amin theo cách đánh số hPYY₃₋₃₆. Hợp chất bất kỳ của sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn trong SỐ ID TRÌNH TỰ: 1 đến SỐ ID TRÌNH TỰ: 110 có thể được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải một cách trực tiếp hoặc thông qua cầu nối. Theo các phương án của sáng chế, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm SỐ ID TRÌNH TỰ: 74, 95, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109 và 110, hoặc muối được dùng của nó, có thể liên kết cộng hóa trị với phần kéo dài thời gian bán thải, như kháng thể đơn dòng hoặc mảnh của nó, thông qua cầu nối.

Phân tử peptit của sáng chế, hoặc liên hợp bao gồm phân tử peptit được liên kết cộng hóa trị với phần kéo dài thời gian bán thải, có thể được xét nghiệm về chức năng bằng các xét nghiệm đã biết trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, hoạt tính sinh học hoặc dược động học của phân tử peptit của sáng chế, khi đứng riêng hoặc khi trong liên hợp theo sáng chế, có thể được xét nghiệm bằng các xét nghiệm đã biết trong ống nghiệm hoặc trong cơ thể sống và được so sánh.

Trong một phương án, sáng chế này bao gồm hợp chất có Công thức II



Công thức II

trong đó

p bằng 0 hoặc 1;

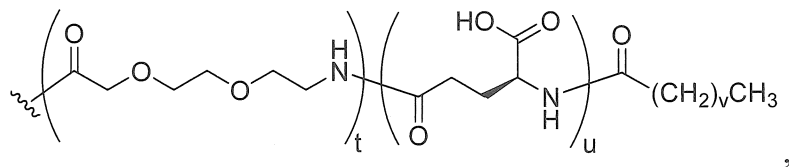
m bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

n bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

CẦU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, hoặc -NHC(O)CH₂S-;

Z_4 là K, A, E, hoặc S;

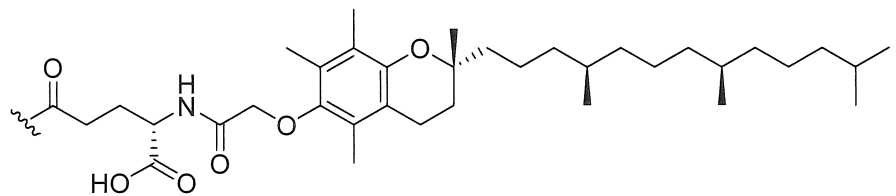
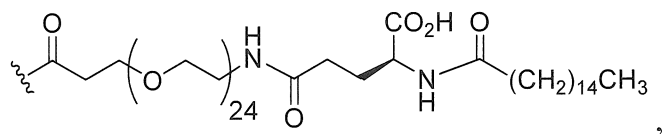
Z₉ là G hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

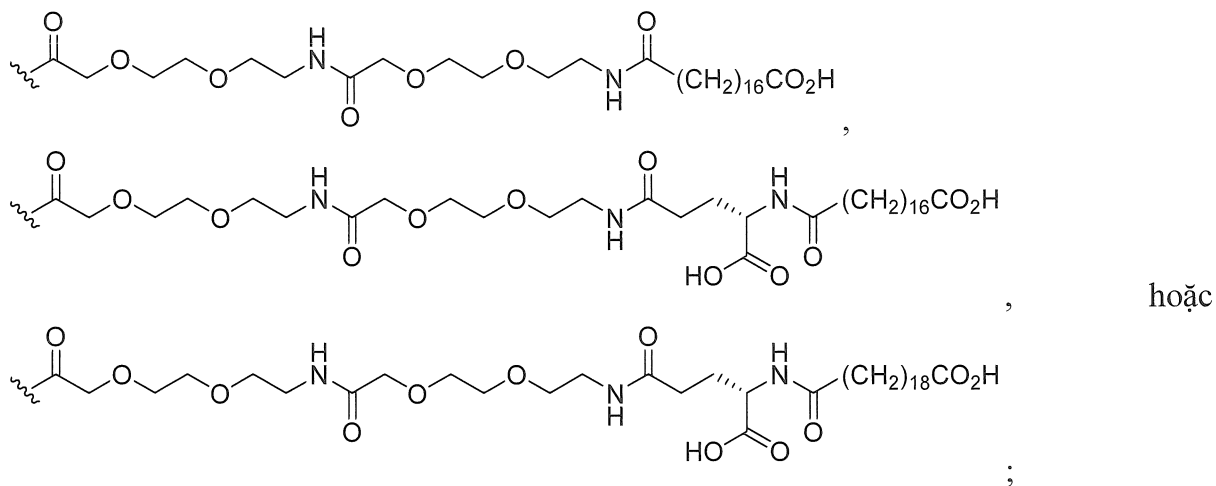


trong đó t bằng 0, 1, hoặc 2;

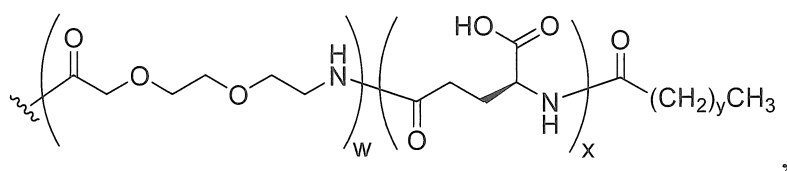
u bằng 0 hoặc 1; và

v bảng 14, 16, hoặc 18;





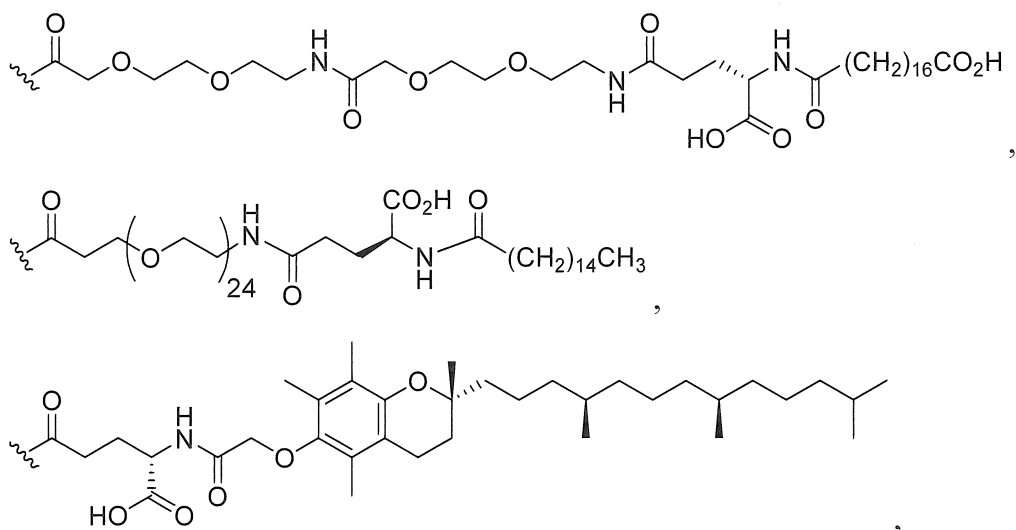
Z_{11} là D hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

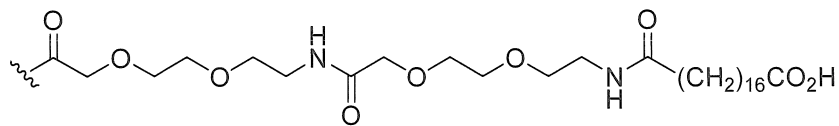


trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2;

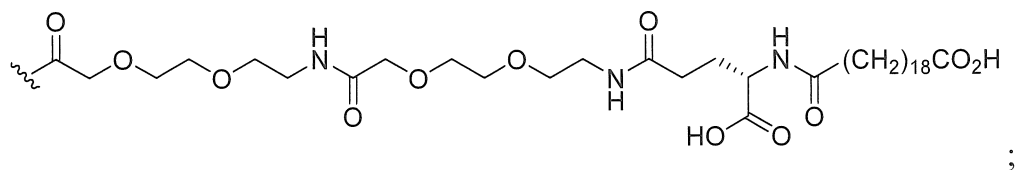
x bằng 0 hoặc 1; và

y bằng 14, 16, hoặc 18;



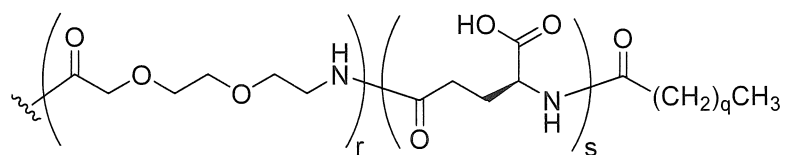
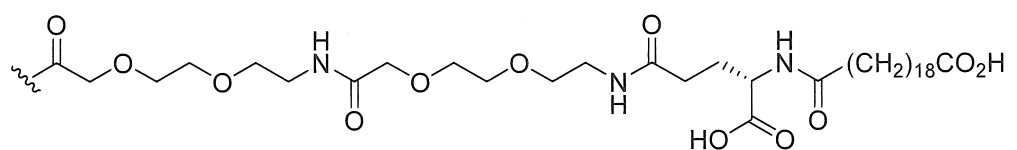
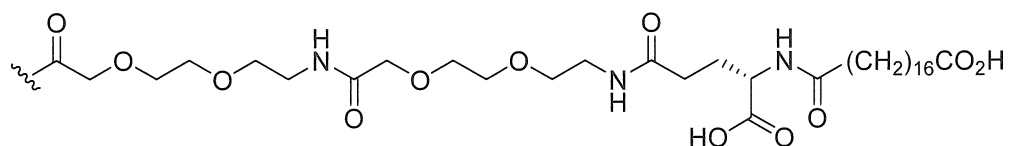
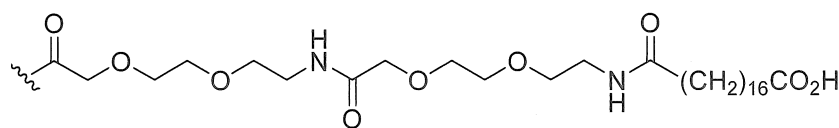
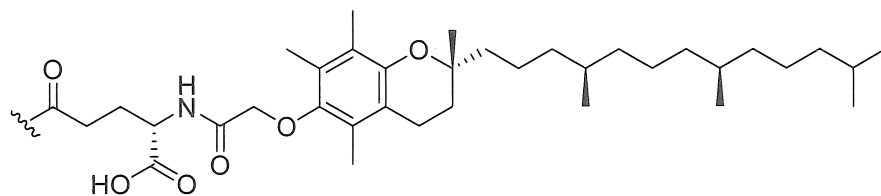


hoặc



Z_{26} là A hoặc H;

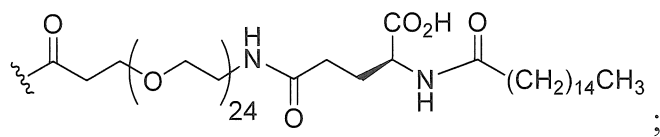
Z_{30} là L hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



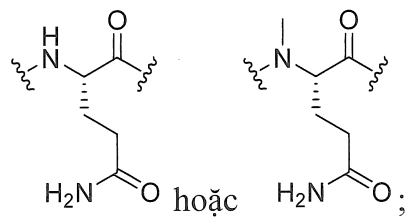
trong đó r bằng 0, 1, hoặc 2;

s bằng 0 hoặc 1; và

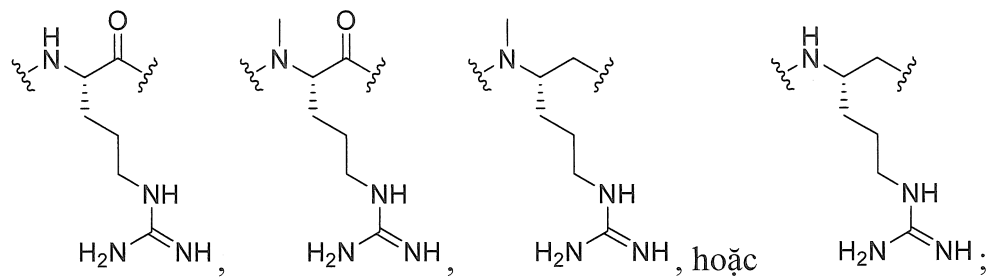
q bằng 14, 16 hoặc 18; hoặc



Z_{34} là



Z_{35} là



hoặc muối được dụng của nó.

Trong phương án khác, sáng chế này bao gồm hợp chất có Công thức **II**, trong đó:

p bằng 0 hoặc 1;

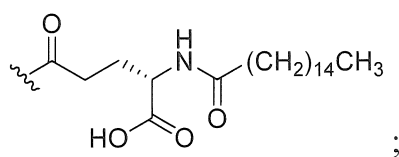
m bằng 0, 2, 3 hoặc 5;

n bằng 1, 2, hoặc 4;

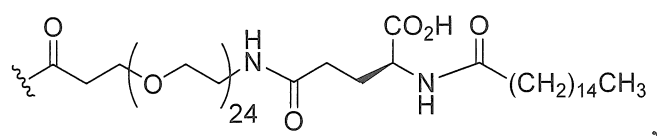
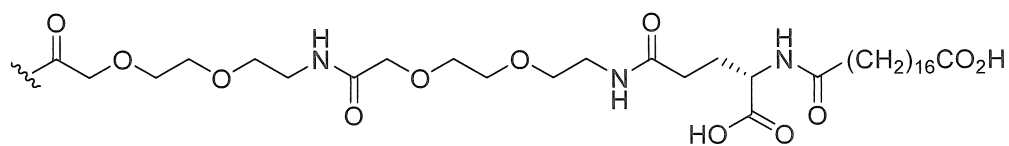
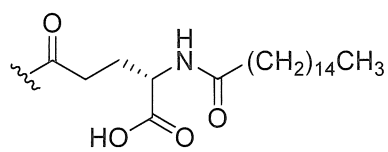
CÀU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, hoặc -NHC(O)CH₂S-;

Z₄ là K, A, E, hoặc S;

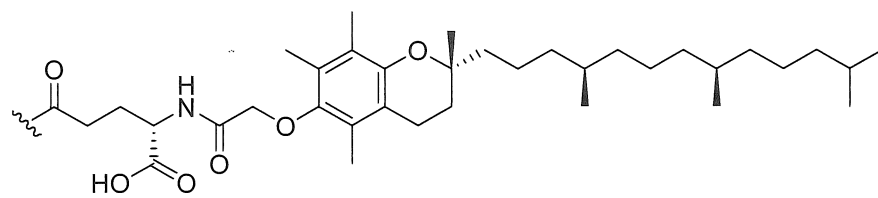
Z₉ là G hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



Z₁₁ là D hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

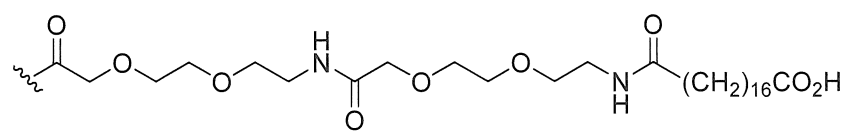
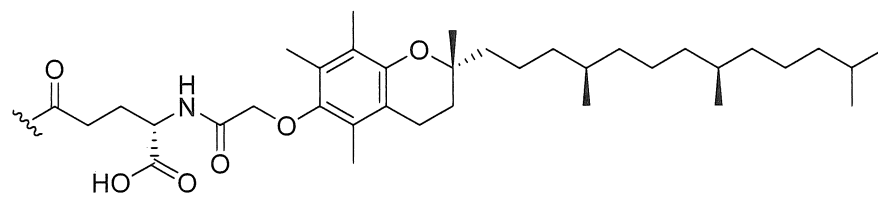


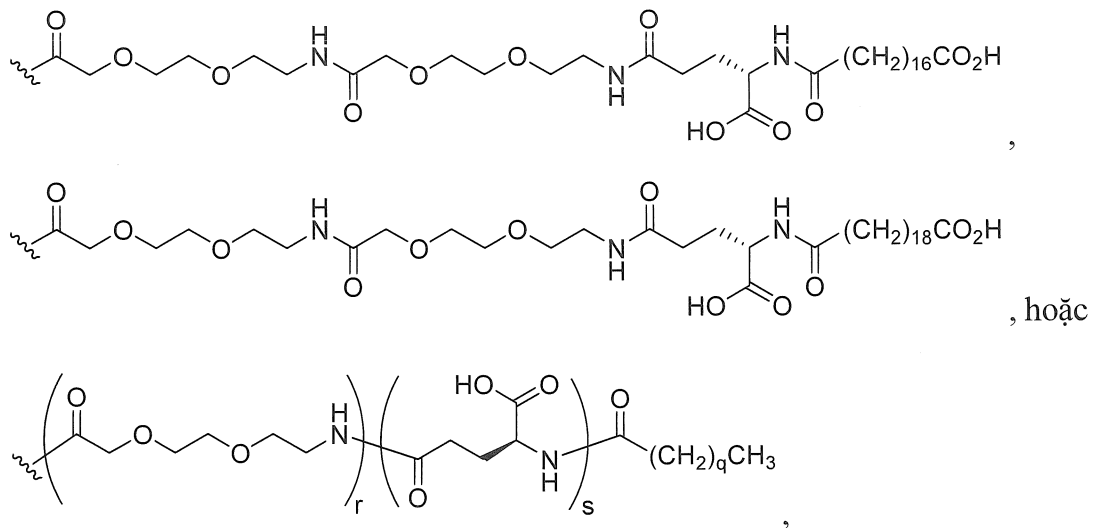
hoặc



Z₂₆ là A hoặc H;

Z₃₀ là L hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



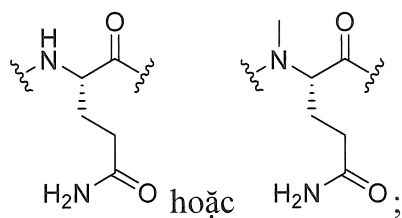


trong đó r bằng 0, hoặc 2;

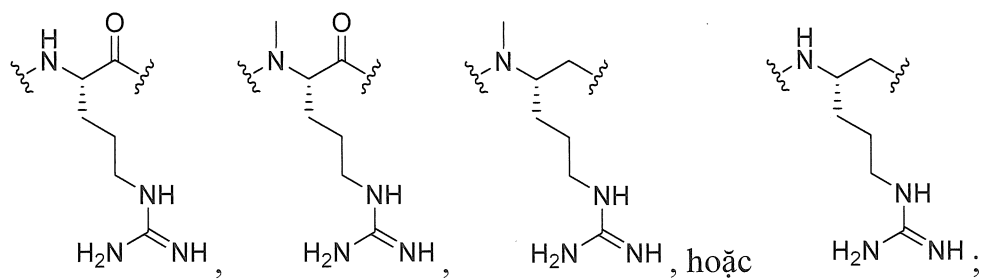
s bằng 0 hoặc 1; và

q bằng 14, 16 hoặc 18;

Z_{34} là



Z_{35} là



hoặc muối được dùng của nó.

Trong phương án khác, sáng chế này bao gồm hợp chất có Công thức II, trong đó

p bằng 0 hoặc 1;

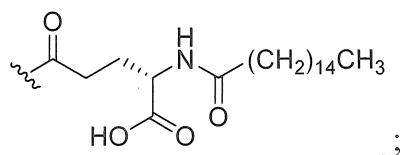
m bằng 0, 2, 3 hoặc 5;

n bằng 1, 2, hoặc 4;

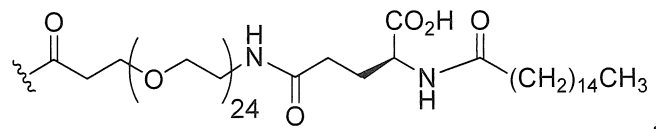
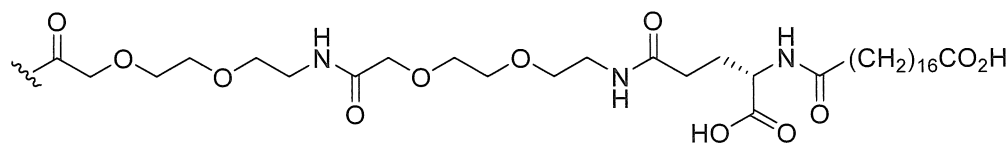
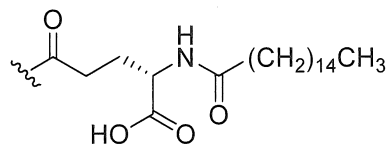
CÀU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, hoặc -NHC(O)CH₂S-;

Z₄ là K, A, E, hoặc S;

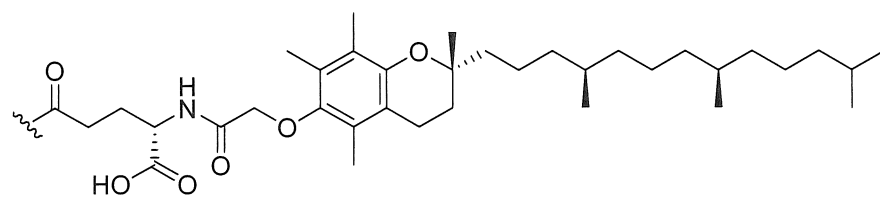
Z₉ là G hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



Z₁₁ là D hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

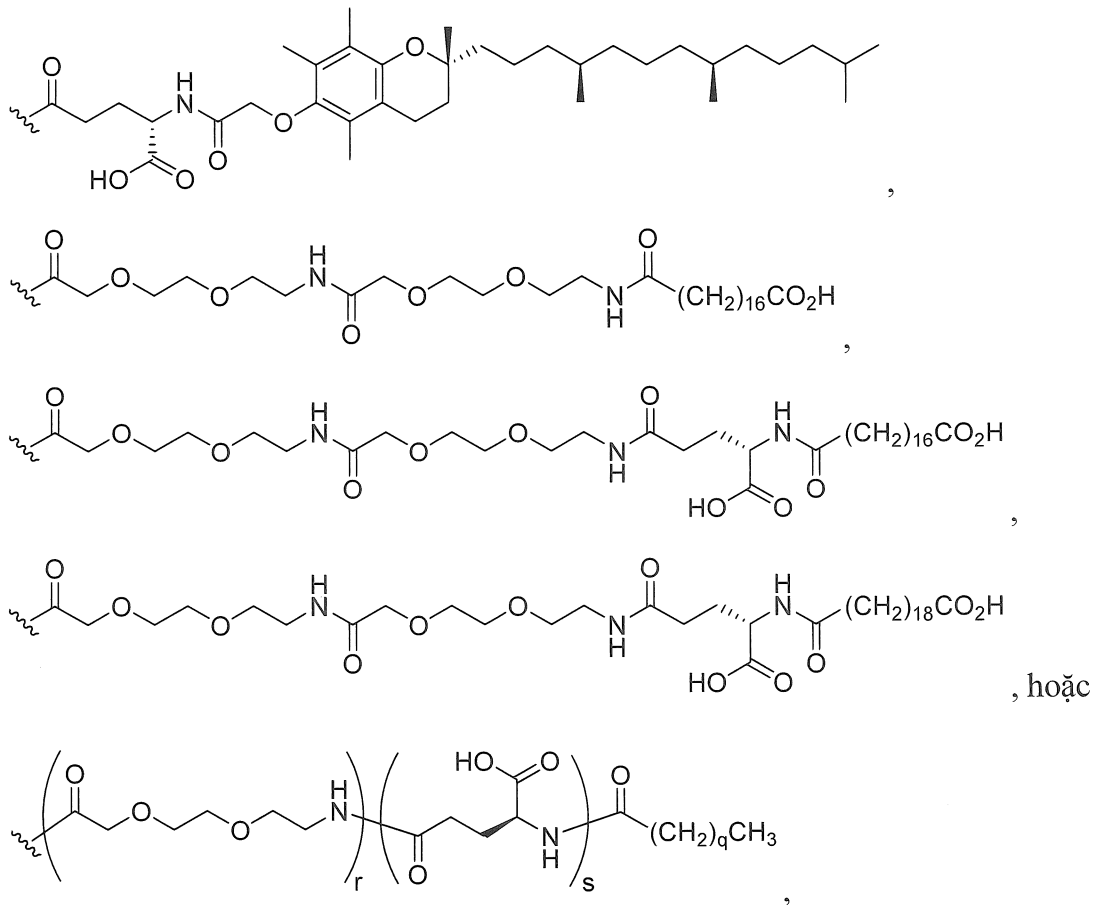


hoặc



Z₂₆ là A hoặc H;

Z₃₀ là L hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

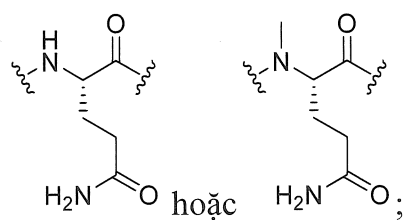


trong đó r bằng 0, hoặc 2;

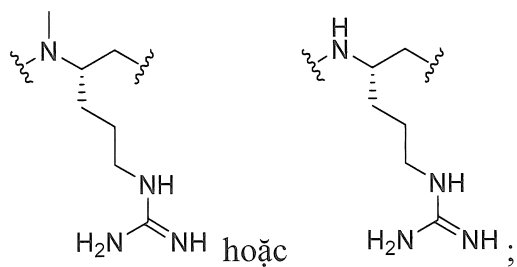
s bằng 0 hoặc 1; và

q bằng 14, 16 hoặc 18;

Z₃₄ là



Z₃₅ là



hoặc muối được dựng của nó.

Trong phương án khác, sáng chế này bao gồm hợp chất có Công thức **II**, trong đó:

p bằng 0 hoặc 1;

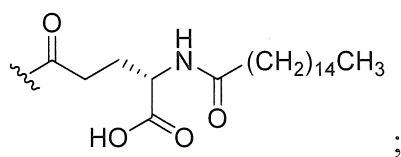
m bằng 0, 2, 3 hoặc 5;

n bằng 1, 2, hoặc 4;

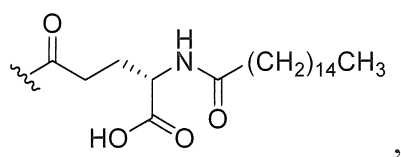
CẦU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, hoặc -NHC(O)CH₂S-;

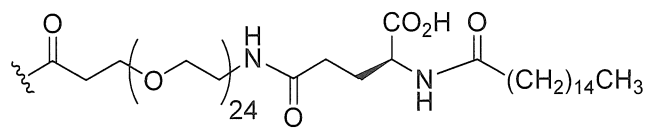
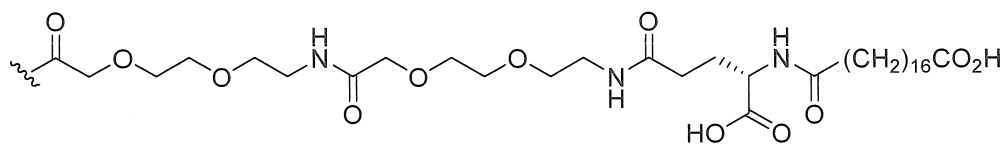
Z₄ là K, A, E, hoặc S;

Z₉ là G hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

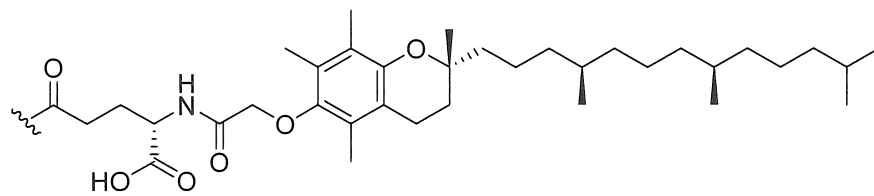


Z₁₁ là D hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



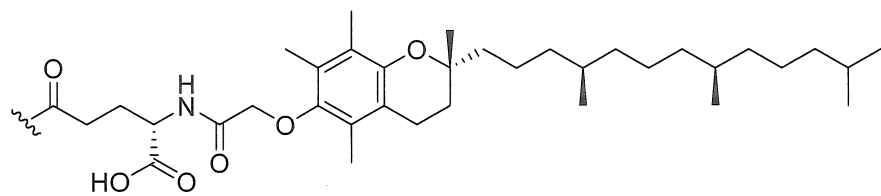


hoặc

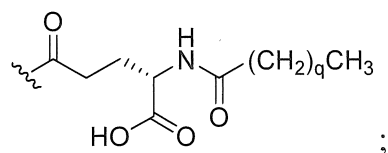


Z₂₆ là A hoặc H;

Z₃₀ là L hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

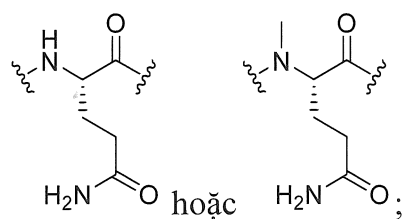


, hoặc

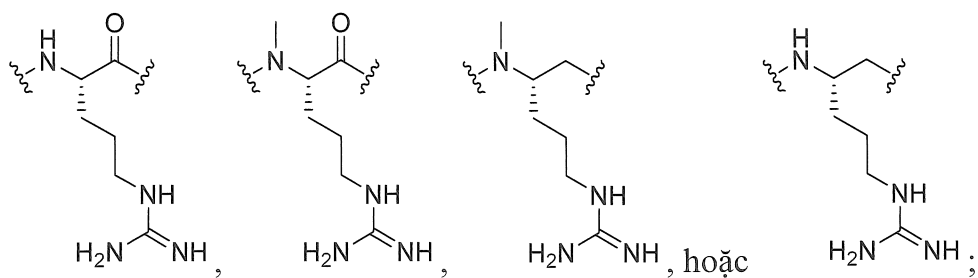


trong đó q bằng 14, 16 hoặc 18;

Z₃₄ là



Z₃₅ là



hoặc muối được dụng của nó.

Trong phương án khác, sáng chế này bao gồm hợp chất có Công thức II, trong đó:

p bằng 0 hoặc 1;

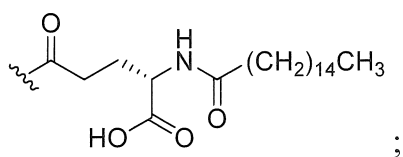
m bằng 0, 2, 3 hoặc 5;

n bằng 1, 2, hoặc 4;

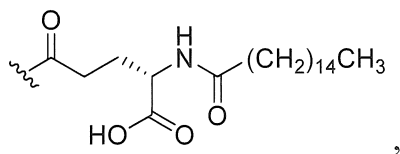
CÀU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, hoặc -NHC(O)CH₂S-;

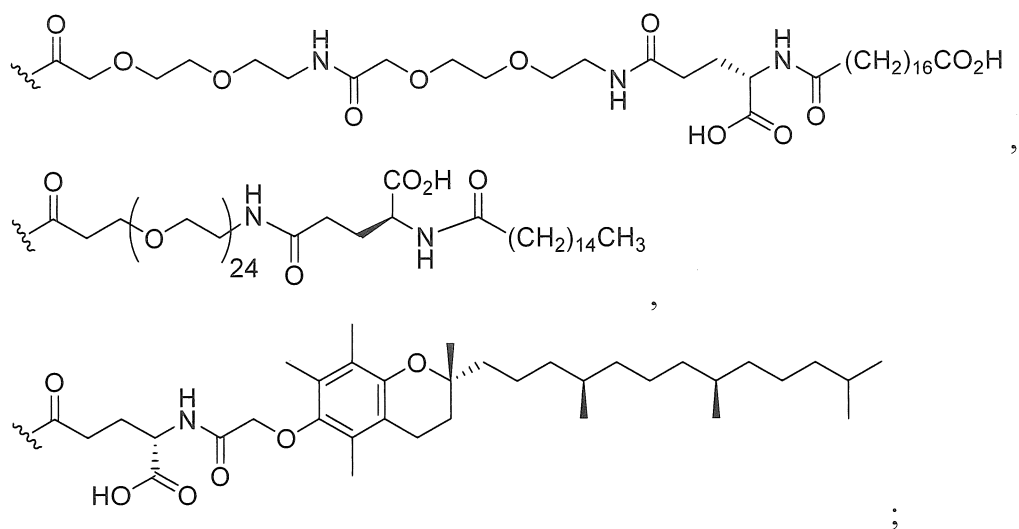
Z₄ là K, A, E, hoặc S;

Z₉ là G hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



Z₁₁ là D hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

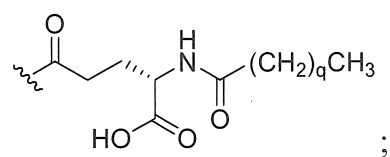




hoặc

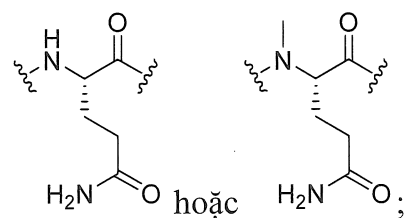
Z_{26} là A hoặc H;

Z_{30} là L hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

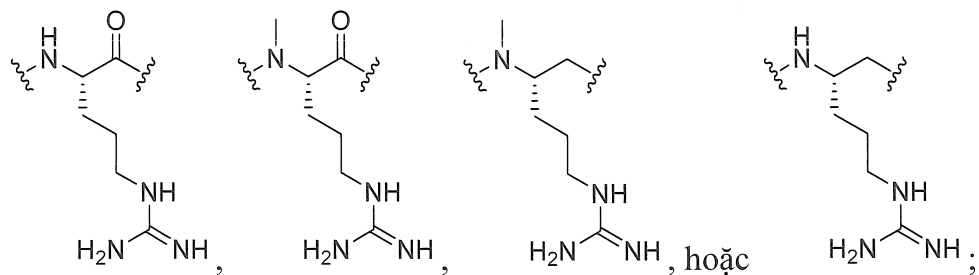


trong đó q bằng 14, 16 hoặc 18;

Z_{34} là



Z_{35} là



hoặc muối được dùng của nó.

Trong phương án khác, sáng chế này bao gồm hợp chất có Công thức **II**, trong đó:

p bằng 0 hoặc 1;

m bằng 0, 2, 3 hoặc 5;

n bằng 1, 2, hoặc 4;

CÀU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, hoặc -NHC(O)CH₂S-;

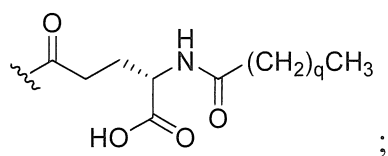
Z₄ là K, A, E, hoặc S;

Z₉ là G;

Z₁₁ là D;

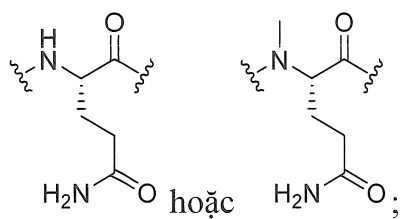
Z₂₆ là A hoặc H;

Z₃₀ là L hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

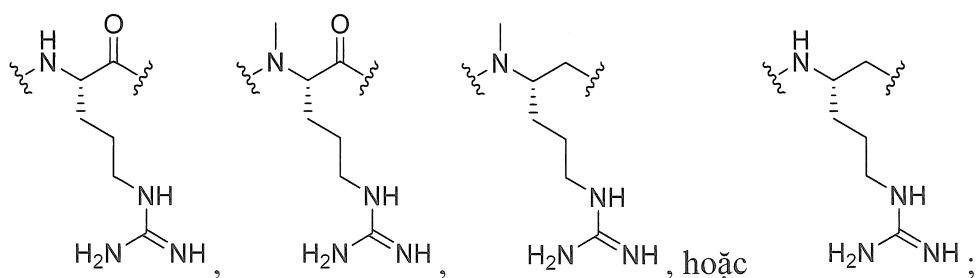


trong đó q bằng 14, 16 hoặc 18;

Z₃₄ là



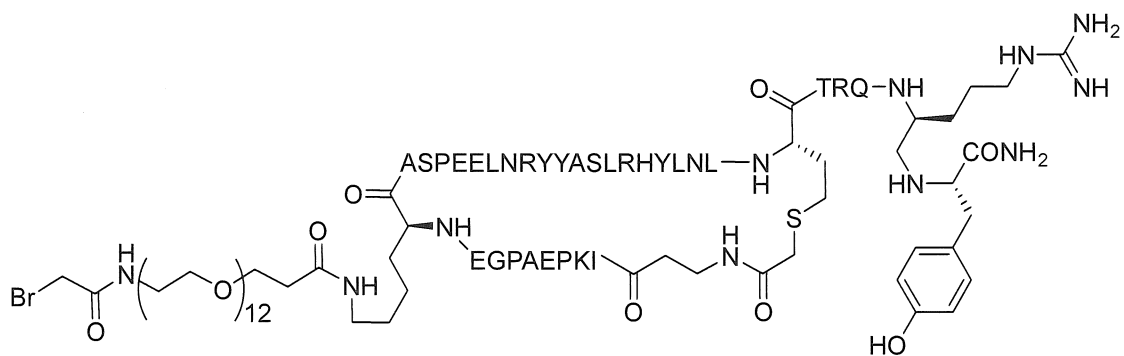
Z₃₅ là



hoặc muối được dụng của nó.

Trong phương án khác, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức II được chọn từ nhóm bao gồm SỐ ID TRÌNH TỰ: 2 đến SỐ ID TRÌNH TỰ: 46.

Phương án khác của sáng chế bao gồm các chất tương tự dạng vòng có đầu N đến mạch bên của PYY biểu hiện mức đồng nhất trình tự bằng ít nhất 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, hoặc 99 % với hPYY₍₃₋₃₆₎. Ví dụ về phương pháp xác định mức đồng nhất trình tự giữa hai chất tương tự là hai peptit



(SỐ ID TRÌNH TỰ: 1) và hPYY₍₃₋₃₆₎



(SỐ ID TRÌNH TỰ: 111) được bắt cặp. Mức đồng nhất trình tự giữa chất tương tự so với hPYY₍₃₋₃₆₎ được tính bằng cách lấy tổng số đơn phân được bắt cặp trừ đi số đơn phân khác nhau (tức là số các đơn phân đồng nhất được bắt cặp) rồi chia cho tổng số đơn phân trong hPYY₃₋₃₆. Trong ví dụ này, số đơn phân khác nhau là D11 đã được đổi lấy K11 được thay thế, theo sau là V31 được đổi lấy hC31, và cuối cùng R35 đã được khử carbonyl hóa. Theo đó, trong ví dụ này, mức đồng nhất trình tự là (34-3)/34 X 100.

Các peptit PYY vòng

PYY₃₋₃₆ là hormon nội sinh được các tế bào L tiết ra tại phần ruột đầu xa, có tác dụng làm chất chủ vận của thụ thể Y2 để ức chế lượng thu nạp thức ăn. Với vai trò trong việc kiểm soát cảm giác ngon miệng và lượng thu nạp thức ăn cũng như tác dụng chống xuất tiết và hỗ trợ hấp thụ ở đường ruột - dạ dày ở động vật có vú, PYY₃₋₃₆ có thể có hiệu quả trong điều trị bệnh béo phì và các tình trạng liên quan trong một số rối loạn đường ruột - dạ dày. Tuy nhiên, việc sử dụng PYY₃₋₃₆ làm thuốc điều trị bị giới hạn bởi cơ chế chuyển hóa nhanh và thời gian bán thải lưu hành ngắn ngủi của nó. Theo đó, sáng chế nhìn chung được hướng đến liên hợp PYY₃₋₃₆ được biến đổi, liên hợp này kéo dài thời gian bán thải của peptit PYY₃₋₃₆ và giảm cơ chế chuyển hóa của peptit *trong cơ thể sống*.

Trong các phương án của sáng chế, các peptit PYY₃₋₃₆ được biến đổi là các peptit PYY vòng. Thuật ngữ “peptit PYY vòng”, “chất tương tự PYY₃₋₃₆ vòng” và “chất tương tự peptit PYY₃₋₃₆ vòng” có thể sử dụng thay thế cho nhau.

Trong tài liệu này, thuật ngữ “NTSC-PYY” được sử dụng để mô tả chất tương tự dạng vòng có đầu N đến mạch bên của PYY.

Các trình tự peptit được mô tả trong bản mô tả này được viết theo thông lệ trong đó vùng đầu N của peptit ở phía trái và vùng đầu C ở phía phải. Mặc dù đã biết dạng đồng phân của axit amin, dạng L của axit amin được làm đại diện trừ khi được quy định khác một cách rõ ràng. Để tiện mô tả các phân tử của sáng chế, các cách viết tắt theo thông lệ và không theo thông lệ cho các axit amin khác nhau (cả mã hai chữ cái và mã ba chữ cái) và các phần nhóm chức đều được sử dụng. Những người có trình độ trong ngành đều biết các cách viết tắt này, nhưng để cho rõ, chúng tôi liệt kê như dưới đây: A = Ala = alanin; R = Arg = arginin; N = Asn = asparagin; D = Asp = axit aspartic; β A = β Ala = beta-alanin; C = Cys = cystein; hC = hCys = homocystein; E = Glu = axit glutamic; Q = Gln = glutamin; G = Gly = glyxin; H = His = histidin; I = Ile = isoleuxin; L = Leu = leuxin; K = Lys = lysin; Nle = norleuxin; F = Phe = phenylalanin; P = Pro = prolin; S = Ser = serin; T = Thr = threonin; W = Trp = tryptophan; Y = Tyr = tyrosin và V = Val = valin.

Để tiện lợi, cách đánh số đơn phân axit amin sử dụng trong đặt tên các peptit NTSC-PYY của sáng chế tuân thủ theo phương pháp đặt tên hPYY₃₋₃₆. Các thay thế axit amin đặc hiệu được đưa vào các peptit NTSC-PYY, so với các đơn phân tự nhiên ở các vị trí tương ứng trong hPYY₃₋₃₆, được biểu thị bằng các mã axit amin phù hợp, theo vị trí thay thế. Theo đó, “S4” trong peptit NTSC-PYY chỉ peptit trong đó serin đã thay thế đơn phân lys4 tự nhiên tương ứng của hPYY₃₋₃₆. Tương tự, “hC31” trong peptit NTSC-PYY chỉ peptit trong đó homocystein đã thay thế đơn phân val31 tự nhiên tương ứng của hPYY₃₋₃₆. Các thay thế axit amin bổ sung diễn ra bên trong các peptit NTSC-PYY được mô tả theo thông lệ này và sẽ được người có trình độ trong ngành hiểu.

Để thuận lợi, thông lệ đặt tên được sử dụng cho các peptit NTSC-PYY của sáng chế sẽ hợp nhất các đơn phân amino tham gia vòng theo (các) nhóm liên kết giữa chúng theo hướng trái sang phải, bắt đầu từ đơn phân đầu N tham gia vòng. Trong mọi trường hợp, đơn phân axit amin đầu N của vòng sẽ liên kết qua nhóm chức α -amino của chúng với nhóm liên kết, mà nhóm này cũng liên kết với đơn phân mạch bên của axit amin ở vị trí 31 của peptit NTSC-PYY. Theo đó, “xyclo-(I3-*m*-COPhCH₂-hC31)” được sử dụng để mô tả vòng của peptit NTSC-PYY trong đó nhóm chức α -amino của Ile3 được axyl hóa với đơn phân axit *meta*-toluic, mà nhóm methyl còn được liên kết bằng liên kết thioete với mạch bên của đơn phân hCys31. Tương tự, “xyclo-(K4-

CO(CH₂)₂NHCOCH₂-hC31)” được sử dụng để mô tả vòng của peptit NTSC-PYY, trong đó đơn phân Ile3 tự nhiên đã bị làm mất và nhóm chức α -amino (bây giờ là đầu N) của lys4 của nó được axyl hóa bởi nhóm 3-axetamidopropanoyl, axetamido metylen cacbon của nó được kết nối với mạch bên của đơn phân hCys31 bằng liên kết thioete.

Có thể hợp nhất các đơn phân lysin ở một số vị trí của trình tự hPYY₃₋₃₆ để cung cấp thành phần xử lý chức năng thuận tiện cho việc dẫn xuất thêm. Các đơn phân lysin có thể được điều hòa để được ghép cặp với kháng thể đơn dòng trực tiếp hoặc gián tiếp. Trong ghép cặp gián tiếp với kháng thể đơn dòng, đơn phân lysin có thể được điều hòa để bao gồm cầu nối mà sẽ cho phép peptit PYY vòng được ghép cặp với kháng thể đơn dòng. Chuyên gia trong ngành sẽ nhận thấy rằng các đồng đẳng liên quan có thể được sử dụng hiệu quả như vậy và đã được dự kiến trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “K(γ -Glu)”, xuất hiện trong trình tự peptit, thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ϵ -amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi nhóm γ -carboxyl của axit glutamic.

Thuật ngữ “K(γ -Glu-Pal (palmitoyl))” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ϵ -amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi nhóm γ -carboxyl của axit N-hexadecan-1-oylglutamic.

Thuật ngữ “K(γ -Glu-Stear (stearoyl))” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ϵ -amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi nhóm γ -carboxyl của axit N-octadecan-1-oylglutamic.

Thuật ngữ “K(γ -Glu-Arach (arachidoyl))” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ϵ -amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi nhóm γ -carboxyl của axit N-đodecan-1-oylglutamic.

Thuật ngữ “K(OEG) (8-amino-3,6-đioxaoctanoyl)” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ϵ -amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit 8-amino-3,6-đioxaoctanoic.

Thuật ngữ, “(OEG)₂” thể hiện đơn vị OEG được liên kết cùng nhau sau liên kết amit (tức là, axit 17-amino-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9-azaheptadecanoic).

Thuật ngữ “K(OEG)₂” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ε-amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit 17-amino-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9-azaheptadecanoic.

Thuật ngữ “K((OEG)₂-γ-Glu” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ε-amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit (22*S*)-22-amino-10,19-đioxa-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-điazatricosanedioic qua nhóm chức axit 1-carboxylic của nó.

Thuật ngữ “K((OEG)₂-γ-Glu-Stear)” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ε-amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit (22*S*)-10,19-đioxa-22-stearamido-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-điazatricosanedioic qua nhóm chức axit 1-carboxylic của nó.

Thuật ngữ “K((OEG)₂-γ-Glu-COC₁₆CO₂H)” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ε-amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit (21*S*)-9,18,23-trioxa-2,5,11,14-tetraoxa-8,17,22-triazanonatriacontan-1,21,39-tricarboxylic qua nhóm chức axit 1-carboxylic của nó.

Tương tự, thuật ngữ “K((OEG)₂-γ-Glu-COC₁₈CO₂H)” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ε-amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit (21*S*)-9,18,23-trioxa-2,5,11,14-tetraoxa-8,17,22-triazahentetracontan-1,21,41-tricarboxylic qua nhóm chức axit 1-carboxylic của nó.

Thuật ngữ “K((OEG)₂-COC₁₆CO₂H)” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ε-amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit 10,19-đioxa-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-điazahexatriacontandioic qua nhóm chức axit 1-carboxylic của nó.

Thuật ngữ “K(PEG24-AcBr)” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ε-amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit N-bromoaxetyl-75-amino-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46,49,52,55,58,61,64,67,70,73-tetracosaoxapentaheptacontanoic qua nhóm chức axit 1-carboxylic của nó.

Thuật ngữ “K(PEG12-AcBr)” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ε-amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit N-bromoaxetyl-39-amino-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-đodecaoxanonatriacontanoic qua nhóm chức axit 1-carboxylic của nó.

Thuật ngữ “K(PEG6-AcBr)” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ϵ -amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit N-bromoaxetyl-3-[(17-amino-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-yl)oxy]-propanoic qua nhóm chức axit 1-carboxylic của nó.

Thuật ngữ “K(PEG8-triazolyl-CH₂CH₂CO-PEG4-AcBr)” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ϵ -amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit 27-[4-[2-[3-[2-[2-[3-(N-bromoaxetylaminopropoxy)etoxy]etoxy]propylaminocarbonyl]etyl]tetrazol-1-yl]-4,7,10,13,16,19,22,25-octaoxaheptacosanoic qua nhóm chức axit 1-carboxylic của nó.

Thuật ngữ “K(mPEG16)” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ϵ -amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit 4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46,49-hexadecaioxapentacontanoic qua nhóm chức axit 1-carboxylic của nó.

Thuật ngữ “K(mPEG12)” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ϵ -amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit 4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-dodecaoxaoctatriacontanoic qua nhóm chức axit 1-carboxylic của nó.

Thuật ngữ “VitE” thể hiện đơn vị α -tocopherolyl trong phân tử.

Thuật ngữ “AcVitE” thể hiện đơn vị α -tocopherolyl mà nhóm phenolic của nó mang nhóm chức metylenylcarboxy liên kết với ete.

Thuật ngữ, “K- γ -Glu-AcVitE” thể hiện đơn phân lysinyl mà nhóm ϵ -amino mạch bên của nó đã được axyl hóa bởi axit (2-(((2R)-2,5,7,8-tetrametyl-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetyltridexyl)chroman-6-yl)oxy)axetyl)-L-glutamic qua nhóm chức axit γ -carboxylic của nó.

Nhiều hợp chất của sáng chế hợp nhất liên kết amit khử giữa đơn phân đầu C của trình tự, Y36, và đơn phân liền kề của nó R35. Liên kết amit khử này được thể hiện bằng thuật ngữ, “*psi*-(R35,Y36)”.

Các đơn phân axit amin bao gồm một số trình tự nhất định của sáng chế chứa nhóm α -amino đã được metyl hóa. Theo đó, thuật ngữ “N-Me-Q34” hoặc “N-Me-R35” lần lượt thể hiện α -N-metylat glutamin tại vị trí 34 của trình tự và α -N-metylat arginin tại vị trí 34 của trình tự.

Thuật ngữ “N-Me-Q34, *psi*-(R35,Y36)” trong mô tả trình tự chỉ trình tự chứa cả đơn phân α -metyl glutamin tại vị trí 34, cũng như liên kết amit khử giữa các đơn phân R35 và Y36.

Tương tự, thuật ngữ “N-Me-R35, *psi*-(R35,Y36)” trong mô tả trình tự chỉ trình tự chứa cả đơn phân α -methyl arginin tại vị trí 35, cũng như liên kết amit khử giữa đơn phân này và Y36.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “gắn kết với polyetylen glycol (pegylat hóa)” chỉ các liên hợp hóa trị của một hoặc nhiều phân tử polyetylen glycol (PEG) và một hoặc nhiều peptit NTSC-PYY. Các liên hợp này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn trong 1 đến 24 phân tử PEG trên một peptit NTSC-PYY. Các liên hợp này có thể còn bao gồm cầu nối phù hợp giữa các phân tử PEG và phân tử NTSC-PYY, bao gồm, nhưng không hạn chế trong γ -glutamat, -NHC(O), C(O), và C₍₁₋₄₎alkyl.

Trong bản mô tả này, “liên kết với chất béo” chỉ các liên hợp hóa trị của peptit NTSC-PYY và một hoặc nhiều nhóm ưa chất béo. Các nhóm ưa chất béo bao gồm nhóm hydrocarbon mạch dài. Các nhóm ưa béo bao gồm steroid, terpen, vitamin tan trong chất béo, sterol thực vật, terpenoit, phospholipit, glyxerol, và các axit béo tự nhiên hoặc tổng hợp. Các ví dụ về nhóm ưa béo bao gồm, nhưng không giới hạn trong α -tocopherolyl, axit stearic, axit palmitic và axit arachidic. Các liên hợp này có thể còn bao gồm cầu nối phù hợp giữa các phân tử ưa béo và phân tử NTSC-PYY, bao gồm, nhưng không hạn chế trong γ -glutamat, -NHC(O), C(O), và C₍₁₋₄₎alkyl.

Thuật ngữ “PYY₃₋₃₆” chỉ các hợp chất sau đây (SỐ ID TRÌNH TỰ: 111):



Dược phẩm

Trong phương án chung khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm các liên hợp và hợp chất của sáng chế và chất mang dược dụng. Trong tài liệu này, thuật ngữ “dược phẩm” có nghĩa là sản phẩm bao gồm liên hợp của sáng chế cùng với chất mang dược dụng. Các liên hợp và hợp chất của sáng chế và chế phẩm bao gồm chúng cũng

có ích trong sản xuất dược phẩm cho các ứng dụng điều trị được đề cập trong bản mô tả.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất mang” chỉ tá dược, chất pha loãng, chất làm đầy, dung dịch đệm, muối, chất ổn định, chất làm tan, dầu, lipid, lipid chứa túi tinh, vi cầu, bao nang trong hạt mỡ, hoặc vật liệu khác phổ biến trong ngành để sử dụng trong dược phẩm. Cần hiểu rằng các đặc trưng của chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng sẽ phụ thuộc vào đường dùng được áp dụng cụ thể. Trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất mang dược dụng” chỉ vật liệu không gây độc hại và không ảnh hưởng đến hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế hoặc hoạt tính sinh học của dược phẩm theo sáng chế. Theo các phương án cụ thể, theo quan điểm của bản mô tả này, chất mang dược dụng bất kỳ phù hợp để sử dụng trong dược phẩm kháng thể có thể được sử dụng trong sáng chế.

Các muối axit/anion dược dụng để sử dụng trong sáng chế bao gồm, và không giới hạn axetat, benzen sulfonat, benzoat, bicarbonat, bitartrat, bromua, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, glyceptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iodua, isethionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, pamoat, pantothenat, photphat/diphotphat, polygalacturonat, salixylat, stearat, subaxetat, succinat, sulfat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat và triethiodit. Các axit hữu cơ hoặc vô cơ bao gồm, và không giới hạn, axit hydriodic, perchloric, sulfuric, phosphoric, propionic, glycolic, metansulfonic, hydroxyetansulfonic, oxalic, 2-naphtalensulfonic, p-toluensulfonic, xyclohexansulfamic, sacarinic hoặc trifloaxetic.

Các muối bazơ/cation dược dụng bao gồm, và không giới hạn trong các chất sau: nhôm, 2-amino-2-hydroxymetyl-propan-1,3-di-ol (còn gọi là tris(hydroxymetyl)aminometan, trometan hay “TRIS”), amoniac, benzathin, t-butylamin, canxi, cloprocain, cholin, xyclohexylamin, dietanolamin, etylendi-amin, liti, L-lysin, magiê, meglumin, N-metyl-D-glucamin, piperidin, kali, procain, quinin, natri, trietanolamin, hoặc kẽm.

Trong các phương án khác, các dược phẩm dụng được cung cấp bao gồm các hợp chất của sáng chế với khối lượng bằng từ khoảng 0,001 mg/ml đến khoảng

100 mg/ml, từ khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 50 mg/ml, hoặc từ khoảng 0,1 mg/ml đến khoảng 25 mg/ml. Dược phẩm dạng có thể có độ pH bằng từ khoảng 3,0 đến khoảng 10, ví dụ từ khoảng 3 đến khoảng 7, hoặc từ khoảng 5 đến khoảng 9. Chế phẩm có thể còn bao gồm ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm hệ chất đệm, (các) chất bảo quản, (các) chất tương lực, (các) chất tạo chelat, (các) chất ổn định và (các) chất hoạt động bề mặt.

Dược phẩm bao gồm các hoạt chất được với các chất mang được dụng đã được biết đến trong ngành, ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Khoa học và thực hành dược phẩm) (ví dụ, Ấn bản thứ 21 (2005), và các ấn bản bất kỳ sau đó). Các ví dụ không giới hạn về thành phần bổ sung bao gồm: chất đệm, chất pha loãng, dung môi, chất điều hòa tương lực, chất bảo quản, chất ổn định, và chất tạo chelat. Một hoặc nhiều chất mang được dụng có thể được sử dụng trong điều chế dược phẩm của sáng chế.

Trong một phương án của sáng chế, dược phẩm là dược phẩm dạng lỏng. Ví dụ ưu tiên về dược phẩm dạng lỏng là dược phẩm chứa nước, tức là dược phẩm có chứa nước. Dược phẩm dạng lỏng có thể bao gồm dung dịch, huyền phù, nhũ tương, vi nhũ tương, gel, v.v. Dược phẩm chứa nước thường bao gồm ít nhất 50 % khối lượng nước, hoặc ít nhất 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, hoặc ít nhất 95 % khối lượng nước.

Trong một phương án, dược phẩm có thể được bào chế thành dung dịch tiêm có thể được tiêm, ví dụ, qua dụng cụ tiêm (ví dụ, ống tiêm hoặc bơm truyền). Dung dịch tiêm có thể được truyền, ví dụ, dưới da, trong cơ, trong màng bụng, hoặc trong tĩnh mạch.

Trong phương án khác, dược phẩm là dược phẩm dạng rắn, ví dụ, dược phẩm được sấy khô đông lạnh hoặc sấy phun, mà có thể được sử dụng như nguyên trạng, hoặc bác sĩ hoặc bệnh nhân thêm dung môi và/hoặc chất pha loãng vào trước khi dùng. Dạng bào chế rắn có thể bao gồm viên nén, như viên được ép, và/hoặc viên nén được bao phủ và viên nang (ví dụ như viên nang gelatin rắn hoặc mềm). Chế phẩm dược có thể ở dạng gói, kẹo, bột, hạt, viên ngậm, hoặc bột để pha hoàn nguyên dung dịch, chẳng hạn.

Các dạng bào chế có thể giải phóng ngay tức thì, trong trường hợp này chúng có thể bao gồm chất mang tan trong nước hoặc có thể phân tán, hoặc chúng có thể giải phóng chậm, giải phóng lâu dài, hoặc giải phóng biến đổi, trong trường hợp này chúng có thể bao gồm các polyme không tan trong nước điều hòa tốc độ phân ly của dạng bào chế trong đường dạ dày ruột.

Trong các phương án khác, dược phẩm có thể được truyền bằng đường trong mũi, trong miệng hoặc dưới lưỡi.

Độ pH trong dược phẩm chứa nước có thể bằng từ 3 đến 10. Trong một phương án của sáng chế, độ pH của dược phẩm bằng từ khoảng 7,0 đến khoảng 9,5. Trong phương án khác của sáng chế, độ pH của dược phẩm bằng từ khoảng 3,0 đến khoảng 7,0.

Trong phương án khác của sáng chế, dược phẩm bao gồm chất đệm. Các ví dụ không hạn chế về chất đệm bao gồm: arginin, axit aspartic, bixin, xitrat, dinatri hydrophosphat, axit fumaric, glyxin, glyxylglyxin, histidin, lysin, axit maleic, axit malic, natri axetat, natri carbonat, natri dihydrophosphat, natri phosphat, succinat, axit tartaric, trixin, và tris(hydroxymetyl)-aminometan, và hỗn hợp của chúng. Chất đệm có thể có mặt riêng biệt theo từng chất hoặc có mặt trong tổ hợp, với nồng độ bằng khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 50 mg/ml, ví dụ từ khoảng 0,1 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml. Dược phẩm bao gồm từng chất đệm cụ thể này trong các phương án thay thế của sáng chế.

Trong phương án khác của sáng chế, dược phẩm bao gồm chất bảo quản. Các ví dụ không hạn chế về chất đệm bao gồm: benzethoni clorua, axit benzoic, rượu benzylic, bronopol, butyl 4-hydroxybenzoat, clobutanol, clo cresol, clohexidin, clophenesin, o-cresol, m-cresol, p-cresol, etyl 4-hydroxybenzoat, imidurea, metyl 4-hydroxybenzoat, phenol, 2-phenoxyetanol, 2-phenyletanol, propyl 4-hydroxybenzoat, natri dehydroaxetat, thiomerosal, và hỗn hợp của chúng. Chất bảo quản có thể có mặt riêng biệt theo từng chất hoặc có mặt trong tổ hợp, với nồng độ bằng khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 50 mg/ml, ví dụ từ khoảng 0,1 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml. Dược phẩm bao gồm từng chất đệm cụ thể này trong các phương án thay thế của sáng chế.

Trong phương án khác của sáng chế, dược phẩm bao gồm chất trương lực. Các ví dụ không hạn chế của phương án bao gồm muối (như natri clorua), axit amin (như glyxin, histidin, arginin, lysin, isoleuxin, axit aspartic, tryptophan, và threonin), alditol (như glyxerol, 1,2-propandioli propylenglycol), 1,3-propandioli, và 1,3-butandioli), polyetylenglycol (ví dụ PEG400), và hỗn hợp của nó. Ví dụ khác về chất trương lực bao gồm đường. Các ví dụ không hạn chế về đường có thể là mono-, di-, hoặc polysacarit, hoặc glucan tan trong nước, bao gồm, ví dụ fructoza, glucoza, mannoza, sorboza, xyloza, maltoza, lactoza, sucroza, trehaloza, đextran, pululan, đextrin, xyclodextrin, alpha và beta- HPCD, tinh bột tan, tinh bột hydroxyetyl và natri carboxymetylxenluloza. Ví dụ khác về chất trương lực là rượu đường, trong đó thuật ngữ “rượu đường” được xác định là C(4-8) hydrocarbon có ít nhất một nhóm —OH. Các ví dụ không hạn chế về rượu bao gồm manitol, sorbitol, inositol, galactitol, dulxitol, xylitol, và arabitol. Dược phẩm bao gồm từng chất trương lực cụ thể này trong các phương án thay thế của sáng chế. Chất trương lực có thể có mặt riêng biệt theo từng chất hoặc có mặt trong tổ hợp, với nồng độ bằng khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 50 mg/ml, ví dụ từ khoảng 0,1 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml. Dược phẩm bao gồm từng chất trương lực cụ thể này trong các phương án thay thế của sáng chế.

Trong phương án khác của sáng chế, dược phẩm bao gồm chất tạo chelat. Các ví dụ không giới hạn về chất tạo chelat bao gồm axit xitric, axit aspartic, muối của axit etylenđiamintetraaxetic (EDTA), và hỗn hợp của chúng. Chất tạo chelat có thể có mặt riêng biệt theo từng chất hoặc có mặt trong tổ hợp, với nồng độ bằng khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 50 mg/ml, ví dụ từ khoảng 0,1 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml. Dược phẩm bao gồm từng chất tạo chelat cụ thể này trong các phương án thay thế của sáng chế.

Trong phương án khác của sáng chế, dược phẩm bao gồm chất ổn định. Các ví dụ không hạn chế về các chất ổn định bao gồm một hoặc nhiều chất ức chế cộng gộp, một hoặc nhiều chất ức chế oxy hóa, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, và/hoặc một hoặc nhiều chất ức chế proteaza.

Trong phương án khác của sáng chế, dược phẩm bao gồm chất ổn định, trong đó chất ổn định này bao gồm carboxy-/hydroxyxenluloza và chất dẫn xuất của nó (như HPC, HPC-SL, HPC-L và HPMC), xyclodextrin, 2-metylthioetanol, polyetylen glycol

(như PEG 3350), rượu polyvinyl (PVA), polyvinyl pyrrolidon, muối (như natri clorua), chất chứa lưu huỳnh như monothioglycerol), hoặc axit thioglycolic. Chất ổn định có thể có mặt riêng biệt theo từng chất hoặc có mặt trong tổ hợp, với nồng độ bằng khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 50 mg/ml, ví dụ từ khoảng 0,1 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml. Dược phẩm bao gồm từng chất ổn định cụ thể này trong các phương án thay thế của sáng chế.

Trong các phương án khác của sáng chế, dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, tốt hơn là bao gồm chất hoạt động bề mặt, ít nhất một chất hoạt động bề mặt, hoặc hai chất hoạt động bề mặt khác nhau. Thuật ngữ “chất hoạt động bề mặt” chỉ phân tử bất kỳ hoặc ion bao gồm một phần tan trong nước (ưa nước), và phần tan trong chất béo. Chất hoạt động bề mặt có thể, ví dụ, được chọn từ nhóm bao gồm các chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt cation, chất hoạt động bề mặt không điện ly, và/hoặc chất hoạt động bề mặt ion lưỡng tính. Chất hoạt động bề mặt có thể có mặt riêng biệt theo từng chất hoặc có mặt trong tổ hợp, với nồng độ bằng khoảng 0,1 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml. Dược phẩm bao gồm từng chất hoạt động bề mặt cụ thể này trong các phương án thay thế của sáng chế.

Trong phương án khác của sáng chế, dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều chất ức chế proteaza, như, ví dụ, EDTA, và/hoặc axit benzamidin hydroclorua (HCl). Chất ức chế proteaza có thể có mặt riêng biệt theo từng chất hoặc có mặt trong tổ hợp, với nồng độ bằng khoảng 0,1 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml. Dược phẩm bao gồm từng chất ức chế proteaza cụ thể này trong các phương án thay thế của sáng chế.

Dược phẩm của sáng chế có thể bao gồm lượng axit amin dạng bazơ đủ để giảm dược phẩm tổng hợp của polypeptit trong quá trình bảo quản dược phẩm. Thuật ngữ “bazơ axit amin” chỉ một hoặc nhiều axit amin (như methionin, histidin, imidazol, arginin, lysin, isoleuxin, axit aspartic, tryptophan, threonin), hoặc chất tương tự của chúng. Axit amin bất kỳ có thể có mặt dưới dạng bazơ tự do hoặc dạng muối. Chất đồng phân lập thể bất kỳ (tức là, L, D, hoặc hỗn hợp của nó) của bazơ axit amin có thể có mặt. Bazơ axit amin có thể có mặt riêng biệt theo từng chất hoặc kết hợp với bazơ axit amin khác, với nồng độ bằng khoảng 0,01 mg/ml đến khoảng 50 mg/ml, ví dụ từ khoảng 0,1 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml. Dược phẩm bao gồm từng bazơ axit amin này trong các phương án thay thế của sáng chế.

Đối với chuyên gia trong ngành, rõ ràng liều hiệu dụng trong điều trị đối với các hợp chất trong sáng chế này hoặc dược phẩm của các hợp chất đó sẽ khác nhau theo tác dụng mong muốn. Vì vậy, các liều lượng tối ưu được sử dụng có thể đã được xác định bởi các chuyên gia trong ngành và sẽ khác nhau tùy theo hóa chất cụ thể được dùng, chế độ dùng, độ mạnh của dược phẩm, và sự phát triển của tình trạng bệnh. Ngoài ra, các yếu tố liên quan đến đối tượng cụ thể đang được điều trị, bao gồm tuổi tác, cân nặng, chế độ ăn và thời gian dùng thuốc, sẽ dẫn đến việc cần phải điều chỉnh liều lượng đến mức điều trị thích hợp.

Đối với tất cả chỉ định, các hợp chất của tốt hơn là được cho sử dụng bên ngoài với liều bằng khoảng 1 μg đến khoảng 5 mg mỗi ngày theo liều đơn hoặc liều được chia nhỏ (ví dụ, liều đơn có thể được chia thành 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 liều nhỏ), hoặc khoảng 0,01 $\mu\text{g/kg}$ đến khoảng 500 $\mu\text{g/kg}$ mỗi liều, tốt hơn là khoảng 0,05 $\mu\text{g/kg}$ đến khoảng 250 $\mu\text{g/kg}$, tốt hơn là thấp hơn khoảng 50 $\mu\text{g/kg}$. Các liều trong các khoảng này dĩ nhiên sẽ khác nhau tùy vào từng chất chủ vận, và người có trình độ trong ngành hoàn toàn có thể xác định được. Do đó, các liều lượng trên là điển hình cho trường hợp trung bình. Dĩ nhiên có thể có những trường hợp khuyến dùng phạm vi liều lượng cao hơn hoặc thấp hơn, và những trường hợp đó nằm trong phạm vi sáng chế này.

Trong những phương án khác, hợp chất của sáng chế được cho sử dụng với liều bằng khoảng 1 μg đến khoảng 5 mg, hoặc với liều bằng khoảng 0,01 $\mu\text{g/kg}$ đến khoảng 500 $\mu\text{g/kg}$, tốt hơn là với liều bằng khoảng 0,05 $\mu\text{g/kg}$ đến khoảng 250 $\mu\text{g/kg}$, tốt hơn là với liều thấp hơn khoảng 50 $\mu\text{g/kg}$ với thuốc điều trị thứ hai (ví dụ, liraglutide) với liều bằng khoảng 1 μg đến khoảng 5 mg, hoặc với liều bằng khoảng 0,01 $\mu\text{g/kg}$ đến khoảng 500 $\mu\text{g/kg}$, tốt hơn là với liều bằng khoảng 0,05 $\mu\text{g/kg}$ đến khoảng 250 $\mu\text{g/kg}$, tốt hơn là với liều thấp hơn khoảng 50 $\mu\text{g/kg}$.

Muối được dụng của các hợp chất của sáng chế bao gồm các muối không độc thường gặp hoặc các muối amoni bậc bốn được hình thành từ các axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ về các muối axit trên bao gồm axetat, adipat, benzoat, benzen sulfonat, xitrat, long não, đodexylsulfat, hydroclorua, hydrobromua, lactat, maleat, metansulfonat, nitrat, oxalat, pivalat, propionat, suxinat, sulfat và tartrat. Các muối bazơ bao gồm muối amoni, muối của kim loại kiềm như muối natri và muối kali,

muối của kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magiê, muối có bazơ hữu cơ như muối dicyclohexylamino và muối có axit amin như arginin. Ngoài ra, các nhóm có tính bazơ chứa nitơ có thể được tạo thành bazơ bậc bốn, ví dụ bằng các halogenua alkyl.

Các dược phẩm của sáng chế có thể được sử dụng theo bất cứ phương thức nào đảm bảo mục đích sử dụng của dược phẩm. Ví dụ các phương thức này bao gồm sử dụng qua đường ngoài ruột, dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, qua da, trong miệng hoặc mắt. Có thể sử dụng qua đường miệng. Các dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường ngoài ruột bao gồm các dung dịch chứa nước của liên hợp có hoạt tính ở dạng tan trong nước, ví dụ các muối tan trong nước, dung dịch axit, dung dịch kiềm, dung dịch dextroza-nước, dung dịch hydrat cacbon đẳng trương và các phức hệ bao thể.

Sáng chế này cũng bao hàm phương pháp tạo dược phẩm bao gồm việc pha trộn một chất mang dược dụng với hợp chất bất kỳ trong sáng chế này. Ngoài ra, sáng chế này bao gồm các dược phẩm được tạo ra bằng cách pha trộn một hoặc nhiều chất mang dược dụng với hợp chất bất kỳ trong sáng chế này.

Hơn nữa, các hợp chất trong sáng chế này có thể chứa một hoặc nhiều chất đa hình hoặc dạng tinh thể vô định hình và do vậy được đưa vào phạm vi sáng chế. Ngoài ra, các hợp chất có thể hình thành các solvat, ví dụ với nước (tức là hydrat) hoặc các dung môi hữu cơ thông thường. Trong bản mô tả này, thuật ngữ “solvat” nghĩa là sự liên kết vật lý của các hợp chất trong sáng chế này với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự liên kết vật lý này liên quan đến các mức độ liên kết cộng hóa trị và ion khác nhau, bao gồm liên kết hydro. Trong một số trường hợp, solvat sẽ có khả năng phân lập, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong mạng tinh thể của chất rắn tinh thể. Thuật ngữ “solvat” có ý bao hàm cả solvat pha dung dịch và solvat có thể được phân lập. Có rất nhiều ví dụ về solvat phù hợp như các etanolat, metanolat và tương tự.

Sáng chế này nhằm bao hàm các chất đa hình và solvat của các liên hợp trong sáng chế này vào phạm vi của sáng chế. Vì vậy, trong các phương pháp điều trị của sáng chế này, thuật ngữ “sử dụng” bao hàm các phương thức điều trị, cải thiện hoặc phòng ngừa một hội chứng, rối loạn hoặc bệnh mô tả trong tài liệu này bằng các liên

hợp trong sáng chế này hoặc một chất đa hình hoặc solvat của hợp chất đó mà rõ ràng sẽ nằm trong phạm vi của sáng chế mặc dù không được tiết lộ cụ thể.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất để sử dụng làm dược phẩm.

Sáng chế này bao hàm tiền dược của các hợp chất trong sáng chế này trong phạm vi của nó. Nhìn chung, những tiền dược này sẽ là các dẫn xuất chức năng của các hợp chất sẵn sàng được chuyển đổi *trong cơ thể sống* thành hợp chất cần thiết. Vì vậy, trong các phương pháp điều trị của sáng chế này, thuật ngữ “sử dụng” bao hàm việc điều trị các rối loạn khác nhau đã được mô tả bằng hợp chất được bộc lộ cụ thể hoặc hợp chất không được bộc lộ cụ thể, nhưng chuyển đổi thành hợp chất chỉ định trong *cơ thể sống* sau khi sử dụng cho bệnh nhân. Các quy trình truyền thống về cách chọn lọc và điều chế các dẫn xuất tiền dược phù hợp được mô tả, ví dụ trong “Kiểu tiền dược” (“Design of Prodrugs”), btv. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Ngoài ra, trong phạm vi của sáng chế này, bất cứ nguyên tố nào, cụ thể khi được đề cập liên quan đến hợp chất của sáng chế, đều bao hàm tất cả đồng vị và hỗn hợp đồng vị của nguyên tố đó, dù xuất hiện tự nhiên hay được tổng hợp, dù phân bố trong tự nhiên hay ở dạng làm giàu đồng vị. Ví dụ, đề cập đến hydro có nghĩa là đề cập đến ^1H , ^2H (D), và ^3H (T) trong phạm vi của nó. Tương tự, các đề cập đến cacbon và oxy có nghĩa là đề cập đến lần lượt ^{12}C , ^{13}C và ^{14}C và ^{16}O và ^{18}O trong phạm vi của nó. Các chất đồng vị có thể phóng xạ hoặc không phóng xạ. Các hợp chất được gắn nhãn phóng xạ của sáng chế có thể bao gồm đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm gồm ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br và ^{82}Br . Đồng vị phóng xạ nên được chọn từ nhóm gồm ^3H , ^{11}C và ^{18}F .

Một số hợp chất trong sáng chế này có thể tồn tại dưới dạng atropisomer. Atropisomer là các đồng phân lập thể tạo ra từ quá trình quay bị cản trở về các liên kết đơn trong đó hàng rào tương tác lập thể đối với quá trình quay đủ cao để cho phép phân lập các đồng phân hình thể. Cần hiểu rằng tất cả các đồng phân hình thể nói trên và hỗn hợp của chúng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế này.

Trong trường hợp các hợp chất theo sáng chế này có ít nhất một tâm lập thể, theo đó chúng có thể tồn tại dưới dạng đồng phân đối hình hoặc đồng phân phi đối

hình. Cần hiểu rằng tất cả các đồng phân nói trên và hỗn hợp của chúng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế này.

Trong trường hợp quá trình điều chế các hợp chất theo sáng chế đòi hỏi phải trộn lẫn các đồng phân lập thể, các đồng phân này có thể được phân tách bằng các kỹ thuật truyền thống như sắc ký điều chế. Các hợp chất có thể được điều chế ở dạng racemic, hoặc từng đồng phân đối hình có thể được điều chế bằng cách tổng hợp từng đồng phân đối hình hay bằng cách phân tách. Ví dụ, các hợp chất có thể được phân tách thành các đồng phân đối hình cấu phần bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn như tạo các cặp đồng phân phi đối hình bằng cách tạo muối với một axit có hoạt tính quang học như axit (-)-di-p-toluoyl-D-tartaric và/hoặc axit (+)-di-p-toluoyl-L-tartaric, sau đó kết tinh phân đoạn và tái tạo bazơ tự do. Các hợp chất cũng có thể được phân tách bằng cách tạo các este hoặc amit đồng phân phi đối hình, sau đó phân tách bằng phương pháp sắc ký và loại bỏ chất phụ trợ bất đối. Hoặc, cũng có thể phân giải các hợp chất bằng cách sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc SFC cột bất đối xứng. Trong một số trường hợp đồng phân quay của các hợp chất có thể tồn tại mà có thể được quan sát bằng ^1H NMR dẫn đến các mũi đa phức tạo và hợp nhất đỉnh trong phổ ^1H NMR.

Trong các quá trình điều chế các hợp chất trong sáng chế này, có thể sẽ cần và/hoặc phát sinh nhu cầu bảo vệ các nhóm nhạy cảm hoặc nhóm phản ứng trên bất kỳ phân tử nào liên quan. Điều này có thể đạt được bằng các nhóm bảo vệ thông dụng như các nhóm bảo vệ được mô tả trong Các nhóm bảo vệ trong hóa học hữu cơ, btv. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; và T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Các nhóm bảo vệ trong tổng hợp hữu cơ, John Wiley & Sons, 1991, mỗi tài liệu này sau đây được hợp nhất vào bản mô tả này bằng viện dẫn vì tất cả các lý do. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện tiếp theo bằng các phương pháp được biết đến trong ngành.

Phương pháp sử dụng

Sáng chế đề cập đến phương pháp ngăn chặn, xử lý hoặc cải thiện hội chứng, rối loạn hoặc bệnh qua trung gian thụ thể Y2 ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế.

Sáng chế cũng cung cấp phương pháp ngăn chặn, xử lý, trì hoãn khởi phát, hoặc cải thiện rối loạn, bệnh hoặc tình trạng hoặc một hoặc nhiều triệu chứng bất kỳ của rối loạn, bệnh hoặc tình trạng ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế.

Theo các phương án cụ thể của sáng chế, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm béo phì, tiểu đường týp I hoặc týp II, hội chứng chuyển hóa (tức là Hội chứng X), kháng insulin, suy giảm dung nạp glucoza (ví dụ như không dung nạp glucoza), tăng đường huyết, tăng insulin máu, tăng triglycerit máu, giảm glucoza huyết do tăng insulin máu bẩm sinh (CHI) rối loạn mỡ máu, xơ vữa động mạch, bệnh thận do tiểu đường, các yếu tố nguy cơ tim mạch khác như tăng huyết áp và các yếu tố nguy cơ tim mạch liên quan đến nồng độ cholesterol và/hoặc lipit không được kiểm soát, loãng xương, viêm, bệnh gan nhiễm mỡ không do uống rượu (NAFLD), viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh thận và/hoặc bệnh chàm.

Theo các phương án cụ thể, lượng điều trị hữu hiệu là lượng điều trị đủ để đạt một, hai, ba, bốn hoặc nhiều hiệu quả sau đây: (i) giảm hoặc cải thiện mức độ nghiêm trọng của bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị hoặc triệu chứng liên quan; (ii) giảm thời gian bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị hoặc triệu chứng liên quan; (iii) ngăn chặn sự tiến triển bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị hoặc triệu chứng liên quan; (iv) làm thoái lui bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị hoặc triệu chứng liên quan; (v) ngăn chặn sự phát triển hoặc khởi phát bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị hoặc triệu chứng liên quan; (vi) ngăn chặn sự tái phát bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị hoặc triệu chứng liên quan; (vii) giảm việc nhập viện của đối tượng bị bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị hoặc triệu chứng liên quan; (viii) giảm thời gian nằm viện của đối tượng bị bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị hoặc triệu chứng liên quan; (ix) tăng khả năng sống của đối tượng bị bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị hoặc triệu chứng liên quan; (xi) ức chế hoặc làm giảm bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị hoặc triệu chứng liên quan ở đối tượng; và/hoặc (xii) tăng cường hoặc cải thiện hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa của liệu pháp khác.

Liều hoặc lượng điều trị hữu hiệu có thể thay đổi theo nhiều yếu tố, như bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị, cách sử dụng, vị trí đích, tình trạng sinh lý học của đối tượng (bao gồm, ví dụ, tuổi, cân nặng, sức khỏe), dù đối tượng là người hoặc con vật, dược phẩm khác được sử dụng, và dù việc điều trị là phòng ngừa hoặc chữa bệnh. Các liều điều trị được chuẩn độ tối ưu để tối ưu hóa tính an toàn và hiệu quả.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “trị bệnh”, “trị”, và “điều trị” đều chỉ việc cải thiện, đảo ngược ít nhất một thông số cơ thể có thể đo được liên quan đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng, làm chậm sự tiến triển hoặc phát triển, mà có thể, nhưng không nhất thiết, được thể hiện ra ở đối tượng. Thuật ngữ “trị bệnh”, “trị”, và “điều trị” có thể chỉ việc dẫn đến sự thoái lui, ngăn chặn hoặc ít nhất làm chậm sự tiến triển của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng. Trong phương án cụ thể, “trị bệnh”, “trị”, và “điều trị” chỉ sự làm giảm nhẹ, ngăn chặn sự tiến triển hoặc khởi phát, hoặc giảm thời gian diễn ra một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng. Trong phương án cụ thể, “trị bệnh”, “trị”, và “điều trị” chỉ việc ngăn chặn sự tái phát của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng. Trong phương án cụ thể, “trị bệnh”, “trị”, và “điều trị” chỉ mức tăng thời gian sống sót của đối tượng mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng. Trong phương án cụ thể, “trị bệnh”, “trị”, và “điều trị” chỉ việc loại bỏ bệnh, rối loạn hoặc tình trạng ở đối tượng.

Trong một phương án, sáng chế cũng cung cấp các phương pháp ngăn chặn, xử lý, trì hoãn khởi phát, hoặc cải thiện bệnh béo phì hoặc một hoặc nhiều triệu chứng bất kỳ của bệnh béo phì ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế. Trong một số phương án, cân nặng cơ thể của đối tượng được giảm ở mức, ví dụ, bằng từ khoảng 0,01 % đến khoảng 0,1 %, bằng từ khoảng 0,1 % đến khoảng 0,5 %, bằng từ khoảng 0,5 % đến khoảng 1 %, bằng từ khoảng 1 % đến khoảng 5 %, bằng từ khoảng 2 % đến khoảng 3 %, bằng từ khoảng 5 % đến khoảng 10 %, bằng từ khoảng 10 % đến khoảng 15 %, bằng từ khoảng 15 % đến khoảng 20 %, bằng từ khoảng 20 % đến khoảng 25 %, bằng từ khoảng 25 % đến khoảng 30 %, bằng từ khoảng 30 % đến khoảng 35 %, bằng từ khoảng 35 % đến khoảng 40 %, bằng từ khoảng 40 % đến khoảng 45 %, hoặc bằng từ khoảng 45 % đến khoảng 50 %, so với cân nặng cơ thể của đối tượng trước khi sử dụng liên hợp, hợp

chất, dược phẩm, dạng bào chế hoặc dược phẩm của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này, hoặc so với đối tượng không được nhận liên hợp, hợp chất, dược phẩm, dạng bào chế hoặc dược phẩm bất kỳ của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này.

Trong một số phương án, sự giảm cân nặng cơ thể được duy trì, ví dụ, trong khoảng 1 tuần, trong khoảng 2 tuần, trong khoảng 3 tuần, trong khoảng 1 tháng, trong khoảng 2 tháng, trong khoảng 3 tháng, trong khoảng 4 tháng, trong khoảng 5 tháng, trong khoảng 6 tháng, trong khoảng 7 tháng, trong khoảng 8 tháng, trong khoảng 9 tháng, trong khoảng 10 tháng, trong khoảng 11 tháng, trong khoảng 1 năm, trong khoảng 1,5 năm, trong khoảng 2 năm, trong khoảng 2,5 năm, trong khoảng 3 năm, trong khoảng 3,5 năm, trong khoảng 4 năm, trong khoảng 4,5 năm, trong khoảng 5 năm, trong khoảng 6 năm, trong khoảng 7 năm, trong khoảng 8 năm, trong khoảng 9 năm, trong khoảng 10 năm, trong khoảng 15 năm, hoặc trong khoảng 20 năm.

Sáng chế này đưa ra phương pháp phòng ngừa, điều trị, trì hoãn sự khởi phát hoặc cải thiện hội chứng, rối loạn hoặc bệnh, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của hội chứng, rối loạn hoặc bệnh đã nêu ở đối tượng cần điều trị, trong đó hội chứng, rối loạn hoặc bệnh này được chọn từ nhóm bao gồm béo phì, tiểu đường tít 2, hội chứng chuyển hóa (tức là Hội chứng X), kháng insulin, suy giảm dung nạp glucoza (ví dụ như không dung nạp glucoza), tăng đường huyết, tăng insulin máu, tăng triglyxerit máu, giảm glucoza huyết do tăng insulin máu bẩm sinh (CHI), rối loạn mỡ máu, xơ vữa động mạch, bệnh thận do tiểu đường, các yếu tố nguy cơ tim mạch khác như tăng huyết áp và các yếu tố nguy cơ tim mạch liên quan đến nồng độ cholesterol và/hoặc lipit không được kiểm soát, loãng xương, viêm, gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh thận và chàm, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng, của chúng, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc dược phẩm của sáng chế.

Trong bản mô tả này, hội chứng chuyển hóa đề cập đến đối tượng có một hoặc nhiều triệu chứng bất kỳ sau đây: lượng đường trong máu cao (ví dụ, đường huyết lúc đói cao), huyết áp cao, nồng độ cholesterol bất thường (ví dụ, nồng độ HDL thấp), nồng độ triglyxerit trong máu bất thường (ví dụ, triglyxerit trong máu cao), vòng eo

lớn (tức là chu vi vòng eo), tăng mỡ trong vùng bụng, kháng insulin, không dung nạp glucose, tăng nồng độ protein phản ứng C (nghĩa là trạng thái tiền viêm) và tăng nồng độ chất ức chế hoạt hóa plasminogen trong huyết tương 1 và nồng độ fibrinogen (nghĩa là trạng thái tiền huyết khối).

Sáng chế cũng cung cấp các phương pháp làm giảm lượng thu nạp thức ăn ở đối tượng cần điều trị, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế. Trong một số phương án, lượng thức ăn thu nạp của đối tượng được giảm ở mức, ví dụ, bằng từ khoảng 0,01 % đến khoảng 0,1 %, bằng từ khoảng 0,1 % đến khoảng 0,5 %, bằng từ khoảng 0,5 % đến khoảng 1 %, bằng từ khoảng 1 % đến khoảng 5 %, bằng từ khoảng 2 % đến khoảng 3 %, bằng từ khoảng 5 % đến khoảng 10 %, bằng từ khoảng 10 % đến khoảng 15 %, bằng từ khoảng 15 % đến khoảng 20 %, bằng từ khoảng 20 % đến khoảng 25 %, bằng từ khoảng 25 % đến khoảng 30 %, bằng từ khoảng 30 % đến khoảng 35 %, bằng từ khoảng 35 % đến khoảng 40 %, bằng từ khoảng 40 % đến khoảng 45 %, hoặc bằng từ khoảng 45 % đến khoảng 50 %, so với lượng thức ăn thu nạp của đối tượng trước khi sử dụng liên hợp, hợp chất, chế phẩm, dạng bào chế, được phẩm, hoặc các tổ hợp của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này, hoặc so với đối tượng không được nhận liên hợp, hợp chất, chế phẩm, dạng bào chế, được phẩm hoặc tổ hợp bất kỳ của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này.

Trong một số phương án, lượng thức ăn thu nạp được duy trì, ví dụ, trong khoảng 1 tuần, trong khoảng 2 tuần, trong khoảng 3 tuần, trong khoảng 1 tháng, trong khoảng 2 tháng, trong khoảng 3 tháng, trong khoảng 4 tháng, trong khoảng 5 tháng, trong khoảng 6 tháng, trong khoảng 7 tháng, trong khoảng 8 tháng, trong khoảng 9 tháng, trong khoảng 10 tháng, trong khoảng 11 tháng, trong khoảng 1 năm, trong khoảng 1,5 năm, trong khoảng 2 năm, trong khoảng 2,5 năm, trong khoảng 3 năm, trong khoảng 3,5 năm, trong khoảng 4 năm, trong khoảng 4,5 năm, trong khoảng 5 năm, trong khoảng 6 năm, trong khoảng 7 năm, trong khoảng 8 năm, trong khoảng 9 năm, trong khoảng 10 năm, trong khoảng 15 năm, hoặc trong khoảng 20 năm.

Sáng chế cũng cung cấp phương pháp làm giảm glycated hemoglobin (A1C) ở đối tượng cần điều trị, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc dược phẩm của sáng chế. Trong một số phương án, lượng A1C của đối tượng được giảm ở mức, ví dụ, bằng từ khoảng 0,001 % đến khoảng 0,01 %, từ khoảng 0,01 % đến khoảng 0,1 %, từ khoảng 0,1 % đến khoảng 0,2 %, từ khoảng 0,2 % đến khoảng 0,3 %, từ khoảng 0,3 % đến khoảng 0,4 %, từ khoảng 0,4 % đến khoảng 0,5 %, từ khoảng 0,5 % đến khoảng 1 %, từ khoảng 1 % đến khoảng 1,5 %, từ khoảng 1,5 % đến khoảng 2 %, từ khoảng 2 % đến khoảng 2,5 %, từ khoảng 2,5 % đến khoảng 3 %, từ khoảng 3 % đến khoảng 4 %, từ khoảng 4 % đến khoảng 5 %, từ khoảng 5 % đến khoảng 6 %, từ khoảng 6 % đến khoảng 7 %, từ khoảng 7 % đến khoảng 8 %, từ khoảng 8 % đến khoảng 9 %, hoặc từ khoảng 9 % đến khoảng 10 % so với lượng A1C của đối tượng trước khi sử dụng liên hợp, hợp chất, chế phẩm, dạng bào chế, dược phẩm, hoặc các tổ hợp của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này, hoặc so với đối tượng không được nhận liên hợp, hợp chất, chế phẩm, dạng bào chế, dược phẩm hoặc tổ hợp bất kỳ của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này.

Trong các phương án khác, sáng chế cung cấp các phương pháp làm giảm nồng độ glucoza trong máu khi đói ở đối tượng cần điều trị, các phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc dược phẩm của sáng chế. Nồng độ glucoza trong máu khi đói có thể được giảm xuống thấp hơn khoảng 140 đến khoảng 150 mg/dL, thấp hơn khoảng 140 đến khoảng 130 mg/dL, thấp hơn khoảng 130 đến khoảng 120 mg/dL, thấp hơn khoảng 120 đến khoảng 110 mg/dL, thấp hơn khoảng 110 đến khoảng 100 mg/dL, thấp hơn khoảng 100 đến khoảng 90 mg/dL, hoặc thấp hơn khoảng 90 đến khoảng 80 mg/dL, so với nồng độ glucoza trong máu khi đói của đối tượng trước khi sử dụng liên hợp, hợp chất, chế phẩm, dạng bào chế, dược phẩm, hoặc các tổ hợp của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này, hoặc so với đối tượng không được nhận liên hợp, hợp chất, chế phẩm, dạng bào chế, dược phẩm hoặc tổ hợp bất kỳ của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng cung cấp phương pháp điều hòa hoạt tính thụ thể Y2 ở đối tượng cần điều trị, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng

một lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế. Trong tài liệu này, “điều hòa” có nghĩa là tăng hoặc giảm hoạt tính của thụ thể.

Trong một số phương án, lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế được cho đối tượng cần điều trị sử dụng mỗi ngày một lần, hai ngày một lần, ba ngày một lần, bốn ngày một lần, năm ngày một lần, sáu ngày một lần, bảy ngày một lần, hoặc tám ngày một lần. Trong các phương án khác, lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế được cho đối tượng cần điều trị sử dụng hai ngày một lần, mỗi tuần hai lần, mỗi tuần ba lần, mỗi tuần bốn lần, mỗi tuần năm lần, mỗi tuần sáu lần, mỗi tháng hai lần, mỗi tháng ba lần, hoặc mỗi tháng bốn lần.

Trong phương án khác, sáng chế cung cấp phương pháp ngăn chặn, xử lý, trì hoãn khởi phát, hoặc cải thiện bệnh, rối loạn hoặc hội chứng hoặc một hoặc nhiều triệu chứng bất kỳ của bệnh, rối loạn hoặc hội chứng này ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế trong liệu pháp kết hợp. Trong một số phương án nhất định, liệu pháp kết hợp là dùng với thuốc điều trị thứ hai. Trong một số phương án nhất định, liệu pháp kết hợp là kết hợp với liệu pháp phẫu thuật.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ “kết hợp” trong ngữ cảnh sử dụng hai hoặc nhiều liệu pháp điều trị cho đối tượng, chỉ việc sử dụng nhiều hơn một liệu pháp.

Trong tài liệu này, liệu pháp điều trị kết hợp chỉ việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng một hoặc nhiều thuốc điều trị bổ sung, hoặc một hoặc nhiều liệu pháp phẫu thuật, sử dụng đồng thời với lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế. Trong một số phương án, một hoặc nhiều thuốc điều trị bổ sung, hoặc các liệu pháp phẫu thuật có thể được dùng trong cùng ngày với lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc

được phẩm của sáng chế trong liệu pháp kết hợp. Còn trong các phương pháp khác, một hoặc nhiều thuốc điều trị bổ sung, hoặc các liệu pháp phẫu thuật có thể được dùng trong cùng tuần hoặc cùng tháng với lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của nó, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế trong liệu pháp kết hợp.

Trong một số phương án nhất định, trong đó bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh béo phì, đái tháo đường týp II, hội chứng chuyển hóa, kháng insulin và rối loạn mỡ máu, thuốc điều trị thứ hai có thể là thuốc chống đái tháo đường. Trong một số phương án nhất định, thuốc chống đái tháo đường có thể là thuốc điều hòa thụ thể peptit giống như glucagon 1 (GLP-1).

Sáng chế cũng nhằm mục đích phòng ngừa, điều trị, trì hoãn sự khởi phát hoặc cải thiện bệnh, rối loạn, hội chứng, hoặc triệu chứng được mô tả trong bản mô tả này ở đối tượng cần điều trị bằng liệu pháp điều trị kết hợp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của chúng, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế, kết hợp với một hoặc nhiều thuốc điều trị sau đây: chất ức chế dipeptidyl peptidaza-4 (DPP-4) (ví dụ: sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin, v.v.); chất chủ vận thụ thể GLP-1 (ví dụ: chất chủ vận thụ thể GLP-1 tác dụng thời gian ngắn như exenatide và lixisenatide; chất chủ vận thụ thể GLP-1 tác dụng tức thì như liraglutide; chất chủ vận thụ thể GLP-1 tác dụng kéo dài như exenatide giải phóng chậm, albiglutide, dulaglutide); chất ức chế đồng vận chuyển natri- glucoza 2 (SGLT-2) (ví dụ, canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, v.v.); các chất càng hóa axit mật (ví dụ, colesevelam, v.v.); chất chủ vận thụ thể dopamin (ví dụ, bromocriptin giải phóng nhanh). điguanua (ví dụ, metformin, v.v.); insulin; oxyntomodulin; sulfonilurea (ví dụ, chlorpropamide, glimepiride, glipizide, glyburide, glibenclamide, glibornuride, glisoxepide, glycopyramide, tolazamide, tolbutamide, acetohexamide, carbutamide, v.v.); và thiazolidindion (ví dụ; pioglitazon, rosiglitazon, lobeglitazon, ciglitazon, darglitazon, englitazon, netoglitazon, rivoglitazon, troglitazon, v.v.). Trong một số phương án, liều lượng của thuốc điều trị bổ sung được giảm khi cho dùng kết hợp với hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của chúng, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế. Trong một số phương án, khi sử dụng kết hợp với liên hợp hoặc hợp chất của sáng chế,

thuốc điều trị bổ sung có thể được sử dụng với liều thấp hơn khi sử dụng từng thuốc riêng biệt.

Theo một số phương án nhất định, trong đó bệnh, rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm béo phì, tiểu đường tít I hoặc tít II, hội chứng chuyển hóa (tức là Hội chứng X), kháng insulin, suy giảm dung nạp glucoza (ví dụ như không dung nạp glucoza), tăng đường huyết, tăng insulin máu, tăng triglyxerit máu, giảm glucoza huyết do tăng insulin máu bẩm sinh (CHI) rối loạn mỡ máu, xơ vữa động mạch, bệnh thận do tiểu đường, các yếu tố nguy cơ tim mạch khác như tăng huyết áp và các yếu tố nguy cơ tim mạch liên quan đến nồng độ cholesterol và/hoặc lipit không được kiểm soát, loãng xương, viêm, bệnh gan nhiễm mỡ không do uống rượu (NAFLD), viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh thận và/hoặc bệnh chàm, thuốc điều trị thứ hai có thể là liraglutide.

Sáng chế nhằm mục đích phòng ngừa, điều trị, trì hoãn sự khởi phát hoặc cải thiện bệnh, rối loạn, hội chứng, hoặc triệu chứng được mô tả trong bản mô tả này ở đối tượng cần điều trị bằng liệu pháp điều trị kết hợp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất, chất dẫn xuất hoặc muối được dụng của chúng, tùy chọn được tiếp hợp với phần kéo dài thời gian bán thải hoặc được phẩm của sáng chế, kết hợp với liệu pháp phẫu thuật. Trong một số phương án nhất định, liệu pháp phẫu thuật có thể là phẫu thuật giảm cân (ví dụ, phẫu thuật nối tắt dạ dày, như phẫu thuật nối tắt dạ dày Roux-en-Y; cắt tạo dạ dày hình ống; phẫu thuật thắt dạ dày điều chỉnh; chuyển dòng mật tụy kèm chuyển dòng tá tràng; bóng đặt trong dạ dày; tạo nếp gấp dạ dày; và kết hợp bất kỳ của chúng).

Trong các phương án trong đó một hoặc nhiều thuốc điều trị bổ sung, hoặc các liệu pháp phẫu thuật có thể được dùng trong cùng ngày với lượng hữu hiệu liên hợp hoặc hợp chất của sáng chế, liên hợp hoặc hợp chất của sáng chế có thể được cho dùng trước, sau hoặc đồng thời với thuốc điều trị bổ sung hoặc liệu pháp phẫu thuật. Việc sử dụng thuật ngữ “kết hợp” không giới hạn trình tự sử dụng liệu pháp điều trị cho đối tượng. Ví dụ, có thể cho đối tượng sử dụng liệu pháp thứ nhất (ví dụ, được phẩm được mô tả trong tài liệu này) trước khi (ví dụ, 5 phút, 15 phút, 30 phút, 45 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 12 giờ, 16 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ, 96 giờ, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần, 5 tuần, 6 tuần, 8 tuần, hoặc 12 tuần trước), đồng thời với, hoặc

sau khi (ví dụ, 5 phút, 15 phút, 30 phút, 45 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 12 giờ, 16 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ, 96 giờ, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần, 5 tuần, 6 tuần, 8 tuần, hoặc 12 tuần sau) sử dụng liệu pháp thứ hai.

Các từ viết tắt

Trong tài liệu này và trong suốt quá trình áp dụng, các từ viết tắt sau đây có thể được sử dụng. Abu: Axit 4-aminobutyric; Ac₂O: anhydrit axetic; Aq: chứa nước; alloc: alyloxy carbonyl; arach: arachidoyl; Boc: *tert*-butoxycarbonyl; BSA: albumin huyết thanh bò; CDI: 1,1'-carbonyldiimidazol DCM: điclorometan; Dde: 1-(4,4-đimetyl-2,6-đioxoxyclohex-1-yliden)etyl; DIBAL-H: diisobutyl nhôm hydrua; DIC: diisopropylcarbodiimit; DIEA: diisopropyletylamin; DMA: N,N-đimetylaxetamit; DMF: N,N-đimetylformamit; DMSO: metyl sulfoxit; DODT: 2,2'-(etylendi oxy)đietanthiol; EDC: N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit; EDCI: 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua; Et: etyl; EtOAc: etyl axetat; EtOH: etyl alcohol; FBS: huyết thanh thai bò; Fmoc: 9-florenylmetyloxy carbonyl; g: gram; h: giờ HATU: 2-(1*H*-7-azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylaminium hexaflophosphat HBSS: Dung dịch muối cân bằng Hank. HBTU: 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat) HCTU: 2-(6-cloro-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat) HCl: axit clohydric; HEPES: Axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetanesulfonic; HOBT: 1-hydroxybenzotriazol; HPLC: sắc ký lỏng hiệu năng cao; ivDde: 1-(4,4-đimetyl-2,6-đioxoxyclohex-1-yliden)-3-metylbutyl; LAH: lithi nhôm hydrua; LCMS: sắc ký lỏng cao áp với khối quang phổ kế; Me: metyl; MeCN: axetonitril; MeOH: rượu metylic; mg: miligram; min: phút; Mmt: 4-metoxyltrityl; mpm: mL/phút; Mtt: 4-metyltrityl; NHS: N-hydroxysuccinimit; NMP: 1-metyl-2-pyrolidon; OEG: 8-amino-3,6-đioxaoctanoyl; Oxyma: etyl xyano(hydroxyimino)axetat; Pal: palmitoyl; Pbf: 2,2,4,6,7-pentametyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl; Pd(PPh₃)₄: tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0); PhSiH₃: phenylsilan; psi: liên kết amit khử (giữa các axit amin liên kề); PyBroP: bromo-tris-pyrolidino-phosphonium hexaflophosphat; Pyoxim: 1-xyano-2-etoxy-2-oxoetylideneaminoxy-tris-pyrolidino-phosphonium hexaflophosphat; rt: nhiệt độ phòng; RT: thời gian duy trì; satd.: bão hòa; SPPS: sự tổng hợp peptit pha rắn; Stear: stearoyl; t-Bu: *tert*-butyl; TBTU: 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat); TFA: axit trifloaxetic; THF:

tetrahydrofuran; THP: tetrahydrofuran; TIPS: triisopropylsilan; Tris: tris(hydroxymethyl)aminometan; Trt: triphenylmetyl

Tổng Hợp

Các hợp chất có Công thức I trong sáng chế này có thể được tổng hợp theo các phương pháp tổng hợp thông thường đã được những người có trình độ trong ngành biết. Mô tả về sự tổng hợp sau đây với mục đích làm ví dụ và không có ý giới hạn sáng chế.

Các chất tương tự hoặc chất dẫn xuất PYY vòng NTSC (NTSC-PYY) của sáng chế có thể được tổng hợp bằng các quy trình thông thường, đã biết về việc tạo thành các liên kết peptit liên tiếp giữa các axit amin, và tốt hơn là được thực hiện bằng các tổng hợp peptit pha rắn (SPPS), như được mô tả khái quát bởi Merrifield (J. Am. Chem. Soc. (Tập chí Hiệp hội hóa học Hoa Kỳ), 1963, 85, 2149-2154), sử dụng thiết bị tổng hợp peptit tự động, tổng hợp trong phòng thí nghiệm truyền thống, hoặc kết hợp cả hai phương pháp này. Các quy trình tổng hợp peptit thông thường liên quan đến sự ngưng tụ giữa nhóm amino tự do gồm một đơn phân axit amin, nhóm này có các nhóm chức phản ứng khác đã được bảo vệ phù hợp, và nhóm carboxyl tự do gồm axit amin khác, mà nhóm này có các nhóm chức phản ứng cũng đã được bảo vệ phù hợp. Ví dụ về các chất ngưng tụ thường được sử dụng để tạo sự hình thành liên kết peptit bao gồm diisopropylcarbodiimide (DIC) có hoặc không có 1-hydroxybenzotriazol (HOBT) hoặc ethyl xano(hydroxyimino)axetat (Oxyma Pure), 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylamminium hexaflophosphat (HBTU), 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylamminium hexaflophosphat (HATU), 2-(6-cloro-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylamminium hexaflophosphat (HCTU), 1-xano-2-etoxy-2-oxoethylideneaminoxy-tris-pyrolidino-phosphonium hexaflophosphat (PyOxim), 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylamminium tetraflorat (TBTU) bromo-tris-pyrolidino-phosphonium hexaflophosphat (PyBroP), và v.v.

Có thể thực hiện phương pháp tổng hợp peptit tự động ở nhiệt độ phòng, hoặc ở nhiệt độ cao, tốt hơn là bằng cách gia nhiệt vi sóng, như được mô tả bởi Yu (J. Org. Chem. (Tập chí hóa học hữu cơ), 1992, 57, 4781-4784) và mới đây hơn, được tinh chế bởi Palasek (J. Pept. Sci. (Ngành sinh học tế bào và phân tử), 2007, 13, 143-148).

Các hợp chất của sáng chế (các amit đầu C) có thể được bảo chế tiện lợi bằng phương pháp dùng axit amin được bảo vệ bằng N- α -Fmoc, trong đó đầu carboxy của axit amin được bảo vệ bằng N- α -Fmoc được bảo vệ phù hợp được ghép với nhựa pha rắn thông thường bằng cách sử dụng chất ghép cặp phù hợp. Nhựa pha rắn thông thường, phù hợp có bán trên thị trường bao gồm nhựa amit Rink MBHA, nhựa amit Rink AM, nhựa Tentagel S RAM, nhựa Fmoc-PAL-PEG PS, nhựa amit Rink SpheriTide, nhựa Rink ChemMatrix, nhựa amit Sieber, nhựa Sieber TG v.v. Axit Fmoc-amin liên kết với nhựa sau đó có thể được khử bảo vệ bằng cách cho tiếp xúc với piperidin 20 % trong cả DMF hoặc NMP, việc xử lý này giúp loại bỏ có chọn lọc nhóm bảo vệ Fmoc. Axit amin được Fmoc bảo vệ bổ sung sau đó ghép cặp và bị khử bảo vệ một cách tuần tự, bằng cách này tạo peptit được bảo vệ liên kết với nhựa như mong muốn. Trong một số trường hợp, có thể cần sử dụng nhóm bảo vệ phản ứng trực giao cho amin khác trong trình tự peptit mà có thể sẽ chịu được các điều kiện bị khử bảo vệ Fmoc. Các nhóm bảo vệ như 4-methyltrityl (Mtt) hoặc 4-metoxyltrityl (Mmt), đều có thể bị loại bỏ bằng cách xử lý bằng 1 % TFA/DCM, hoặc tốt hơn là alkyloxycarbonyl (alloc; có thể bị loại bỏ bằng xử lý với $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{PhSiH}_3$), 1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-yliden)ethyl (Dde; có thể bị loại bỏ bằng xử lý với 2-3 % hydrazin/DMF) và 1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-yliden)-3-methylbutyl (ivDde; có thể bị loại bỏ bằng xử lý với 2-3 % hydrazin/DMF) có thể được sử dụng hiệu quả trong các trường hợp này.

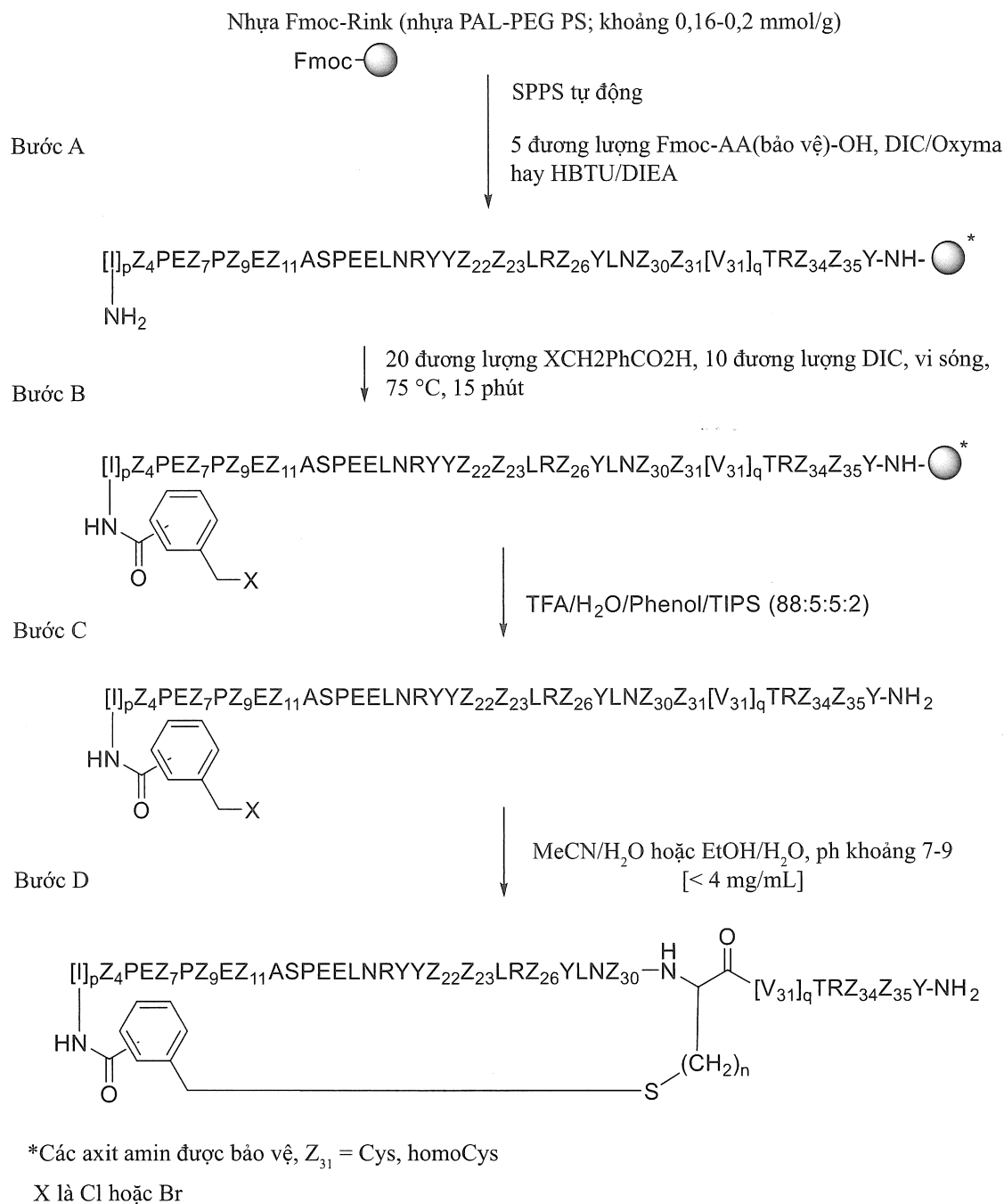
Trong các phương pháp tổng hợp peptit thông thường, các mạch bên phản ứng của các axit alpha amin được bảo vệ tổng thể trong toàn bộ quá trình tổng hợp bằng nhóm bảo vệ phù hợp để khiến chúng trơ đối với các quy trình ghép cặp và hủy bảo vệ. Mặc dù có nhiều nhóm bảo vệ đối với các mạch bên axit amin đã được biết trong ngành, sau đây là các nhóm bảo vệ được ưu tiên nhất: *tert*-butyl (t-Bu) cho serin, threonin, axit glutamic, axit aspartic và tyrosin; trityl (Trt) cho asparagin, glutamin, xystein, homoxystein và histidin; *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) cho tryptophan và nhóm ϵ -amino của lysin; và 2,2,4,6,7-pentametyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl (Pbf) cho arginin. Các nhóm bảo vệ này được loại bỏ sau khi được xử lý bằng axit mạnh, như với axit trifloaxetic (TFA) nồng độ cao.

Sau khi hoàn thành SPPS, peptit được bảo vệ bằng mạch bên, liên kết với nhựa được khử bảo vệ và đồng thời bị tách khỏi nhựa bằng hỗn hợp phân tách bao gồm chủ

yếu (TFA) cùng với các tổ hợp khác nhau của các chất chống muối carbocation, như triisopropylsilan (TIPS), nước, phenol và anisol. Peptit rắn thô sau đó được phân lập bằng cách kết tủa dung dịch lọc peptit/hỗn hợp với ete lạnh. Trong trường hợp đặc biệt về các peptit được bảo vệ liên kết nhựa Sieber, việc phân tách peptit được bảo vệ ra khỏi nhựa có thể được ảnh hưởng một cách có lợi sau khi được xử lý bằng 1-2 % TFA trong DCM mà không khử mạch bên. Khi đã được phân lập, có thể thực hiện xử lý thêm đối với peptit được bảo vệ trong các phản ứng pha dung dịch. Cuối cùng, peptit được bảo vệ có thể được khử bảo vệ toàn cục bằng cách xử lý tách riêng với hỗn hợp phân tách và được kết tủa như được mô tả ở phần trên. Bằng cách này thu được peptit thô, sau đó peptit thô được hòa tan ở nồng độ thấp (khoảng < 4 mg/mL) trong hệ dung môi về cơ bản có chứa nước bao gồm chất đồng dung môi như axetonitril hoặc etanol. Sau khi tăng độ pH của dung dịch lên > 5, peptit sau đó sẽ phải trải qua phản ứng tạo vòng trong phân tử để tạo chất tương tự NTSC PYY thô tương ứng của sáng chế. Chất tương tự NTSC PYY được tạo thành bằng cách đó có thể được tinh chế bằng các kỹ thuật tinh chế thường dùng trong ngành. Phương pháp tinh chế peptit được ưu tiên được sử dụng tại đây là sắc ký lỏng cao áp (HPLC) pha ngược. Các peptit được tinh chế sau đó được đặc trưng hóa bằng sắc ký lỏng/khối phổ (LC/MS).

Các Sơ Đồ Thông Thường

Quy trình tổng hợp chung được dùng để tổng hợp các amit đầu C là các peptit NTSC-PYY trong đó CẦU là -Ph-CH₂-S- được trình bày trong Sơ đồ 1.



Sơ đồ 1: Tổng hợp peptit NTSC-PYY được liên kết với thioete toluoyl: Các amit đầu C.

A) Tổng hợp peptit amit đầu C liên kết với nhựa

Nhựa peptidyl đã được bảo vệ có thể được tổng hợp bằng phương pháp Fmoc như mô tả ở trên trên thiết bị tổng hợp peptit CEM Liberty Blue Microwave dùng nhựa amit Rink được nạp ở mức thấp, tốt hơn là, dùng nhựa Fmoc-PAL-PEG PS (khoảng 0,16 – 0,2 meq/g, do Applied Biosystems cung cấp) với tỷ lệ 0,1 mmol như được biểu

thị trong Sơ đồ 1. Axit amin được bảo vệ bởi Fmoc tiêu chuẩn (do Novabiochem (EMD Millipore), Bachem, Peptides International hoặc Chem-Impex cung cấp) được ghép cặp nhiều hơn 5 lần so với nhựa được nạp bằng cách sử dụng DIC/Oxyma làm các chất ghép cặp và nhiệt độ phản ứng khoảng 90 °C trong 4 phút. Fmoc-Arg(Pbf)-OH có thể được ghép cặp đôi ở 90 °C trong 4 phút mỗi lần còn Fmoc-His(Trt)-OH được ghép cặp theo quy trình gồm hai giai đoạn: 4 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó 8 phút ở 50 °C. Tiến hành khử bảo vệ Fmoc đơn nhất sử dụng 20 % piperidin trong DMF (dung dịch khử bảo vệ) ở 90 °C trong 1,5 phút.

B) Quy trình ghép cặp axit halomethylbenzoic

Có thể xử lý nhựa peptit được khử bảo vệ Fmoc (0,1 mmol) bằng dung dịch đồng phân (meta hoặc para) mong muốn của axit clo- hoặc bromomethylbenzoic (20 đương lượng) và DIC (10 đương lượng) trong DMF (4 mL) trong lò phản ứng vi sóng ở 75 °C trong 15 phút. Có thể xác định phản ứng đã hoàn thành hay chưa bằng xét nghiệm ninhydrin Kaiser (Kaiser, và cộng sự, Anal. Biochem. (Sinh hóa phân tích), 1970, 34, 595-598). Trong những trường hợp việc ghép cặp được xác định là chưa hoàn thành, việc ghép cặp có thể được lặp lại với các thuốc thử mới.

C) Quy trình phân tách peptit từ nhựa

Sau khi hoàn thành SPPS, nhựa có thể được rửa toàn bộ bằng DMF và sau đó bằng DCM và được làm khô. Nhựa sau đó có thể được xử lý bằng hỗn hợp phân tách (tỷ lệ: 10 mL/0,1 mmol) bao gồm TFA/nước/TIPS (95:2,5:2,5) (hỗn hợp phân tách A) và tốt hơn là với TFA/nước/phenol/TIPS (88:5:5:2) (hỗn hợp phân tách B) và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 38 °C trong 40 phút, rồi được lọc. Nhựa được rửa bằng TFA và hỗn hợp dung dịch lọc được cô đặc trong dòng nitơ đến khi có thể tích bằng khoảng 2,5 mL và peptit sau đó có thể được kết tủa bằng cách thêm ete dietyl lạnh (40 mL). Huyền phù peptit/ete có thể được ly tâm rồi lớp ete được lắng gạn. Viên peptit có thể được tái huyền phù trong ete, được ly tâm và lắng gạn, quy trình này có thể được lặp lại lần thứ ba. Sau đó, có thể làm khô peptit thô thu được bằng cách đó trong dòng nitơ vừa phải.

D) Quy trình tạo vòng peptit (tạo thành thioete)

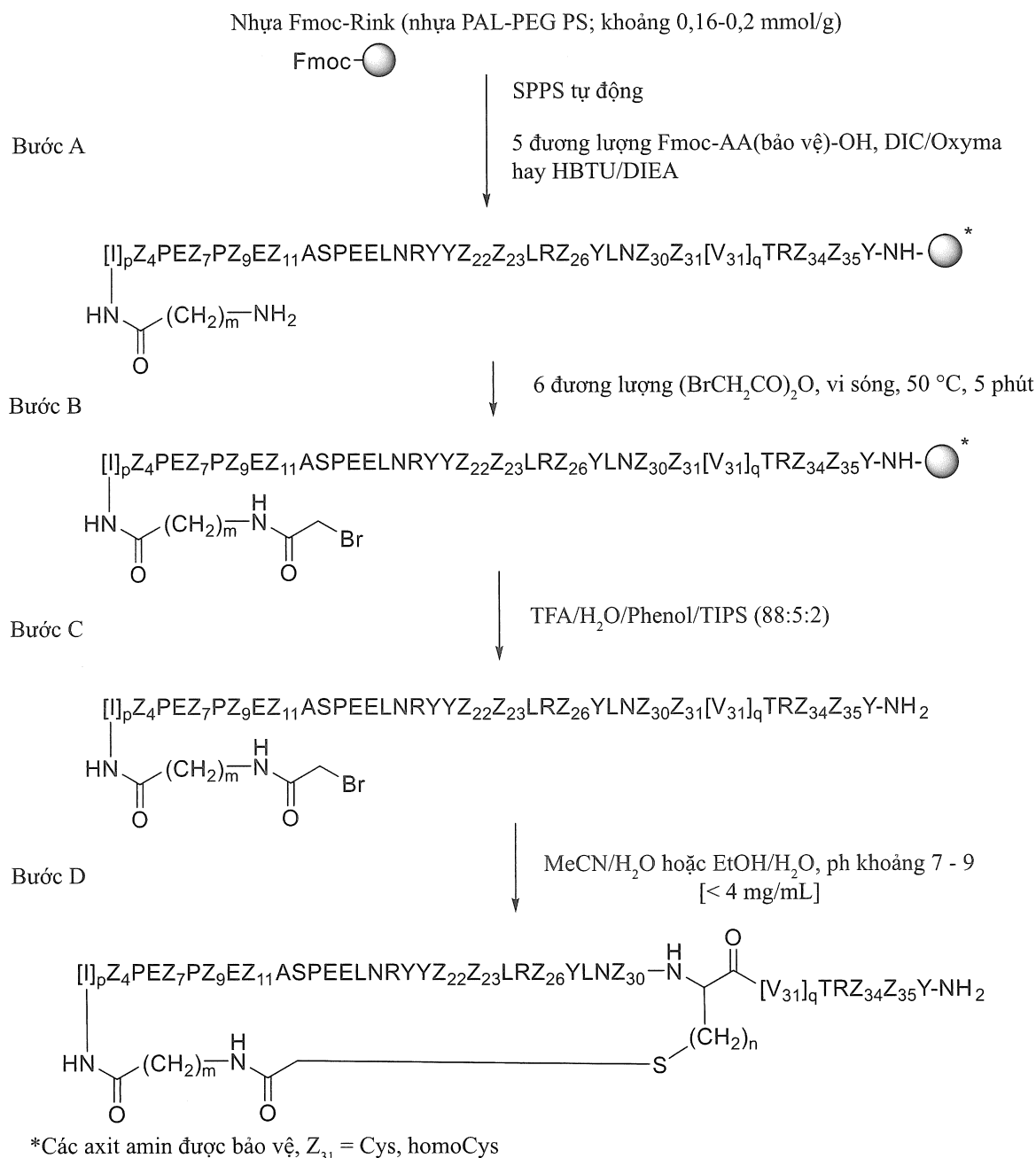
Peptit chứa xystein hoặc homoxystein thô có thể được hòa tan trong MeCN/nước (50-60 % MeCN) hoặc EtOH/nước (60 % EtOH) với nồng độ <

4 mg/mL. Độ pH của dung dịch peptit sau đó có thể được tăng lên bằng khoảng 7 – 9 bằng cách thêm NaHCO_3 rắn, NaHCO_3 chứa nước bão hòa hoặc 1M chứa nước. Dung dịch đệm Tris (pH 7,5) và dung dịch tạo thành có thể được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3-16 giờ. Thông thường, việc tạo vòng được hoàn thành trong vòng 3-4 giờ, như được phân tích bằng LC/MS phân tích.

E) Quy trình tinh chế peptit

Hỗn hợp phản ứng tạo vòng có thể được axit hóa đến khi đạt độ pH 1,5 – 3 bằng cách thêm TFA, sau đó dung dịch được cô đặc để loại bỏ hầu hết đồng dung môi hữu cơ (MeCN hoặc EtOH) cho đến khi xuất hiện vẩn đục nhẹ. Lượng tối thiểu đồng dung môi có thể được thêm vào trở lại khi cần để làm hỗn hợp trở nên đồng nhất và dung dịch thu được sau đó có thể được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế với nhiều lần tiêm. Việc tinh chế có thể được thực hiện trên hệ thống HPLC Agilent PrepStar hoặc Hệ thống tinh chế cá nhân Gilson HPLC 2020, sử dụng cột C18 hoặc C8 pha đảo được chọn từ nhóm sau: Varian Pursuit XRs C18 (21x250 mm, 100 Å, 5 µm); Varian Pursuit XRs Diphenyl (30x100 mm, 100 Å, 5 µm); Zorbax 300 SB-C8 (21x250 mm, 300 Å, 5 µm); Waters Atlantis T3 C18 (19x250 mm, 100 Å, 5 µm); Agilent Polaris 5 C18-A (30x250 mm, 180 Å, 5 µm). Pha động gồm việc rửa giải gradien Chất đệm A (0,1 % TFA trong nước) và Chất đệm B (0,1 % TFA trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 10-20 % đến nồng độ cuối B 40 - 90 % với thời gian chạy trong khoảng 36 - 80 phút. Theo dõi phát hiện tia UV ở 220 và 254 nm. Các phân cắt chứa sản phẩm có thể được phân tích bằng HPLC phân tích trên hệ thống Agilent 1100 HPLC sử dụng kiểu cột tương tự như trên (4,6 x 250 mm, 5 µm). Các phân cắt tinh khiết có thể được kết hợp, được cô đặc để loại bỏ hầu hết pha hữu cơ, rồi được đông khô. Sau đó có thể thực hiện trao đổi muối TFA/HCl bằng cách đông khô gấp ba từ HCl 2 mM, theo quy trình được mô tả bởi Andrushchenko, và cộng sự, (J. Pept. Sci. (Tạp chí Khoa học peptit), 2006, 13, 37-43).

Quy trình tổng hợp chung được dùng để tổng hợp các amit đầu C là các peptit NTSC-PYY trong đó CẦU là $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}-$ được trình bày trong Sơ đồ 2.



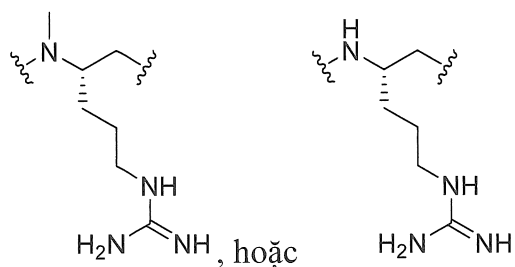
Sơ đồ 2: Tổng hợp peptit NTSC-PYY được liên kết với thioete axetamidoyl: Các amit đầu C

Các bước A, C, D và tinh chế (E) về cơ bản giống như các bước được mô tả trong Sơ đồ 1. Tuy nhiên, có thể đưa CẦU thay thế vào thay trong bước B, như được mô tả dưới đây.

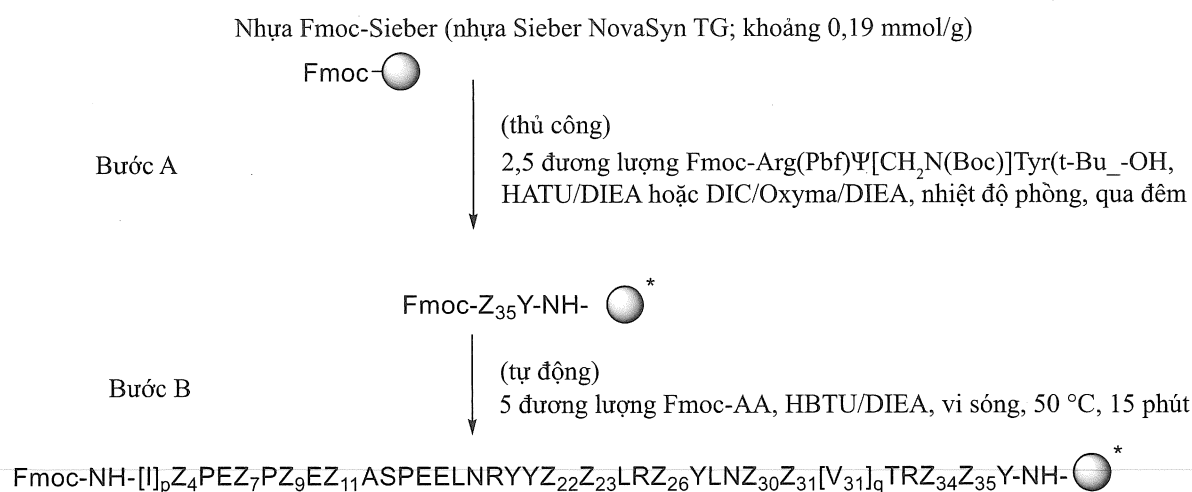
Nhựa peptit đã khử bảo vệ Fmoc (0,1 mmol) có thể được xử lý bằng dung dịch anhydrit bromoaxetic (6-20 đương lượng) trong DMF (5 mL) trong lò phản ứng vi sóng ở 50 °C trong 5 phút, vào thời điểm này, phản ứng thường được xác định là

đã hoàn thành theo xét nghiệm ninhydrin Kaiser. Trong những trường hợp việc ghép cặp được xác định là chưa hoàn thành, việc ghép cặp có thể được lặp lại với các thuốc thử mới.

Quy trình tổng hợp chung được dùng để tổng hợp amit đầu C là các peptit NTSC-PYY trong đó Z_{35} là



được trình bày trong Sơ đồ 3.



*Các axit amin được bảo vệ; Z_{31} = Cys, homoCys, chất keo, azido-Lys

Sơ đồ 3: Nạp đơn thể *psi*-(R35,Y36) vào nhựa Sieber

A) Ghép cặp qua trung gian HATU:

Trong bình phản ứng thủy tinh xốp dùng cho vi sóng (do CEM Corporation cung cấp), nhựa NovaSyn TG Sieber (do Novabiochem cung cấp) (0,1 mmol) có thể được xử

lý bằng dung dịch khử bảo vệ (5 mL) và được gia nhiệt ở 50 °C trong 2,5 phút. Phản ứng được hút cạn nước, được rửa bằng DMF và được xử lý lại bằng dung dịch khử bảo vệ ở 50 °C trong 5 phút. Sau khi hút cạn nước và rửa nhựa bằng DMF, công đoạn xử lý bằng dung dịch khử bảo vệ lần thứ ba được thực hiện ở 50 °C trong 5 phút. Nhựa được hút cạn nước và được rửa toàn bộ bằng DMF rồi sau đó bằng DCM. Tiếp theo, nhựa được xử lý bằng dung dịch chứa Fmoc-Arg(Pbf)-*psi*-(N-Boc)Tyr(tBu)-OH từ sơ đồ 14 (3-5 đương lượng), HATU (2,75 – 4,5 đương lượng) và DIEA (6 – 10 đương lượng) trong DMF (4 mL) và được trộn ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được hút cạn nước và nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF. Nhựa sau đó được hoàn thiện bằng cách xử lý 20 % Ac₂O trong DMF (5 mL) trong điều kiện vi sóng ở 50 °C trong 5 phút. Hỗn hợp được hút cạn nước và nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF và sau đó bằng DCM.

A) Ghép cặp qua trung gian DIC/Oxyma (thay thế):

Trong bình phản ứng thủy tinh xốp dùng cho vi sóng, nhựa NovaSyn TG Sieber (0,1 mmol) có thể được khử bảo vệ như mô tả trong bước A, sau đó được xử lý bằng dung dịch chứa moc-Arg(Pbf)-*psi*-(N-Boc)Tyr(tBu)-OH (2,75 đương lượng), DIC (2,75 đương lượng), Oxyma (2,75 đương lượng) và DIEA (0,275 đương lượng) trong MeCN (4 mL) và được trộn ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF, sau đó bằng DCM và có thể được sử dụng trực tiếp mà không cần hoàn thiện.

B) Tạo peptit (*psi*-R35,Y36) amit khử trên nhựa Sieber được nạp sẵn

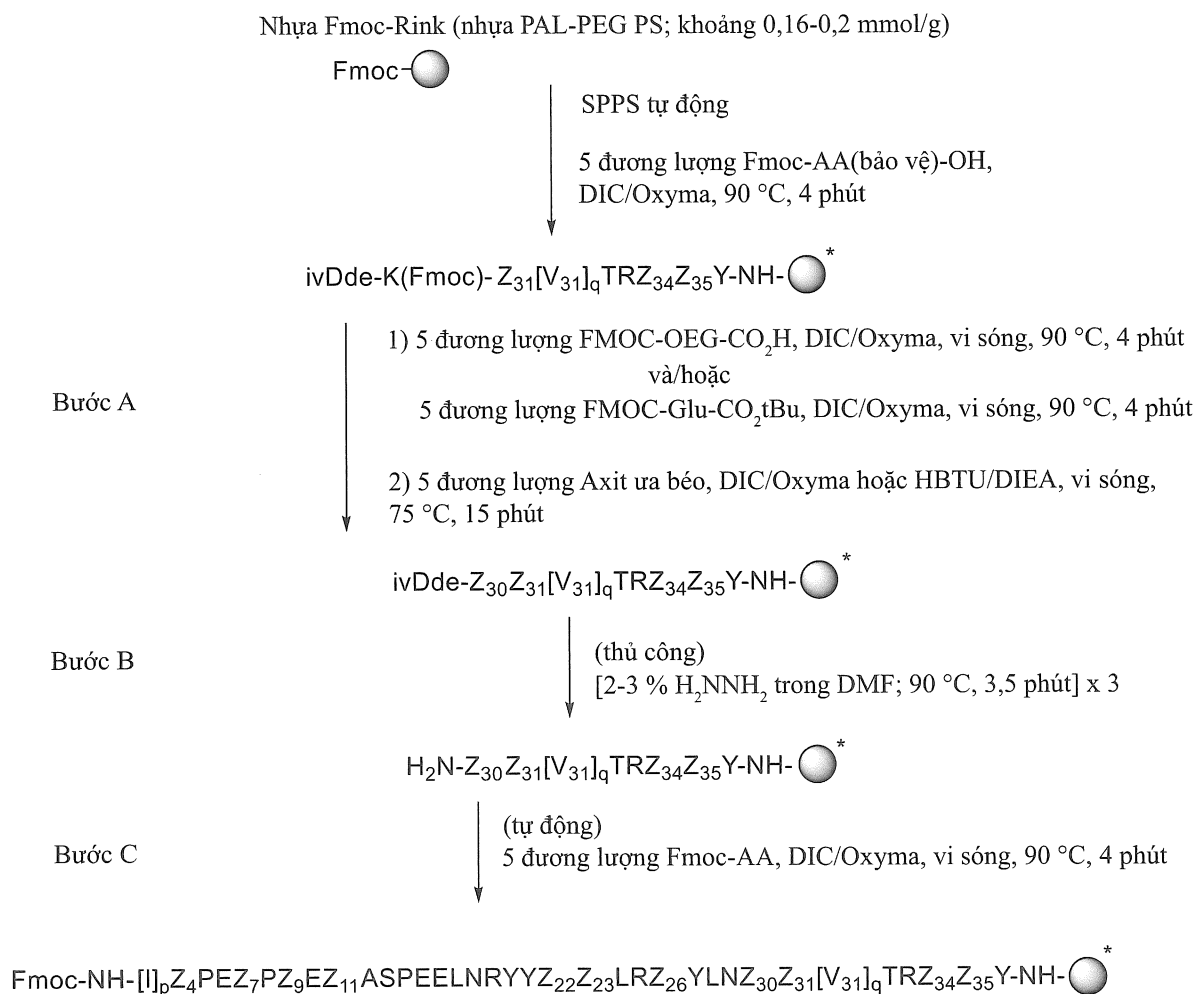
Có thể tiếp tục thực hiện kéo dài axit amin trên nhựa Sieber (*psi*-R35, Y36) được cho vào trước trên thiết bị tổng hợp peptit CEM Liberty Blue Microwave. Axit amin được bảo vệ bởi Fmoc tiêu chuẩn được ghép cặp hơn 5 lần so với nhựa được nạp ban đầu bằng cách sử dụng HBTU/DIEA làm các chất ghép cặp và nhiệt độ phản ứng khoảng 50 °C trong 15 phút. Fmoc-Arg(Pbf)-OH có thể được ghép cặp đôi theo quy trình gồm hai giai đoạn cho mỗi lần ghép cặp: 25 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó là 15 phút ở 50 °C, và Fmoc-His(Trt)-OH được ghép cặp đôi theo quy trình gồm hai giai đoạn cho mỗi lần ghép cặp: 4 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó 8 phút ở 50 °C. Có thể thực hiện khử bảo vệ Fmoc trong hai giai đoạn bằng cách sử dụng dung dịch khử bảo vệ mới cho mỗi giai đoạn: 1) 50 °C trong 2,5 phút và 2) 50 °C trong 5 phút.

Trong một số trường hợp, ghép cặp đôi có thể được sử dụng xuyên suốt một cách thuận lợi để cải thiện chất lượng của peptit thô được phân lập.

Có thể tiến hành đặt phần CẦU thioete bằng ghép cặp axit bromometylbenzoic như được trình bày trong Sơ đồ 1 bước B, với nhiệt độ phản ứng bằng 50 °C. Hoặc, phần CẦU thioete có thể được đưa vào bằng cách sử dụng ghép cặp axetyl hóa brom như được trình bày trong Sơ đồ 1 bước B.

Sau khi hoàn thành SPPS, nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF và sau đó bằng DCM và được làm khô. Có thể phân tách peptit được bảo vệ ra khỏi nhựa Sieber bằng dung dịch 1-2 % TFA trong DCM (tỷ lệ 10 mL/0,1 mmol) và được trộn trong khoảng 10 phút, sau đó được lọc. Có thể lặp lại xử lý này thêm 9 lần bằng cách sử dụng hỗn hợp mới cho mỗi lần xử lý. Hỗn hợp dung dịch lọc sau đó được cô đặc để tạo peptit được bảo vệ thô có dạng xi-rô/rắn màu vàng, mà có thể được sử dụng trực tiếp cho bước khử bảo vệ toàn cục tiếp theo. Peptit được bảo vệ thu được ở phần trên được xử lý bằng hỗn hợp phân tách B (10 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ và sau đó được cô đặc trong dòng nitơ đến khi có thể tích bằng khoảng 2,5 mL. Peptit thô có thể được kết tủa bằng cách thêm ete dietyl lạnh (40 mL). Huyền phù peptit/ete có thể được ly tâm rồi lớp ete được lắng gạn. Viên peptit có thể được tái huyền phù trong ete, được ly tâm và lắng gạn, quy trình này có thể được lặp lại lần thứ ba. Có thể làm khô peptit thô thu được bằng cách đó trong dòng nitơ vừa phải. Có thể thực hiện tạo vòng và tinh chế peptit (*psi*-R35,Y36) amit khử theo các quy trình được mô tả trong Sơ đồ 1 bước D và bước E.

Có thể thực hiện tổng hợp peptit NTSC-PYY amit đầu C liên kết với lipit theo Sơ đồ 4.



*Các axit amin được bảo vệ; Z₃₁ = Cys, homoCys, chất keo, azido-Lys

Sơ đồ 4: Quy trình đưa đơn phân lysin liên kết với lipid vào trình tự peptit được tổng hợp trên nhựa amit Rink PAL-PEG PS.

A) Quy trình đưa đơn phân lysin được dẫn xuất vào trình tự peptit được tạo trên nhựa amit Rink tiêu chuẩn.

Peptit amit đầu C liên kết với nhựa, được tạo đến khi đạt điểm vượt quá điểm dẫn xuất mong muốn và được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 1, bước A, có thể sau đó được ghép cặp với Dde-Lys(Fmoc)-OH hoặc ivDde-Lys(Fmoc)-OH và sau đó là Fmoc-Glu-OtBu (tất cả đều do Novabiochem cung cấp) trong các điều kiện vi sóng (thủ công hoặc trên hệ thống tổng hợp peptit Liberty Blue) bằng phương pháp ghép cặp DIC/Oxyma như được mô tả trong Sơ đồ 1, bước A. Sau khi khử bảo vệ Fmoc, nhựa có thể được xử lý bằng dung dịch axit ura béo [axit palmitic hoặc axit α -tocopheryloxyacetic (AcVitE)] (5-10 đương lượng), DIC (5-10 đương lượng) và HOBT

hoặc Oxyma (5-10 đương lượng) trong DMF trong điều kiện vi sóng ở 90 °C trong 15 phút. Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa bằng DMF.

B) Quy trình khử bảo vệ peptit Lysinyl được bảo vệ bằng Dde- hoặc ivDde

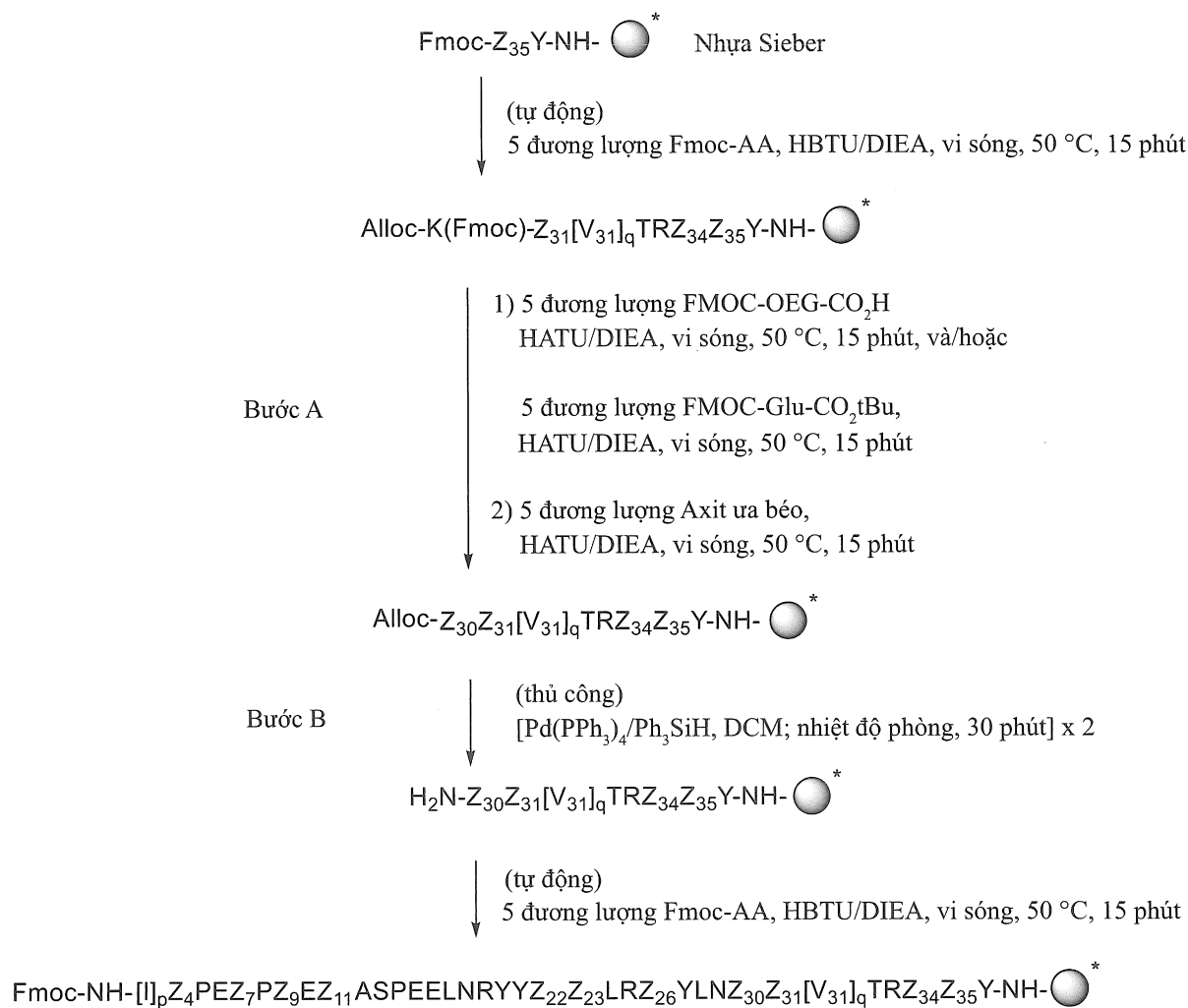
Nhựa peptit lysinyl được dẫn xuất có thể được xử lý bằng dung dịch gồm 3 % hydrazin trong DMF (6 mL/nhựa 0,1 mmol) trong điều kiện vi sóng ở 90 °C trong 3,5 phút. Phản ứng được hút cạn nước và quy trình này có thể được lặp lại thêm 2 lần. Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF và sau đó bằng DCM.

C) Quy trình đưa đơn phân Fmoc-Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH vào

Trong trường hợp trong đó đơn phân palmitoylat- γ -Glu-Lysinyl sẽ được hợp nhất vào trình tự, Fmoc-Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH (được Peptides International hoặc ActivePeptide cung cấp) có thể được sử dụng trực tiếp trong quy trình được mô tả trong Sơ đồ 1, bước A.

Các hợp chất của sáng chế có các đơn phân lysin liên kết với lipid có thể được hoàn thiện bằng cách làm theo quy trình của Sơ đồ 1, bước B, C, D, và E.

Có thể thực hiện tổng hợp peptit NTSC-PYY amit đầu C, (*psi*-R35,Y36) amit khử, liên kết với lipid theo Sơ đồ 5.



*Các axit amin được bảo vệ; Z₃₁ = Cys, homoCys, azido-Lys

Sơ đồ 5: Quy trình đưa đơn phân lysin được dẫn xuất vào trình tự peptit được tổng hợp trên nhựa Sieber nạp sẵn (*psi*-R35,Y36).

A) Quy trình đưa đơn phân lysin được dẫn xuất vào trình tự peptit được tạo trên nhựa Sieber nạp sẵn (*psi*-R35,Y36).

Peptit (*psi*-R35,Y36) amit khử được tạo một phần, được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 3, bước A, có thể tiếp tục được ghép cặp với Alloc-Lys(Fmoc)-OH (được Chem-Impex hoặc AAPPTec, LLC cung cấp), sau đó với Fmoc-Glu-OtBu rồi đến axit palmitic (mỗi loại là 5 đương lượng, sử dụng phương pháp ghép cặp HATU/DIEA hoặc HBTU/DIEA ở 50 °C trong 15 phút. Khi axit ưa béo được ghép cặp là axit stearic, axit arachidic, axit octadecanedioic, este mono-tert-butyl (được cung cấp tại AstaTech, Inc.) hoặc axit 20-(tert-butoxy)-20-oxoicosanoic (được cung cấp tại Key Organics, Inc.), thì

có thể sử dụng NMP làm dung môi để cải thiện độ tan của thuốc thử, và phản ứng ghép cặp có thể được thực hiện qua trung gian HATU/DIEA ở 50 °C trong 30 phút. Hoặc, đối với axit arachidic, có thể thực hiện ghép cặp bằng quy trình qua trung gian DIC/Oxyma như được mô tả trong Sơ đồ 1, bước A, nhưng với thuốc thử 5 đương lượng và THF làm dung môi phản ứng.

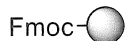
B) Quy trình khử bảo vệ Alloc

Nhựa nói trên (0,1 mmol) được rửa bằng DCM được khử oxy và sau đó được xử lý bằng PhSiH_3 (12,5 đương lượng) trong DCM được khử oxy (5 mL). Sau 2 phút, có thể thêm dung dịch $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,25 đương lượng) trong DCM được khử oxy (5 mL) và phản ứng được trộn trong 0,5 giờ trong môi trường nitơ. Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa 1x bằng DCM được khử oxy. Nhựa lại được xử lý bằng PhSiH_3 (12,5 đương lượng) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,25 đương lượng) như trên và được phản ứng trong thêm 0,5 giờ nữa. Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa toàn bộ bằng DCM, DMF và DCM.

Còn có thể thực hiện tạo và hoàn thiện peptit như được mô tả ở phần trên, bắt đầu với Sơ đồ 3, bước B.

Quy trình tổng hợp chất tương tự NTSC-PYY amit đầu C trong đó CẦU là triazolyl được trình bày trong Sơ đồ 6.

Nhựa Fmoc-Rink (nhựa PAL-PEG PS; khoảng 0,16-0,2 mmol/g)



(SPPS tự động)

Bước A

- 1) 5 đương lượng Fmoc-AA(bảo vệ)-OH, DIC/Oxyma, 90 °C, 4 phút
- 2) 5 đương lượng Axit 4-pentynoic, DIC/Oxyma, 90 °C, 4 phút, ghép cặp đôi

Bước B

(thủ công)

- 1) [2-3 % H_2NNH_2 trong DMF; nhiệt độ phòng, 5 phút] x 7
- 2) 5 đương lượng FMOC-Glu-CO₂tBu, DIC/Oxyma, vi sóng, 90 °C, 4 phút
- 3) 5 đương lượng Axit ưa béo, DIC/Oxyma hoặc HBTU/DIEA, vi sóng, 75 °C, 15 phút

Bước C

TFA/Nước/TIPS/DODT (92,5:2,5:2,5:2,5)
vi sóng, 38 °C, 40 phút

Bước D

- 1) CuSO_4 , TBTA, nước/EtOH/MeCN
- 2) axit natri ascorbic trong nước

*Các axit amin được bảo vệ; $\text{Z}_{31} = \epsilon\text{-azido-Nle}$;

Sơ đồ 6: Tổng hợp chất tương tự NTSC-PYY được liên kết với Triazolo: Các peptit amit đầu C

A) Tổng hợp peptit amit đầu C liên kết với nhựa chứa azido và akynyl

Peptit được bảo vệ chứa ϵ -azidonorleuxin liên kết với nhựa, được hoàn thiện tại đầu N với axit 4-pentynoic có thể được pha chế theo Sơ đồ 1, bước A. Quy trình ghép cặp đôi có thể được sử dụng để hợp nhất axit 4-pentynoic.

B) Quy trình đưa đơn phân lysin được dẫn xuất vào peptit amit đầu C liên kết với nhựa chứa azido và akynyl

Fmoc-Lys(Dde)-OH có thể được hợp nhất vào SPPS ở vị trí trình tự sẽ được dẫn xuất, theo quy trình được mô tả theo Sơ đồ 1, bước A. Sau khi hoàn thành trình tự mạch thẳng (sau khi hợp nhất axit 4-pentynoic), nhựa có thể được xử lý bằng 3 % hydrazin trong DMF (tỷ lệ 8 mL/0,1 mmol) trong 5 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó hỗn hợp được hút cạn nước. Quy trình này có thể được lặp lại khoảng 6 lần, sau đó nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF và sau đó bằng DCM. Fmoc-Glu-OtBu và axit ura béo sau đó lần lượt được ghép cặp trên nhựa được khử bảo vệ bằng Dde theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 6A.

C) Quy trình phân tách peptit chứa azido và akynyl từ nhựa

Sau khi hoàn thành SPPS, nhựa có thể được rửa toàn bộ bằng DMF và sau đó bằng DCM và được làm khô. Nhựa sau đó có thể được xử lý bằng hỗn hợp phân tách (tỷ lệ: 10 mL/0,1 mmol) bao gồm TFA/nước/DODT/TIPS (92,5:2,5:2,5:2,5) (hỗn hợp phân tách C) và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 38 °C trong 40 phút, rồi được lọc. Nhựa được rửa bằng TFA và hỗn hợp dung dịch lọc được cô đặc trong dòng nitơ đến khi có thể tích bằng khoảng 2,5 mL và peptit có thể được kết tủa bằng cách thêm ete dietyl lạnh (40 mL). Huyền phù peptit/ete có thể được ly tâm rồi lớp ete được lắng gạn. Viên peptit có thể được tái huyền phù trong ete, được ly tâm và lắng gạn, quy trình này có thể được lặp lại lần thứ ba. Có thể làm khô peptit thô thu được bằng cách đó trong dòng nitơ vừa phải.

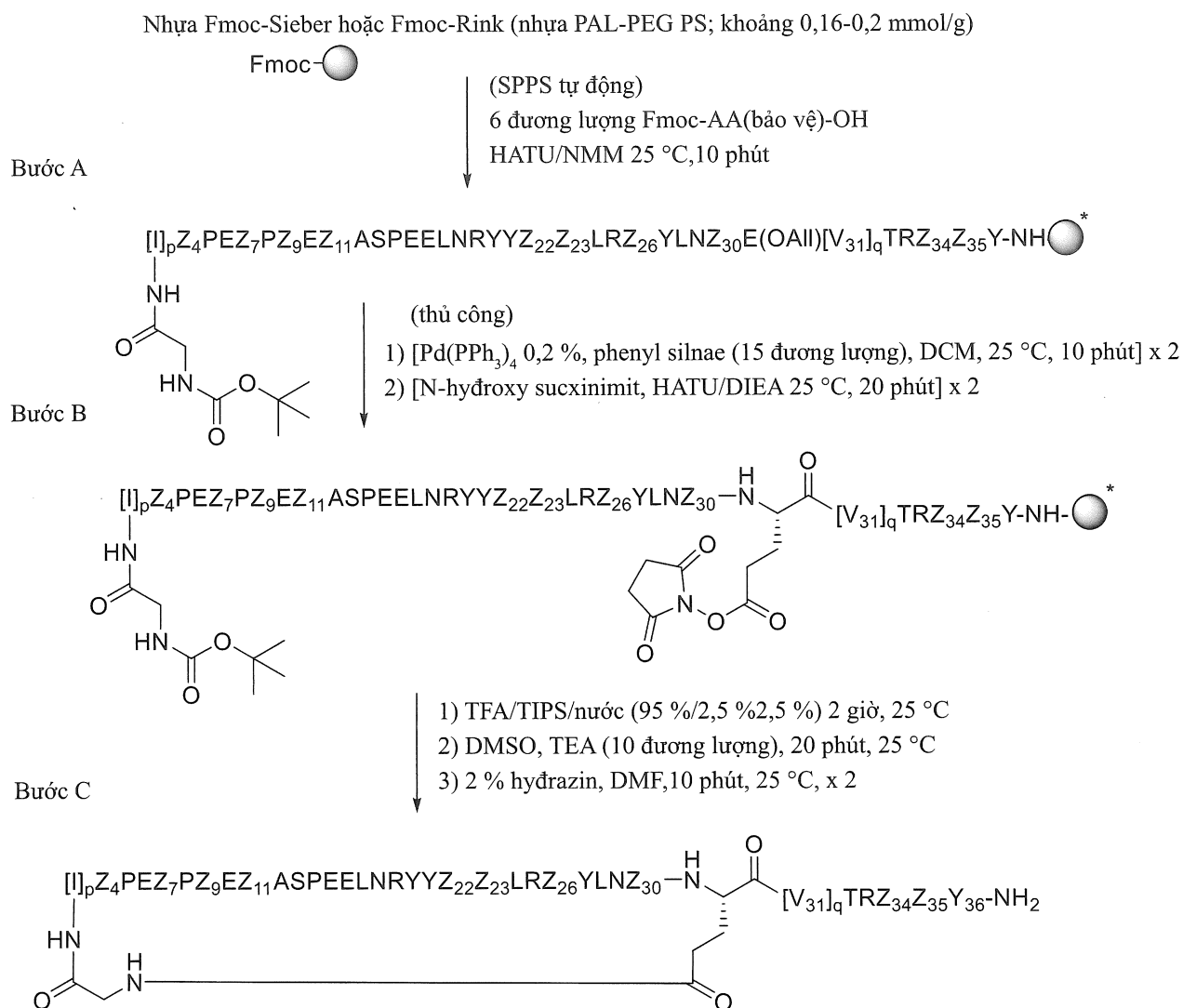
D) Quy trình tạo vòng peptit (tạo thành triazol)

Có thể điều chế các dung dịch sau bằng cách sử dụng nước khử oxy:

- 1) CuSO_4 (7 mg trong 2 mL nước)
- 2) 30 mg TBTA trong 5,4 mL EtOH và 0,6 mL MeCN
- 3) Dung dịch sơ chế 1 (943 μL) và dung dịch 2 (4,8 mL)
- 4) axit natri ascorbic (30 mg trong 3 mL nước)

Dung dịch peptit thô từ Bước C (0,021 mmol) trong nước khử oxy hoặc dung dịch đệm HEPES (pH 7,4) (20 mL) có thể được thêm vào dung dịch 3, tiếp theo là dung dịch 4 (2,4 mL) và dung dịch đục màu sữa thu được được làm ấm đến 35 - 40 °C cho đến khi hoàn thành quá trình tạo vòng, như được xác định bằng phân tích LCMS (khoảng 1-5 giờ). Dung dịch phản ứng có thể được pha loãng thành 40 mL bằng nước (TFA 0,1 %) hoặc 60 % MeCN/nước (TFA 0,1 %), được lọc và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế bằng cách tiêm nhiều lần như mô tả trong Sơ đồ 1, Bước E.

Quy trình tổng hợp chất tương tự NTSC-PYY amit đầu C trong đó CẦU là lactam được trình bày trong Sơ đồ 7.



*Các axit amin được bảo vệ; Lys được bảo vệ dưới dạng Dde

Sơ đồ 7: Tổng hợp peptit vòng bắc cầu lactam.

A) Tổng hợp peptit amit đầu C liên kết với nhựa

Nhựa peptidyl được bảo vệ có thể được tổng hợp bằng phương pháp Fmoc trên thiết bị tổng hợp peptit Symphony X từ Protein Technologies. Có thể được thực hiện ghép cặp trên cả nhựa amit Rink hoặc nhựa Sieber sử dụng HATU và NMM trong DMF trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Axit amin Fmoc có thể được sử dụng vượt quá 6 lần và được ghép cặp đôi. Đối với các peptit chứa biến đổi psi-(R35, Y36), Fmoc-Arg (Pbf)Ψ[CH₂N (Boc)]Tyr (t-Bu) -OH được ghép cặp nhiều hơn gấp 3 lần bằng cách sử dụng HATU và NMM trong DMF trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. α-amino của đơn phân cuối cùng của trình tự mạch thẳng có thể được Boc bảo vệ và nhóm γ-carboxyl của đơn phân axit glutamic tạo thành cầu lactam có thể được allyl bảo vệ. Lysin trong peptit có thể được Dde bảo vệ trực giao.

B) Tổng hợp este γ-glutamat-N-hydroxysuccinimit

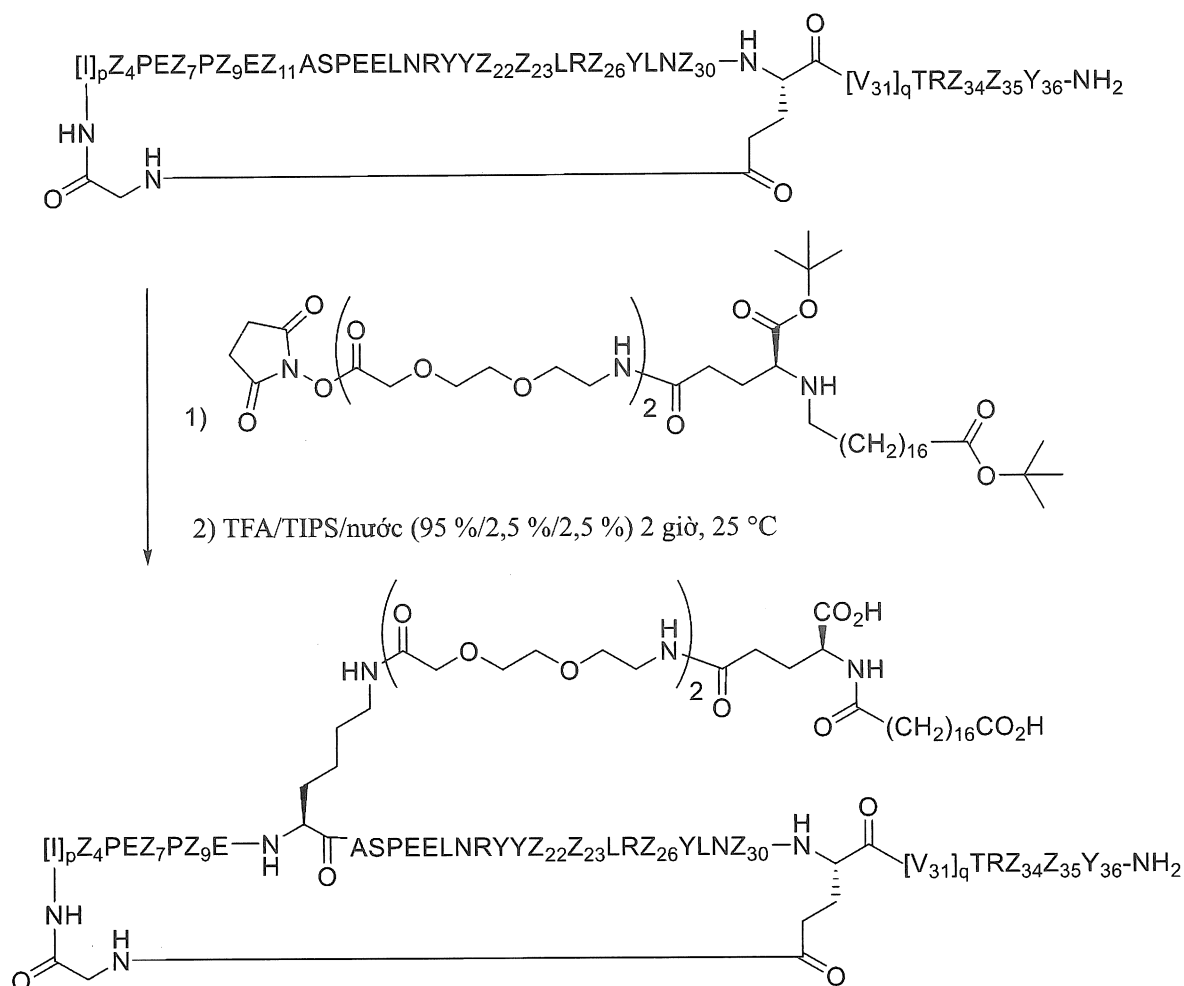
Sau khi hoàn thành trình tự mạch thẳng, nhóm bảo vệ allyl mạch bên glutamat có thể được loại bỏ bằng Pd(PPh₃)₄ và PhSiH₃ trong DCM. Este N-hydroxysuccinimit (NHS) sau đó có thể được tổng hợp bằng ghép cặp đôi NHS sử dụng HATU và DIEA trong 10 phút ở nhiệt độ phòng.

C) Quy trình tạo vòng lactam

Peptit có thể được tách ra khỏi nhựa và bị khử bảo vệ toàn bộ bằng cách xử lý bằng TFA/TIPS/nước (95:2,5:2,5) trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó kết tủa thành ete và được thu thập bằng cách ly tâm và làm khô. Sản phẩm thô có thể được hòa tan trong DMSO; TEA (10 đương lượng) được thêm vào và tạo vòng được cho tiến hành trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sản phẩm thô có thể được pha loãng với nước và được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế. Các lysin được dde bảo vệ trực giao có thể bị khử bảo vệ bằng cách hòa tan peptit trong 2 % hydrazin/DMF (ở nồng độ 5 mM) và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng có thể được pha loãng với nước và độ pH được điều chỉnh bằng 2 với việc thêm 10 % TFA/nước và dung dịch có thể được tinh chế trực tiếp bằng RP-HPLC điều chế như mô tả trong Sơ đồ 1, Bước E. Quy trình

tổng hợp chất tương tự NTSC-PYY amit đầu C liên kết với lipid trong đó CẦU là lactam được thể hiện trong Sơ đồ 8.

Quy trình tổng hợp pha dung dịch chất tương tự NTSC-PYY amit đầu C liên kết với lipid trong đó CẦU là lactam được trình bày trong Sơ đồ 8.



Chỉ một trong Z₄, Z₇, Z₉, Z₁₁, Z₂₂, Z₂₃, hoặc Z₃₀ có thể là Lysin; Minh họa cho Z₁₁ = Lys

Sơ đồ 8: Sự liên kết với lipid pha dung dịch của peptit vòng amit đầu C có cầu lactam được minh họa cho lysin Z₁₁.

Peptit thu được trong Sơ đồ 7 trên đây, trong đó chỉ một trong Z₄, Z₇, Z₉, Z₁₁, Z₂₂, Z₂₃, hoặc Z₃₀ có thể là lysin, được hòa tan trong DMF (ở nồng độ 5 mM), TEA (5 đương lượng) được thêm, sau đó là este N-hydroxy của lipid được bảo vệ (2 đương lượng). Phản ứng có thể được cho tiến hành qua đêm ở nhiệt độ phòng và sau đó được

tinh chế bằng HPLC điều chế. Các este t-butyl có thể bị khử bảo vệ trong TFA/TIPS/nước (95: 2,5: 2,5) trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và phản ứng được cô đặc và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế như mô tả trong Sơ đồ 1, Bước E.

Quy Trình Chung Tổng Hợp Peptit Thioete Vòng Bromo Axetyl Hóa

Các sơ đồ 9, 10 và 11 đều hiển thị các đường khác nhau đến các peptit thioete vòng bromoaxetyl hóa của sáng chế. Trong Sơ đồ 9, cầu nối thioete được hình thành do phản ứng của mạch bên axit amin có chứa thiol trong trình tự peptit với nhóm bromoaxetyl tại đầu amino của peptit. Sơ đồ 10 minh họa cách tiếp cận tương tự như Sơ đồ 9 nhưng với phần đệm PEG riêng biệt được chèn giữa mạch bên lysin và nhóm bromoaxetyl. Sơ đồ 11 minh họa phương pháp tổng hợp loại peptit thioete vòng bromoaxetyl hóa khác trong đó cầu được hình thành do phản ứng của thiol ái nhân tại đầu amino của peptit với nhóm bromoaxetyl liên kết cộng hóa trị với mạch bên lysin trong trình tự peptit.

A. Tổng hợp peptit amit đầu C liên kết với nhựa

Peptit được bảo vệ trên nhựa có thể được tổng hợp trên nhựa amit Sieber hoặc amit Rink bằng phương pháp FMOC. Các axit amin được FMOC bảo vệ tiêu chuẩn (được cung cấp bởi Novabiochem (EMD Millipore), Bachem, Peptides International hoặc Chem-Impex) có thể được ghép cặp nhiều hơn gấp 3-6 lần so với nẹp nhựa bằng DIC/Oxyma, HBTU/DIPEA hoặc HATU/NMM là các chất ghép cặp ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ cao. Việc ghép cặp đôi có thể được thực hiện để có độ tinh khiết cao hơn, và đặc biệt đối với axit amin được ghép cặp với các axit amin α -N-alkyl hóa. Đối với các peptit chứa biến đổi psi-(R35, Y36), Fmoc-Arg (Pbf) Ψ [CH₂N (Boc)]Tyr (t-Bu)-OH có thể được ghép cặp nhiều hơn gấp 3 lần bằng cách sử dụng HATU và NMM trong DMF trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng.

B. Quy trình bromoaxetyl hóa peptit liên kết với nhựa

Lysin được bromoaxetyl hóa có thể được bảo vệ trực giao với nhóm bảo vệ alloc, ivDDE hoặc DDE. Sau khi hoàn thành trình tự mạch thẳng trên nhựa, lysin được bảo vệ trực giao có thể được khử bảo vệ (đối với alloc, Pd (Ph₃)₄ và phenyl silan trong DCM; đối với DDE hoặc ivDDE, 2 % hydrazin trong DMF) và nhóm amin có thể được bromoaxetyl hóa trong các điều kiện khác nhau, chẳng hạn như, 1) phản ứng với một lượng lớn anhydrit bromoaxetic trong DMF trong lò phản ứng vi sóng ở 50 °C trong 5

phút, sau đó, phản ứng có thể được xác định là hoàn thành hay không theo kiểm định ninhydrin Kaiser; 2) phản ứng với một lượng lớn anhydrit bromoaxetic trong DMF hoặc DCM khi có mặt bazơ như TEA hoặc DIPEA ở nhiệt độ phòng; hoặc 3) ghép cặp với axit bromoaxetic bằng DIC hoặc DIC/Oxyma.

C. Quy trình phân tách peptit từ nhựa

Sau khi hoàn thành SPPS, nhựa có thể được rửa toàn bộ bằng DMF và sau đó bằng DCM và được làm khô. Với peptit liên kết với nhựa amit Sieber, nhựa khô có thể được xử lý bằng dung dịch 1 đến 2 % TFA trong DCM (10 mL) trong 5 đến 10 phút, sau đó được lọc. Có thể lặp lại xử lý này thêm vài lần bằng cách sử dụng hỗn hợp mới cho mỗi lần xử lý. Dung dịch lọc sau đó được kết hợp và cô đặc để tạo peptit được bảo vệ thô dưới dạng bột màu vàng. Bột này sau đó có thể được xử lý bằng hỗn hợp phân tách TFA/phenol/H₂O/TIPS (88/5/5/2), hoặc TFA/nước/TIPS (95: 2,5: 2,5), hoặc TFA/phenol/H₂O/TIPS/DTT (84/10/2,5/2,5/1) và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 38 °C trong 30 - 45 phút hoặc ở nhiệt độ phòng trong 2 - 3,5 giờ. Peptit thô có thể được kết tủa trong ete dietyl lạnh. Huyền phù peptit/ete có thể được ly tâm rồi lớp ete được lắng gạn. Viên peptit có thể được tái huyền phù trong ete, được ly tâm và lắng gạn, quy trình này có thể được lặp lại lần thứ ba. Có thể làm khô peptit thô thu được bằng cách đó trong dòng nitơ vừa phải.

Hoặc, có thể xử lý bằng hỗn hợp phân tách peptit liên kết nhựa amit Sieber hoặc amit Rink như trên mà không cần xử lý trước bằng 1 -2 % TFA trong DCM để tạo peptit bị khử bảo vệ hoàn toàn.

D. Quy trình tạo vòng peptit (tạo thành thioete)

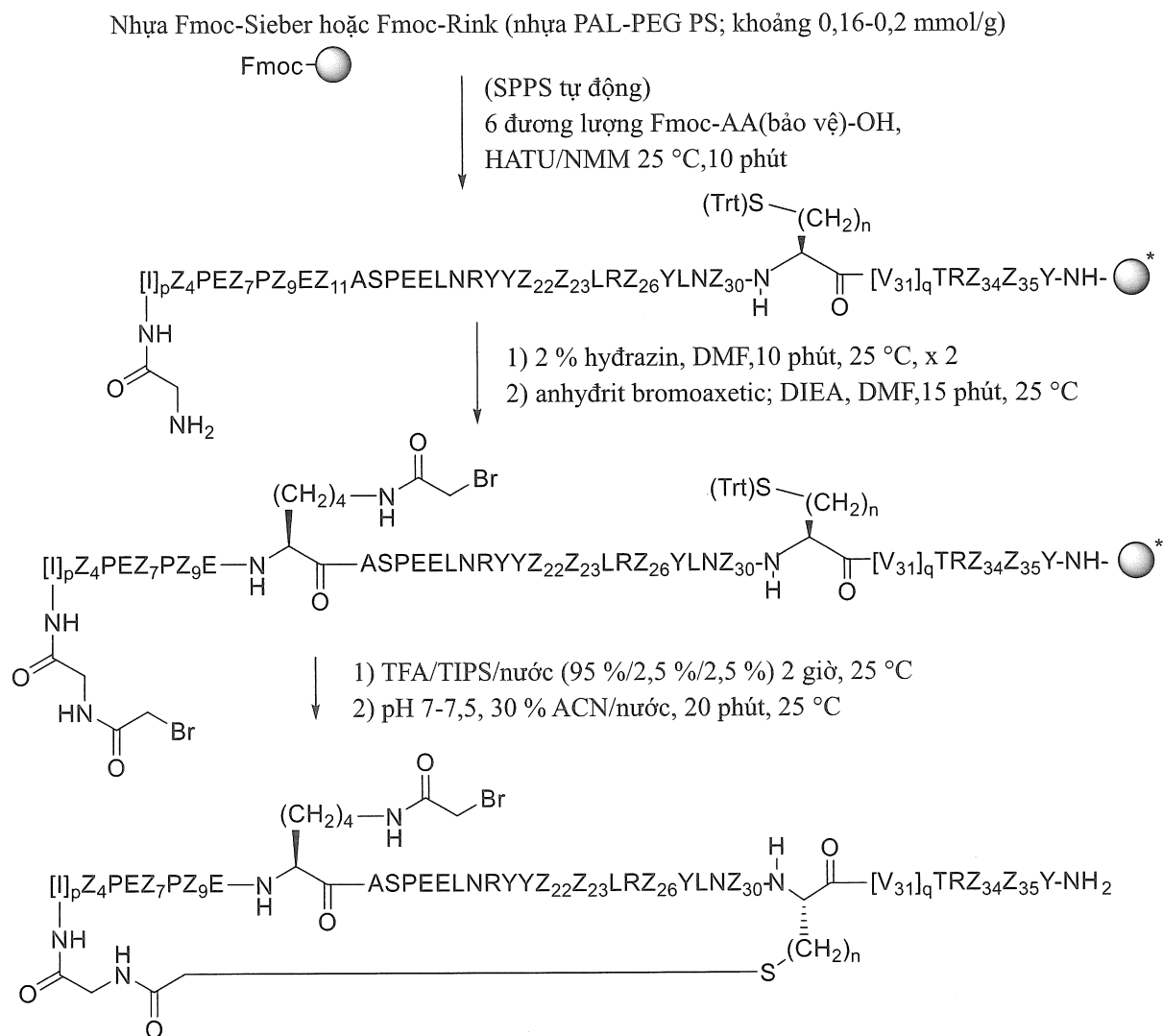
Peptit chứa thiol và bromoaxetamit tự do thô có thể được hòa tan trong MeCN/nước khử oxy hoặc EtOH/nước ở nồng độ 4 đến 10 mg/mL với việc tùy chọn bổ sung EDTA. Độ pH của dung dịch peptit sau đó có thể được nâng lên khoảng 7 - 9 bằng cách bổ sung bazơ như NaHCO₃, NaOH, DipEA hoặc TEA và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,25-2,5 giờ.

Ngoài ra, peptit thô có thể được tinh chế bằng HPLC, các phần cắt peptit được kết hợp và được bazơ hóa đến khi đạt độ pH bằng khoảng 7-9 và được khuấy ở nhiệt độ phòng tùy chọn với sự có mặt của EDTA trong 0,25 đến 2,5 giờ. Sau khi axit hóa, dung

dịch phản ứng có thể được cô đặc ở nhiệt độ phòng để loại bỏ dung môi hữu cơ, và sau đó được tinh chế HPLC.

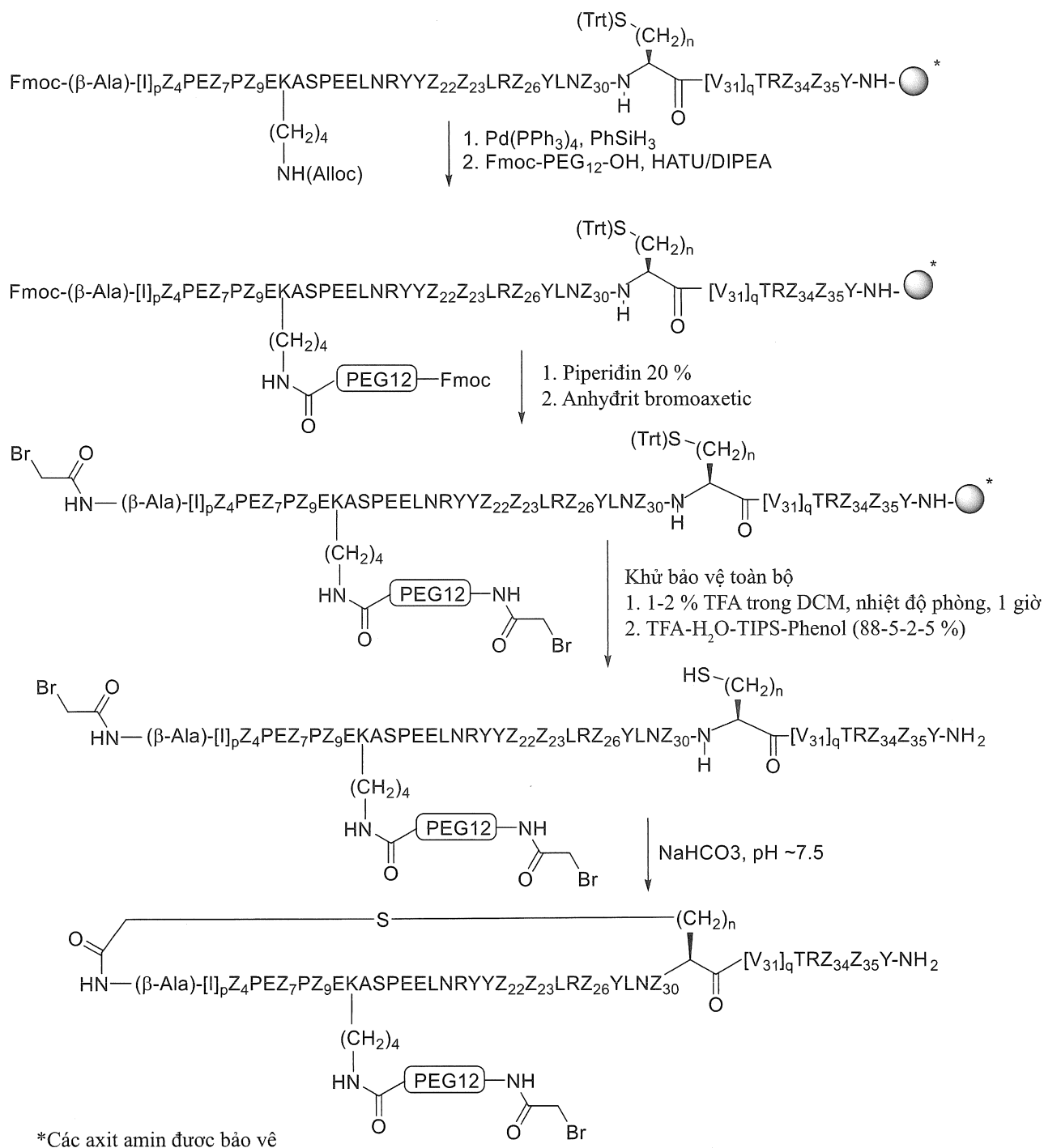
E. Quy trình tinh chế peptit

Hỗn hợp phản ứng tạo vòng có thể được axit hóa bằng TFA và dung dịch được cô đặc để loại bỏ hầu hết đồng dung môi hữu cơ (MeCN hoặc EtOH), và dung dịch thu được sau đó có thể được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế trên cột pha đảo. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (0,1 % TFA trong nước) và chất đệm B (0,1 % TFA trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 0-20 % đến nồng độ cuối B 40 - 90 % với thời gian chạy trong khoảng 20 - 60 phút. Theo dõi phát hiện tia UV ở 220 và 254 nm. Các phân cắt chứa sản phẩm có thể được phân tích bằng HPLC phân tích trên hệ thống Agilent 1100 HPLC sử dụng cột Waters T3 Atlantis C18 (4,6 x 250 mm, 5 μ m). Các phân cắt tinh khiết có thể được kết hợp, được cô đặc để loại bỏ hầu hết pha hữu cơ, rồi được đông khô.

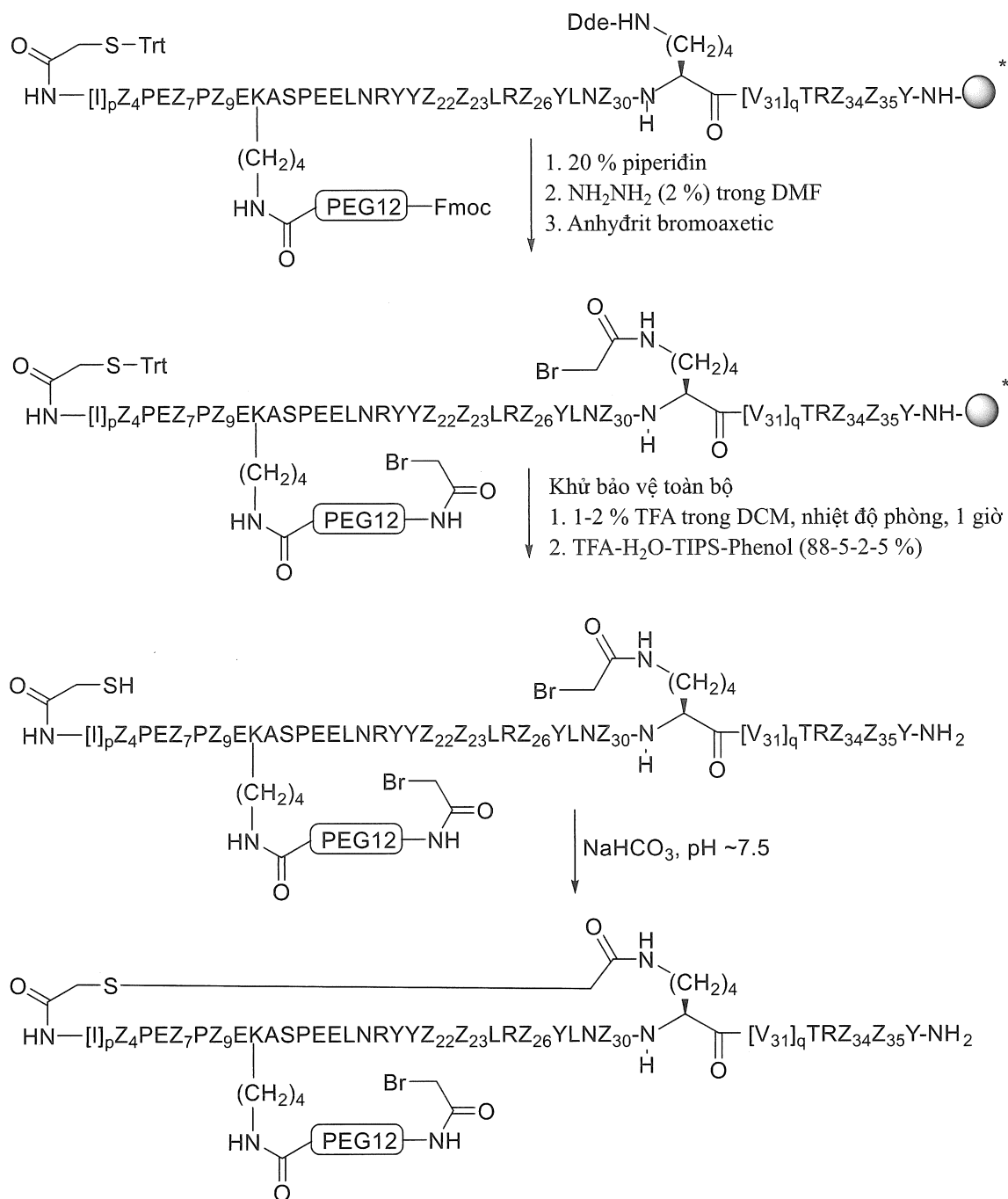


*Các axit amin được bảo vệ; Z₁₁ = Lys(dde)

Sơ đồ 9. Quy trình tổng hợp peptit amit đầu C thioete vòng bromoaxetyl hóa, trong đó cầu nối thioete được hình thành do phản ứng của mạch bên axit amin có chứa thiol trong trình tự peptit với nhóm bromoaxetyl tại đầu amino của peptit. Trong sơ đồ này, nhóm bảo vệ dde được sử dụng để bảo vệ mạch bên lysin và được loại bỏ bằng cách xử lý với 2 % hydrazin trong DMF.



Sơ đồ 10. Quy trình tổng hợp peptit thioete vòng bromoaxetyl hóa, trong đó cầu nối thioete được hình thành do phản ứng của mạch bên axit amin có chứa thiol trong trình tự peptit với nhóm bromoaxetyl tại đầu amino của peptit, và phần đệm PEG riêng biệt được đưa vào giữa mạch bên lysin và nhóm bromoaxetyl. Trong sơ đồ này, nhóm bảo vệ alloc được sử dụng để bảo vệ mạch bên lysin và được loại bỏ bằng cách xử lý với Pd(PPh₃)₄ và phenylsilan.



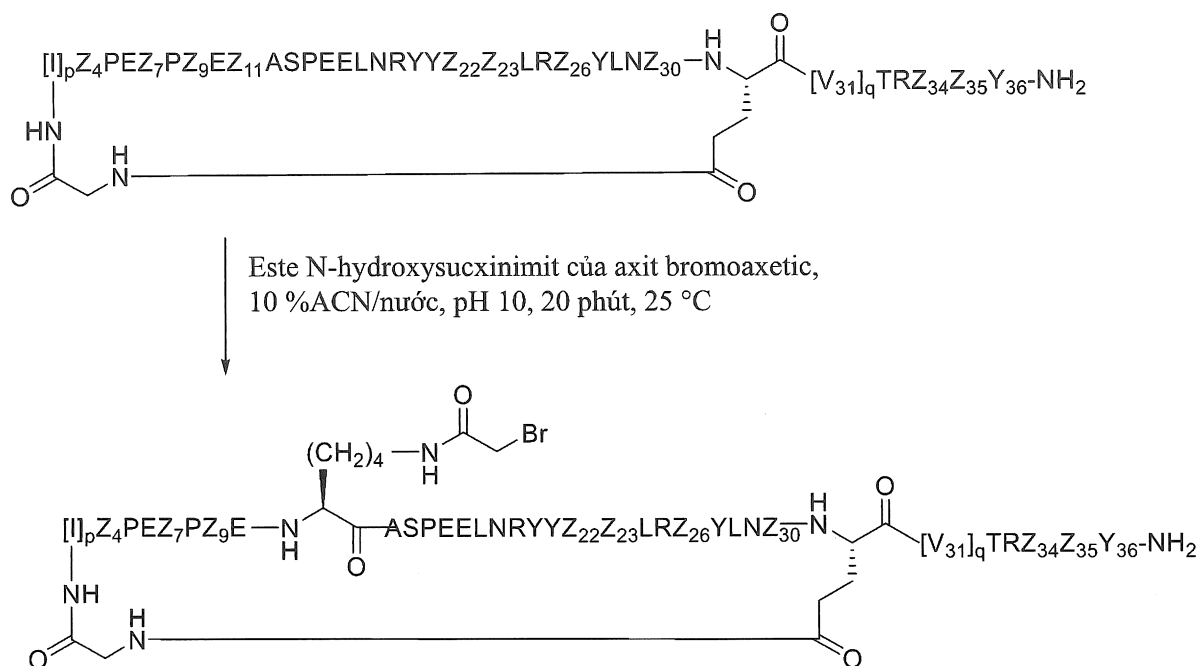
*Các axit amin được bảo vệ

Sơ đồ 11. Quy trình tổng hợp peptit thioete vòng bromoaxetyl hóa, trong đó cầu nối thioete được hình thành do phản ứng của nhóm thyl tại đầu amino của peptit

với mạch bên lysin bromoaxetyl hóa trong trình tự peptit, và phần đệm PEG riêng biệt được đưa vào giữa mạch bên lysin khác và nhóm bromoaxetyl.

Quy Trình Chung Tổng Hợp Peptit Lactam Vòng Bromoaxetyl Hóa

Các peptit lactam vòng có thể được tổng hợp theo các quy trình trình bày trong Sơ đồ 12. Peptit lactam vòng trước hết được tổng hợp theo Sơ đồ 7 trong đó chỉ có một trong Z_4 , Z_7 , Z_9 , Z_{11} , Z_{22} , Z_{23} , hoặc Z_{30} là lysin. Lysin sau đó được bromoaxetyl hóa sử dụng este N-hydroxysuccinimit của axit bromoaxetic (3 - 7 đương lượng) trong 10 % ACN/nước ở độ pH 10, nhiệt độ phòng, 20 phút. Peptit bromoaxetyl hóa cuối có thể được tinh chế bằng RP-HPLC như được mô tả cho các peptit thioete vòng.



Được minh họa cho $Z_{11} = \text{Lys}$, chỉ một trong Z_4 , Z_7 , Z_9 , Z_{11} , Z_{22} , Z_{23} , Z_{30} có thể là Lys

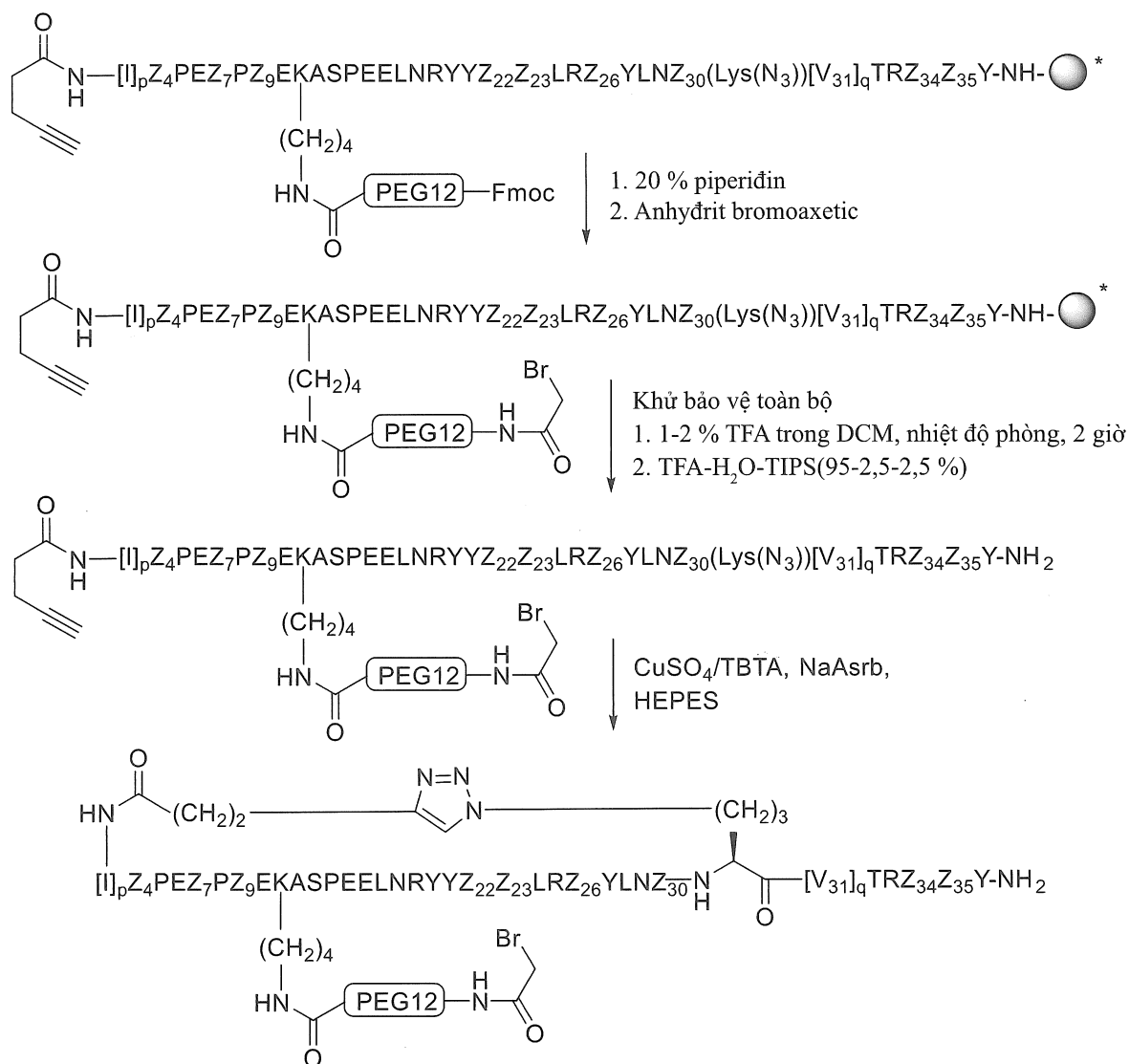
Sơ đồ 12. Quy trình tổng hợp peptit amit đầu C lactam vòng bromoaxetyl hóa.

Quy Trình Chung Tổng Hợp Peptit Liên Kết Triazol Vòng Bromoaxetyl Hóa

Các peptit triazol vòng bromoaxetyl hóa có thể được tổng hợp theo quy trình trình bày trong Sơ đồ 13. Peptit được bảo vệ mạch thẳng trên nhựa có thể được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả cho các peptit thioete vòng trong Sơ đồ

10 ngoại trừ L-azido-lysin có thể được hợp nhất để tạo thành triazol và đơn phân đầu N có thể là axit 4-pentynoic. Fmoc có thể được loại bỏ với 20 % piperidin trong DMF và sau đó phản ứng với anhydrit bromoaxetic. Trình tự mạch thẳng có thể bị khử bảo vệ toàn bộ (TFA/TIPS/nước: 95 %/2,5 %/2,5 %) và peptit thô được kết tủa trong ete lạnh, được thu thập bằng cách ly tâm và được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế. Peptit mạch thẳng tinh khiết có thể được tạo vòng với sự có mặt của CuSO₄/TBTA và NaASrb trong dung dịch đệm (HEPES, MOPS, v.v.) để tạo các peptit liên kết triazol, mà có thể được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 1, bước E.

Người có trình độ trong ngành có thể tổng hợp một loại peptit liên kết với triazol vòng khác, bắt đầu bằng trình tự mạch thẳng trong đó đơn phân đầu N là axit azido carboxylic (ví dụ, axit 5-azido pentanoic) và đơn phân ở vị trí 30 hoặc 31 là axit amin alkynyl (ví dụ, axit 2-amino-7-octynoic) theo cách tương tự như mô tả ở trên.



*Các axit amin được bảo vệ

Sơ đồ 13. Quy trình tổng hợp peptit amit đầu C liên kết triazol vòng bromoaxetyl hóa.

Phân Tích Và Đặc Trưng Hóa Peptit

Các peptit tinh khiết được phân tích bằng LC/MS trên hệ thống Hewlett Packard Series 1100 MSD được cấu hình với HPLC HP 1100 series sử dụng cột Waters Atlantis T3 C18 (4,6x250 mm, 300 Å, 5 µm). Tùy thuộc vào bản chất phân cực/không phân cực của peptit, sử dụng một trong ba gradien (chất đệm A và B như trên) với lưu lượng 1 ml/phút và nhiệt độ cột là 35 °C: Phương pháp 1) 15 - 60 % B trong 22 phút; Phương pháp 2) 30 - 60 % B trong 22 phút; Phương pháp 3) 40 - 90 % B trong 22 phút. Phân tích phun điện tử (ES-API, quét ion dương) cung cấp phân tích khối cho mỗi peptit. Trong mọi trường hợp, quan sát được các thành phần đa điện

tích với các ion $1/3[M+3]^+$ và $1/4[M+4]^+$ là các ion đặc trưng, được quan sát rõ nhất. Tất cả các sản phẩm đều tạo các ion đa điện tích dự kiến trong giới hạn cho phép. Kết quả phân tích khối phổ của các peptit và thời gian lưu (RT) LC quan sát được được thể hiện trong Bảng 1:

Bảng 1: Dữ liệu phân tích hợp chất NTSC-PYY.

Trình tự I.D. Số	Mol. Công thức	MW	$1/3[M+3]^+$ (tính được)	$1/3[M+3]^+$ (tìm thấy)	$1/4[M+4]^+$ (tính được)	$1/4[M+4]^+$ (tìm thấy)	Phương pháp HPLC	RT (phút)
1	C ₂₁₅ H ₃₄₅ BrN ₅₆ O ₆₇ S	4898,41	1633,80	1633,8	1225,60	1225,4	1	12,48
2	C ₁₈₇ H ₂₈₁ N ₅₃ O ₅₅ S	4183,66	1395,55	1395,4	1046,92	1046,6	1	11,7
3	C ₁₈₆ H ₂₈₄ N ₅₆ O ₅₅	4184,63	1395,88	1395,6	1047,16	1047,0	1	11,1
4	C ₂₁₀ H ₃₂₅ N ₅₃ O ₅₇ S	4564,27	1522,42	1522,2	1142,07	1141,9	2	17,0
5	C ₂₂₅ H ₃₄₅ N ₅₅ O ₅₉ S	4796,59	1599,86	1599,6	1200,15	1199,9	3	15,8
6	C ₂₂₄ H ₃₄₈ N ₅₈ O ₅₉	4797,56	1600,19	1600,1	1200,39	1200,3	3	15,7
7	C ₂₁₂ H ₃₂₇ N ₅₅ O ₅₉ S	4622,31	1541,77	1541,8	1156,58	1156,7	2	15,8
8	C ₂₀₈ H ₃₁₉ N ₅₅ O ₅₉ S	4566,20	1523,07	1522,8	1142,55	1142,4	2	14,7
9	C ₁₈₇ H ₂₈₃ N ₅₃ O ₅₄ S	4169,68	1390,89	1390,6	1043,42	1043,3	1	11,3
10	C ₂₂₃ H ₃₃₉ N ₅₅ O ₆₁ S	4798,52	1600,51	1600,4	1200,63	1200,6	3	13,4
11	C ₂₂₃ H ₃₄₁ N ₅₅ O ₆₀ S	4784,54	1595,85	1595,7	1197,14	1197,1	3	12,8
12	C ₁₈₈ H ₂₈₃ N ₅₃ O ₅₅ S	4197,69	1400,23	1400,2	1050,42	1050,3	1	11,9
13	C ₂₀₈ H ₃₂₁ N ₅₅ O ₅₈ S	4552,22	1518,41	1518,2	1139,06	1139,0	2	13,8
14	C ₂₀₉ H ₃₂₁ N ₅₅ O ₅₉ S	4580,23	1527,74	1527,8	1146,06	1145,9	2	15,2
15	C ₁₉₉ H ₃₀₉ N ₅₅ O ₅₉ S	4448,02	1483,67	1483,7	1113,01	1112,9	2	14,1
16	C ₂₀₂ H ₃₀₈ N ₅₄ O ₅₈ S	4453,04	1485,35	1485,1	1114,26	1114,2	2	13,9
17	C ₂₀₅ H ₃₁₂ N ₅₄ O ₅₉ S	4509,10	1504,03	1503,9	1128,28	1128,2	2	16,6
18	C ₂₀₇ H ₃₁₄ N ₅₄ O ₆₁ S	4567,14	1523,38	1523,2	1142,79	1142,7	2	16,4
19	C ₂₀₈ H ₃₁₉ N ₅₅ O ₅₉ S	4566,20	1523,07	1523,1	1142,55	1142,5	2	15,0
20	C ₂₀₈ H ₃₁₉ N ₅₅ O ₅₉ S	4566,20	1523,07	1522,8	1142,55	1142,4	2	15,1
21	C ₂₀₂ H ₃₁₀ N ₅₂ O ₅₉ S	4443,04	1482,01	1481,9	1111,76	1111,6	2	17,2

22	C ₂₀₄ H ₃₁₂ N ₅₂ O ₆₁ S	4501,08	1501,36	1501,2	1126,27	1126,2	2	16,8
23	C ₂₂₂ H ₃₄₅ N ₅₇ O ₆₆ S	4900,57	1634,52	1634,4	1226,14	1225,9	2	16,7
24	C ₂₂₄ H ₃₄₉ N ₅₇ O ₆₆ S	4928,62	1643,87	1643,4	1233,16	1233,0	2	18,4
25	C ₂₁₀ H ₃₂₅ N ₅₅ O ₅₈ S	4580,27	1527,76	1527,7	1146,07	1146,1	2	17,0
26	C ₂₁₂ H ₃₂₉ N ₅₅ O ₅₈ S	4608,32	1537,11	1537,1	1153,08	1153,0	2	19,7
27	C ₂₁₇ H ₃₃₈ N ₅₆ O ₆₃ S	4771,45	1591,48	1591,3	1193,86	1193,8	2	12,0
28	C ₂₀₂ H ₃₁₀ N ₅₄ O ₅₇ S	4439,06	1480,69	1480,6	1110,77	1110,8	2	13,3
29	C ₁₉₉ H ₃₁₁ N ₅₅ O ₅₈ S	4434,04	1479,01	1478,9	1109,51	1109,3	2	13,7
30	C ₁₉₉ H ₃₁₁ N ₅₅ O ₅₈ S	4434,04	1479,01	1479,0	1109,51	1109,3	2	14,2
31	C ₂₂₂ H ₃₄₇ N ₅₇ O ₆₄ S	4870,58	1624,53	1624,6	1218,65	1218,6	2	18,5
32	C ₂₀₅ H ₃₁₄ N ₅₄ O ₅₈ S	4495,12	1499,37	1499,3	1124,78	1124,8	2	15,9
33	C ₂₀₉ H ₃₂₃ N ₅₅ O ₅₈ S	4566,24	1523,08	1522,9	1142,56	1142,4	2	14,6
34	C ₂₀₁ H ₃₁₅ N ₅₅ O ₅₈ S	4462,09	1488,36	1488,0	1116,52	1116,4	2	13,9
35	C ₂₀₉ H ₃₂₃ N ₅₅ O ₅₈ S	4566,24	1523,08	1522,8	1142,56	1142,5	2	14,4
36	C ₂₀₀ H ₃₁₃ N ₅₅ O ₅₈ S	4448,07	1483,69	1483,5	1113,02	1112,9	2	13,8
37	C ₂₀₅ H ₃₂₂ N ₅₆ O ₅₉ S	4547,20	1516,73	1516,6	1137,80	1137,7	2	14,2
38	C ₂₀₆ H ₃₂₄ N ₅₆ O ₅₉ S	4561,22	1521,41	1521,7	1141,31	1141,3	2	13,7
39	C ₂₀₉ H ₃₂₂ N ₅₄ O ₅₉ S	4567,23	1523,41	1523,2	1142,81	1142,7	3	10,3
40	C ₂₁₉ H ₃₄₆ N ₆₀ O ₆₄	4843,52	1615,50	1615,4	1211,9	1211,8	2	15,1
41	C ₂₀₇ H ₃₂₄ N ₅₈ O ₅₈	4553,20	1518,70	1518,4	1139,3	1139,3	2	13,6
42	C ₂₂₁ H ₃₄₈ N ₆₀ O ₆₆	4901,56	1634,90	1634,8	1226,4	1226,4	2	11,0
43	C ₂₂₀ H ₃₄₃ N ₅₇ O ₆₄ S	4842,53	1615,18	1615,0	1211,63	1211,5	2	15,5
44	C ₂₂₄ H ₃₅₁ N ₅₇ O ₆₄ S	4898,64	1633,88	1633,9	1225,66	1225,6	2	12,7
45	C ₂₆₁ H ₄₂₈ N ₅₆ O ₈₁ S	5678,63	1893,88	1893,4	1420,66	1420,6	2	19,4
46	C ₂₀₅ H ₃₂₂ N ₅₆ O ₅₉ S	4547,20	1516,73	1516,6	1137,80	1137,6	2	13,7
47	C ₂₂₅ H ₃₅₁ N ₅₇ O ₆₆ S	4942,65	1648,55	1648,2	1236,66	1236,6	2	11,7
48	C ₂₂₅ H ₃₅₁ N ₅₇ O ₆₆ S	4942,65	1648,55	1648,6	1236,66	1236,6	2	11,8
49	C ₂₀₈ H ₃₂₁ N ₅₅ O ₅₉ S	4568,22	1523,74	1523,6	1143,06	1142,9	1	15,2

50	C ₂₂₅ H ₃₅₁ N ₅₇ O ₆₅ S	4926,65	1643,22	1643,2	1232,66	1232,5	2	11,6
51	C ₂₀₅ H ₃₁₄ N ₅₄ O ₅₉ S	4511,12	1504,71	1504,6	1128,78	1128,6	2	15,6
52	C ₂₃₇ H ₃₈₀ N ₅₆ O ₆₉ S	5150,00	1717,67	1717,5	1288,50	1288,4	2	18,6
53	C ₂₃₄ H ₃₇₁ N ₅₉ O ₆₈ S	5130,92	1711,31	1710,9	1283,73	1283,6	2	16,6
54	C ₂₂₂ H ₃₄₉ N ₅₇ O ₆₂ S	4840,60	1614,53	1614,3	1211,15	1211,1	2	16,6
55	C ₂₂₃ H ₃₄₉ N ₅₇ O ₆₃ S	4868,61	1623,87	1623,6	1218,15	1218,0	2	14,9
56	C ₂₀₆ H ₃₀₀ ClN ₅₅ O ₅₈ S	4542,48	1515,16	1515,0	1136,62	1136,4	1	13,6
57	C ₂₀₇ H ₃₀₁ Cl ₂ N ₅₅ O ₅₉ S	4606,95	1536,65	1536,3	1152,74	1152,5	1	14,5
58	C ₂₀₉ H ₃₁₄ FN ₅₅ O ₅₈ S	4576,17	1526,39	1526,2	1145,04	1144,9	2	10,9
59	C ₂₂₃ H ₃₄₉ N ₅₇ O ₆₄ S	4884,61	1629,20	1629,0	1222,15	1221,9	2	15,5
60	C ₂₂₃ H ₃₄₉ N ₅₇ O ₆₄ S	4884,61	1629,20	1629,1	1222,15	1222,1	2	15,4
61	C ₂₁₀ H ₃₁₄ F ₃ N ₅₅ O ₅₈ S	4626,18	1543,06	1542,7	1157,55	1157,4	2	12,7
62	C ₂₀₄ H ₃₁₀ F ₃ N ₅₅ O ₅₈ S	4550,08	1517,69	1517,6	1138,52	1138,3	2	9,1
63	C ₂₀₇ H ₃₁₆ F ₃ N ₅₅ O ₅₈ S	4592,16	1531,72	1531,7	1149,04	1149,0	2	12,1
64	C ₂₁₀ H ₃₂₅ N ₅₅ O ₅₉ S	4596,27	1533,09	1532,7	1150,07	1150,0	2	11,8
65	C ₂₀₈ H ₃₁₂ D ₉ N ₅₅ O ₅₈ S	4561,15	1521,38	1521,3	1141,29	1141,2	2	14,1
66	C ₂₁₁ H ₃₁₃ F ₆ N ₅₅ O ₅₈ S	4694,17	1565,72	1565,4	1174,54	1174,6	2	14,1
67	C ₂₁₁ H ₃₁₃ F ₆ N ₅₅ O ₅₈ S	4694,17	1565,72	1565,6	1174,54	1174,4	2	14,2
68	C ₂₁₉ H ₃₄₈ N ₅₈ O ₆₅ S	4865,57	1622,86	1622,7	1217,39	1217,3	1	17,3
69	C ₁₈₁ H ₂₈₀ N ₅₄ O ₅₄	4076,53	1359,84	1359,7	1020,13	1020	1	11,4
70	C ₁₈₀ H ₂₇₈ N ₅₄ O ₅₄	4062,50	1355,17	1355	1016,63	1016,7	1	12,2
71	C ₁₈₁ H ₂₇₈ N ₅₄ O ₅₅	4090,51	1364,50	1364,4	1023,63	1023,5	1	12,8
72	C ₂₁₅ H ₃₃₉ N ₅₇ O ₆₆	4778,38	1593,79	1593,4	1195,60	1195,6	1	15,8
73	C ₂₀₃ H ₃₂₁ BrN ₅₆ O ₆₁ S	4634,09	1545,70	1545,4	1159,52	1159,6	1	12,12
74	C ₁₈₈ H ₂₉₂ BrN ₅₅ O ₅₄ S	4298,69	1433,90	1433,9	1075,67	1075,6	1	11,96
75	C ₂₁₁ H ₃₃₈ BrN ₅₅ O ₆₆ S	4813,30	1605,43	1605,5	1204,32	1204,4	1	12,27
76	C ₂₄₉ H ₄₁₂ BrN ₅₇ O ₈₄ S	5660,31	1887,77	1887,4	1416,08	1416,0	1	13,15
77	C ₂₁₄ H ₃₄₃ BrN ₅₆ O ₆₇ S	4884,38	1629,13	1629,1	1222,09	1222,1	1	12,24

78	C ₂₁₆ H ₃₄₇ BrN ₅₆ O ₆₇ S	4912,44	1638,48	1638,4	1229,11	1229,1	1	12,49
79	C ₂₁₆ H ₃₄₇ BrN ₅₆ O ₆₇ S	4912,44	1638,48	1638,1	1229,11	1228,9	1	12,58
80	C ₂₂₀ H ₃₄₄ BrN ₅₉ O ₆₇ S	4999,48	1667,49	1667,3	1250,87	1250,8	1	12,55
81	C ₂₂₀ H ₃₄₄ BrN ₅₉ O ₆₇ S	4999,48	1667,49	1667,4	1250,87	1250,7	1	12,43
82	C ₂₁₁ H ₃₃₈ BrN ₅₅ O ₆₈ S	4845,30	1616,10	1616,0	1212,32	1212,4	1	12,44
83	C ₂₁₇ H ₃₄₇ BrN ₅₈ O ₆₆	4904,39	1635,80	1635,9	1227,10	1227,0	1	12,55
84	C ₂₂₅ H ₃₅₄ BrN ₅₉ O ₆₆ S	5053,61	1685,54	1685,4	1264,40	1264,3	1	12,80
85	C ₂₁₆ H ₃₄₅ BrN ₅₆ O ₆₈ S	4926,42	1643,14	1642,9	1232,61	1232,6	1	11,72
86	C ₂₁₆ H ₃₄₅ BrN ₅₆ O ₆₉ S	4942,42	1648,47	1648,3	1236,61	1236,5	1	11,92
87	C ₂₁₆ H ₃₄₅ BrN ₅₆ O ₆₉ S	4942,42	1648,47	1648,3	1236,61	1236,4	1	11,82
88	C ₂₁₂ H ₃₃₉ BrN ₅₆ O ₆₇ S	4856,33	1619,78	1619,5	1215,08	1214,9	1	12,43
89	C ₂₁₃ H ₃₃₉ BrN ₅₆ O ₆₈ S	4884,32	1629,11	1629,0	1222,08	1222,0	1	Không thực hiện
90	C ₂₁₄ H ₃₄₁ BrN ₅₆ O ₆₈ S	4898,32	1633,77	1633,7	1225,58	1225,5	1	Không thực hiện
91	C ₂₁₄ H ₃₄₁ BrN ₅₆ O ₆₈ S	4898,32	1633,77	1633,3	1225,58	1225,5	1	Không thực hiện
92	C ₂₁₆ H ₃₄₅ BrN ₅₆ O ₆₈ S	4926,42	1643,14	1642,7	1232,61	1232,6	1	Không thực hiện
93	C ₂₁₃ H ₃₄₁ BrN ₅₆ O ₆₇ S	4870,35	1624,3	1624,1	1218,5	1218,4	1	12,67
94	C ₂₁₃ H ₃₄₁ BrN ₅₆ O ₆₇ S	4870,35	1624,3	1624,3	1218,5	1218,4	1	12,42
95	C ₁₈₂ H ₂₇₉ BrN ₅₄ O ₅₅	4183,45	1395,5	1395,3	1046,9	1046,7	1	13,41
96	C ₂₃₉ H ₃₉₃ BrN ₅₆ O ₇₉ S	5427,04	1810,0	1809,7	1357,8	1357,8	1	12,44
97	C ₂₁₄ H ₃₄₃ BrN ₅₆ O ₆₇ S	4884,4	1629,1	1628,8	1222,1	1221,9	1	11,74
98	C ₁₈₆ H ₂₈₆ BrN ₅₅ O ₅₅ S	4284,6	1429,2	1428,9	1072,1	1071,9	1	12,28
99	C ₁₈₇ H ₂₈₈ BrN ₅₅ O ₅₅ S	4298,6	1433,9	1433,6	1075,6	1075,6	1	12,03

100	C ₁₈₆ H ₂₈₈ BrN ₅₅ O ₅₄ S	4270,6	1424,5	1424,3	1068,6	1068,6	1	12,59

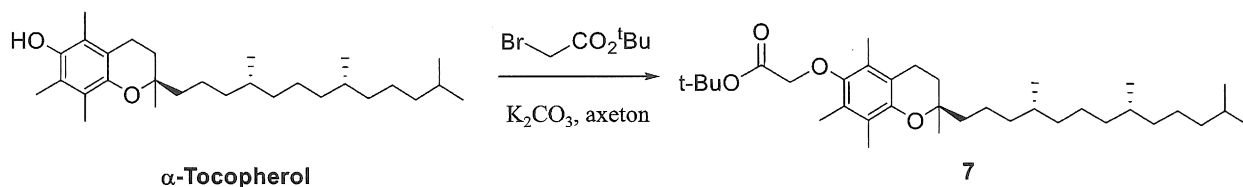
Chất Trung Gian

Cần hiểu rằng các ví dụ và phương án sau đây được mô tả trong tài liệu này chỉ nhằm mục đích minh họa, và các phương án cải biến hoặc thay đổi dựa vào các phương án này có tính gợi ý cho những người có trình độ trong ngành. Và các phương án cải biến hoặc thay đổi này được bao gồm trong ý tưởng, quan điểm của sáng chế và phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm. Tất cả các ấn phẩm, bằng sáng chế, đơn xin cấp bằng sáng chế được nêu trong bản mô tả này đều được kết hợp đầy đủ vào bản mô tả này bằng viện dẫn cho mọi mục đích.

Chất trung gian 1

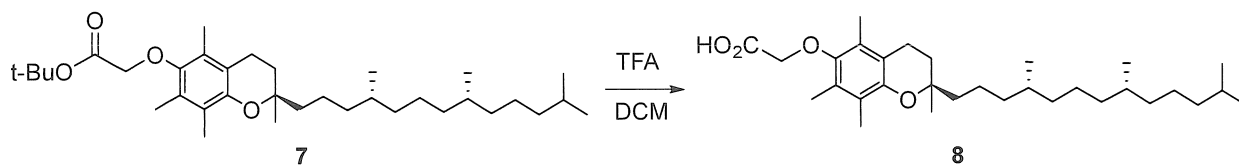
Tổng hợp axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8)

A) *tert*-Butyl α -tocopheryloxyaxetat (7):



Hỗn hợp của α -tocopherol (1,14 g, 2,65 mmol), *tert*-butyl bromoaxetat (470 μ L, 3,18 mmol) và K₂CO₃ (1,1 g, 7,94 mmol) trong axeton (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2-3 ngày. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua tấm nhỏ K₂CO₃ và dung dịch lọc được cô đặc trong môi trường áp suất giảm. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký silica gel, rửa giải với EtOAc/heptan (0 – 5 %) để tạo *tert*-butyl α -tocopheryloxyaxetat (7) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,17 (s, 2H), 2,56 (t, J = 6,57 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,65 - 1,86 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 0,98 - 1,46 (m, 22H), 0,80 - 0,90 (m, 14H).

Axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8)

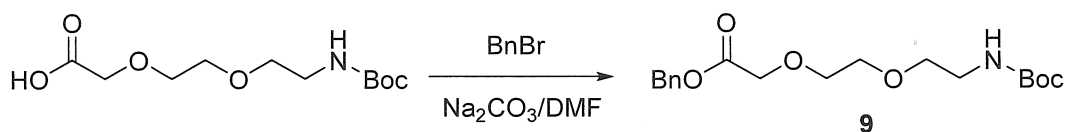


Dung dịch *tert*-butyl α -tocopheryloxyaxetat (7) (1,4 g, 2,57 mmol) trong DCM (12 mL) được bổ sung TFA (6 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, cô đặc dung dịch trong môi trường áp suất giảm và dầu màu đen thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải với MeOH/DCM (0 – 2,5 % chứa 0,5 % HOAc) để tạo axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) dưới dạng xi-rô có màu hổ phách được rắn hóa từ từ trong chân không. ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,34 (s, 2H), 2,57 (t, $J = 6,82$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,79 (qt, $J = 6,76, 13,01$ Hz, 2H), 1,48 - 1,59 (m, 3H), 1,18 - 1,48 (m, 12H), 1,01 - 1,17 (m, 7H), 0,77 - 0,93 (m, 14H). LC/MS: khối lượng được tính cho $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_4$: 488,75; tìm được: 489,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Chất trung gian 2

1. Tổng hợp axit (*S*)-22-(*tert*-butoxycarbonyl)-43,43-dimetyl-10,19,24,41-tetraoxo-3,6,12,15,42-pentaoxa-9,18,23-triazatetratetracontan-1-oic (16)

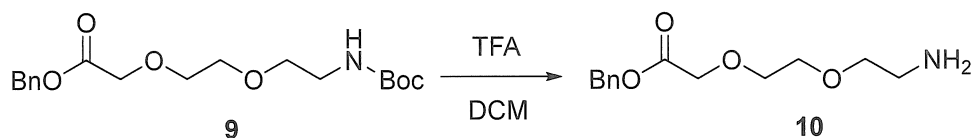
A) Benzyl 2,2-dimetyl-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatriđecan-13-oat (9)



Cho axit 2,2-dimetyl-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatriđecan-13-oic (18 g, 68,366 mmol), benzyl bromua (23,386 g, 136,732 mmol), kali cacbonat (28,346 g, 205,099 mmol) và DMF (200 mL) vào bình đáy tròn 100 mL. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được pha loãng bằng EtOAc (500 mL). Hỗn hợp được rửa bằng nước (300 mL) và nước muối (150 mL x 2). Pha hữu cơ được cho bay hơi và tinh chế với cột silica gel (EtOAc/ete propyl, 1:5) để tạo benzyl

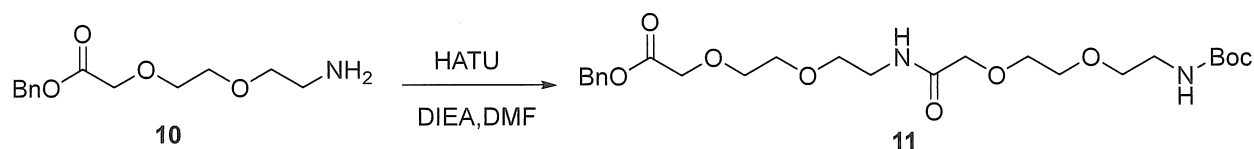
2,2-đimetyl-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatriđecan-13-oat dưới dạng dầu không màu (9).
LC/MS: khối lượng được tính cho $C_{18}H_{27}NO_6$: 353,2, tìm được: 354,05 $[M+H]^+$.

B) Benzyl 2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)axetat (10)



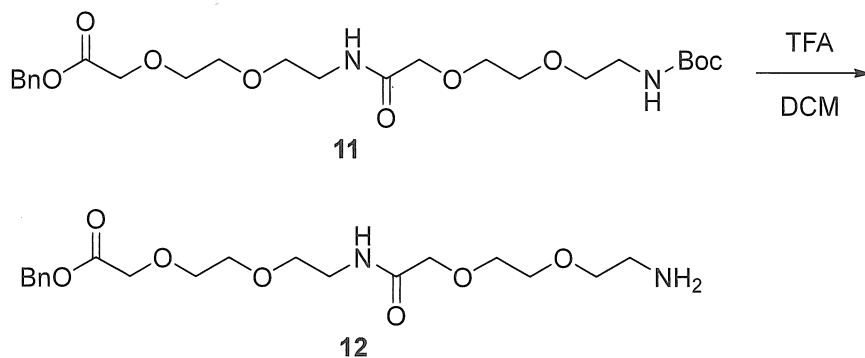
Cho benzyl 2,2-đimetyl-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatriđecan-13-oat (12 g, 33,955 mmol), TFA (19,358 g, 169,774 mmol) và DCM (150 mL) vào bình đáy tròn 500 mL. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cho bay hơi và làm khô để tạo benzyl 2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)axetat dưới dạng dầu có màu vàng nhạt (10). LC/MS: khối lượng được tính cho $C_{13}H_{19}NO_4$: 253,13, tìm được: 254,05 $[M+H]^+$.

C). Benzyl 2,2-đimetyl-4,13-dioxa-3,8,11,17,20-pentaoxa-5,14-diazadocosan-22-oat (11)



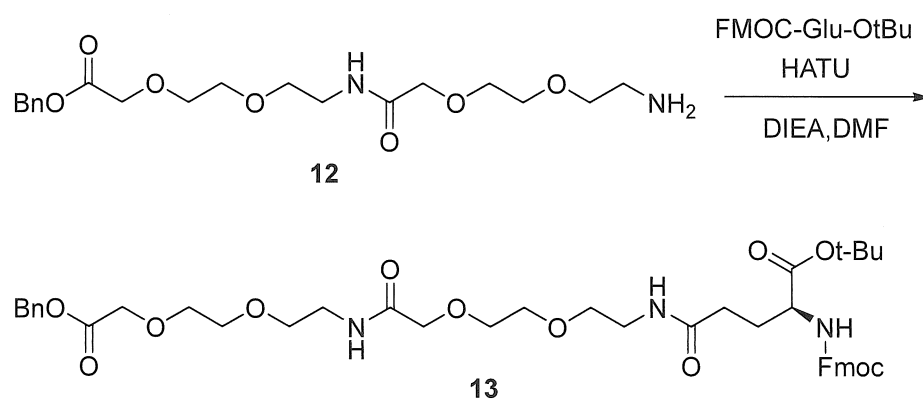
Cho axit 2,2-đimetyl-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatriđecan-13-oic (8,835 g, 33,558 mmol), benzyl 2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)axetat (8,5 g, 33,558 mmol), HATU (15,312 g, 40,270 mmol), DIEA (8,674 g, 67,116 mmol) và DMF (100 mL) vào bình đáy tròn 250 mL. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được pha loãng bằng EtOAc (500 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (200 mL) và nước muối (100 mL x 2). Pha hữu cơ được cho bay hơi và tinh chế với cột silica gel (DCM / MeOH, 10:1) để tạo benzyl 2,2-đimetyl-4,13-dioxa-3,8,11,17,20-pentaoxa-5,14-diazadocosan-22-oat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (11). LC/MS: khối lượng được tính cho $C_{24}H_{38}N_2O_9$: 498,26, tìm được: 499,50 $[M+H]^+$.

D) Benzyl 17-amino-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9-azaheptadecan-1-oat (12)



Cho benzyl 2,2-dimetyl-4,13-dioxo-3,8,11,17,20-pentaoxa-5,14-diazadocosan-22-oat (15 g, 30,086 mmol), TFA (17,153 g, 150,431 mmol) và DCM (200 mL) vào bình đáy tròn 500 mL. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cho bay hơi và làm khô để tạo benzyl 17-amino-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9-azaheptadecan-1-oat dưới dạng dầu có màu vàng nhạt (12). LC/MS: khối lượng được tính cho $C_{19}H_{30}N_2O_7$: 398,21, tìm được: 399,2 $[M+H]^+$.

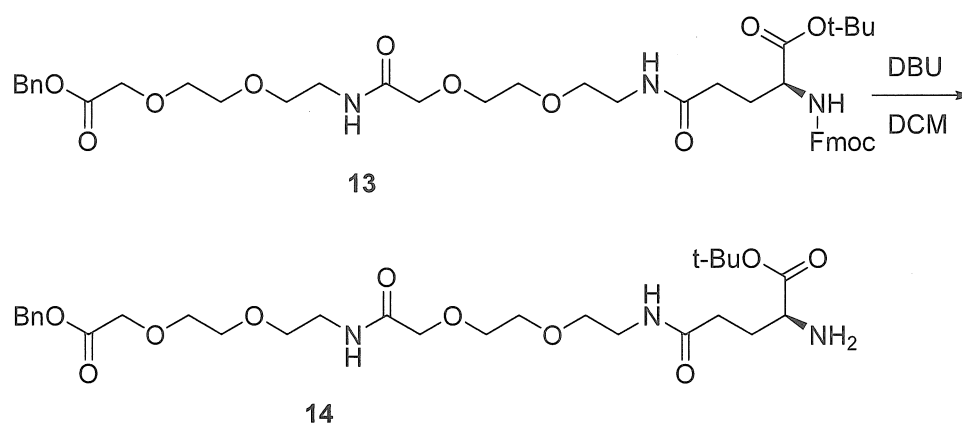
E) (S)-1-Benzyl 23-tert-butyl 22-(((9*H*-florene-9-yl)methoxy)carbonylamino)-10,19-dioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazatricosan-1,23-dioat (13)



Cho benzyl 17-amino-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9-azaheptadecan-1-olat (11 g, 27,607 mmol), axitinib (S)-4-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-5-tert-butoxy-5-oxopentanoic acid (11,746 g, 27,607 mmol), HATU (12,596 g, 33,128 mmol), DIEA

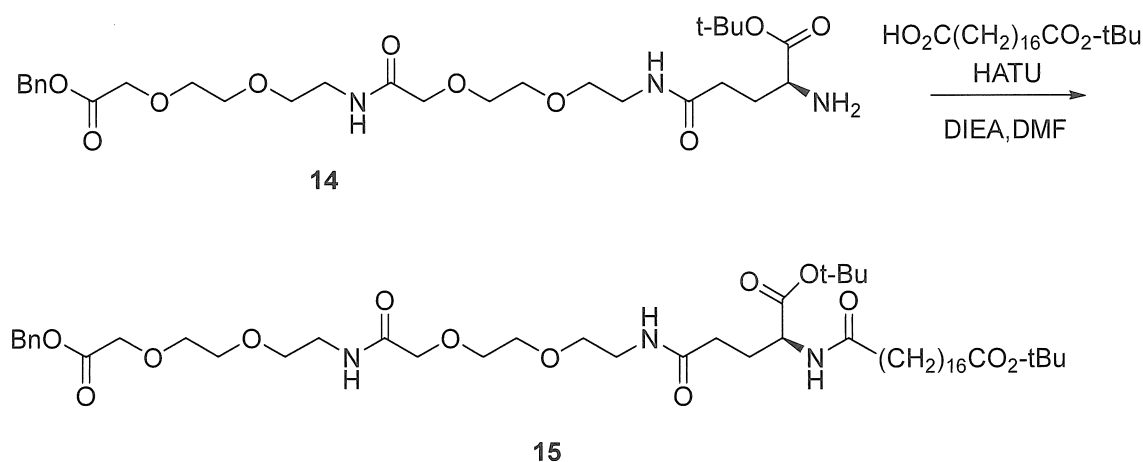
(7,136 g, 55,214 mmol) và DMF (100 mL) vào bình đáy tròn 250 mL. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được pha loãng bằng EtOAc (500 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (200 mL x 2) và nước muối (200 mL). Pha hữu cơ được cho bay hơi và tinh chế bởi sắc ký silica gel (DCM/MeOH, 10:1) để tạo (S)-1-benzyl 23-*tert*-butyl 22-(((9*H*-florene-9-yl)methoxy)carbonylamino)-10,19-dioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazatricosan-1,23-dioat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (13). LC/MS: khối lượng được tính cho C₄₃H₅₅N₃O₁₂: 805,38, tìm được: 806,80 [M+H]⁺.

F) (S)-1-benzyl 23-*tert*-butyl 22-amino-10,19-dioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazatricosan-1,23-dioat (14)



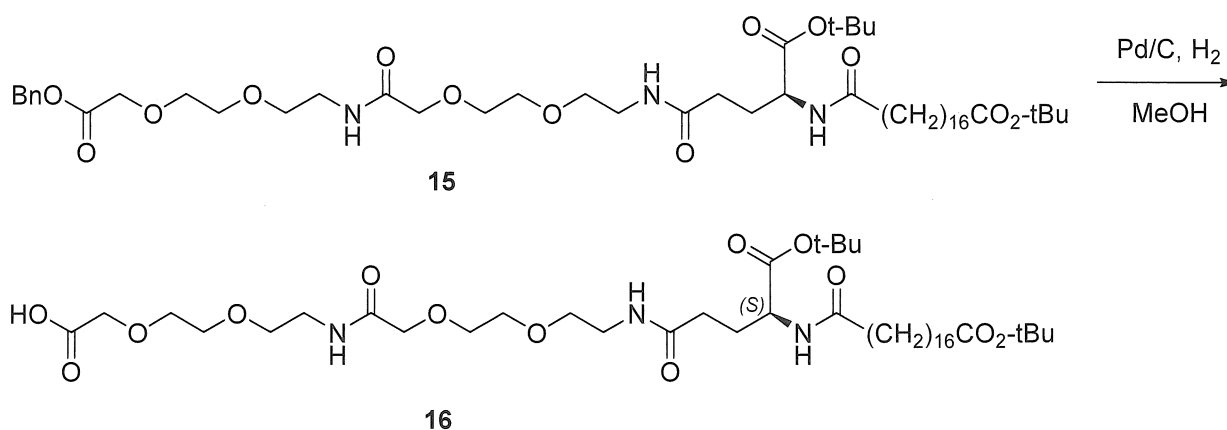
Cho (S)-1-benzyl 23-*tert*-butyl 22-(((9*H*-florene-9-yl)methoxy)carbonylamino)-10,19-dioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazatricosan-1,23-dioat (10 g, 12,408 mmol) và DBU trong DCM (3 %, 100 mL) vào bình đáy tròn 250 mL. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được rửa bằng nước (200 mL x 2). Pha hữu cơ được cô đặc. Cặn được hòa tan trong nước (200 mL) và được tách chiết bằng ete (200 mL x 2). Pha nước được tách chiết bằng DCM (200 mL). Pha hữu cơ được cho bay hơi và làm khô để tạo (S)-1-benzyl 23-*tert*-butyl 22-amino-10,19-dioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazatricosan-1,23-dioat dưới dạng dầu có màu vàng nhạt (14). LC/MS: khối lượng được tính cho C₂₈H₄₅N₃O₁₀: 583,31, tìm được: 584,65 [M+H]⁺.

G) (S)-1-benzyl 21,39-*di-tert*-butyl 9,18,23-trioxo-2,5,11,14-tetraoxa-8,17,22-triazanonatriacontan-1,21,39-tricacboxylat (15)



Cho (S)-1-benzyl 23-tert-butyl 22-amino-10,19-đioxa-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-điazatricosan-1,23-đioat (1,575 g, 2,699 mmol), axit 18-tert-butoxy-18-oxooctadecanoic (1 g, 2,699 mmol), HATU (1,231 g, 3,239 mmol), DIEA (697,654 mg, 5,398 mmol, 2 đương lượng) và DMF (15 mL) vào bình đáy tròn 50 mL. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được pha loãng bằng EtOAc (200 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (100 mLx 2) và nước muối (100 mL). Pha hữu cơ được cô đặc và tinh chế bởi sắc ký silica gel (DCM/MeOH, 10:1) để tạo (S)-1-benzyl 21,39-đi-tert-butyl 9,18,23-trioxo-2,5,11,14-tetraoxa-8,17,22-triazanonatriacontan-1,21,39-tricacboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (15). LC/MS: khối lượng được tính cho $C_{50}H_{85}N_3O_{13}$: 935,61, tìm được: 936,6 $[M+H]^+$.

H) axit (S)-22-(tert-butoxycarbonyl)-43,43-đimetyl-10,19,24,41-tetraoxo-3,6,12,15,42-pentaoxa-9,18,23-triazatetratetracontan-1-oic (16)

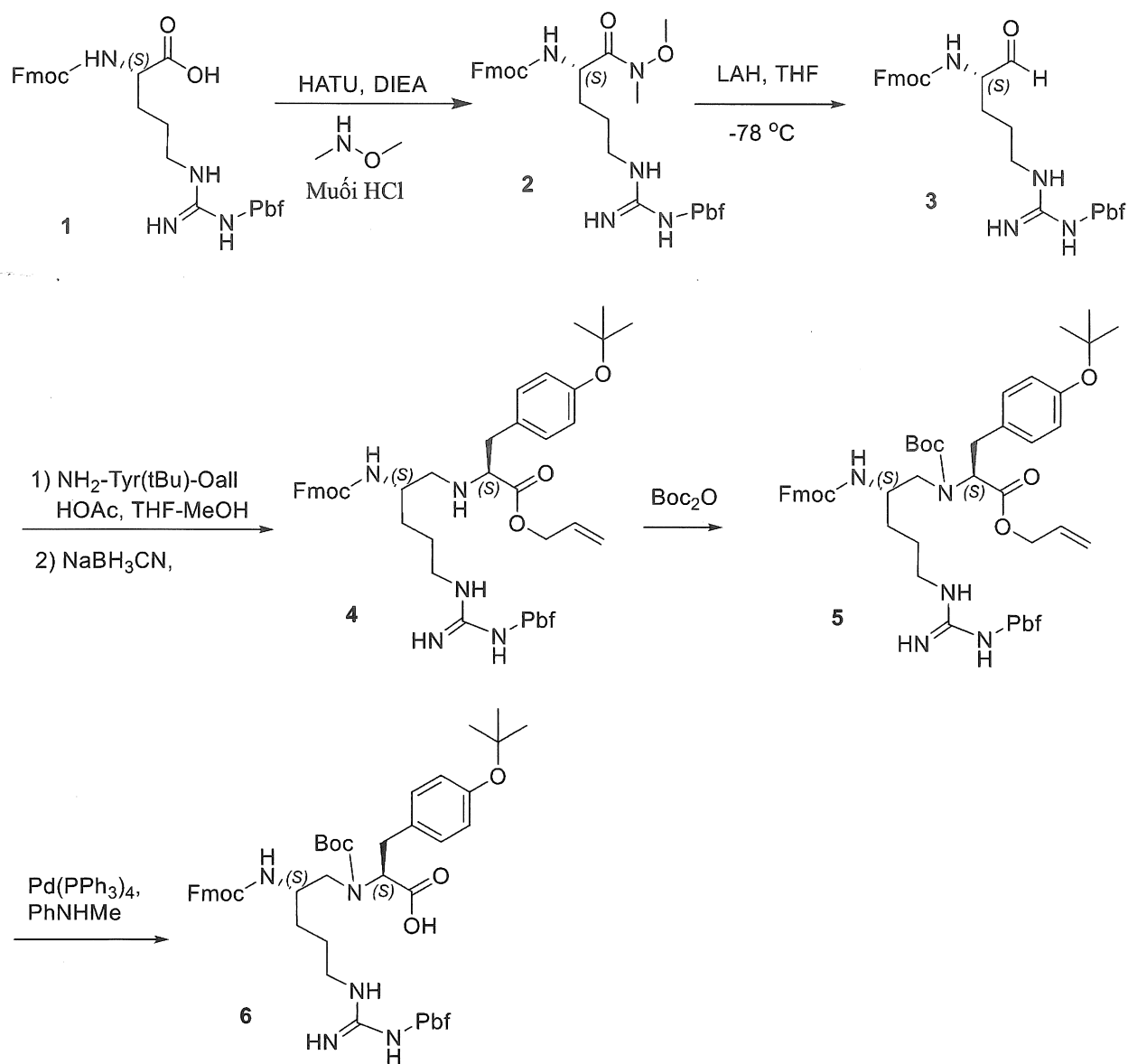
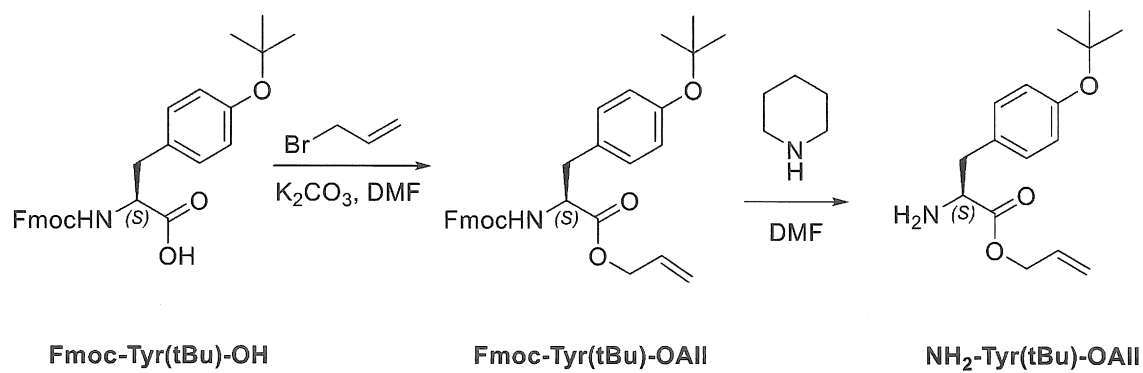


Cho (*S*)-1-benzyl 21,39-di-*tert*-butyl 9,18,23-trioxo-2,5,11,14-tetraoxa-8,17,22-triazanonatriacontan-1,21,39-tricacboxylat (2,5 g, 3,041 mmol), Pd/C (10 % khối lượng, 500 mg) và MeOH (50 mL) vào bình đáy tròn 100 mL. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm trong H₂ (áp suất 3,5 atm). Cặn được lọc, cô đặc và tinh chế bởi sắc ký silica gel pha đảo (NH₄HCO₃/H₂O, 0,05 %) để tạo axit (*S*)-22-(*tert*-butoxycacbonyl)-43,43-dimetyl-10,19,24,41-tetraoxo-3,6,12,15,42-pentaoxa-9,18,23-triazatetratetracontan-1-oic dưới dạng chất bán rắn màu vàng nhạt (16). LC/MS: khối lượng được tính cho C₄₃H₇₉N₃O₁₃: 845,56, tìm được: 846,55 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 4,24-4,29 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,69-3,72 (m, 8H), 3,57-3,67 (m, 4H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 2,23-2,35 (m, 6H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,93-1,96 (m, 1H), 1,52-1,70 (m, 4H), 1,45-1,51 (m, 18H), 1,33 (s, 24H).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất trong sáng chế này có thể được điều chế bằng các phương pháp được các chuyên gia trong ngành biết đến. Các ví dụ sau đây chỉ nhằm trình bày các ví dụ về sáng chế, không nhằm mục đích giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:1



Sơ đồ 14. Tổng hợp Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-(N-Boc)Tyr(tBu)]-OH

1. Tổng hợp Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-(N-Boc)Tyr(tBu)]-OH

A. Tổng hợp H₂N-Tyr(tBu)-OAll

Dung dịch được làm mát bằng nước đá của Fmoc-Tyr(tBu)-O (69 g, 150,15 mmol) và K₂CO₃ (62 g, 445,36 mmol) trong DMF (500 mL) được bổ sung allylbromua (72 g, 595,16 mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy trong 3 giờ. Nước đá/nước (1 L) sau đó được bổ sung vào, rồi hỗn hợp được tách chiết bằng EtOAc. Hỗn hợp các phần chiết hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo Fmoc-Tyr(tBu)-OAll dưới dạng dầu màu vàng. Dung dịch được làm mát bằng nước đá của Fmoc-Tyr(tBu)-OAll (70 g, 140,1 mmol) trong DMF (600 mL) được bổ sung piperidin (150 mL) theo dạng giọt trong thời gian 20 phút. Sau 3 giờ, dung dịch phản ứng được đổ vào nước/nước đá (1 L) rồi được tách chiết bằng EtOAc (2 x 2 L). Hỗn hợp hữu cơ tách chiết được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải với EtOAc/ete dầu mỏ (10:1) để tạo 34g H₂N-Tyr(tBu)-OAll dưới dạng dầu màu vàng.

B. Tổng hợp Fmoc-Arg(Pbf)-N(Me)OMe (2)

Hỗn hợp được làm mát bằng nước đá của Fmoc-Arg(Pbf)-OH (1) (64,8 g, 99,88 mmol), *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (20 g, 206,2 mmol) và HATU (57 g, 149,91 mmol) trong DCM (500 mL) được bổ sung DIEA (52 g, 402,2 mmol) theo dạng giọt trong thời gian 10 phút, sau đó hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng sau đó được đổ vào nước/nước đá (1 L) và được tách chiết bằng DCM (1 L). Các phần chiết hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 70 g Fmoc-Arg(Pbf)-N(Me)OMe (2) thô dưới dạng chất rắn màu vàng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

C. Tổng hợp Fmoc-Arg(Pbf)-CHO (3)

Dung dịch được làm mát (- 78 °C) của LAH trong THF (1M, 107 mL, 0,107 mmol) trong môi trường khí nitơ trơ được bổ sung, qua ống thông, dung dịch được làm mát (- 50 °C) của Fmoc-Arg(Pbf)-N(Me)OMe (2) (50 g, 72,3 mmol) trong THF (100 mL) theo dạng giọt trong thời gian 1 giờ. Sau khi khuấy ở - 78 °C trong 5 giờ, hỗn hợp được đổ vào dung dịch 1N HCl (300 mL), rồi 1N HCl bổ sung được thêm vào khi cần để điều chỉnh độ pH lên 4, sau đó được tách chiết bằng EtOAc (2 x 2L). Hỗn hợp các phần chiết hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc trong điều kiện áp

suất giảm để tạo 45 g Fmoc-Arg(Pbf)-CHO (3) thô dưới dạng chất rắn màu vàng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

D. Tổng hợp Fmoc-*psi*-[Arg(Pbf)-Tyr(tBu)]-OAll (4)

Dung dịch được làm mát bằng nước đá của Fmoc-Arg(Pbf)-CHO (3) từ bước C (45 g, 71,12 mmol), H₂N-Tyr(tBu)-OAll từ bước A (32 g, 115,37 mmol) trong THF (200 mL), MeOH (200 mL) và HOAc (15 mL) được bổ sung natri xyanobohidrua (18,0 g, 286,4 mmol) theo từng phần trong thời gian 30 phút, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng việc thêm dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa (500 mL) và hỗn hợp được tách chiết bằng EtOAc (2 x 2 L). Hỗn hợp hữu cơ tách chiết được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải với EtOAc/ete dầu mỏ (10:1) để tạo 40 g Fmoc-*psi*-[Arg(Pbf)-Tyr(tBu)]-OAll (4) dưới dạng chất rắn màu vàng.

E. Tổng hợp Fmoc-*psi*-[Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OAll (5)

Dung dịch Fmoc-*psi*-[Arg(Pbf)-Tyr(tBu)-OAll] (4) (53 g, 59,28 mmol) trong MeCN (240 mL) được bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (20 g, 91,3 mmol), sau đó, dung dịch thu được được khuấy ở 50 °C qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải với EtOAc/ete dầu mỏ (1:1) để tạo 32 g Fmoc-*psi*-[Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OAll (5) dưới dạng chất rắn màu vàng.

F. Tổng hợp Fmoc-*psi*-[Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OH (6)

Dung dịch được làm mát (- 30 °C) của Fmoc-*psi*-[Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OAll (5) (32 g, 32 mmol) trong DCM (600 mL) trong môi trường khí nitơ tro được bổ sung Pd(PPh₃)₄ (3,0 g, 4,33 mmol), sau đó, được bổ sung N-metylanilin (10 g, 93 mmol) theo dạng giọt trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ rồi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải với EtOAc/ete dầu mỏ (1:1) để tạo 26,8 g Fmoc-*psi*-[Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OH (6) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,75-7,77 (2H, m), 7,59-7,60 (2H, m), 7,32-7,33 (4H, m), 7,09-7,11 (2H, m), 6,87-7,00 (2H, m), 4,27-4,50 (3H, m), 3,30-3,50 (4H, m), 3,02-3,23 (3H, m), 2,75- 2,98 (3H, m), 2,57 (3H, s), 2,48

(3H, s), 2,00 (3H,s), 1,31-1,41 (28H, m). LC/MS (ES, m/z): khối lượng được tính cho $C_{52}H_{67}N_5O_{10}S$: 953,46, tìm được: 954,55 $[M+H]^+$.

2. Cho dipeptit Fmoc-*psi*-(R35-N(Boc)-Y36) vào nhựa Sieber

Trong bình phản ứng thủy tinh xốp dùng cho vi sóng (do CEM Corporation cung cấp), nhựa Sieber NovaSyn TG (do Novabiochem cung cấp) (0,2 mmol) được xử lý bằng 20 % piperidin trong DMF (10 mL) và được gia nhiệt ở 50 °C trong 2,5 phút trong lò phản ứng vi sóng CEM. Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa bằng DMF và được xử lý lại bằng 20 % piperidin trong DMF ở 50 °C trong 5 phút trong lò phản ứng vi sóng CEM. Sau khi hút cạn nước và rửa nhựa bằng DMF, việc xử lý bằng dung dịch khử bảo vệ được lặp lại một lần nữa. Sau đó, nhựa được xử lý bằng dung dịch Fmoc-*psi*-[Arg(Pbf)-(N-Boc)Tyr(tBu)]-OH thu được ở trên (3-5 đương lượng), HATU (2,75 – 4,8 đương lượng) và DIEA (6 – 10 đương lượng) trong DMF (4 mL) và được trộn ở nhiệt độ phòng trong 6-24 giờ. Hỗn hợp được hút cạn nước và nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF rồi được hoàn thiện bằng cách xử lý với 20 % Ac_2O trong DMF (5 mL) trong điều kiện vi sóng ở 50 °C trong 5 phút. Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF và DCM.

3. Tổng hợp nhựa Fmoc- β A-IKPEAPGEK(Alloc)ASPEELNRYYYASLRHYLNL(hC)TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Việc kéo dài axit amin trên nhựa (*psi*-R35, Y36)-Sieber được cho vào trước (0,2 mmol) được thực hiện trên thiết bị tổng hợp peptit CEM Liberty Blue Microwave. Axit amin được bảo vệ bởi α -Fmoc tiêu chuẩn được ghép cặp đôi nhiều hơn 3,8 lần so với nhựa ban đầu được cho vào ở 50 °C trong 15 phút, sử dụng HBTU/DIEA làm các chất ghép cặp. Fmoc-Arg(Pbf)-OH được ghép cặp đôi theo quy trình gồm hai giai đoạn: 25 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó là 15 phút ở 50 °C, và Fmoc-His(Trt)-OH được ghép cặp đôi theo quy trình gồm hai giai đoạn: 4 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó 8 phút ở 50 °C.

4. Tổng hợp nhựa Fmoc- β A-IKPEAPGEK(NH₂)ASPEELNRYYYASLRHYLNL(hC)TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber: Khử bảo vệ alloc

Nhựa thu được ở trên được xử lý bằng dung dịch phenylsilan (25 đương lượng) trong DCM được khử oxy (10 mL). Sau khi khuấy trong khoảng 2 phút, dung dịch $Pd(PPh_3)_4$ (0.5 đương lượng) trong DCM (10 mL) được thêm vào và hỗn hợp nhựa

được khuấy trong 30 phút trong môi trường khí argon. Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa bằng DCM được khử oxy. Công đoạn khử bảo vệ được lặp lại bằng các thuốc thử mới, sau đó, phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa toàn bộ bằng DCM và DMF.

5. Tổng hợp nhựa Fmoc- β A-IKPEAPGEK(NH-dPEG₁₂-NHFmoc)ASPEELNRYYYASLRHYLNL(hC)TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber: ghép cặp axit cacboxylic N-Fmoc dPEG₁₂ trên 11K

Nhựa peptit-Sieber đã được khử bảo vệ alloc ở trên được xử lý bằng dung dịch của axit cacboxylic N-Fmoc-dPEG₁₂ (5 đương lượng), HBTU (4,8 đương lượng) và DIEA (10 đương lượng) trong DMF (7 mL) trong lò phản ứng vi sóng CEM ở 50 °C trong 15 phút, vào thời điểm này, phản ứng cho thấy kết quả âm tính trong xét nghiệm Kaiser. Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF và DCM.

6. Tổng hợp nhựa BrCH₂COHN- β A-IKPEAPGEK(NH-dPEG₁₂-NHCOCH₂Br)ASPEELNRYYYASLRHYLNL(hC)TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber: axetyl hóa bis brom ở β A và dPEG₁₂

Nhựa trên được khử bảo vệ Fmoc bằng 20 % piperidin mới trong DMF ở 50 °C trong 5 phút trong lò phản ứng vi sóng CEM. Công đoạn khử bảo vệ này được lặp lại hai lần. Nhựa peptit đã khử bảo vệ Fmoc thu được từ đó được xử lý bằng dung dịch anhydrit bromoaxetic (20 đương lượng) trong DMF (5 mL) trong lò phản ứng vi sóng CEM ở 50 °C trong 10 phút, vào thời điểm này, phản ứng cho thấy kết quả âm tính trong xét nghiệm Kaiser. Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF và DCM rồi sau đó được làm khô.

7. Tổng hợp nhựa BrCH₂COHN- β A-IKPEAPGEK(NH-dPEG₁₂-NHCOCH₂Br)ASPEELNRYYYASLRHYLNL(hC)TRQ(*psi*-R35Y36)-CONH₂: phân tách từ nhựa và khử bảo vệ toàn bộ

Nhựa đã làm khô được xử lý bằng dung dịch TFA 1,5 % trong DCM (10 mL) và được trộn trong 5-10 phút, sau đó được lọc. Lặp lại công đoạn xử lý này thêm 9 lần nữa, và cứ mỗi lần xử lý lại dùng một hỗn hợp mới. Hỗn hợp dung dịch lọc sau đó được kết hợp và cô đặc để tạo peptit thô được bảo vệ dưới dạng bột màu vàng. Bột này được xử lý bằng 20 mL hỗn hợp phân tách (TFA/phenol/H₂O/TIPS = 88/5/5/2) ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, sau đó, được cô đặc trong dòng nitơ đến khi có thể tích khoảng 2,5 mL,

rồi thêm ete lạnh (40 mL) vào để kết tủa peptit. Hỗn hợp được ly tâm (5 phút; 5000 vòng/phút) và được lắng gạn. Quy trình này được lặp lại thêm 2 lần nữa để tạo peptit thô dưới dạng bột màu trắng nhạt.

Hoặc là, nhựa được xử lý bằng hỗn hợp phân tách mà không xử lý trước bằng TFA 1-2 % trong DCM để tạo peptit được khử bảo vệ hoàn toàn.

8. Chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1: quy trình tạo vòng A và sự tinh chế

Peptit thô ở trên được hòa tan trong 50 % MeCN/nước đã khử oxy (5-10 mg/mL), sau đó tùy chọn thêm vào EDTA (1 mM). Tiếp theo, độ pH của dung dịch phản ứng được tăng lên khoảng 8 bằng cách thêm dung dịch NaHCO_3 7,5 % khối lượng/thể tích. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5-2,5 giờ rồi được axit hóa đến khi đạt pH < 1 bằng cách thêm TFA. Sau đó, dung dịch được cô đặc trong môi trường áp suất giảm ở nhiệt độ phòng đến khi đạt khoảng một nửa thể tích ban đầu (khoảng 24 mL). Dung dịch thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. Thực hiện tinh chế trên Hệ thống tinh chế Gilson HPLC 2020 Personal Purification System dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μm). Pha động gồm việc rửa giải gradien Chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và Chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 20 % đến nồng độ cuối B 50% trong 36 phút. Theo dõi phát hiện tia UV ở 220 và 254 nm. Các phân cắt chứa sản phẩm được phân tích bằng HPLC phân tích trên hệ thống Agilent 1100 HPLC sử dụng cùng kiểu cột như trên (4,6 x 250 mm, 5 μm). Các phân cắt tinh khiết được kết hợp, rồi sau đó được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn giống như hạt bông. LCMS: 1225,5 (M+4H)/4, 1633,4 (M+3H)/3 và 2450,0 (M+2H)/2 để đạt được peak sản phẩm ở 12,27 phút (LC: cột Atlantis T3 C18, 5 μm , 4,6 x 250 mm, 1,0 mL/phút, gradien 15-60 %).

Ví dụ 2: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:2

1. Tổng hợp nhựa H_2N -IKPEAPGEDASPEELNRYYYASLRHYLNL(hC) TRQRY-PAL-PEG

Nhựa peptidyl đã được bảo vệ được tổng hợp bằng phương pháp Fmoc như mô tả ở trên trên thiết bị tổng hợp peptit CEM Liberty Blue Microwave dùng nhựa Rink amit được nạp ở mức thấp, tốt hơn là, dùng nhựa Fmoc-PAL-PEG PS (khoảng 0,16 – 0,2 meq/g, do Applied Biosystems cung cấp) với tỷ lệ 0,1 mmol như được

biểu thị trong Sơ đồ 1. Axit amin được bảo vệ bởi Fmoc tiêu chuẩn được ghép cặp nhiều hơn 5 lần so với nhựa được nạp bằng cách sử dụng DIC/Oxyma làm các chất ghép cặp và nhiệt độ phản ứng khoảng 90 °C trong 4 phút. Fmoc-Arg(Pbf)-OH được ghép cặp đôi ở 90 °C trong 4 phút mỗi lần còn Fmoc-His(Trt)-OH được ghép cặp theo quy trình gồm hai giai đoạn: 4 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó 8 phút ở 50 °C. Tiến hành khử bảo vệ Fmoc đơn nhất sử dụng 20 % piperidin trong DMF (dung dịch khử bảo vệ) ở 90 °C trong 1,5 phút.

2. Tổng hợp nhựa *m*-BrCH₂PhCOHN- IKPEAPGEDASPEELNRYRYASLRHYLNL(hC) TRQRY-PAL-PEG

Nhựa peptit đã khử bảo vệ Fmoc (0,1 mmol) ở trên được xử lý bằng dung dịch axit *m*-bromomethylbenzoic (20 đương lượng) và DIC (10 đương lượng) trong DMF (4 mL) trong lò phản ứng vi sóng ở 75 °C trong 15 phút, vào thời điểm này, phản ứng thường được xác định là đã hoàn thành theo xét nghiệm ninhydrin Kaiser (Kaiser, và cộng sự Anal. Biochem. (Sinh hóa phân tích), 1970, 34, 595-598). Trong những trường hợp việc ghép cặp được xác định là chưa hoàn thành, việc ghép cặp được lặp lại với các thuốc thử mới. Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF và DCM.

3. Tổng hợp *m*-BrCH₂PhCOHN- IKPEAPGEDASPEELNRYRYASLRHYLNL(hC) TRQRY-CONH₂: khử bảo vệ và phân tách từ nhựa

Nhựa ở trên sau đó được xử lý bằng hỗn hợp phân tách (tỷ lệ: 10 mL/0,1 mmol) bao gồm TFA/nước/phenol/TIPS (88:5:5:2) và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 38 °C trong 40 phút, rồi được lọc. Nhựa được rửa bằng TFA và hỗn hợp dung dịch lọc được cô đặc trong dòng nitơ đến khi có thể tích khoảng 2,5 mL và peptit được kết tủa bằng cách thêm ete dietyl lạnh (40 mL). Huyền phù peptit/ete được ly tâm rồi lớp ete được lắng gạn. Viên peptit được tái huyền phù trong ete, được ly tâm và lắng gạn, quy trình này được lặp lại lần thứ ba. Peptit thô thu được từ đó được làm khô trong dòng nitơ vừa phải.

4. Chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2: quy trình tạo vòng A và sự tinh chế

Peptit thô ở trên được hòa tan trong MeCN/nước đã khử oxy (MeCN 60 %) ở nồng độ ≤ 4 mg/mL. Độ pH của dung dịch peptit sau đó được tăng lên khoảng 7 – 9 bằng cách thêm NH₄OAc chứa nước (200 mM, pH 8,4), dung dịch thu được được khuấy

ở nhiệt độ phòng cho đến khi hoàn thành quy trình tạo vòng theo LCMS (thường là 3-4 giờ). Hỗn hợp phản ứng tạo vòng được axit hóa đến khi đạt độ pH 1,5 – 3 bằng cách thêm TFA, sau đó dung dịch được cô đặc để loại bỏ hầu hết đồng dung môi hữu cơ cho đến khi xuất hiện vẩn đục nhẹ. Lượng MeCN tối thiểu được thêm vào một lần nữa khi cần để làm cho hỗn hợp đồng nhất, sau đó, dung dịch thu được được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế bằng cách bơm nhiều lần sử dụng cột C18 Varian Pursuit XRs C18 (21x250 mm, 100 Å, 5 µm). Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 20 % đến nồng độ cuối B 40 % trong 45 phút. Theo dõi phát hiện tia UV ở 220 và 254 nm. Các phần cất chứa sản phẩm được phân tích bằng HPLC phân tích trên hệ thống Agilent 1100 HPLC sử dụng cột phù hợp được liệt kê trong Bảng 1. Các phần cất tinh khiết được kết hợp, cô đặc để loại bỏ hầu hết pha hữu cơ, rồi được đông khô.

Ví dụ 3: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:3

1. Tổng hợp nhựa (H₂N)-IKPEAPGEDASPEELNRYYYASLRHYLNL-(azido-norLeu)-TRQRYPAL-PEG

Peptit liên kết với nhựa được điều chế với tỷ lệ 0,1 mmol theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2, bước 1, sử dụng Fmoc-azidonorLeu-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH tại vị trí 31.

2. Tổng hợp nhựa (HCCH(CH₂)₂CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYYASLRHYLNL-(azido-norLeu)-TRQRYPAL-PEG

Axit 4-Pentynoic được ghép cặp lên nhựa nói trên trong điều kiện vi sóng theo quy trình DIC/HOBT (75 °C, 10 phút). Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF và DCM.

3. Tổng hợp (HCCH(CH₂)₂CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYYASLRHYLNL-(azido-norLeu)-TRQRYPAL-CONH₂

Nhựa trên được xử lý bằng hỗn hợp phân tách 10 mL chứa TFA/DODT/H₂O/TIS (92,5:2,5:2,5:2,5) trong điều kiện vi sóng (38 °C, 40 phút). Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa bằng TFA (10 mL). Hỗn hợp dung dịch lọc sau đó được cô đặc trong dòng nitơ đến khi đạt được thể tích khoảng 2,5 mL. Tiếp theo, thêm ete lạnh (40 mL) vào để kết tủa peptit rồi hỗn hợp được ly

tâm (5 phút; 5000 vòng/phút) và được lắng gạn. Quy trình này được lặp lại thêm 2 lần nữa để tạo peptit thô dưới dạng bột màu trắng nhạt.

4. Chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3

Pha chế 7 mg CuSO_4 trong 2 mL H_2O đã khử oxy. Pha chế 30 mg TBTA trong 5,4 mL EtOH và 0,6 mL MeCN. Trộn trước 0,94 mL dung dịch CuSO_4 và 4,8 mL dung dịch TBTA. Pha chế 30 mg Natri Ascorbat trong 3 mL H_2O đã khử oxy.

Dung dịch peptit thô chứa azido từ bước 3 (100 mg) trong 20 mL nước đã khử oxy được bổ sung dung dịch CuSO_4 /TBTA đã trộn trước, sau đó được bổ sung thêm 2,4 mL dung dịch Natri Ascorbat (dung dịch ngay lập tức chuyển sang màu trắng sữa). Hỗn hợp được làm ấm đến 40°C và khuấy trong 1,5 giờ, lúc này, phân tích LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước đến thể tích khoảng 40 mL (TFA 0,1 %); hỗn hợp được ly tâm, và lớp bề mặt được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. Thực hiện tinh chế dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (21 x 250 mm, 100 Å, 5 μm) ở 35°C . Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đậm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đậm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 10% đến nồng độ trung gian B 18 % (21 mpm) sau đó đến nồng độ cuối B 33 % (10,5 mpm) trong 35 phút. Theo dõi phát hiện tia UV ở 220 và 254 nm. Các phần cắt chứa sản phẩm được phân tích bằng HPLC phân tích trên hệ thống Agilent 1100 HPLC sử dụng cùng kiểu cột như trên (4,6 x 250 mm, 5 μm). Các phần cắt tinh khiết được kết hợp, rồi sau đó được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn giống như hạt bông.

Ví dụ 4: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:4

1. Tổng hợp nhựa (Dde)K(NH₂)ASPEELNRYYYASLRHYLNL(hC) TRQRY-PAL-PEG

Peptit liên kết với nhựa được điều chế theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2, bước 1.

2. Tổng hợp nhựa (Dde)K(NH-Glu-(OtBu)NH₂)ASPEELNRYYYASLRHYLNL(hC) TRQRY-PAL-PEG

Fmoc-Glu-OtBu (5 đương lượng) được ghép cặp lên nhựa trên trong điều kiện vi sóng bằng phương pháp ghép cặp DIC/Oxyma (90°C , 6 phút; dòng điện một chiều).

Nhựa được hút cạn nước và rửa bằng DMF. Sau đó, tiến hành khử bảo vệ Fmoc bằng 20 % piperidin trong DMF theo quy trình gồm 3 giai đoạn (75 °C trong 0,5 phút; 75 °C trong 3 phút; 75 °C trong 3 phút), trong mỗi giai đoạn đều rửa nhựa bằng DMF.

3. Tổng hợp nhựa (Dde)K(NH-Glu-(OtBu)NH-Pal)ASPEELNRYYYASLRHYLNL(hC) TRQRY-PAL-PEG

Axit palmitic (5 đương lượng) được ghép cặp lên nhựa trên trong điều kiện vi sóng bằng phương pháp ghép cặp DIC/Oxyma (90 °C, 5 phút). Nhựa được hút cạn nước và rửa toàn bộ bằng DMF và DCM.

4. Tổng hợp nhựa (H₂N)K(NH-Glu-(OtBu)NH-Pal)ASPEELNRYYYASLRHYLNL(hC) TRQRY-PAL-PEG

Sau khi rửa nhựa trên bằng DMF, nó được xử lý bằng dung dịch 2 % hydrazin trong DMF (6 mL/0,1 mmol nhựa) ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, sau đó, được hút cạn nước và rửa bằng DMF. Bước này được lặp lại thêm 5 lần.

5. Tổng hợp nhựa (H₂N)IKPEAPGEK(NH-Glu-(OtBu)NH-Pal)ASPEELNRYYYASLRHYLNL(hC) TRQRY-PAL-PEG

Tiến hành ghép cặp các axit amin còn lại bằng phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2, bước 1.

6. Chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4

Tiến hành phần còn lại của quy trình tổng hợp bằng các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2, các bước 2-4. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRS C18 (21 x 250 mm, 100 Å, 5 µm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 23 % đến nồng độ trung gian B 33 % (21 mpm) trong 5 phút sau đó đến nồng độ cuối B 48 % (10,5 mpm) trong 55 phút.

Ví dụ 5: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:5

Hợp chất tiêu đề wđược điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 4, sử dụng axit α -tocopheryloxyacetic (AcVitE) (8) thay cho axit palmitic trong bước 3. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Agilent 300SB C8 (21 x 250 mm, 100 Å, 5 µm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 35 % đến nồng

độ trung gian B 45 % (21 mpm) trong 5 phút sau đó đến nồng độ cuối B 60 % (10,5 mpm) trong 60 phút.

Ví dụ 6: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:6

1. Tổng hợp nhựa (HCCH(CH₂)₂CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYYASLRHYLNK(Dde)-(azido-norLeu)-TRQRY-PAL-PEG

Peptit liên kết với nhựa được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 3, bước 1, sử dụng Fmoc-Lys(Dde)-OH thay cho Fmoc-Leu-OH tại vị trí 30 và đưa axit 4-pentynoic (đã ghép cặp đôi) vào bước này tại vị trí 2, sau khi đưa Fmoc-Ile-OH vào bước này tại vị trí 3.

2. Tổng hợp nhựa (HCCH(CH₂)₂CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYYASLRHYLNK(NH₂)-(azido-norLeu)-TRQRY-PAL-PEG

Nhựa trên được xử lý bằng 3 % hydrazin trong DMF (tỷ lệ: 8 mL/0,1 mmol) trong 5 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó, hỗn hợp được hút cạn nước và rửa bằng DMF. Quy trình này được lặp lại khoảng 5 lần, sau đó, nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF rồi đến DCM.

3. Tổng hợp nhựa (HCCH(CH₂)₂CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYYASLRHYLNK(NH-γ-Glu-AcVitE)-(azido-norLeu)-TRQRY-PAL-PEG

Fmoc-Glu-OtBu được ghép cặp lên nhựa trên theo quy trình ghép cặp được mô tả trong Ví dụ 2, bước 1 với thời gian ghép cặp là 5 phút. Nhựa được khử bảo vệ bằng việc xử lý với 20 % piperidin trong DMF theo quy trình vi sóng gồm 3 giai đoạn (75 °C, 0,5 phút; 75 °C, 3 phút; 75 °C, 3 phút), sau đó, nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF và DCM. Tiếp theo, axit α-tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) được ghép cặp lên nhựa theo quy trình giống như quy trình sử dụng cho ghép cặp Fmoc-Glu-OtBu.

4. Tổng hợp (HCCH(CH₂)₂CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYYASLRHYLNK(NH-γ-Glu-AcVitE)-(azido-norLeu)-TRQRY-CONH₂

Tiến hành phân tách và kết tủa peptit từ nhựa trên theo quy trình mô tả trong Ví dụ 3, bước 3.

5. Chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 3, bước 4. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRS C8 (21 x 250 mm, 100 Å, 5 µm) ở 35 °C. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 35 % đến nồng độ trung gian B 48 % (21 mpm) trong 5 phút sau đó đến nồng độ cuối B 63 % (10,5 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 7: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:7

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4 với cặn K(NH-γ-Glu-Pal) được đặt vào vị trí 9 thay vì vị trí 11. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Agilent 300SB C8 (21 x 250 mm, 100 Å, 5 µm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 23 % đến nồng độ trung gian B 43 % (21 mpm) sau đó đến nồng độ cuối B 43 % (10,5 mpm) trong 40 phút. Các phân cắt chứa sản phẩm có tạp chất được tinh chế lại trên cột Waters T3 C18 (250 x 19 mm, 100 Å, 5 µm) ở nhiệt độ phòng sử dụng gradien từ nồng độ ban đầu B 25 % đến nồng độ trung gian B 35 % (21 mpm) sau đó đến nồng độ cuối B 45 % (10,5 mpm) trong 80 phút.

Ví dụ 8: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng± có SỐ ID TRÌNH TỰ:8

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4 với cặn K(NH-γ-Glu-Pal) được đặt vào vị trí 30 thay vì vị trí 11. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Agilent 300SB C8 (21 x 250 mm, 100 Å, 5 µm) ở 35 °C. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 21 % đến nồng độ trung gian B 31 % (21 mpm) sau đó đến nồng độ cuối B 41 % (10,5 mpm) trong 40 phút. Các phân cắt chứa sản phẩm có tạp chất được tinh chế lại trên cột Waters T3 C18 (250 x 19 mm, 100 Å, 5 µm) ở nhiệt độ phòng sử dụng gradien từ nồng độ ban đầu B 21 % đến nồng độ trung gian B 31 % (21 mpm) sau đó đến nồng độ cuối B 40 % (10,5 mpm) trong 80 phút.

Ví dụ 9: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:9

1. Tổng hợp nhựa H₂N-IKPEAPGEDASPEELNRYASLRHYLNL(hC) TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Việc kéo dài axit amin trên nhựa -Sieber (*psi*-R35, Y36) được cho vào trước từ Ví dụ 1, bước 2 (0,1 mmol) được thực hiện như mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 nhưng có điều chỉnh ở việc sử dụng số axit amin được bảo vệ tăng gấp 5 lần.

2. Tổng hợp nhựa *m*-BrCH₂PhCOHN-IKPEAPGEDASPEELNRYASLRHYLNL(hC) TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Axit *m*-Bromomethylbenzoic được ghép cặp lên nhựa trên theo quy trình mô tả trong Ví dụ 1, bước, nhưng có điều chỉnh ở việc tiến hành ghép cặp ở 50 °C thay vì 75 °C.

3. Chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 9

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ nhựa trên theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, các bước 7 và 8. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (21 x 250 mm, 100 Å, 5 µm) ở 35 °C. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 10 % đến nồng độ trung gian B 18 % (21 mpm) trong 10 phút sau đó đến nồng độ cuối B 33 % (10,5 mpm) trong 35 phút.

Ví dụ 10: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:10

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 4, sử dụng Dde-Lys(Fmoc)-OH thay cho Fmoc-Leu-OH tại vị trí 30 và axit α -tocopheryloxyacetic (AcVitE) (8) thay cho axit palmitic trong bước 3. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Agilent 300SB C8 (21 x 250 mm, 100 Å, 5 µm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 30 % đến nồng độ trung gian B 40 % (21 mpm) trong 10 phút, sau đó đến nồng độ cuối B 55 % (21 mpm) trong 35 phút. Các phần cất chứa sản phẩm có tạp chất được tinh chế lại sử dụng gradien được điều chỉnh từ nồng độ ban đầu B 35 % đến nồng độ trung gian B 43 % (21 mpm) trong 5 phút, sau đó đến nồng độ cuối B 58 % (10,5 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 11: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:11

1. Tổng hợp nhựa (Alloc)K(NH₂)-(hC)-TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Nhựa trên được điều chế theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 9, bước 1, sử dụng Alloc-Lys(Fmoc)-OH thay cho Fmoc-Leu-OH tại vị trí 30.

2. Tổng hợp nhựa (Alloc)K(NH- γ -Glu-AcVitE)-(hC)-TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Fmoc-Glu-OtBu và axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) (mỗi chất 5 đương lượng) được ghép cặp một cách tuần tự lên nhựa trên sử dụng phương pháp ghép cặp qua trung gian HBTU/DIEA trong điều kiện vi sóng ở 50 °C trong 15 - 20 phút.

3. Tổng hợp nhựa H₂N-K(NH- γ -Glu-AcVitE)-(hC)-TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Nhóm bảo vệ alloc được loại bỏ theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4.

4. Chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 11

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ nhựa trên theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 9, các bước 1-3, nhưng có điều chỉnh ở việc sử dụng chất đệm 1M TRIS/HCl, độ pH 7,5 thay cho chất đệm NH₄OAc để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (21 x 250 mm, 100 Å, 5 μ m) ở 35 °C. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 10 % đến nồng độ trung gian B 18 % (21 mpm) trong 10 phút sau đó đến nồng độ cuối B 33 % (10,5 mpm) trong 35 phút.

Ví dụ 12: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:12

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 2, sử dụng Fmoc-N-Me-Arg(pbf)-OH thay cho Fmoc-Arg(pbf)-OH ở vị trí 35 trong bước 1, nhưng có điều chỉnh ở việc sử dụng chất đệm NaHCO₃ 1M thay cho chất đệm NH₄OAc để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 10 - 60 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 13: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:13

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit palmitic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) trong bước 2, nhưng có điều chỉnh ở việc sử dụng 60 % EtOH/H₂O làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và sử dụng NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18

OBD (50 x 250 mm, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đậm A (10 mM NH_4OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đậm B (MeCN) từ nồng độ ban đầu B 15 % đến nồng độ trung gian B 20 % (100 mpm) trong 5 phút, sau đó đến nồng độ cuối B 35 % (100 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 14: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:14

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4, với cặn Lys(NH- γ -Glu-Pal) được đặt vào vị trí 30 thay vì vị trí 11 và sử dụng Fmoc-N-Me-Arg(pbf)-OH thay cho Fmoc-Arg(pbf)-OH ở vị trí 35 trong bước 1, nhưng có điều chỉnh ở việc sử dụng chất đậm NaHCO_3 1M thay cho chất đậm NH_4OAc trong bước 6 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đậm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đậm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút. Các phần cắt có tạp chất được tinh chế lại trên cột diphenyl Varian Pursuit XRs (30 x 100 mm, 100 Å, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng sử dụng gradien B 30 - 50 % (30 mpm) trong 25 phút.

Ví dụ 15: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:15

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4, với cặn Lys(NH- γ -Glu-Pal) được đặt vào vị trí 30 thay vì vị trí 11 và sử dụng Fmoc- β Ala-OH thay cho việc ghép cặp Fmoc-Ile-OH ở vị trí 3, nhưng có điều chỉnh ở việc sử dụng chất đậm NaHCO_3 1M thay cho chất đậm NH_4OAc để tạo vòng và sử dụng ghép cặp với anhydrit bromoaxetic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 6 (bước 2 trong Ví dụ 2) theo quy trình sau đây: Nhựa peptit đã khử bảo vệ Fmoc (0,1 mmol) được xử lý bằng dung dịch anhydrit bromoaxetic (10 đương lượng) trong DMF (5 mL) trong lò phản ứng vi sóng ở 50 °C trong 5-10 phút, vào thời điểm này, phản ứng thường được xác định là đã hoàn thành theo xét nghiệm ninhydrin Kaiser. Trong những trường hợp việc ghép cặp được xác định là chưa hoàn thành, việc ghép cặp được lặp lại với các thuốc thử mới. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đậm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đậm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 20 - 60 % (30 mpm) trong 36 phút. Các phần cắt có tạp chất được

tinh chế lại trên cột diphenyl Varian Pursuit XRs (30 x 100 mm, 100 Å, 5 µm) ở nhiệt độ phòng sử dụng gradien B 30 - 50 % (30 mpm) trong 25 phút.

Ví dụ 16: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:16

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4, với cặn Lys(NH-γ-Glu-Pal) được đặt vào vị trí 30 thay vì vị trí 11, bỏ ghép cặp Fmoc-Ile-OH ở vị trí 3, và sử dụng axit *p*-bromomethylbenzoic thay cho axit *m*-bromomethylbenzoic trong bước 6 (bước 2 trong Ví dụ 2). Ngoài ra, sử dụng chất đệm NaHCO₃ 1M thay cho chất đệm NH₄OAc để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 µm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút. Các phân cắt có tạp chất được tinh chế lại trên cột diphenyl Varian Pursuit XRs (30 x 100 mm, 100 Å, 5 µm) ở nhiệt độ phòng sử dụng gradien B 30 - 50 % (30 mpm) trong 25 phút.

Ví dụ 17: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:17

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4 với cặn Lys(NH-γ-Glu-Pal) được đặt vào vị trí 30 thay vì vị trí 11 và sử dụng Fmoc-Ala-OH thay cho Fmoc-Lys(Boc)-OH ở vị trí 4 trong bước 1. Sử dụng chất đệm TRIS/HCl (1M, pH 7,5) thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 6 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Agilent Polaris C18-A (30 x 250 mm, 100 Å, 5 µm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 20 % đến nồng độ trung gian B 35 % (40 mpm) trong 5 phút sau đó đến nồng độ cuối B 45 % (40 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 18: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:18

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4 với cặn Lys(NH-γ-Glu-Pal) được đặt vào vị trí 30 thay vì vị trí 11 và sử dụng Fmoc-Glu(OtBu)-OH thay cho Fmoc-Lys(Boc)-OH ở vị trí 4 trong bước 1. Sử dụng chất đệm TRIS/HCl (1M, pH 7,5) thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 6 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Agilent Polaris C18-A (30 x 250 mm, 100 Å, 5 µm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 20 %

đến nồng độ trung gian B 35 % (40 mpm) trong 5 phút sau đó đến nồng độ cuối B 45 % (40 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 19: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:19

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4, với cặn Lys(NH- γ -Glu-Pal) được đặt vào vị trí 30 thay vì vị trí 11, sử dụng Fmoc-N-Me-Arg(pbf)-OH thay cho Fmoc-Arg(pbf)-OH ở vị trí 35 trong bước 1, Fmoc-Cys(trt)-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH và axit *p*-bromomethylbenzoic thay cho axit *m*-bromomethylbenzoic trong bước 6 (bước 2 trong Ví dụ 2).

Tiến hành điều chỉnh sau cho bước 6 (bước 3 và 4 trong Ví dụ 2): Tiến hành tinh chế peptit thô thu được trước khi tạo vòng, dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đậm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đậm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút. Các phần cất chứa sản phẩm được kết hợp và xử lý bằng NaHCO₃ rắn để tăng độ pH lên khoảng 7-8; dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ rồi được axit hóa bằng TFA đến khi đạt pH là 4. Dung dịch được cô đặc đến khi đạt thể tích 5-10 mL rồi thêm MeCN vào để hòa tan bất kỳ kết tủa nào. Việc tinh chế sản phẩm được tiến hành như trên, với gradien B 20 - 60 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 20: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:20

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4, với cặn Lys(NH- γ -Glu-Pal) được đặt vào vị trí 30 thay vì vị trí 11, sử dụng Fmoc-N-Me-Arg(pbf)-OH thay cho Fmoc-Arg(pbf)-OH ở vị trí 35 trong bước 1 và Fmoc-Cys(trt)-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19. Tiến hành tinh chế sản phẩm hoàn thiện sử dụng gradien B 20 - 60 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 21: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:21

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4 với cặn Lys(NH- γ -Glu-Pal) được đặt vào vị trí 30 thay vì vị trí 11, sử dụng Fmoc-Ala-OH thay cho Fmoc-His(trt)-OH ở vị trí 26 và Fmoc-Ala-OH thay cho Fmoc-Lys(Boc)-OH ở vị trí 4 trong bước 1. Sử dụng chất đậm TRIS/HCl (1M, pH 7,5) thay

cho chất đệm NH_4OAc trong bước 6 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Agilent Polaris C18-A (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 20 % đến nồng độ trung gian B 35 % (40 mpm) trong 5 phút sau đó đến nồng độ cuối B 45 % (40 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 22: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:22

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4 với cặn Lys(NH- γ -Glu-Pal) được đặt vào vị trí 30 thay vì vị trí 11, sử dụng Fmoc-Ala-OH thay cho Fmoc-His(trt)-OH ở vị trí 26 và sử dụng Fmoc-Glu(OtBu)-OH thay cho Fmoc-Lys(Boc)-OH ở vị trí 4 trong bước 1. Sử dụng chất đệm TRIS/HCl (1M, pH 7,5) thay cho chất đệm NH_4OAc trong bước 6 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Agilent Polaris C18-A (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 20 % đến nồng độ trung gian B 33 % (40 mpm) trong 5 phút sau đó đến nồng độ cuối B 43 % (40 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 23: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:23

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit octadecanedioic, este mono-tert-butyl (hiện có tại AstaTech, Inc.) thay cho axit α -tocopheryloxyacetic (AcVitE) (8), quy trình ghép cặp sử dụng HATU/DIEA ở 50 °C trong 30 phút và NMP làm dung môi thay cho DMF trong bước 2 và ghép cặp hai đơn vị Fmoc-OEG-OH theo kiểu tandem (nối đuôi nhau) trước khi ghép cặp Fmoc-Glu-OtBu trong bước 2. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 60 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 24: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:24

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 23, sử dụng axit 20-(tert-butoxy)-20-oxoicosanoic (hiện có tại Key Organics, Inc.) thay cho axit octadecanedioic, este mono-tert-butyl. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 60 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 60 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 25: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:25

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit stearic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8), quy trình ghép cặp sử dụng HATU/DIEA ở 50 °C trong 30 phút và NMP làm dung môi thay cho DMF trong bước 2. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 80 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 80 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 26: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:26

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit arachidic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8), quy trình ghép cặp sử dụng HATU/DIEA ở 50 °C trong 30 phút và NMP làm dung môi thay cho DMF trong bước 2. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 90 %. Tiến hành tinh chế sản phẩm hoàn thiện sử dụng gradien B 20 - 90 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 27: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:27

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 23 nhưng bỏ bước ghép cặp Fmoc-Glu-OtBu sau khi ghép cặp Fmoc-OEG-OH theo kiểu nối đuôi nhau. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 60 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 60 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 28: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:28

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit palmitic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8), bỏ ghép cặp Fmoc-Ile-OH tại vị trí 3, và sử dụng axit *p*-bromometylbenzoic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 60 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 60 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 29: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:29

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit palmitic thay cho axit α -tocopheryloxyacetic (AcVitE) (8), Fmoc- β Ala-OH thay cho Fmoc-Ile-OH tại vị trí 3 và ghép cặp anhydrit bromoacetic thay cho axit *m*-bromomethylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2) sử dụng điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 15. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 60 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 60 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 30: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:30

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit palmitic thay cho axit α -tocopheryloxyacetic (AcVitE) (8), Fmoc- β Ala-OH thay cho Fmoc-Ile-OH tại vị trí 3 và ghép cặp anhydrit bromoacetic thay cho axit *m*-bromomethylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2) sử dụng điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 15. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 60 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 60 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 31: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:31

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 23, sử dụng axit stearic thay cho axit octadecanedioic, este mono-tert-butyl. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 60 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 60 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 32: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:32

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit palmitic thay cho axit α -tocopheryloxyacetic (AcVitE) (8) trong bước 2, Fmoc-Ala-OH thay cho Fmoc-His(trt)-OH ở vị trí 26 và Fmoc-Ala-OH thay cho Fmoc-Lys(Boc)-OH ở vị trí 4 trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 1). Sử dụng chất đệm TRIS/HCl (1M, pH 7,5) thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 6 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Agilent Polaris C18-A (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 20 % đến nồng

độ trung gian B 35 % (40 mpm) trong 5 phút sau đó đến nồng độ cuối B 45 % (40 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 33: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:33

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit palmitic thay cho axit α -tocopheryloxyacetic (AcVitE) (8) trong bước 2 và Fmoc-N(Me)-Gln(trt)-OH thay cho Fmoc-Gln(trt)-OH ở vị trí 34 trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 1). Trong trường hợp này, ghép cặp được tiến hành ở nhiệt độ phòng, sử dụng NMP làm dung môi và quy trình HATU/DIEA (1 giờ, ghép cặp đơn); Fmoc-N(Me)-Gln(trt)-OH và Fmoc-Arg(pbf)-OH được ghép cặp đôi. Quy trình khử bảo vệ Fmoc gồm hai giai đoạn được sử dụng trong toàn bộ quy trình (20 % piperidin trong DMF; nhiệt độ phòng; 10 phút, 15 phút). Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 70 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 34: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:34

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit palmitic thay cho axit α -tocopheryloxyacetic (AcVitE) (8), Fmoc-Cys(trt)-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH tại vị trí 31, axit 6-Fmoc-aminohexanoic thay cho Fmoc-Ile-OH tại vị trí 3, và ghép cặp anhydrit bromoacetic thay cho axit *m*-bromomethylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2), sử dụng điều chỉnh như mô tả trong Ví dụ 15. NaHCO₃ chứa nước (2N) được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 35: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:35

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 9, nhưng có các điều chỉnh sau đây: Sử dụng Fmoc-*psi*-[N-Me-Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OH, được điều chế từ Fmoc-N-Me-Arg(pbf)-OH thay cho Fmoc-Arg(Pbf)-OH, theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1, thay cho Fmoc-*psi*-[Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OH (6) để điều chế nhựa Sieber được nạp vào được sử dụng trong bản mô tả này; Sử dụng Fmoc-

Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH (từ peptit hoạt hóa) thay cho Leu tại vị trí 30; axit *m*-clometylbenzoic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 2; ghép cặp được tiến hành ở nhiệt độ phòng, sử dụng NMP làm dung môi và quy trình HATU/DIEA (1 giờ, ghép cặp đơn); Fmoc-Arg(pbf)-OH được ghép cặp đôi. Quy trình khử bảo vệ Fmoc gồm hai giai đoạn được sử dụng trong toàn bộ quy trình (20 % piperidin trong DMF; nhiệt độ phòng; 10 phút, 15 phút). Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 70 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 36: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:36

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 35, sử dụng Fmoc-βAla-OH thay cho Fmoc-Ile-OH tại vị trí 3 và ghép cặp anhydrit bromoaxetic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2), sử dụng điều chỉnh như mô tả trong Ví dụ 15. Bỏ giai đoạn điều chỉnh trong Ví dụ 19. Fmoc-βAla-OH được ghép cặp trong điều kiện vi sóng ở 50 °C trong 20 phút. NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 37: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:37

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 9, sử dụng Fmoc-Cys(trt)-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH tại vị trí 31 và Fmoc-Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH (từ peptit hoạt hóa) thay cho Fmoc-Leu-OH tại vị trí 30. Ngoài ra, Fmoc-Abu-OH được đưa vào trình tự ở vị trí 2, trong bước 1, và sử dụng ghép cặp với anhydrit bromoaxetic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 2, sử dụng điều chỉnh như mô tả trong Ví dụ 15. NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 3 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 38: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:38

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 35, nhưng có các điều chỉnh sau đây: Fmoc- β Ala-OH được đưa vào trình tự ở vị trí 2, sau bước 1 sử dụng điều kiện vi sóng ở 50 °C trong 20 phút, và sử dụng ghép cặp với anhydrit bromoaxetic thay cho axit *m*-bromomethylbenzoic trong bước 2, sử dụng điều chỉnh như mô tả trong Ví dụ 15. NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 20 - 80 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 39: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:39

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit arachidic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) trong bước 2. Sử dụng Fmoc-Ser(tBu)-OH thay cho Fmoc-Lys(Boc)-OH ở vị trí 4 trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 1) và axit *m*-clomethylbenzoic thay cho axit *m*-bromomethylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (10 mM NH₄OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đệm B (MeCN) từ nồng độ ban đầu B 20 % đến nồng độ trung gian B 25 % (100 mpm) trong 5 phút, sau đó đến nồng độ cuối B 40 % (100 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 40: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:40

1. Tổng hợp nhựa (HCCH(CH₂)₂CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYSASLRHYLNK(Dde)-(azido-norLeu)-TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Việc kéo dài axit amin trên nhựa (*psi*-R35, Y36)-Sieber được cho vào trước trong Ví dụ 1, bước 2 (0,1 mmol) được thực hiện ở nhiệt độ phòng sử dụng NMP làm dung môi, số lượng axit amin được bảo vệ gấp 5 lần và quy trình HATU/DIEA (1 giờ, ghép cặp đơn); Fmoc-Arg(pbf)-OH và Fmoc-His(trt)-OH được ghép cặp đôi. Quy trình khử bảo vệ Fmoc gồm hai giai đoạn được sử dụng trong toàn bộ quy trình (20 % piperidin trong DMF; nhiệt độ phòng; 10 phút, 15 phút).

2. Tổng hợp nhựa (HCCH(CH₂)₂CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYYASLRHYLNK(NH₂)-(azido-norLeu)-TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Nhựa trên được xử lý bằng 2 % hydrazin trong DMF (tỷ lệ: 12 mL/0,2 mmol) trong 2 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó, hỗn hợp được hút cạn nước. Quy trình này được lặp lại khoảng 4 lần, sau đó, nhựa được rửa toàn bộ bằng DMF rồi đến DCM.

3. Tổng hợp nhựa (HCCH(CH₂)₂CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYYASLRHYLNK((OEG)₂-γ-Glu-Pal)-(azido-norLeu)-TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Nhựa trên được ghép cặp với axit (*S*)-10,19-dioxo-22-palmitamido-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazatricosanedioic (5 đương lượng) [được điều chế theo quy trình được mô tả để tổng hợp chất trung gian 3 bằng cách sử dụng axit palmitic thay cho axit 18-tert-butoxy-18-oxooctadecanoic trong bước G] theo quy trình HBTU/DIEA ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Nhựa được hút cạn nước và rửa toàn bộ bằng DMF và DCM.

4. Tổng hợp (HCCH(CH₂)₂CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYYASLRHYLNK((OEG)₂-γ-Glu-Pal)-(azido-norLeu)-TRQ(*psi*-R35Y36)-CONH₂

Nhựa đã làm khô được xử lý bằng dung dịch 2 % TFA trong DCM (20 mL) và được trộn trong 20 phút, sau đó được lọc. Lặp lại công đoạn xử lý này thêm 2 lần nữa, và cứ mỗi lần xử lý lại dùng một hỗn hợp mới. Hỗn hợp dung dịch lọc sau đó được kết hợp và cô đặc để tạo peptit thô được bảo vệ dưới dạng bột màu vàng. Bột này được xử lý bằng 20 mL hỗn hợp phân tách (TFA/H₂O/TIPS = 95/2,5/2,5) ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, sau đó, được cô đặc trong dòng nitơ đến khi có thể tích khoảng 2,5 mL. Tiếp theo, thêm ete lạnh (40 mL) vào để kết tủa peptit rồi hỗn hợp được ly tâm (5 phút; 5000 vòng/phút) và được lắng gạn. Quy trình này được lặp lại thêm 2 lần nữa để tạo peptit thô dưới dạng bột màu trắng nhạt.

Hoặc là, nhựa được xử lý bằng hỗn hợp phân tách mà không xử lý trước bằng 1-2 % TFA trong DCM để trực tiếp tạo peptit được khử bảo vệ hoàn toàn.

Tiến hành tinh chế peptit thô bằng HPLC điều chế pha đảo dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 µm). Pha động gồm việc rửa giải gradien Chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và Chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 20 - 70 % trong 36 phút. Theo dõi phát hiện tia UV ở 220 và 254 nm. Các phần cất chứa sản phẩm được phân tích bằng HPLC phân tích trên hệ thống Agilent 1100 HPLC sử dụng cùng kiểu cột như trên (4,6 x 250 mm, 5 µm). Các phần cất tinh khiết được kết hợp, rồi sau đó được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn giống như hạt bông. LCMS: 1211,8 (M+4H)/4, 1615,4 (M+3H)/3 và 2422,9 (M+2H)/2 để đạt được peak sản phẩm ở 16,87 phút (LC: cột Atlantis T3 C18, 5 µm, 4,6 x 250 mm, 1,0 mL/phút, gradien 30-60 %).

5. Chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 40

Pha chế 5,1 mg CuSO₄ trong 1 mL H₂O. Pha chế 10,4 mg TBTA trong 3 mL EtOH. Trộn trước 400 µL dung dịch CuSO₄ và 3 mL dung dịch TBTA. Pha chế 13 mg Natri Ascorbat trong 2 mL H₂O.

Dung dịch peptit đã tinh chế chứa azido từ bước 4 (37 mg) trong 4 mL HEPES (0,1 M, pH 7,4) được bổ sung 1,7 mL dung dịch CuSO₄/TBTA đã trộn trước, sau đó được bổ sung thêm 1 mL dung dịch Natri Ascorbat. Điều chỉnh tỷ lệ EtOH/H₂O cho đến khi dung dịch phản ứng chuyển sang dung dịch trong suốt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng và được theo dõi bởi HPLC. Sau 30 phút, phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 4 và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. Thực hiện tinh chế dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 µm). Pha động gồm việc rửa giải gradien Chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và Chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 20 - 60 % trong 22 phút. Theo dõi phát hiện tia UV ở 220 và 254 nm. Các phần cất chứa sản phẩm được phân tích bằng HPLC phân tích trên hệ thống Agilent 1100 HPLC sử dụng cùng kiểu cột như trên (4,6 x 250 mm, 5 µm). Các phần cất tinh khiết được kết hợp, rồi sau đó được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn giống như hạt bông.

Ví dụ 41: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 40, sử dụng axit L-Glutamic, este N-(1-oxohexadexyl)-, 1-(1,1-dimetyetyl) thay cho axit (S)-

10,19-dioxo-22-palmitamido-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazatricosanedioic trong bước 3.

Ví dụ 42: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:42

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 40, sử dụng axit (S)-22-(tert-butoxycarbonyl)-43,43-dimethyl-10,19,24,41-tetraoxo-3,6,12,15,42-pentaoxa-9,18,23-triazatetracontan-1-oic (16) (chất trung gian 2) thay cho axit (S)-10,19-dioxo-22-palmitamido-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazatricosanedioic trong bước 3.

Ví dụ 43 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:43

1. Tổng hợp nhựa (Alloc)Lys((OEG)₂-γ-Glu-NH₂)-(hC)-TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Việc kéo dài axit amin trên nhựa (*psi*-R35, Y36)-Sieber được cho vào trước trong Ví dụ 1, bước 2 (0,1 mmol) được thực hiện ở nhiệt độ phòng sử dụng NMP làm dung môi, số lượng axit amin được bảo vệ gấp 5 lần và quy trình HATU/DIEA (1 giờ, ghép cặp đơn); Fmoc-Arg(pbf)-OH được ghép cặp đôi. Quy trình khử bảo vệ Fmoc gồm hai giai đoạn được sử dụng trong toàn bộ quy trình (20 % piperidin trong DMF; nhiệt độ phòng; 10 phút, 15 phút).

2. Tổng hợp nhựa (Alloc)Lys((OEG)₂-γ-Glu-Pal)-(hC)-TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Axit palmitic được ghép cặp lên nhựa trong bước 1, sử dụng điều kiện vi sóng, HATU/DIEA ở 50 °C trong 20-30 phút và NMP làm dung môi.

3. Tổng hợp nhựa (H₂N)Lys((OEG)₂--γ-Glu-Pal)-(hC)-TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Nhóm bảo vệ alloc của nhựa trên được loại bỏ theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4.

4. Chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ nhựa trên theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 9, các bước 1-3, sử dụng axit *m*-clometylbenzoic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 2. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 60 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 60 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 44 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:44

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ nhựa trên theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 43, được điều chỉnh sao cho các đơn vị Fmoc-OEG-OH nối đuôi nhau và đơn vị Fmoc-Glu-OtBu được đưa vào bước 2 thay vì bước 1. Axit octadecanedioic, este mono-tert-butyl (AstaTech, Inc.) được sử dụng thay cho axit palmitic trong bước 2 và trình tự cầu nối - lipit được đặt ở vị trí 11 thay vì vị trí 30. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 70 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 45 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:45

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 43, được điều chỉnh sao cho axit Fmoc-dPEG24-carboxylic được sử dụng thay cho các đơn vị Fmoc-OEG-OH nối đuôi nhau và, cùng với axit palmitic, được đưa vào bước 2. Trình tự cầu nối - lipit được đặt ở vị trí 11 thay vì vị trí 30. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 90 %. Tiến hành tinh chế sản phẩm hoàn thiện sử dụng gradien B 20 - 90 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 46 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:46

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 9, sử dụng Fmoc-Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH (từ peptit hoạt hóa) thay cho Leu tại vị trí 30. Ngoài ra, Fmoc-βAla-OH được đưa vào trình tự ở vị trí 2, sau bước 1 sử dụng điều kiện vi sóng ở 50 °C trong 20 phút, và sử dụng ghép cặp với anhydrit bromoacetic thay cho axit *m*-bromomethylbenzoic trong bước 2, sử dụng điều chỉnh như mô tả trong Ví dụ 15. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 70 %. Tiến hành tinh chế sản phẩm hoàn thiện sử dụng gradien B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 47 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:47

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 44, đặt trình tự cầu nối - lipit tại vị trí 7 thay vì vị trí 11. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Varian Pursuit XRs C18 (30 x 250 mm, 100 Å, 5 μm) ở nhiệt độ phòng. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng

gradient B 20 - 60 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradient B 20 - 60 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 48 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:48

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 43, sử dụng axit octadecanedioic, este mono-tert-butyl (AstaTech, Inc.) thay cho axit palmitic trong bước 2 với thời gian ghép cặp là 30 phút và đặt trình tự cầu nối - lipit tại vị trí 22 thay vì vị trí 30. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradient B 20 - 70 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradient B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 49 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:49

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit 16-tetrahydropyran-2-yloxypalmitic thay cho axit α -tocopheryloxyacetic (AcVitE) (8) trong bước 2, và sử dụng axit *m*-clomethylbenzoic thay cho axit *m*-bromomethylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradient chất đệm A (10 mM NH₄OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đệm B (MeCN) từ nồng độ ban đầu B 20 % đến nồng độ trung gian B 10 % (100 mpm) trong 5 phút, sau đó đến nồng độ cuối B 30 % (100 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 50 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:50

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 48 và đặt trình tự cầu nối - lipit tại vị trí 23 thay vì vị trí 30.

Ví dụ 51 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:51

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 9, sử dụng Fmoc-Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH (từ peptit hoạt hóa) thay cho Fmoc-Leu-OH tại vị trí 30 và Fmoc-Ser(tBu)-OH thay cho Fmoc-Lys(Boc)-OH tại vị trí 4 trong bước 1. 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm,

5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (10 mM NH_4OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đệm B (MeCN) từ nồng độ ban đầu B 10 % đến nồng độ trung gian B 20 % (100 mpm) trong 5 phút, sau đó đến nồng độ cuối B 30 % (100 mpm) trong 40 phút. Các phần cắt có tạp chất được sắc ký lại sử dụng gradien bao gồm nồng độ ban đầu B 10 % đến nồng độ trung gian B 20 % (100 mpm) trong 5 phút, sau đó đến nồng độ cuối B 30 % (100 mpm) trong 60 phút.

Ví dụ 52 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:52

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 43, sử dụng axit Fmoc-dPEG12-cacboxylic thay cho các đơn vị Fmoc-OEG-OH nối đuôi nhau và đưa axit này cùng với Fmoc-Glu-OtBu và axit palmitic vào bước 2. Trình tự cầu nối - lipit được đặt ở vị trí 11 thay vì vị trí 30. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 70 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 53 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:53

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 52, sử dụng bốn đơn vị Fmoc-OEG-OH nối đuôi nhau thay cho axit fmoc-dPEG12-cacboxylic.

Ví dụ 54 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:54

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 53, đặt hai đơn vị Fmoc-OEG-OH nối đuôi nhau thay vì hai.

Ví dụ 55 Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:55

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 43, đặt trình tự cầu nối - lipit tại vị trí 23 thay vì vị trí 30. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 70 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 56: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:56

Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit (4'-clobiphenyl-4-yl)-axetic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) trong bước 2. và sử dụng axit *m*-clometvlbenzoic thay cho axit *m*-

bromomethylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm, 5 µm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (10 mM NH₄OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đệm B (MeCN) từ B 10 - 28 % (100 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 57: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:57

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit 3-[(2,4-diclophenoxy)phen-4-yl]propionic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) trong bước 2, và sử dụng axit *m*-clomethylbenzoic thay cho axit *m*-bromomethylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm, 5 µm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (10 mM NH₄OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đệm B (MeCN) từ B 10 - 30 % (80 mpm) trong 40 phút. Các phân cất chứa sản phẩm được kết hợp, axit hóa bằng TFA, cô đặc và sắc ký lại trên cột Agilent Polaris C18-A (30 x 250 mm, 100 Å, 5 µm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ nồng độ ban đầu B 20 % đến nồng độ trung gian B 15 % (40 mpm) sau đó đến nồng độ cuối B 45 % (40 mpm) trong 45 phút.

Ví dụ 58: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:58

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit 11-(4-flophenyl)undecanoic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) trong bước 2, và sử dụng axit *m*-clomethylbenzoic thay cho axit *m*-bromomethylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm, 5 µm) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (10 mM NH₄OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đệm B (MeCN) từ B 15 - 35 % (100 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 59: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:59

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 43, bỏ bước 2 và đưa việc ghép cặp axit palmitic vào bước 1. Trình tự cầu nối - lipit được đặt ở vị trí 22 thay vì vị trí 11. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 70 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 70 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 60: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:60

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 53, hợp nhất hai đơn vị FMOC-OEG-OH nối đuôi nhau thay vì bốn và đặt trình tự cầu nối - lipit tại vị trí 7 thay vì vị trí 11. Peptit thẳng thô được tinh chế và tạo vòng theo sự điều chỉnh được mô tả trong Ví dụ 19, sử dụng gradien B 20 - 80 %. Sản phẩm hoàn thiện được tinh chế sử dụng gradien B 20 - 80 % (30 mpm) trong 36 phút.

Ví dụ 61: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:61

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit 11-[(4-triflometyl)phenyl]undecanoic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) trong bước 2, và sử dụng axit *m*-clometylbenzoic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (10 mM NH₄OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đệm B (MeCN) từ B 15 - 35 % (100 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 62: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:62

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit 11,11,11-trifloundecanoic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) trong bước 2, và sử dụng axit *m*-clometylbenzoic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm

việc rửa giải gradien chất đậm A (10 mM NH₄OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đậm B (MeCN) từ B 10 - 28 % (100 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 63: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:63

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit 15,15,15-trifloundecanoic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) trong bước 2, và sử dụng axit *m*-clometylbenzoic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đậm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đậm A (10 mM NH₄OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đậm B (MeCN) từ B 15 - 30 % (100 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 64: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:64

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit 16-ethoxypalmitic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) trong bước 2, và sử dụng axit *m*-clometylbenzoic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đậm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đậm A (10 mM NH₄OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đậm B (MeCN) từ B 15 - 30 % (100 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 65: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:65

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit 13,13,14,14,15,15,16,16,16-D₉-palmitic (cCambridge Isotopes) thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) trong bước 2, và sử dụng axit *m*-clometylbenzoic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đậm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đậm A (10 mM NH₄OH trong nước, pH khoảng 9)

và chất đệm B (MeCN) từ B 15 - 20 % (100 mpm) trong 5 phút sau đó đến B 35 % (100 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 66: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:66

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit 11-[(2,4-bis(triflometyl)phenyl)]undecanoic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) trong bước 2, và sử dụng axit *m*-clometylbenzoic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (10 mM NH₄OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đệm B (MeCN) từ B 15 - 35 % (100 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 67: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:67

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 11, sử dụng axit 11-[(3,5-bis(triflometyl)phenyl)]undecanoic thay cho axit α -tocopheryloxyaxetic (AcVitE) (8) trong bước 2, và sử dụng axit *m*-clometylbenzoic thay cho axit *m*-bromometylbenzoic trong bước 4 (Ví dụ 9, bước 2). 60 % EtOH/H₂O được sử dụng làm dung môi thay cho MeCN/H₂O và NaHCO₃ chứa nước bão hòa được sử dụng thay cho chất đệm NH₄OAc trong bước 4 để tạo vòng. Tiến hành tinh chế sản phẩm dùng cột Waters XBridge C18 OBD (50 x 250 mm, 5 μ m) ở nhiệt độ phòng. Pha động gồm việc rửa giải gradien chất đệm A (10 mM NH₄OH trong nước, pH khoảng 9) và chất đệm B (MeCN) từ B 15 - 35 % (100 mpm) trong 40 phút.

Ví dụ 68: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:68

1. Tổng hợp nhựa (Fmoc)- β -IKPEAPGEK(Alloc)ASPEELNRYYYASLRHYLNCVTRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Việc kéo dài axit amin trên nhựa (*psi*-R35, Y36)-Sieber được cho vào trước trong Ví dụ 1, bước 2 (0,1 mmol) được thực hiện ở nhiệt độ phòng sử dụng DMF làm dung môi, số lượng axit amin được bảo vệ gấp 6 lần và quy trình HATU/DIEA (10 phút, ghép cặp đôi); Quy trình khử bảo vệ Fmoc gồm hai giai đoạn được sử dụng

trong toàn bộ quy trình (20 % piperidin trong DMF; nhiệt độ phòng; 10 phút, 15 phút).

2. Tổng hợp nhựa (Fmoc)- β A-IKPEAPGEK((OEG)₂- γ -Glu-NHCO(CH₂)₁₆CO₂tBu)-ASPEELNRYYYASLRHYLNCVTRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Tiến hành khử bảo vệ nhựa trên theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4, thời gian phản ứng được điều chỉnh là 10 phút cho mỗi lần xử lý. Nhựa sau đó được ghép cặp với chất trung gian 2 (15) (5 đương lượng) theo quy trình HATU/DIEA trong DMF (1 giờ, nhiệt độ phòng).

3. Tổng hợp nhựa (BrAc)- β A-IKPEAPGEK((OEG)₂- γ -Glu-NHCO(CH₂)₁₆CO₂tBu)-ASPEELNRYYYASLRHYLNCVTRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Sau khi khử bảo vệ Fmoc (20 % piperidin/DMF), nhựa trên được xử lý bằng anhydrit bromoaxetic (10 đương lượng; nhiệt độ phòng, 30 phút) để tạo nhựa được bromoaxetyl hóa.

4. Tổng hợp (BrAc)- β A-IKPEAPGEK((OEG)₂- γ -Glu-NHCO(CH₂)₁₆CO₂tBu)-ASPEELNRYYYASLRHYLNCVTRQ(*psi*-R35Y36)-CONH₂

Nhựa trên được xử lý bằng hỗn hợp phân tách chứa TFA/H₂O/TIPS (95:2,5:2,5) trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Peptit thô được kết tủa với ete theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 7.

5. Chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 68

Peptit thô thu được ở trên được hòa tan với nồng độ 10 mg/mL trong 10 % MeCN/H₂O, và thêm TEA để tăng độ pH của dung dịch lên 8-9. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 20 phút, thêm TFA vào để giảm độ pH xuống 2 và dung dịch được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế trên cột Kinetics C18 Evo (30 x 100 mm, 100 Å, 5 μ m). Pha động gồm việc rửa giải gradien Chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và Chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 20 - 60 % trong 22 phút. Theo dõi phát hiện tia UV ở 220 và 254 nm. Các phần cất tinh khiết được kết hợp, rồi sau đó được đông khô để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn giống như hạt bông.

Ví dụ 69: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 69

1. Tổng hợp nhựa (Boc)-G-ISPEAPGEK(dde)ASPEELNRYYYASLRHYLNL(E(OAllv))TRO(*psi*-R35Y36)-Sieber

Việc kéo dài axit amin trên nhựa -Sieber (*psi*-R35, Y36) được cho vào trước trong Ví dụ 1, bước 2 (0,1 mmol) được thực hiện ở nhiệt độ phòng sử dụng DMF làm dung môi, số lượng axit amin được bảo vệ gấp 6 lần và quy trình HATU/NMM (10 phút, ghép cặp đôi). Quy trình khử bảo vệ Fmoc gồm hai giai đoạn được sử dụng trong toàn bộ quy trình (20 % piperidin trong DMF; nhiệt độ phòng; 10 phút, 15 phút).

2. Tổng hợp nhựa (Boc)-G-ISPEAPGEK(dde)ASPEELNRYYSASLRHYLNLE(NHS)TRQ(*psi*-R35Y36)-Sieber

Tiến hành khử bảo vệ Alloc cho nhựa trên theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4, thời gian phản ứng được điều chỉnh là 10 phút cho mỗi lần xử lý. Nhựa sau đó được ghép cặp với NHS (10 đương lượng) theo quy trình HATU/DIEA trong DMF (1 giờ, nhiệt độ phòng, ghép cặp đôi).

3. Tổng hợp (NH₂)-G-ISPEAPGEK(dde)ASPEELNRYYSASLRHYLNLE(NHS)TRQ(*psi*-R35Y36)

Nhựa trên được xử lý bằng hỗn hợp phân tách chứa TFA/H₂O/TIPS (95:2,5:2,5) trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Peptit thô được kết tủa với ete theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bước 7.

4. Chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 69

Peptit thô thu được ở trên được hòa tan với nồng độ 80 mg/mL trong DMSO, và thêm TEA (25 đương lượng) vào để tạo vòng lactam. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút, phản ứng được pha loãng 10 lần bằng 10 % MeCN/nước, độ pH được điều chỉnh đến 2 và peptit thô được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế trên cột Kinetics C18 Evo (30 x 100 mm, 100 Å, 5 µm). Pha động gồm việc rửa giải gradien Chất đệm A (TFA 0,1 % trong nước) và Chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 10 - 60 % trong 22 phút. Theo dõi phát hiện tia UV ở 220 và 254 nm. Các phần cắt tinh khiết được kết hợp, rồi sau đó được đông khô để tạo peptit được bảo vệ bởi K(Dde). Nhóm bảo vệ Dde được loại bỏ bằng 2 % hydrazin/DMF (10 mg peptit/ml) trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được pha loãng 10 lần bằng 10 % MeCN/nước, độ pH được điều chỉnh đến 2 bằng TFA và dung dịch peptit thô được tinh chế như trên để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn giống như hạt bông.

Ví dụ 70: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:70

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 69, sử dụng Fmoc-E(OAll)-OH thay cho Fmoc-Leu-OH tại vị trí 30 và Fmoc-Val-OH thay cho Fmoc-E(OAll)-OH tại vị trí 31.

Ví dụ 71: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:71

1. Tổng hợp nhựa (Boc)-G-ISPEAPGEK(dde)ASPEELNRYYASLRHYLN E(OAllyl)VTRQ(N-Me-R)Y-NovaSyn TGR

Việc kéo dài axit amin trên nhựa NovaSyn TGR (0,1 mmol) được thực hiện theo quy trình như mô tả trong Ví dụ 69, bước 1.

2. Chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 71

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ nhựa trên theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 69, các bước 2-4.

Ví dụ 72: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:72

1. Tổng hợp este (S)-22-(tert-butoxycarbonyl)-43,43-dimethyl-10,19,24,41-tetraoxo-3,6,12,15,42-pentaoxa-9,18,23-triazatetratetracontan-1-oic N-hydroxysuccinimid

Dung dịch của axit (S)-22-(tert-butoxycarbonyl)-43,43-dimethyl-10,19,24,41-tetraoxo-3,6,12,15,42-pentaoxa-9,18,23-triazatetratetracontan-1-oic (Chất trung gian 2 (16)) (54,0 mg, 0,063 mmol), N-hydroxysuccinimid (14,6 mg, 0,127 mmol), và HATU (24,1 mg, 0,063 mmol) trong 1,0 ml DMF được bổ sung DIEA (0,022 ml, 0,127 mmol), rồi hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

2. Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:72

Dung dịch [xyclo-(G2-E30), S4, K11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36 (được pha chế trong Ví dụ 70) (4 mg, 0,96 μ mol) trong DMF (0,2 mL) được bổ sung 24 μ L dung dịch este N-hydroxy (được pha chế trong Bước 1) và TEA (0,66 μ L; 5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được pha loãng 10 lần bằng 10 % MeCN/nước, độ pH được điều chỉnh đến 2 bằng TFA và peptit thô được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế trên cột Kinetics C18 Evo (30 x 100 mm, 100 Å, 5 μ m). Pha động gồm việc rửa giải gradien Chất đệm A (TFA 0,1 %

trong nước) và Chất đệm B (TFA 0,1 % trong MeCN) từ B 10 - 60 % trong 22 phút. Theo dõi phát hiện tia UV ở 220 và 254 nm. Các phần cắt tinh khiết được kết hợp, rồi sau đó được đông khô để tạo peptit được bảo vệ bởi este t-butyl. Các nhóm bảo vệ este t-butyl được loại bỏ bằng hỗn hợp chứa TFA/H₂O/TIPS (95:2,5:2,5) trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc và peptit được tinh chế như trên để tạo sản phẩm dưới dạng chất rắn giống như hạt bông.

Ví dụ 73: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:73

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng axit N-Fmoc-dPEG6-cacboxylic thay cho axit N-Fmoc-dPEG12-cacboxylic trong bước 5.

Ví dụ 74: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:74

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, nhưng bỏ đi bước 5: ghép cặp cầu nối PEG.

Ví dụ 75: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:75

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Fmoc-Cys(trt)-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH tại vị trí 31 và bỏ đi bước ghép cặp Fmoc-βAla-OH trong bước 3.

Ví dụ 76: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:76

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, nhưng điều chỉnh bước 3 và bước 4. Trong bước 3, Fmoc-Lys(Alloc)-OH và Fmoc-Lys(dde)-OH được sử dụng lần lượt tại vị trí 30 và vị trí 11. Sau khi Alloc tại vị trí 30 được khử bảo vệ bằng Pd(PPh₃)₄-phenylsilan, axit mPEG16-cacboxylic được ghép cặp với HATU-DIPEA. Trong bước 4, dde tại vị trí 11 được loại bỏ bằng 2 % hydrazin trong DMF.

Ví dụ 77: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:77

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 76, sử dụng axit mPEG12-cacboxylic thay cho axit mPEG16-cacboxylic trong bước 3 và bỏ đi bước ghép cặp axit Fmoc-dPEG12-cacboxylic trong bước 5.

Ví dụ 78: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:78

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Fmoc-N-Me-Gln(trt)-OH thay cho Fmoc-Gln(trt)-OH trong bước 3.

Ví dụ 79: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:79

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Fmoc-N-Me-Arg(pbf)-OH thay cho Fmoc-Arg(pbf)-OH trong bước 1B.

Ví dụ 80: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:80

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 79, sử dụng Fmoc-Arg(pbf)-OH thay cho Fmoc-Lys(Boc)-OH tại vị trí 4 và Fmoc-Trp(Boc)-OH thay cho Fmoc-Leu-OH tại vị trí 30 trong bước 3.

Ví dụ 81: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:81

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 80, sử dụng Fmoc-Cys(trt)-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH tại vị trí 31 và axit Fmoc- γ -aminobutanoic thay cho Fmoc- β Ala-OH trong bước 3.

Ví dụ 82: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:82

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng axit Fmoc-PEG2-carboxylic thay cho Fmoc- β Ala-OH và Fmoc-Cys(trt)-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH tại vị trí 31 và bỏ đi bước ghép cặp Fmoc-Ile-OH trong bước 3.

Ví dụ 83: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:83

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Fmoc-Lys(N3)-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH tại vị trí 31 và axit pent-4-ynoic thay cho Fmoc- β Ala-OH trong bước 3 và theo quy trình tạo vòng B như bên dưới.

Quy trình tạo vòng B: Dung dịch peptit được khử bảo vệ hoàn toàn với PEG12-AcBr được đặt tại vị trí 11 (38 mg, 0,0067 mmol) trong 2 mL HEPES (pH 7,4) được bổ sung 1,7 mL dung dịch CuSO₄/TBTA đã trộn trước (dung dịch được pha chế bằng cách trộn dung dịch của 2,2 mg CuSO₄ trong nước (0,4 mL) với dung dịch của 11 mg TBTA trong EtOH), sau đó, bổ sung thêm ~7 mg natri ascorbat trong nước (1 mL). Dung dịch phản ứng trong suốt được trộn ở nhiệt độ phòng và được theo dõi bởi HPLC. Sau 30 phút, phản ứng được hoàn thành, và hỗn hợp phản ứng

được điều chỉnh đến độ pH 4 bằng TFA và được tinh chế HPLC (cột Pursuit XRS 5 250 x 30 mm C18, chảy ở lưu lượng 30 mpm, theo dõi bước sóng 214 nM, với gradien từ 20-60 % MeCN-nước/nước, cả hai đều bằng TFA 0,1 % trong 36 phút). Phần cất như mong muốn được thu thập và đông khô.

Ví dụ 84: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:84

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, bỏ đi bước ghép cặp Fmoc-βAla-OH, sử dụng axit N3-PEG8-cacboxylic thay cho axit Fmoc-dPEG12-cacboxylic trong bước 5 và sử dụng ghép cặp axit 3-(bromometyl)benzoic với DIC thay cho axyl hóa anhydrit bromoaxetic trong bước 3 và tuân theo quy trình tạo vòng C bên dưới.

Quy trình tạo vòng C: Dung dịch peptit được khử bảo vệ hoàn toàn (20 mg, 0,0035 mmol) trong 5 mL nước được khử khí được bổ sung dung dịch NaHCO₃ chứa nước để điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng lên 6,4 hoặc cao hơn. Sau 20 phút, LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành, và độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 4 bằng TFA và được tinh chế HPLC (cột Pursuit XRS 5 250 x 30 mm C18, chảy ở lưu lượng 30 mpm, theo dõi bước sóng 214 nM, với gradien từ 10-60 % MeCN-nước/nước, cả hai đều bằng TFA 0,1 % trong 36 phút). Phần cất như mong muốn được thu thập và đông khô.

Sau khi tạo vòng, chất trung gian được tạo vòng sẽ được kéo dài cầu nối bằng hóa học click theo quy trình tạo vòng B với N-(1-bromo-2-oxo-7,10,13-trioxa-3-azahexadecan-16-yl)pent-4-ynamit, được điều chế bằng việc ghép cặp N-Boc-PEG4-NH₂ với axit pent-4-ynoic sử dụng HATU-DIPEA, sau đó, tiến hành khử bảo vệ Boc bằng TFA và axyl hóa với anhydrit bromoaxetic với sự có mặt của TEA.

Ví dụ 85: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:85

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 với cầu nối PEG12-AcBr được đặt vào vị trí 23 thay vì vị trí 11.

Ví dụ 86: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:86

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 với cầu nối PEG12-AcBr được đặt vào vị trí 22 thay vì vị trí 11.

Ví dụ 87: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:87

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 với cầu nối PEG12-AcBr được đặt vào vị trí 7 thay vì vị trí 11.

Ví dụ 88: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:88

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Fmoc-V-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH tại vị trí 31 và Fmoc-Cys(trt)-OH thay cho Fmoc-Leu-OH tại vị trí 30 và Fmoc-Gly-OH thay cho Fmoc- β Ala-OH trong bước 3.

Ví dụ 89: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:89

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 88, bỏ đi bước 1 để tạo dipeptit khử, và sử dụng việc nạp Fmoc-Tyr(tBu)-OH rồi đến việc ghép cặp với Fmoc-(N-Me)Arg-OH thay cho việc nạp Fmoc-*psi*-(R35-N(Boc)-Y36)-OH trong bước 2.

Ví dụ 90: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:90

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 89, sử dụng Fmoc- β Ala-OH thay cho Fmoc-Gly-OH trong bước 3.

Ví dụ 91: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:91

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 89, sử dụng Fmoc-hCys(trt)-OH thay cho Fmoc-Cys(trt)-OH tại vị trí 30 trong bước 3.

Ví dụ 92: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:92

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 90, sử dụng Fmoc-hCys(trt)-OH thay cho Fmoc-Val-OH tại vị trí 31 và Fmoc-Leu-OH thay cho Fmoc-Cys(trt)-OH tại vị trí 30 trong bước 3.

Ví dụ 93: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:93

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Fmoc-Val-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH tại vị trí 31, Fmoc-Cys(trt)-OH thay cho Fmoc-Leu-OH tại vị trí 30 và Fmoc-Gly-OH thay cho Fmoc- β Ala-OH tại đầu N trong bước 3.

Ví dụ 94: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:94

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Fmoc-Val-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH tại vị trí 31 và Fmoc-Cys(trt)-OH thay cho Fmoc-Leu-OH tại vị trí 30 trong bước 3.

Ví dụ 95: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:95

Hợp chất tiêu đề được điều chế (tỷ lệ 0,05 mmol) theo các quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Fmoc-Val-OH thay cho Fmoc-hCys(trt)-OH tại vị trí 31, Fmoc-Glu(OAlloc)-OH thay cho Fmoc-Leu-OH tại vị trí 30, Fmoc-Lys(Dde)-OH thay cho Fmoc-Lys(Alloc)-OH tại vị trí 11, Fmoc-Ser(tBu)-OH thay cho Fmoc-Lys(Boc)-OH tại vị trí 4 và Boc-Gly-OH thay cho Fmoc-βAla-OH tại đầu N trong bước 3.

Nhựa thu được từ bước trên được bổ sung DCM đã khử oxy (10 mL), phenylsilan (10 đương lượng) và dung dịch Pd(PPh₃)₄ (0,2 đương lượng) trong DCM (1 mL), sau đó, hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Phản ứng được hút cạn nước và nhựa được rửa bằng DCM đã khử oxy và công đoạn khử bảo vệ này được lặp lại thêm một lần.

Thêm DMF (10 ml), HATU (5 đương lượng) và DIEA (10 đương lượng) vào nhựa thu được ở trên rồi hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, sau đó, dung dịch N-hydroxysuccinimit (10 đương lượng) trong DMF được thêm vào và được khuấy thêm 20 phút nữa. Nhựa được lọc và quy trình lặp lại thêm một lần nữa.

Nhựa thu được ở trên được khử bảo vệ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng trong TFA/TIPS/nước (95/2,5/2,5) (10 ml). Hỗn hợp phân tách được cô đặc đến khoảng 1 ml, sau đó được thêm vào 40 ml ete. Kết tủa thu được được thu thập bằng cách ly tâm và được làm khô trong N₂.

Chất thu được ở trên được hòa tan trong 9 mL DMSO đã được thêm 10 đương lượng TEA vào, sau đó phản ứng được thực hiện trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được pha loãng bằng nước cho đến khi đạt thể tích 30 ml, độ pH được điều chỉnh đến 2 và được tinh chế bởi RP-HPLC trên cột C18 30 mm x 250 mm, rửa giải với gradien tuyến tính 20-40 % MeCN trong nước (TFA 0,1 %) trong 30 phút. Các phân cắt chứa sản phẩm được đông khô.

Sau đó, chất thu được ở trên được xử lý bằng 1-2 % hydrazin/DMF (1 mL) để loại Dde khỏi lysin. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước cho đến khi đạt thể tích 10 ml, độ pH được điều chỉnh đến 2 rồi được tinh chế bởi RP-HPLC như trên.

Tiếp theo, sản phẩm thu được được hòa tan trong 10 % MeCN/nước, độ pH được điều chỉnh lên 10 và dung dịch este bromoacetic N-hydroxysuccinimide (3 đương lượng của dung dịch 0,1M/DMF) được thêm vào, sau đó, phản ứng được thực hiện trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước cho đến khi đạt thể tích 10 ml, độ pH được điều chỉnh đến 2 rồi được tinh chế bởi RP-HPLC như trên để tạo sản phẩm tiêu đề.

Ví dụ 96: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:96

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng axit N-Fmoc-dPEG24-carboxylic thay cho axit N-Fmoc-dPEG12-carboxylic trong bước 5.

Ví dụ 97: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:97

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng Fmoc-Gly-OH thay cho Fmoc-βAla-OH trong bước 3.

Ví dụ 98: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:98

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 89, nhưng bỏ đi bước ghép cặp axit Fmoc-dPEG12-carboxylic trong bước 5.

Ví dụ 99: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:99

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 90, nhưng bỏ đi bước ghép cặp axit Fmoc-dPEG12-carboxylic trong bước 5.

Ví dụ 100: Tổng hợp chất tương tự PYY vòng có SỐ ID TRÌNH TỰ:100

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo quy trình như đã mô tả trong Ví dụ 94, nhưng bỏ đi bước ghép cặp axit Fmoc-dPEG12-carboxylic trong bước 5.

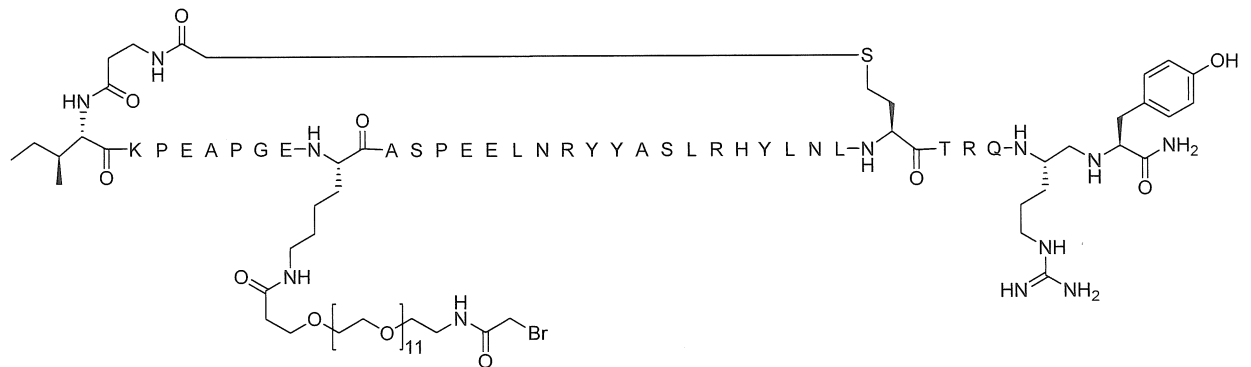
Tất cả trình tự sau đây được xem là các ví dụ về sáng chế.

Danh sách liệt kê trình tự

SỐ ID TRÌNH TỰ: 1

Tên: [Xyclo-(β A2-COCH₂-hC31), K(PEG12-AcBr)11, *psi*-(35R,36Y)]-PYY2-36

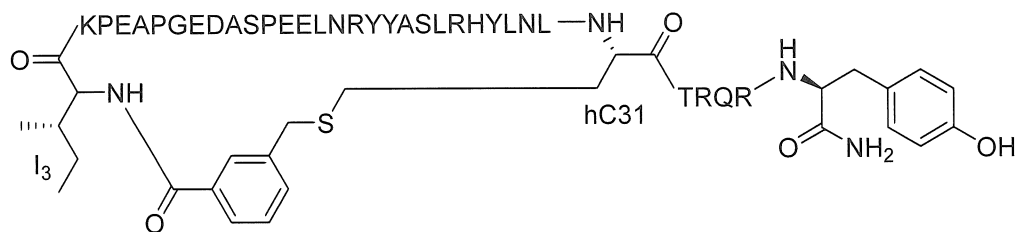
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 2

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂-hC31)]-PYY3-36

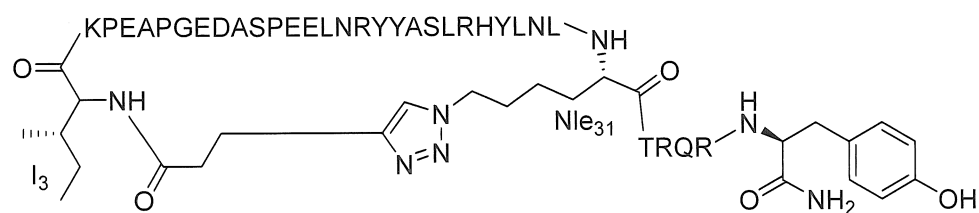
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 3

Tên: [xyclo-(I3- CO(CH₂)₂triazolyl-Nle31)]-PYY3-36

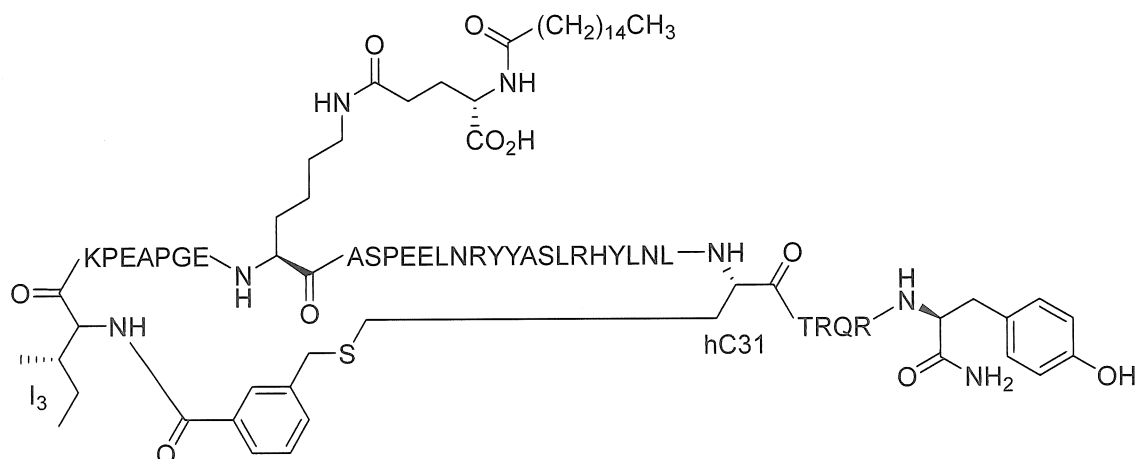
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 4

Tên: [xyclo-(I3-*m*-COPhCH₂-hC31), K(γ -Glu-Pal)11]-PYY3-36

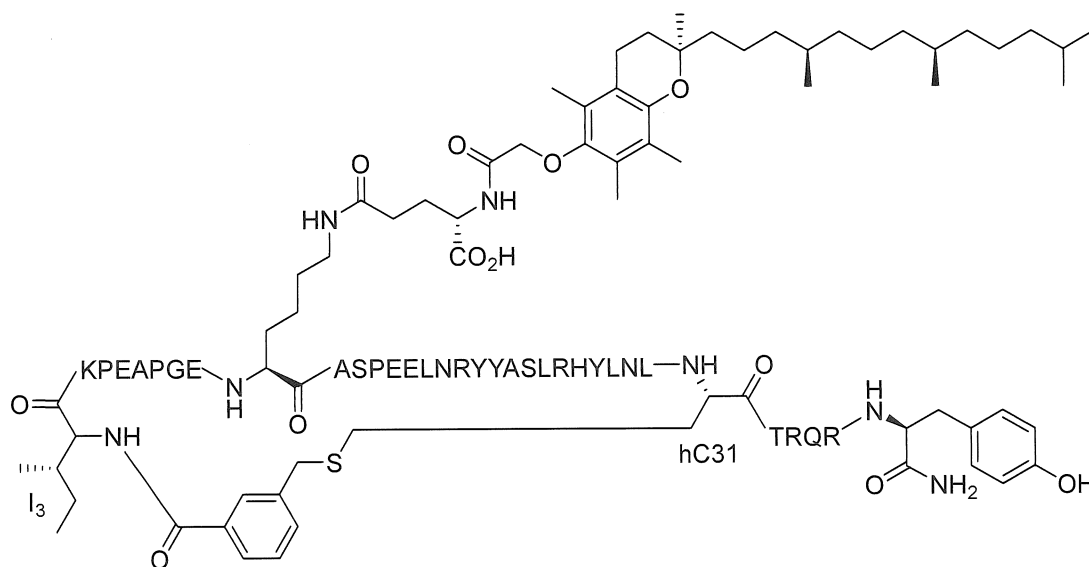
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 5

Tên: [xyclo-(I3-*m*-COPhCH₂-hC31), K(γ -Glu-AcVitE)11]-PYY3-36

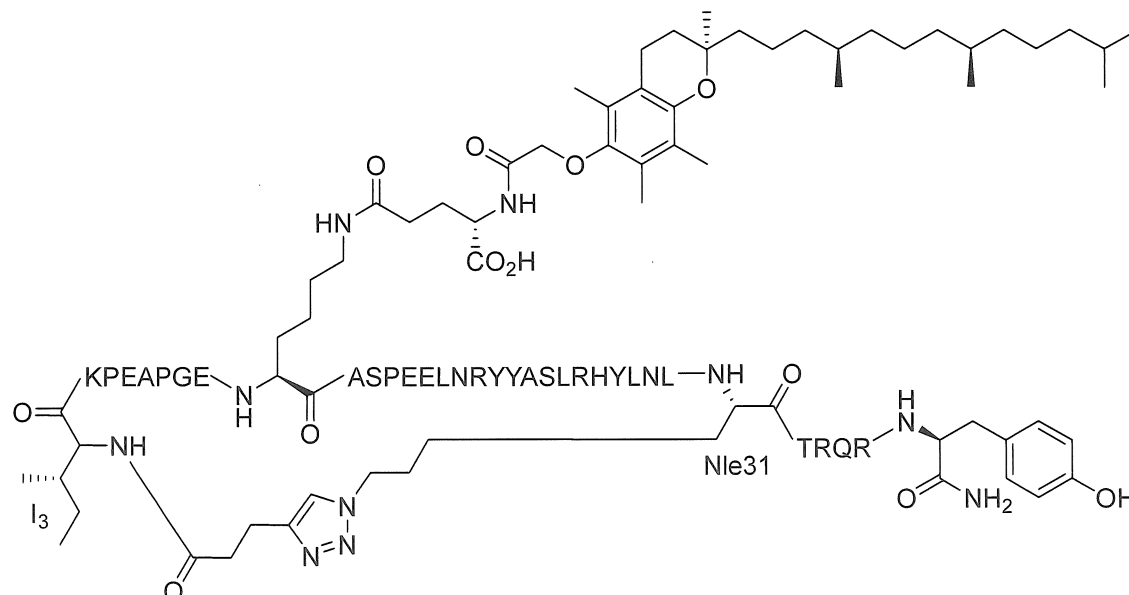
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 6

Tên: [xyclo-(I3- CO(CH₂)₂triazolyl- Nle31), K(γ-Glu-AcVitE)11]-PYY3-36

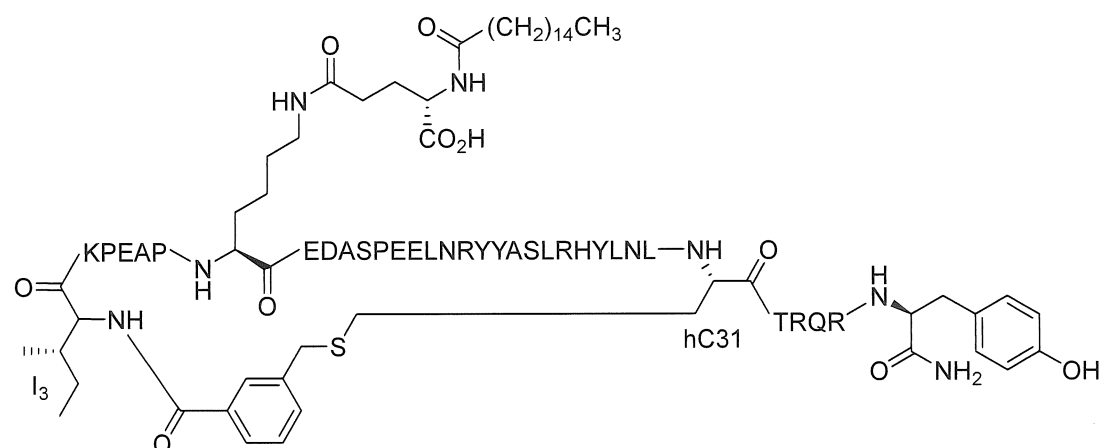
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 7

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ-Glu-Pal)9]-PYY3-36

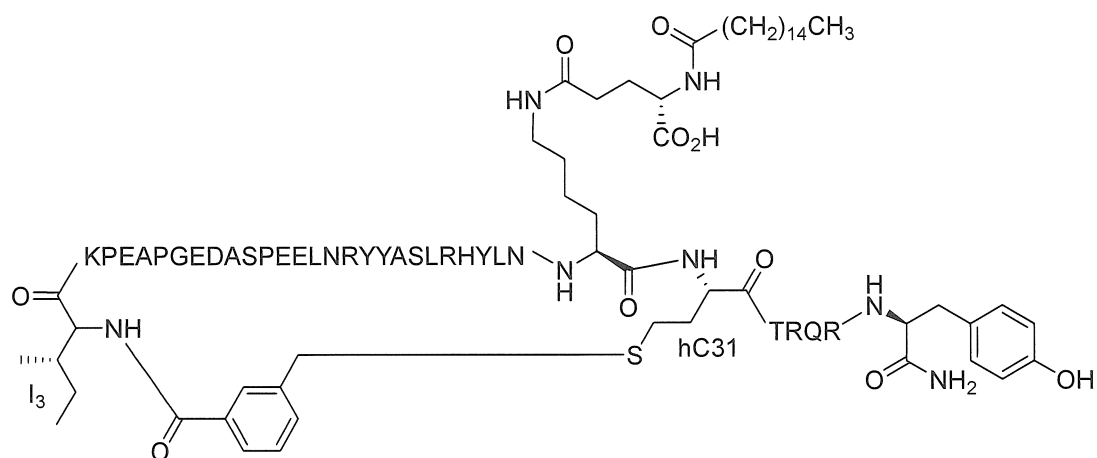
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 8

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ-Glu-Pal)30]-PYY3-36

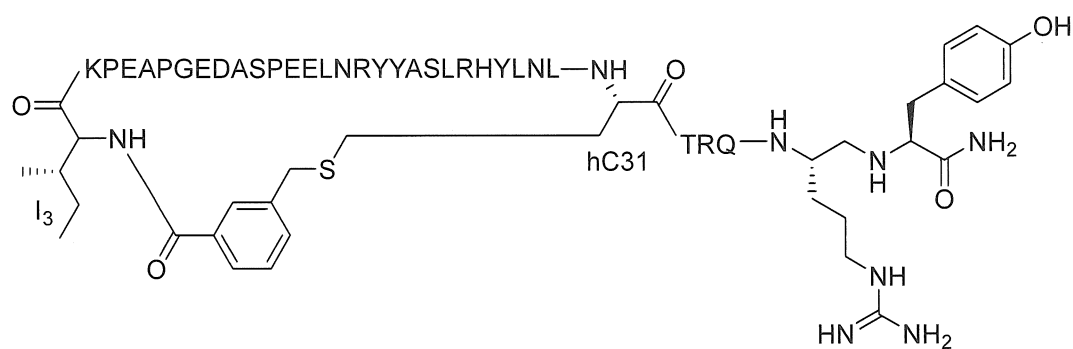
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 9

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), psi-(R35Y36)]-PYY3-36

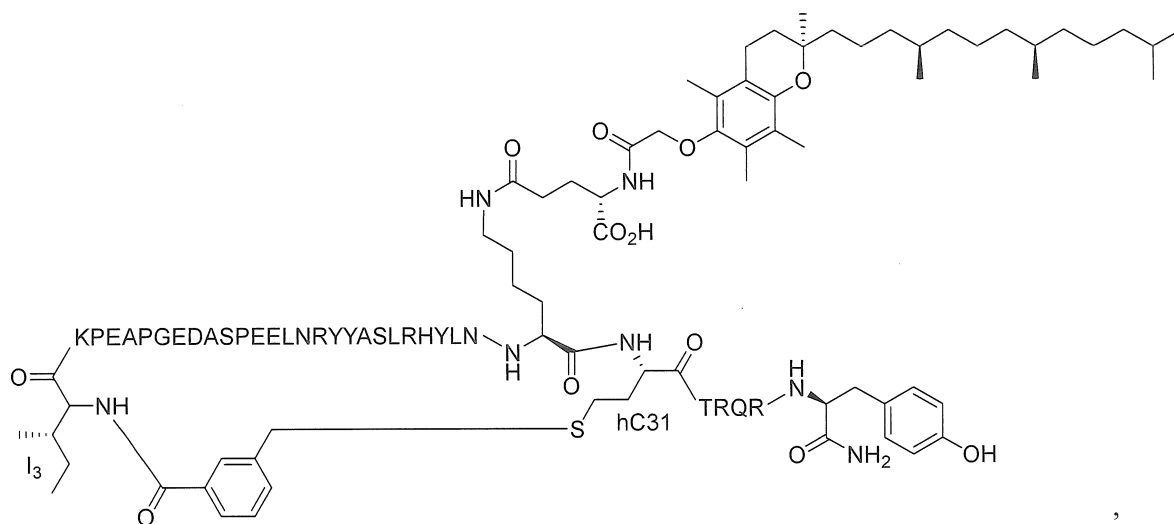
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 10

Tên: [xyclo-(I3-*m*-COPhCH₂-hC31), K(γ-Glu-AcVitE)30]-PYY3-36

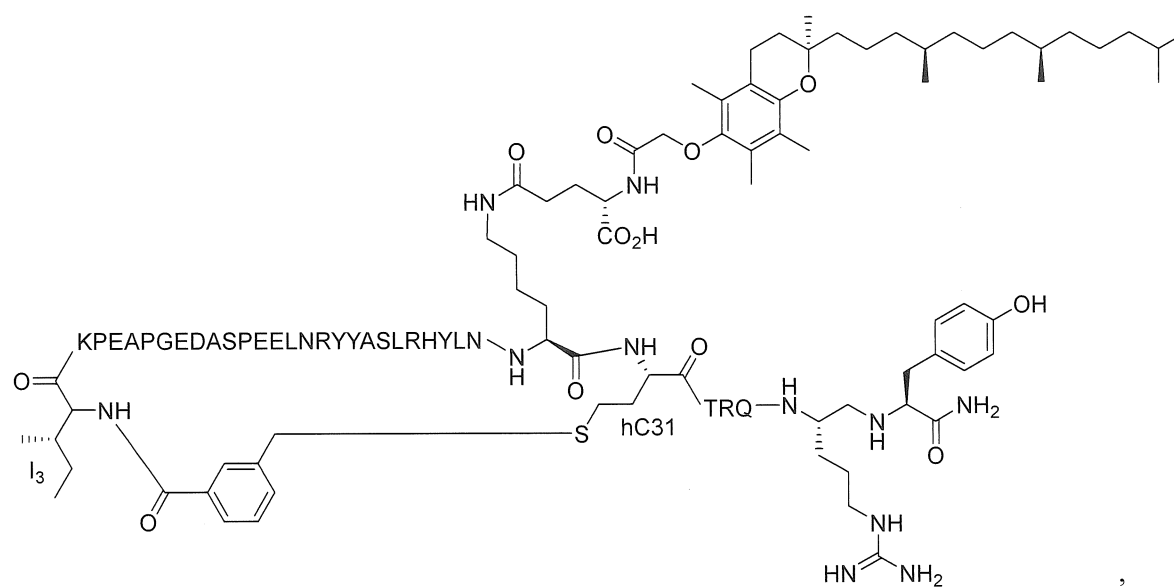
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 11

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ-Glu-AcVitE)30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

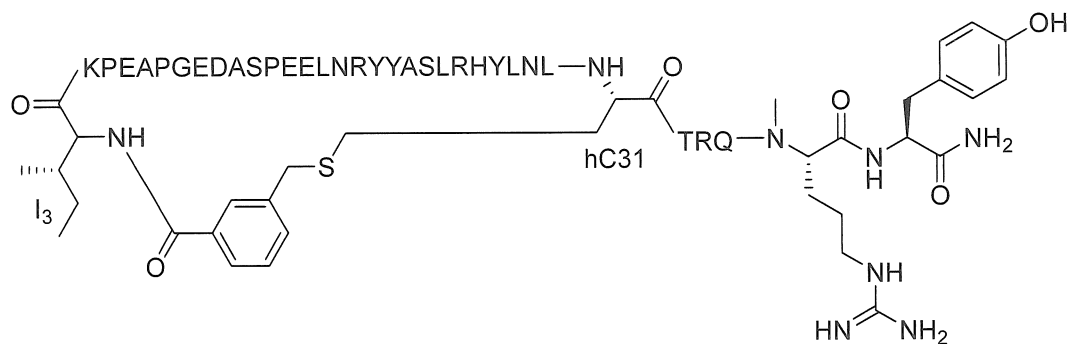
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 12

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), (N-Me-R35)]-PYY3-36

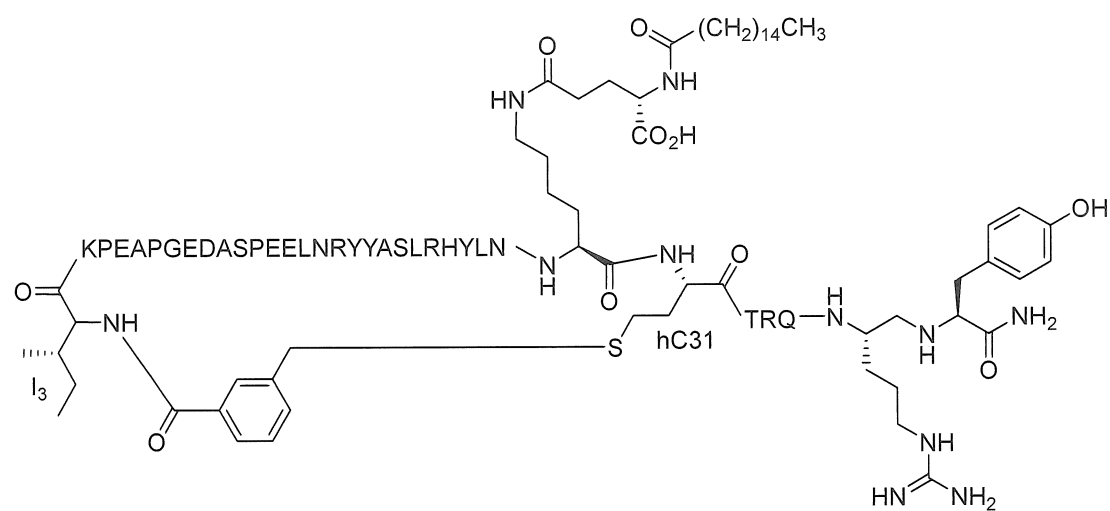
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 13

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ-Glu-Pal)30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

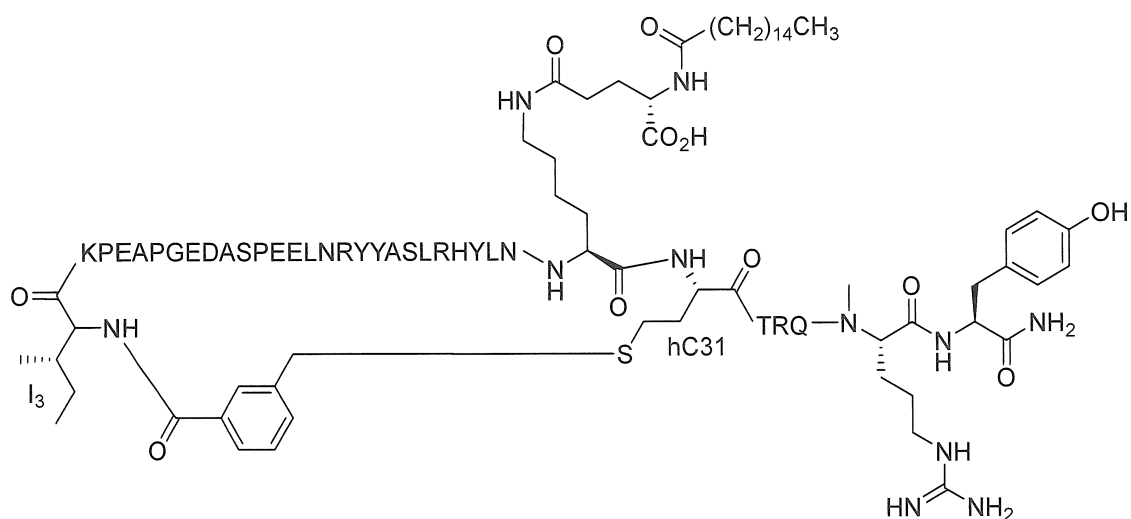
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 14

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ-Glu-Pal)30, (N-Me-R35)]-PYY3-36

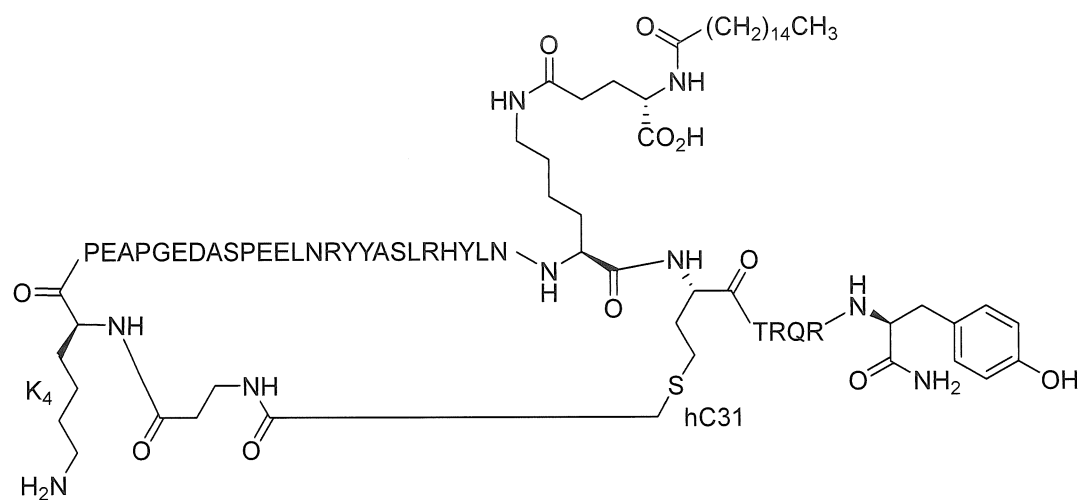
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 15

Tên: [xyclo-(K4- CO(CH₂)₂NHCOCH₂- hC31), K(γ-Glu-Pal)30]-PYY4-36

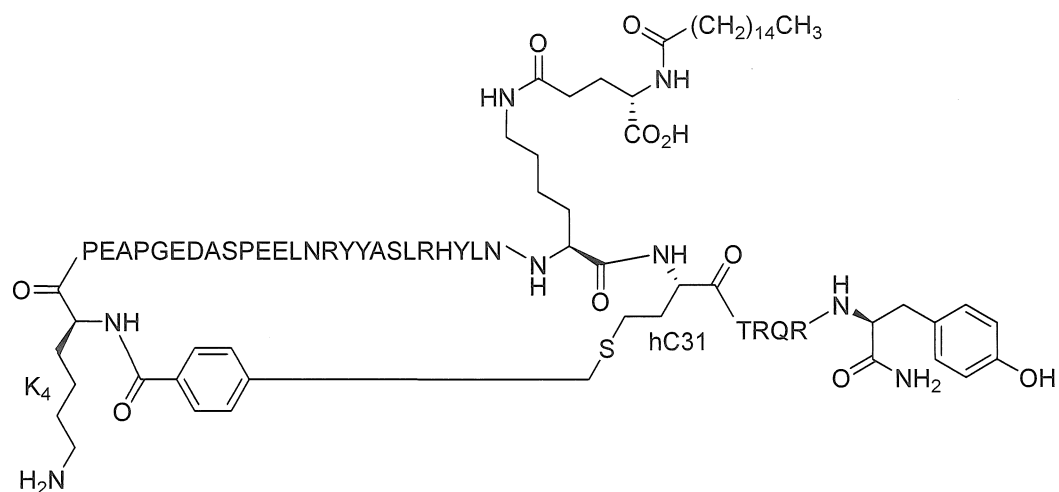
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 16

Tên: [xyclo-(K4- *p*-COPhCH₂- hC31), K(γ-Glu-Pal)30]-PYY4-36

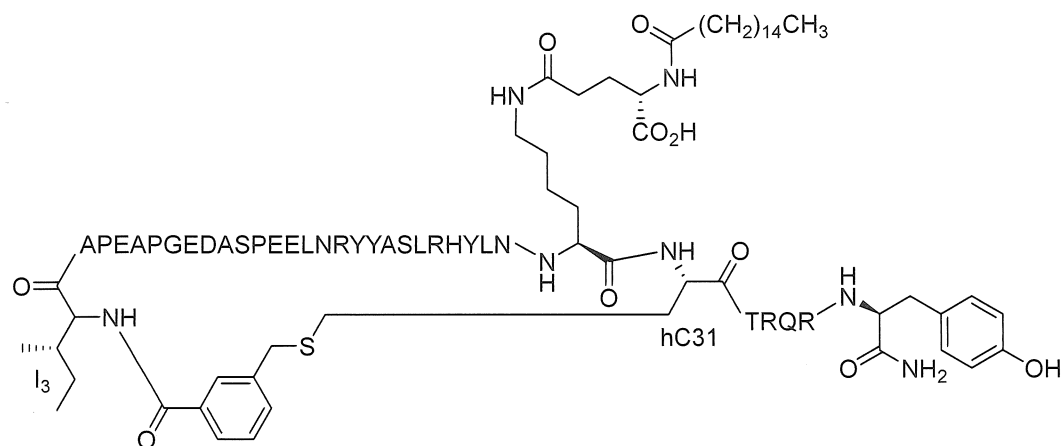
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 17

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), A4, K(γ -Glu-Pal)30]-PYY3-36

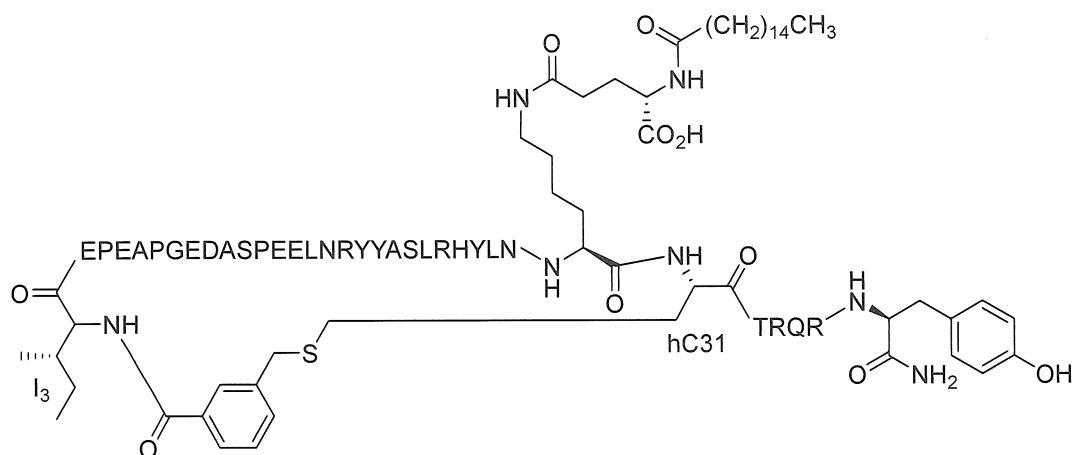
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 18

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), E4, K(γ -Glu-Pal)30]-PYY3-36

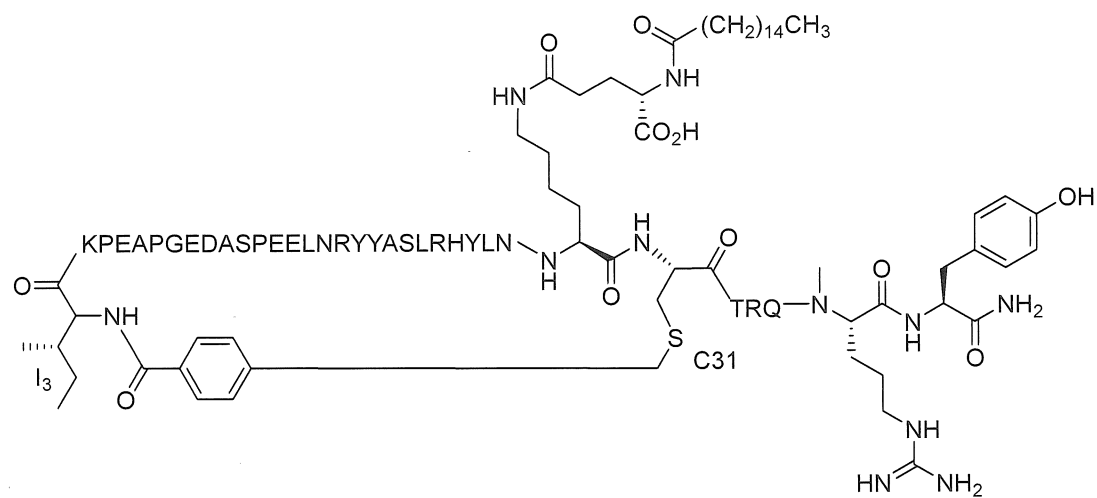
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 19

Tên: [xyclo-(I3- *p*-COPhCH₂- C31), K(γ -Glu-Pal)30, (N-Me-R35)]-PYY3-36

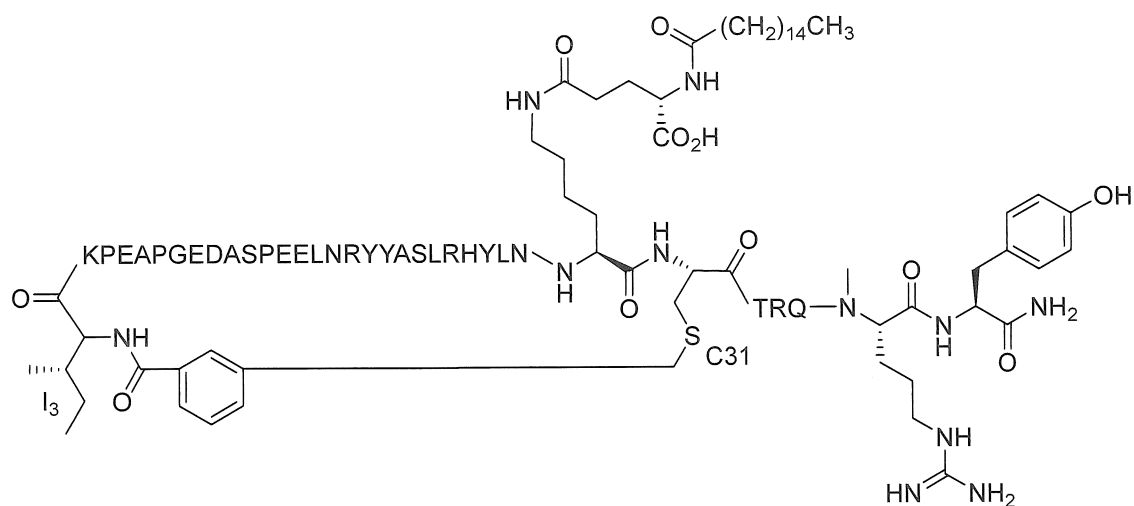
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 20

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- C31), K(γ -Glu-Pal)30, (N-Me-R35)]-PYY3-36

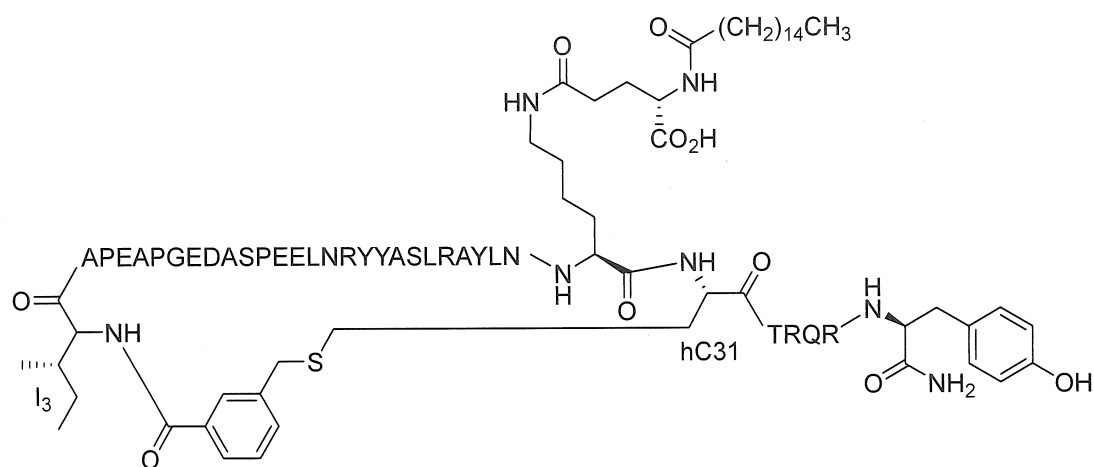
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 21

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), A4, A26, K(γ -Glu-Pal)30]-PYY3-36

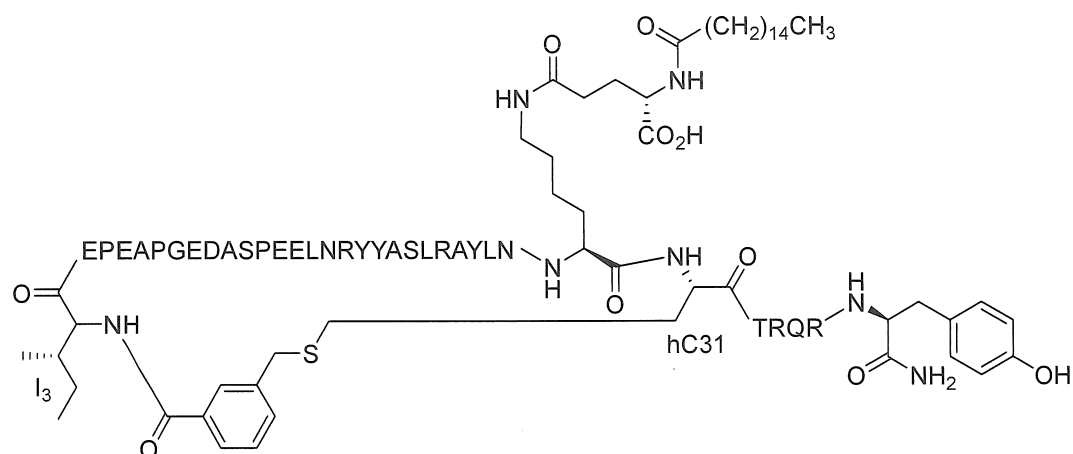
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 22

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), E4, A26, K(γ -Glu-Pal)30]-PYY3-36

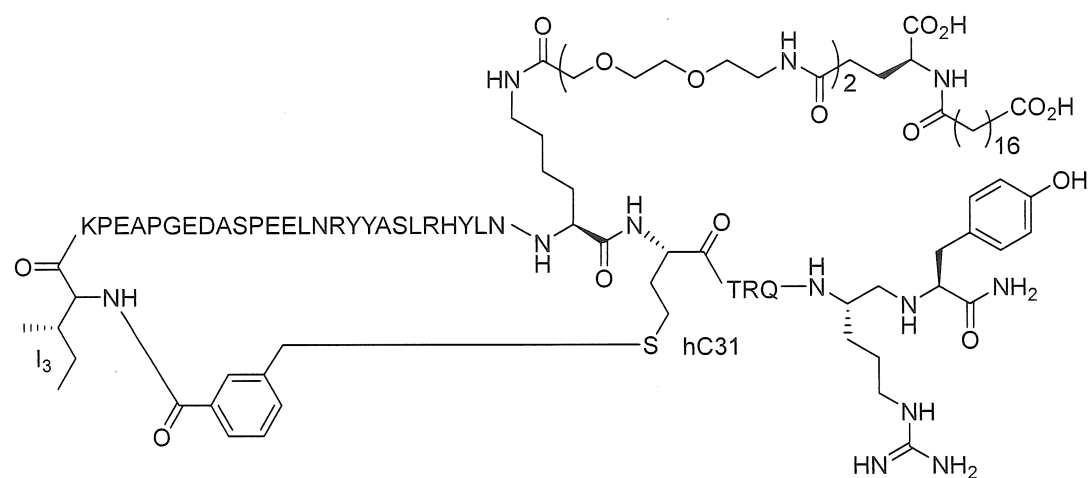
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 23

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K((OEG)₂-γ-Glu-COC₁₆CO₂H)₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

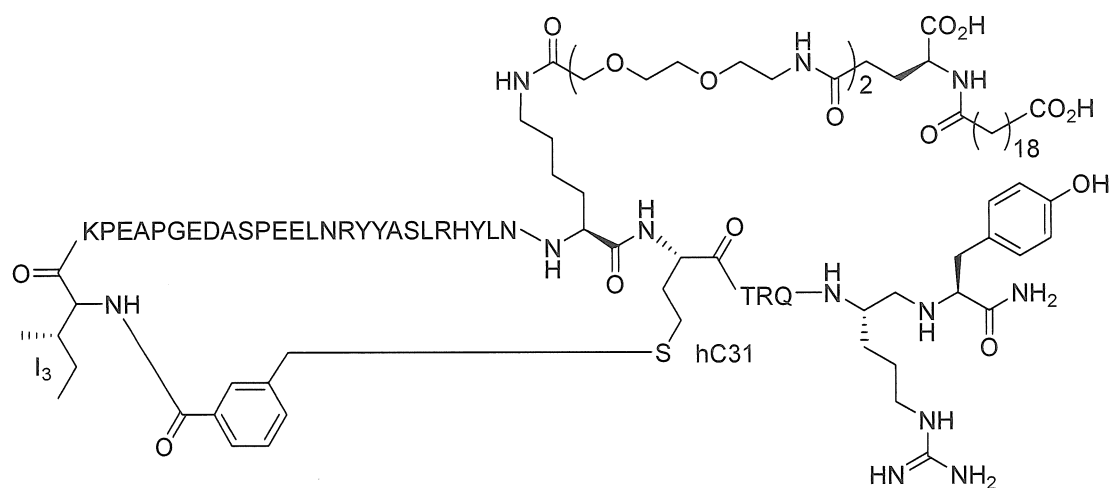
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 24

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K((OEG)₂-γ-Glu-COC₁₈CO₂H)₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

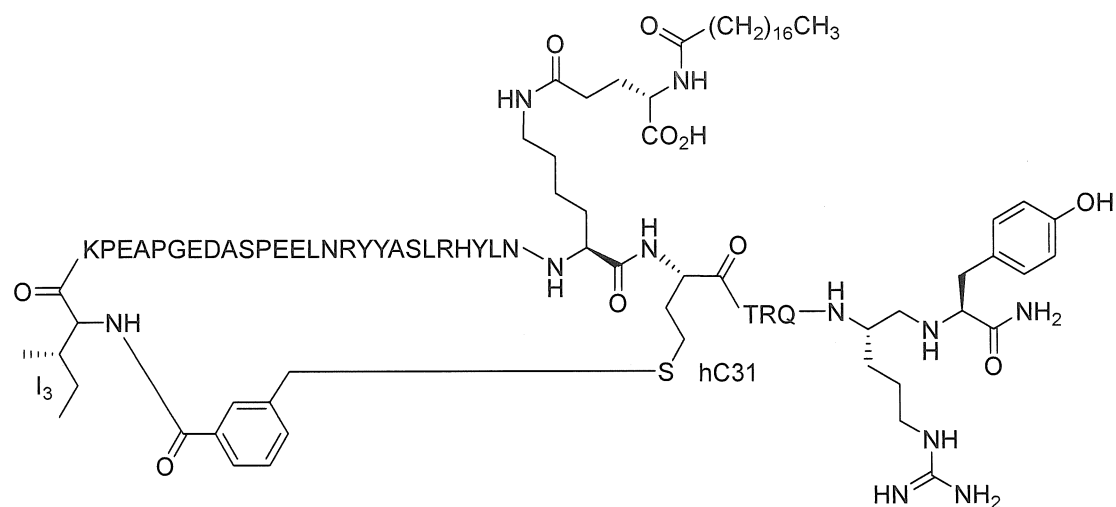
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 25

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ-Glu-Stear)30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

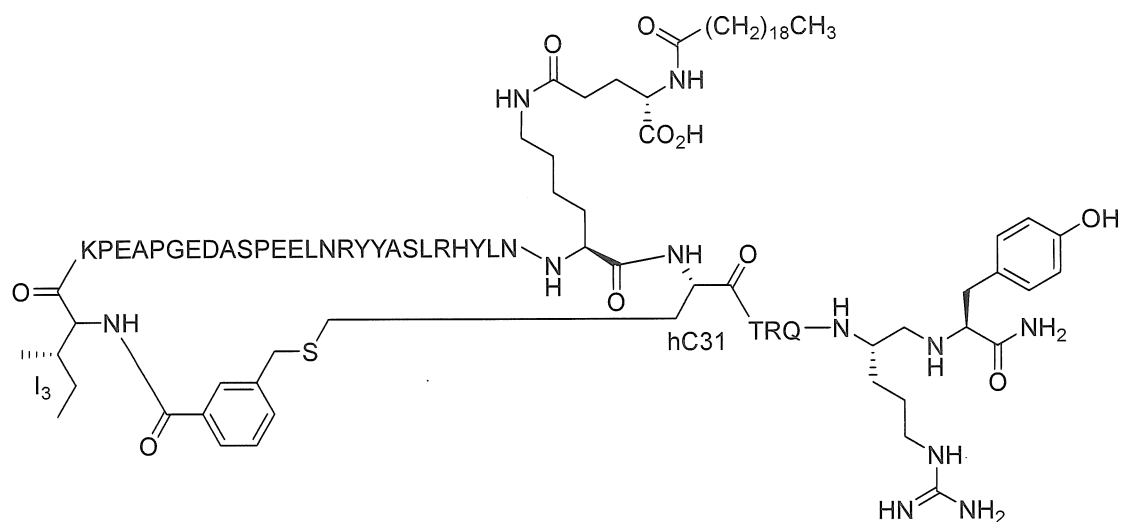
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 26

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ-Glu-Arach)30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

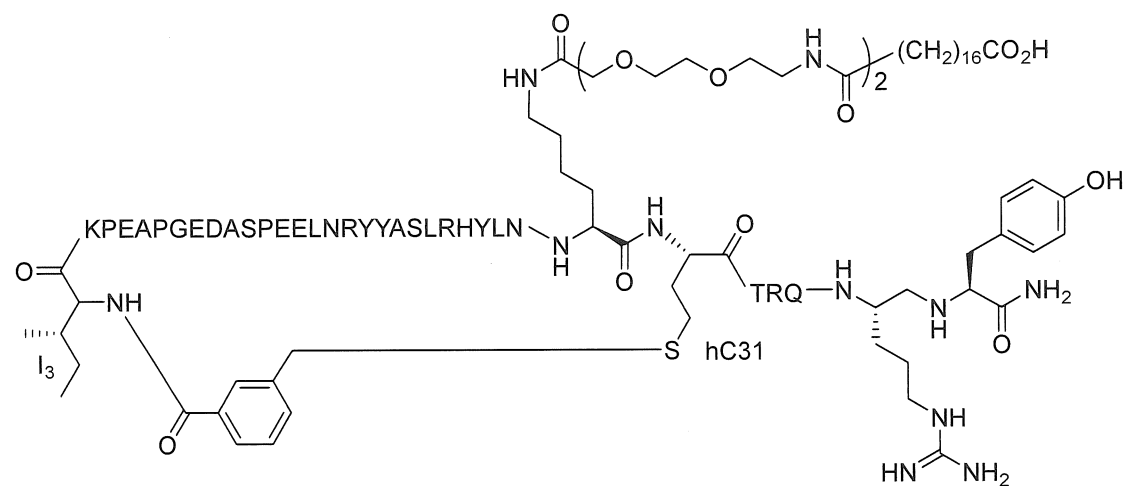
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 27

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K((OEG)₂-COC₁₆CO₂H)₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

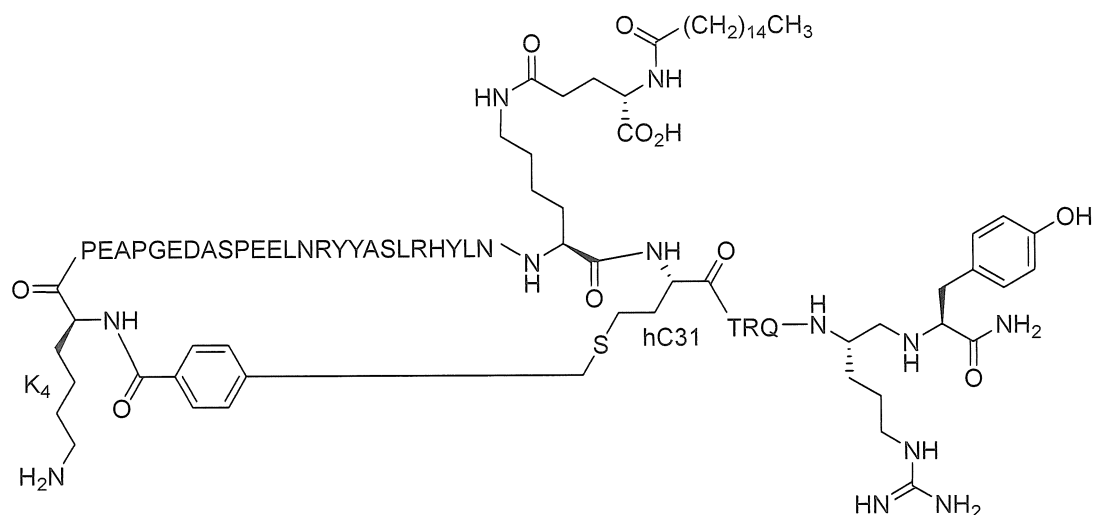
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 28

Tên: [xyclo-(K4- *p*-COPhCH₂- hC31), K(γ-Glu-Pal)₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY4-36

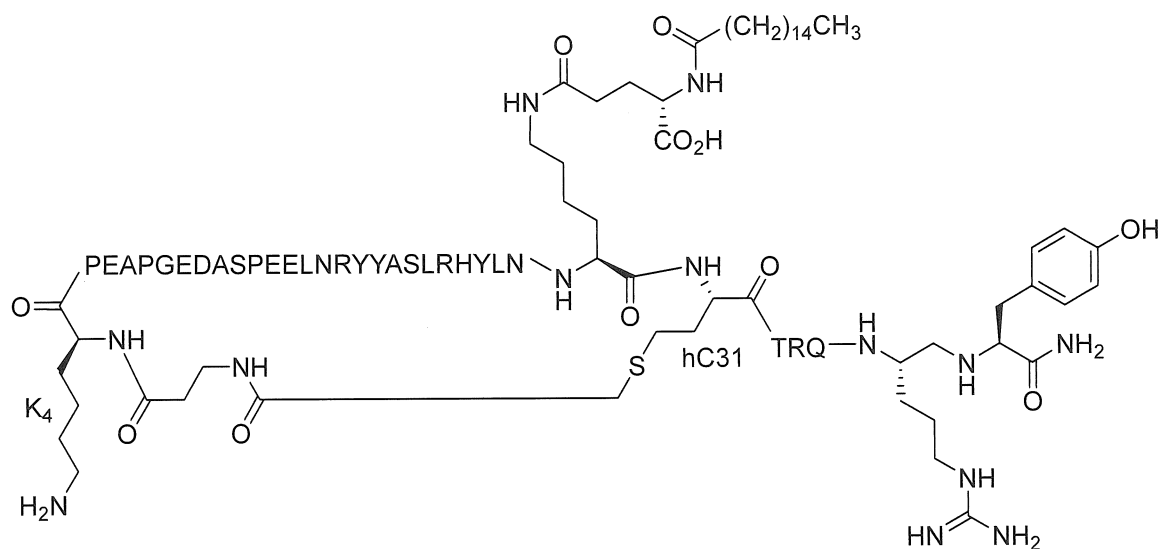
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 29

Tên: [xyclo-(K4- CO(CH₂)₂NHCOCH₂- hC31), K(γ-Glu-Pal)30, psi-(R35,Y36)]-PYY4-36

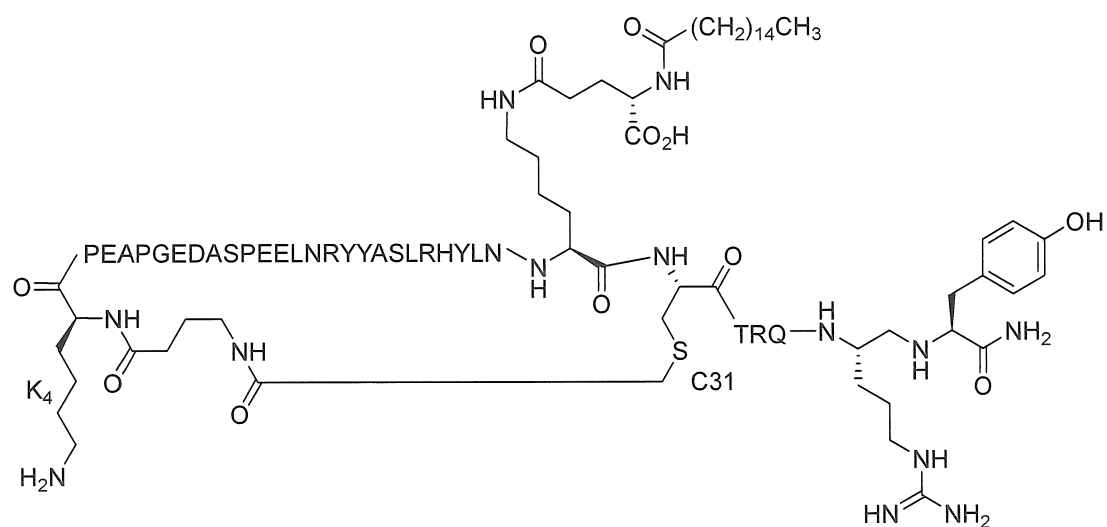
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 30

Tên: [xyclo-(K4- CO(CH₂)₃NHCOCH₂- C31), K(γ-Glu-Pal)30, psi-(R35,Y36)]-PYY4-36

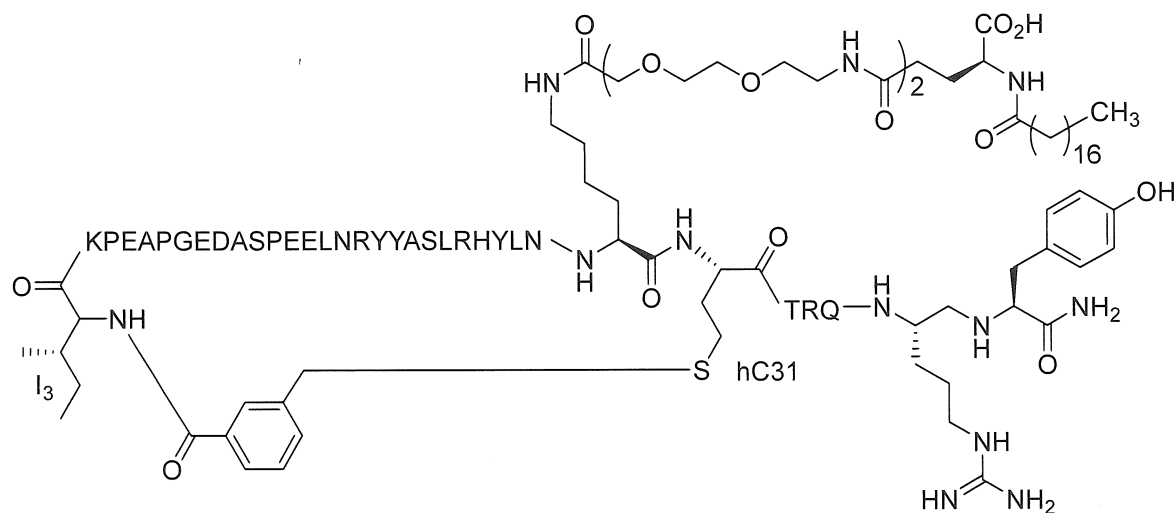
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 31

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K((OEG)₂-γ-Glu-Stear)30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

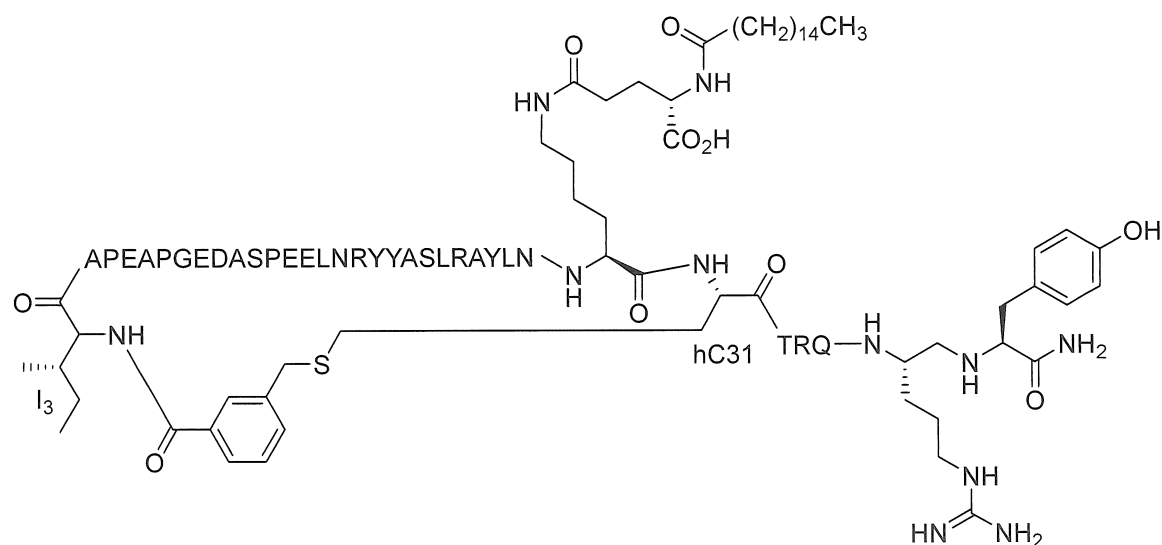
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 32

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), A4, A26, K(γ-Glu-Pal)30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

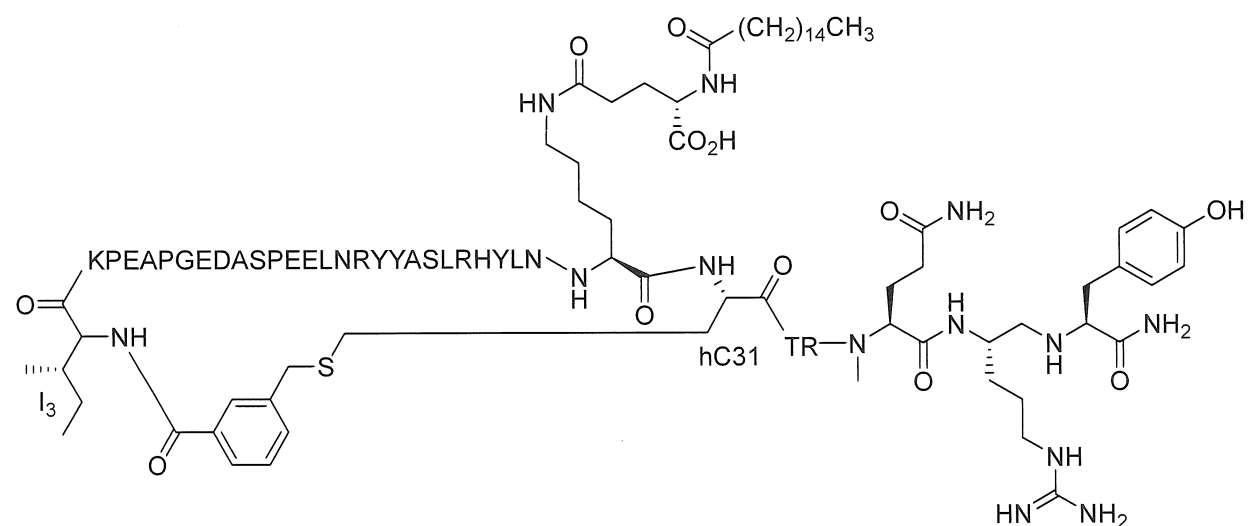
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 33

Tên: [xyclo-(I3-*m*-COPhCH₂-hC31), K(γ -Glu-Pal)₃₀, (N-Me-Q34), psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

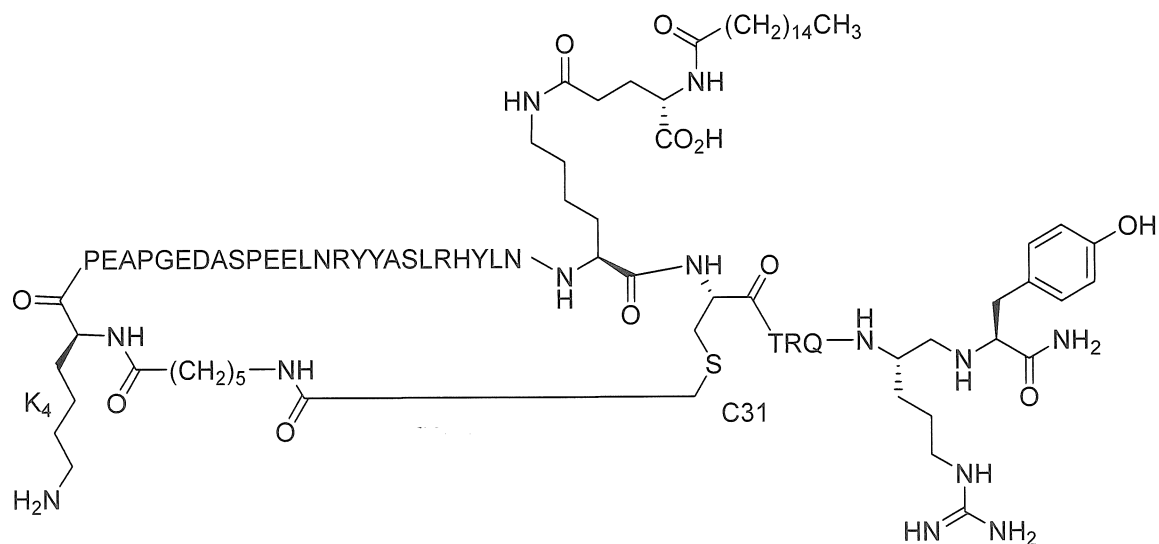
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 34

Tên: [xyclo-(K4- CO(CH₂)₅NHCOCH₂-C31), K(γ -Glu-Pal)30, psi-(R35,Y36)]-PYY4-36

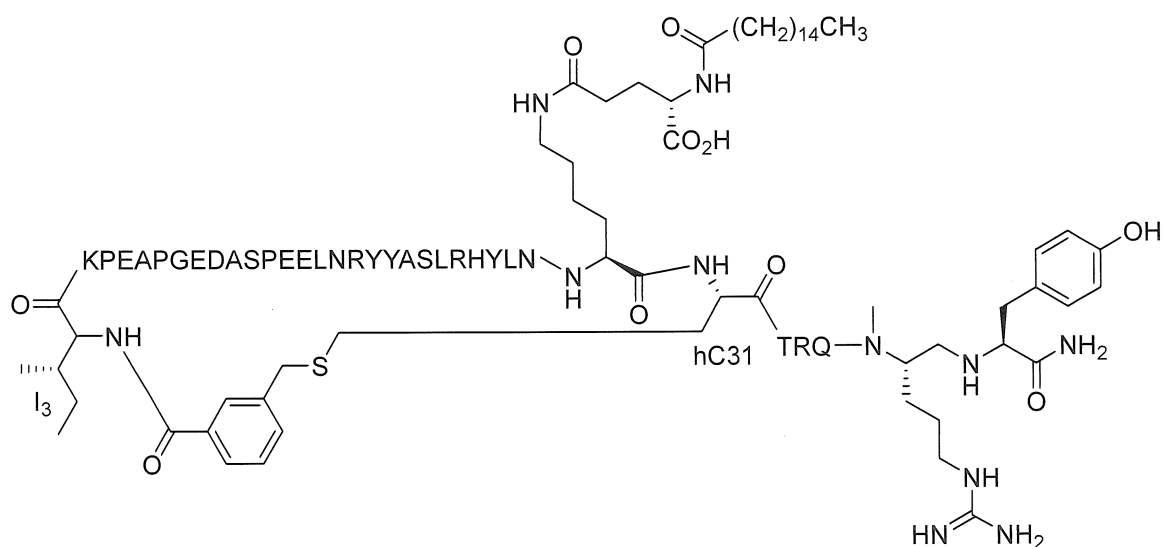
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 35

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ -Glu-Pal)30, (N-Me-R35), psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

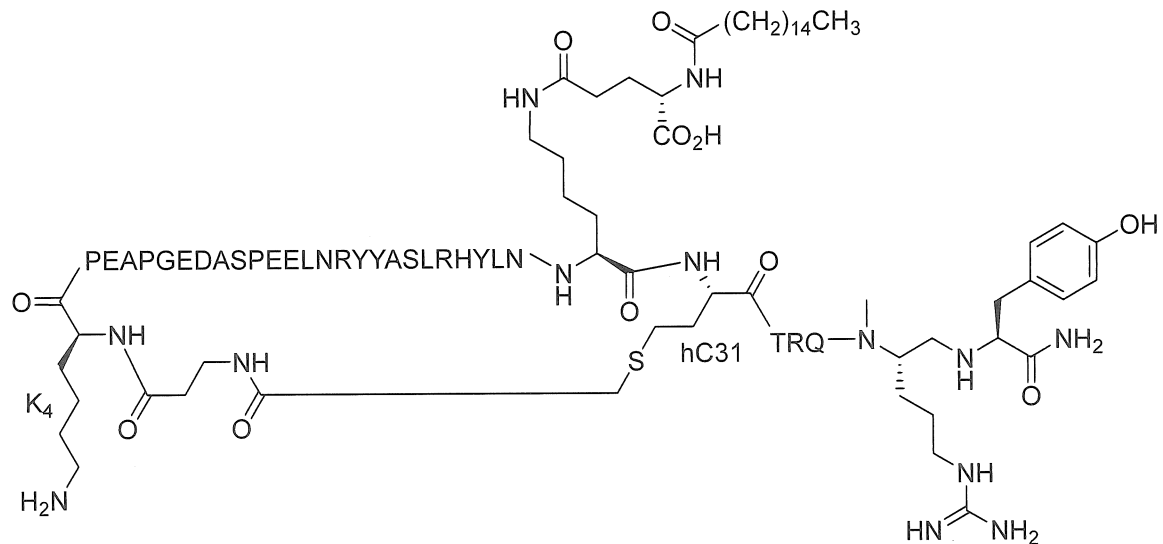
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 36

Tên: [xyclo-(K4- CO(CH₂)₂NHCOCH₂- hC31), K(γ-Glu-Pal)30, (N-Me-R35), psi-(R35,Y36)]-PYY4-36

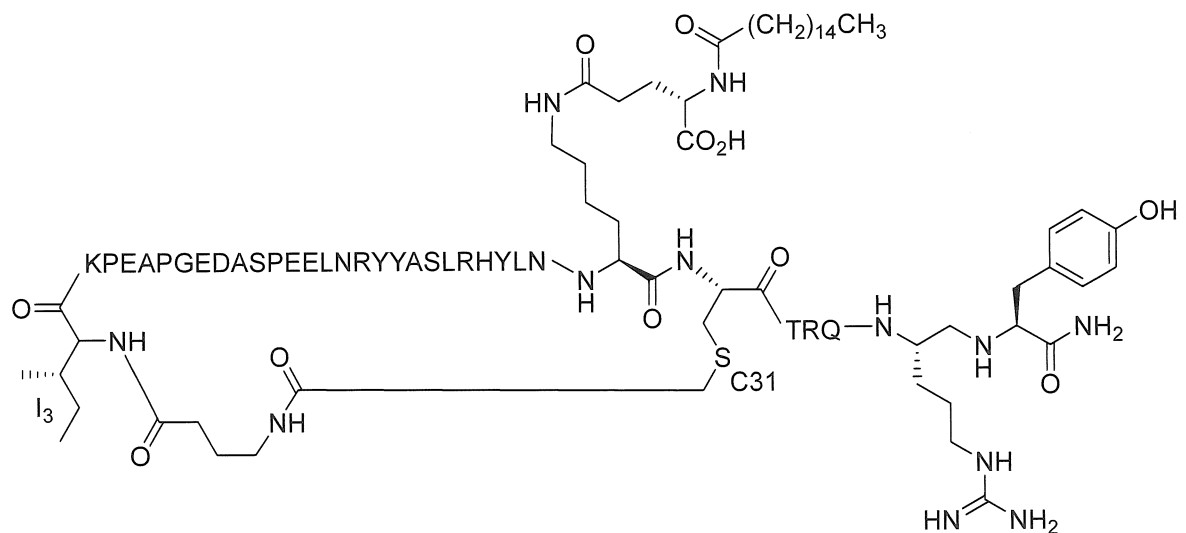
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 37

Tên: [xyclo-(I3- CO(CH₂)₃NHCOCH₂- C31), K(γ-Glu-Pal)30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

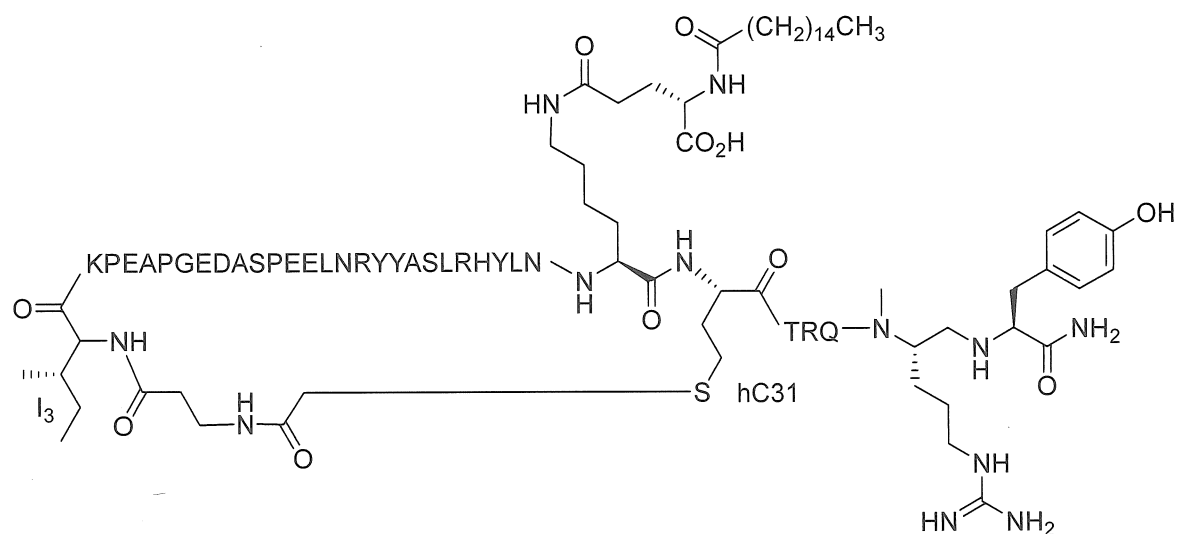
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 38

Tên: [xyclo-(I3- CO(CH₂)₂NHCOCH₂- hC31), K(γ-Glu-Pal)30, (N-Me-R35), psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

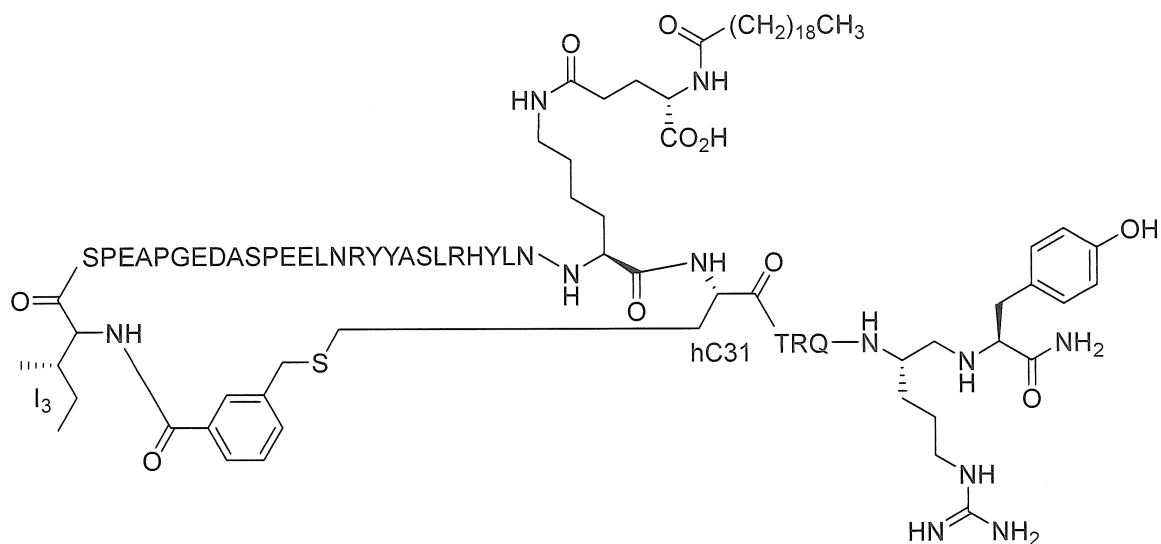
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 39

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), S4, K(γ-Glu-Arach)30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

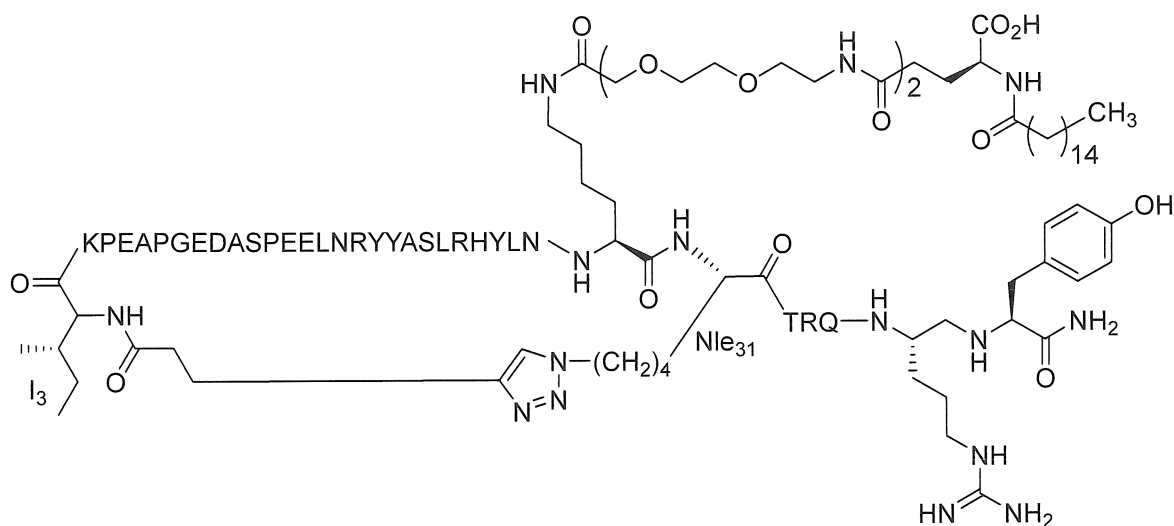
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 40

Tên: [xyclo-(I3- CO(CH₂)₂triazolyl- Nle31), K((OEG)₂-γ-Glu-Pal)30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

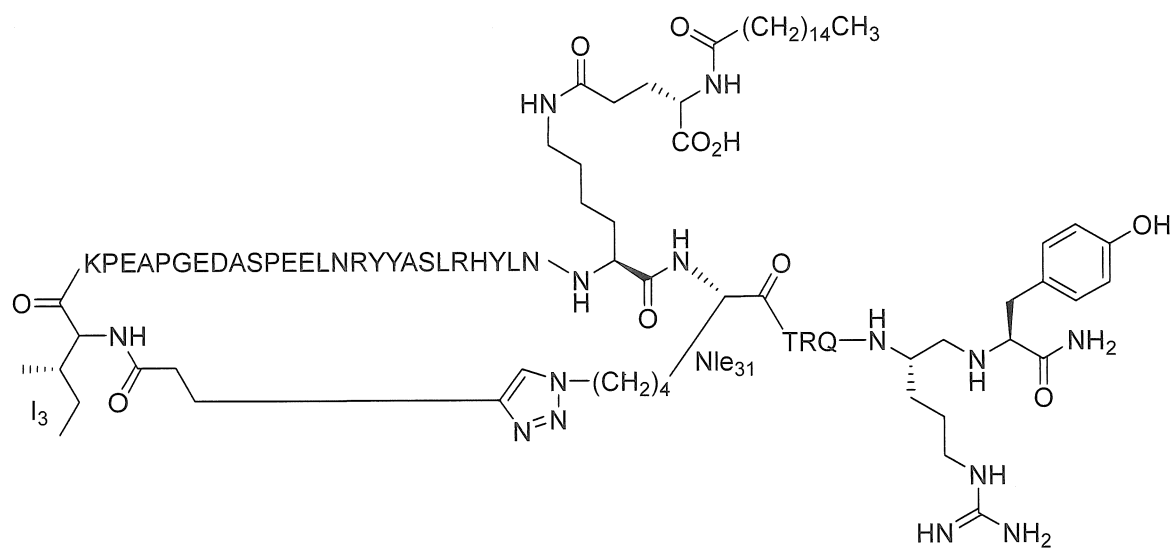
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 41

Tên: [xyclo-(I3- CO(CH₂)₂triazolyl- Nle31), K(γ-Glu-Pal)30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

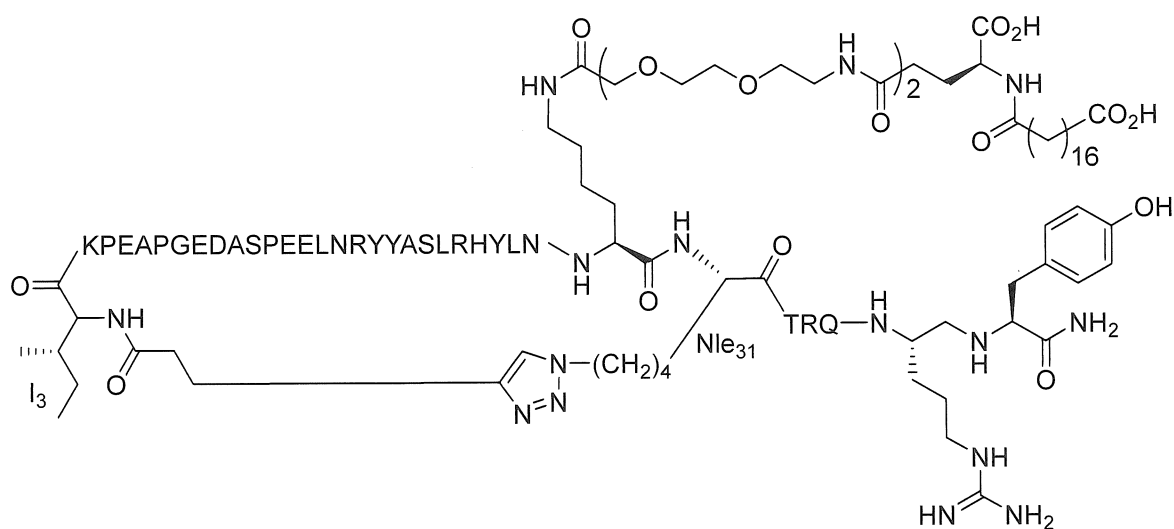
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 42

Tên: [xyclo-(I3- CO(CH₂)₂triazolyl- Nle₃₁), K((OEG)₂-γ-Glu-COC₁₆CO₂H)₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

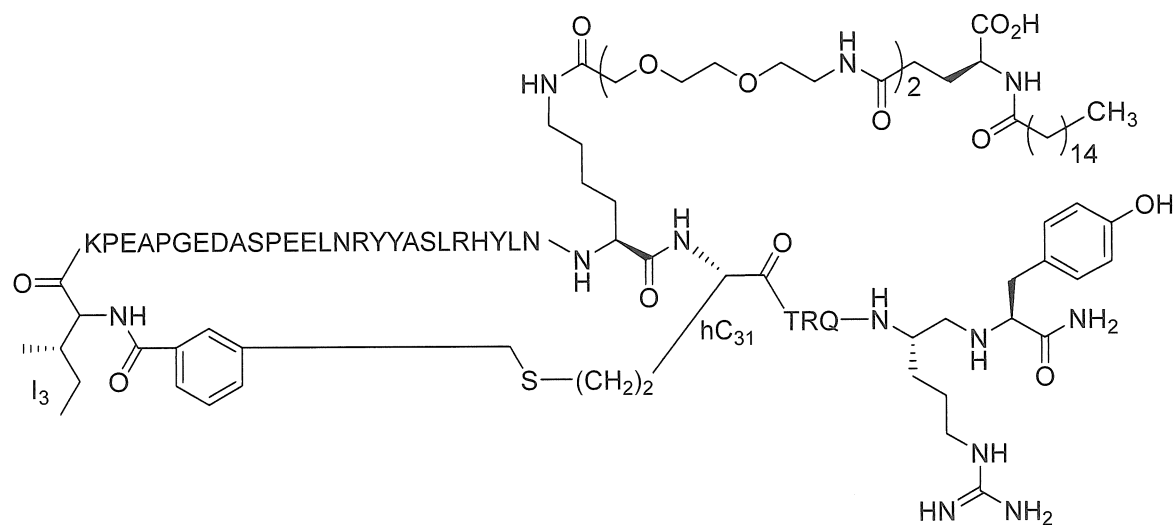
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 43

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC₃₁), K((OEG)₂-γ-Glu-Pal)₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

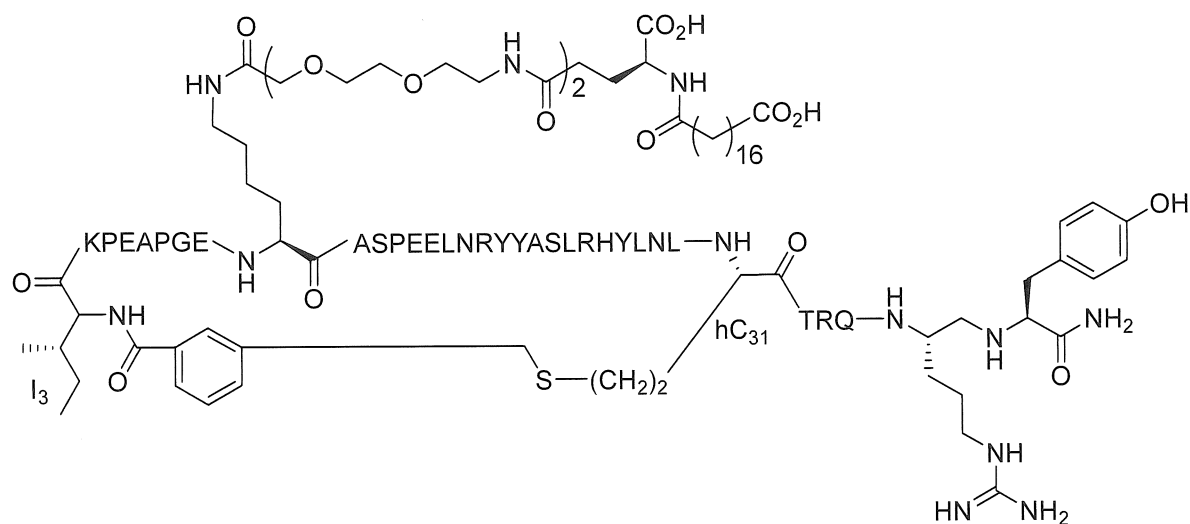
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 44

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC₃₁), K((OEG)₂-γ-Glu- COC₁₆CO₂H)₁₁, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

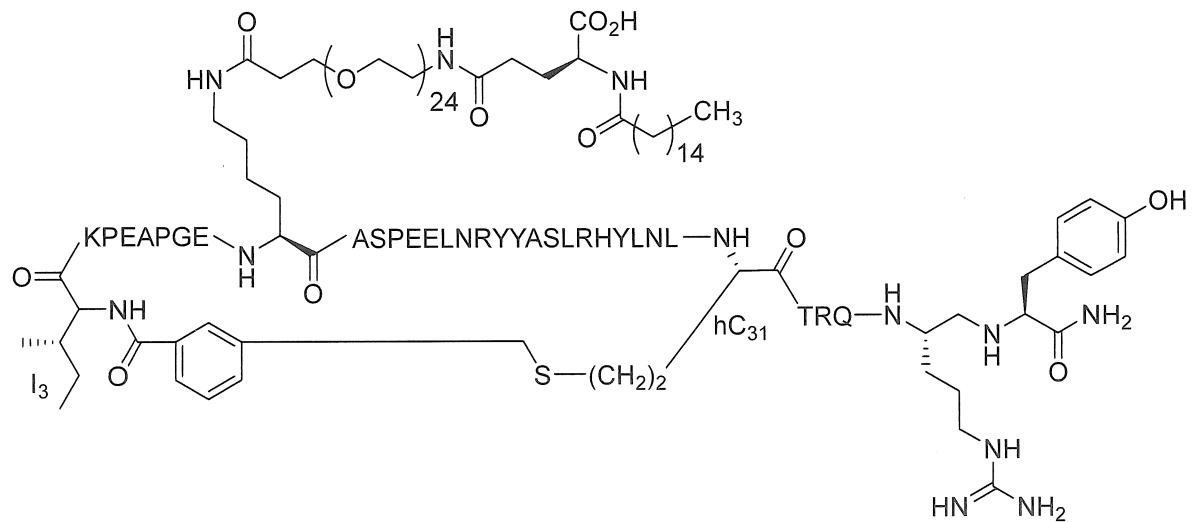
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 45

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(COCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂₄NH-γ-Glu-Pal)11, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

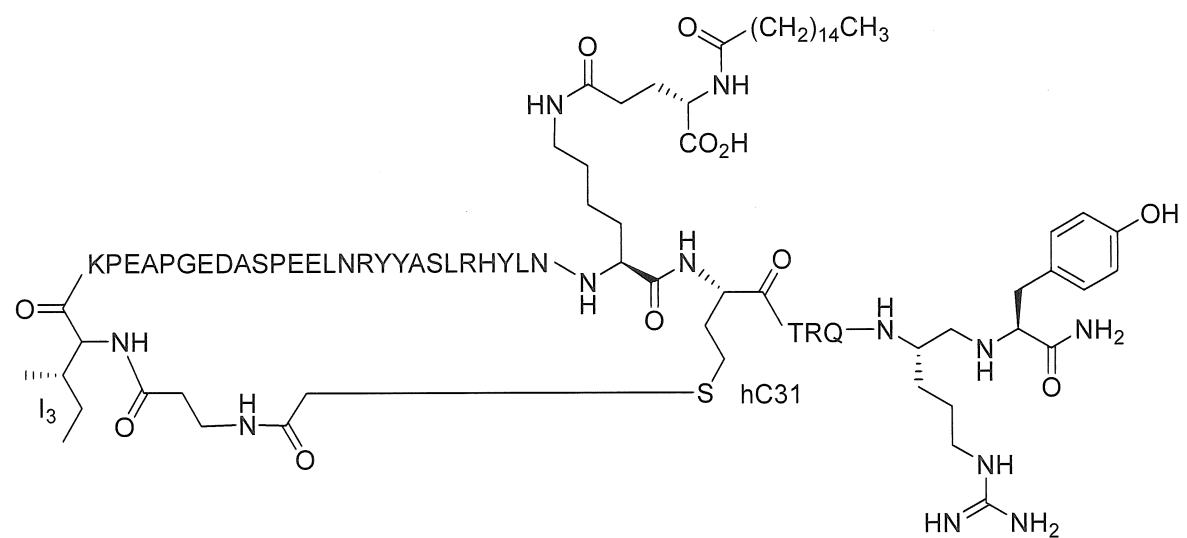
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 46

Tên: [xyclo-(I3- CO(CH₂)₂NHCOCH₂- hC31), K(γ-Glu-Pal)30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

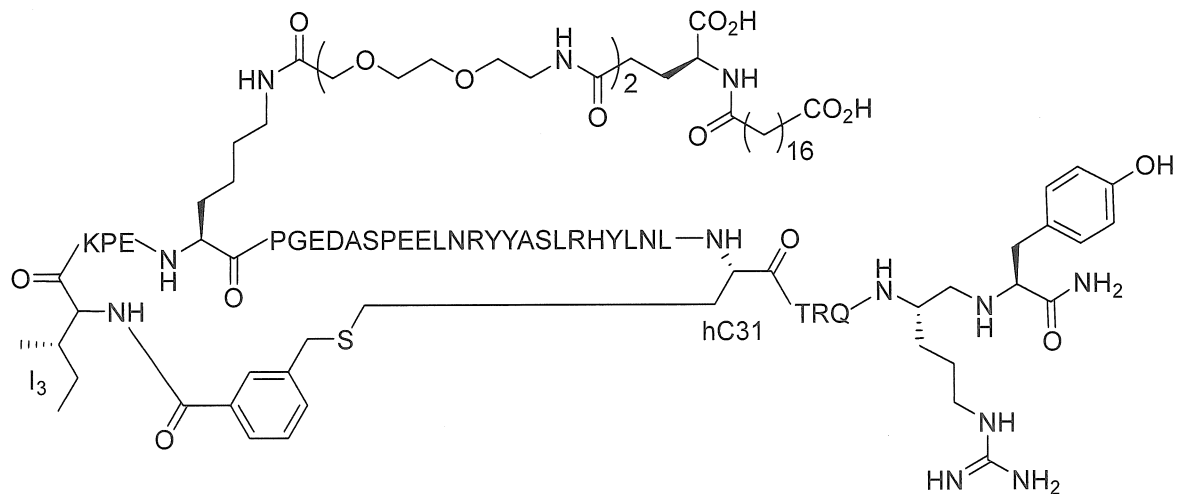
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 47

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K((OEG)₂-γ-Glu- COC₁₆CO₂H)7, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

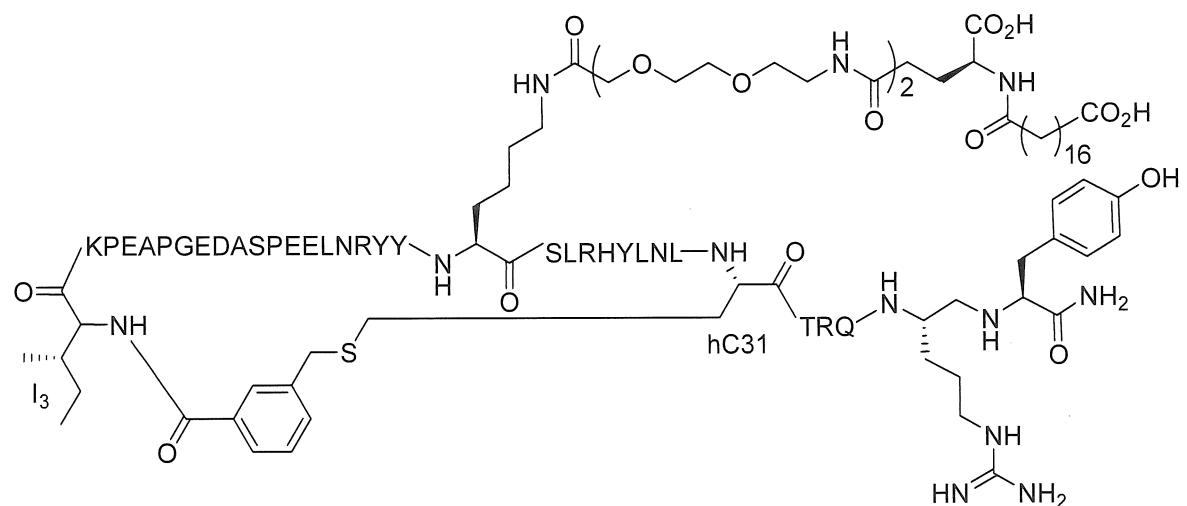
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 48

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K((OEG)₂-γ-Glu-COC₁₆CO₂H)22, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

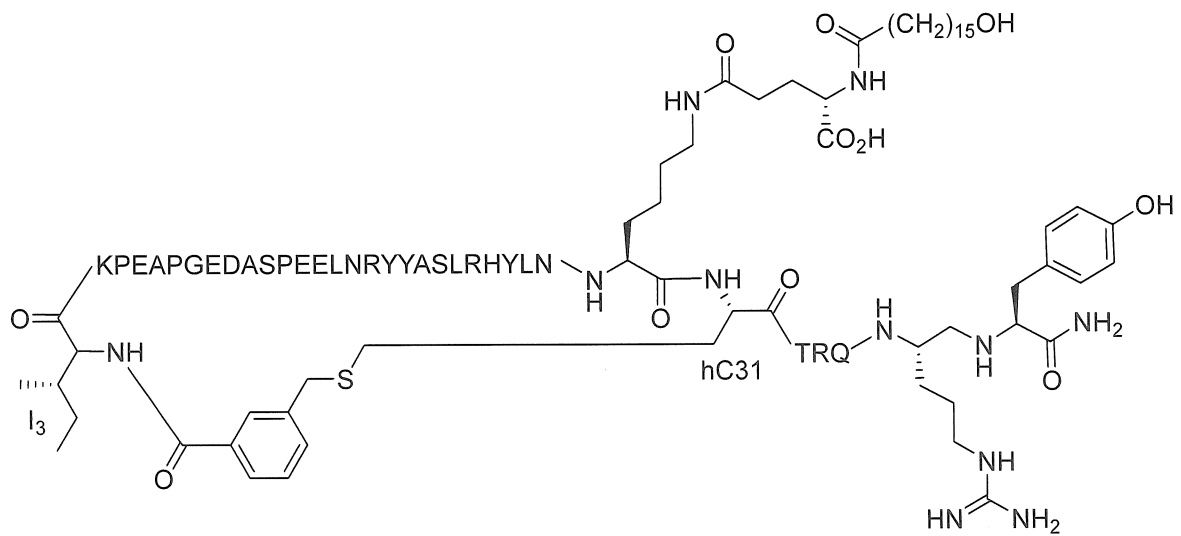
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 49

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ -Glu-(Pal-16-OH))₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

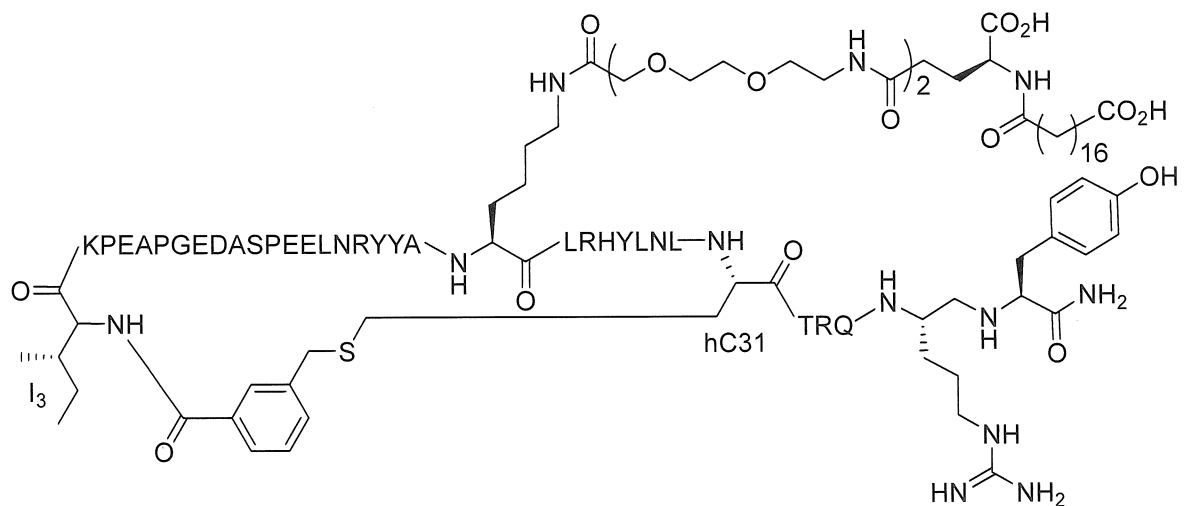
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 50

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K((OEG)₂- γ -Glu-COC₁₆CO₂H)₂₃, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

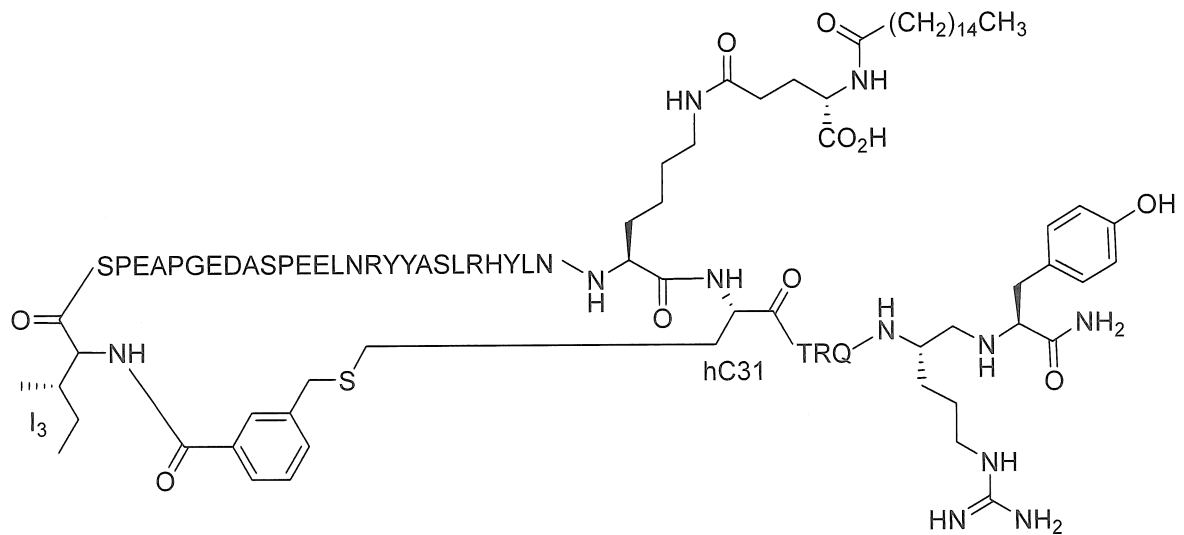
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 51

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), S4, K(γ -Glu-Pal)30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

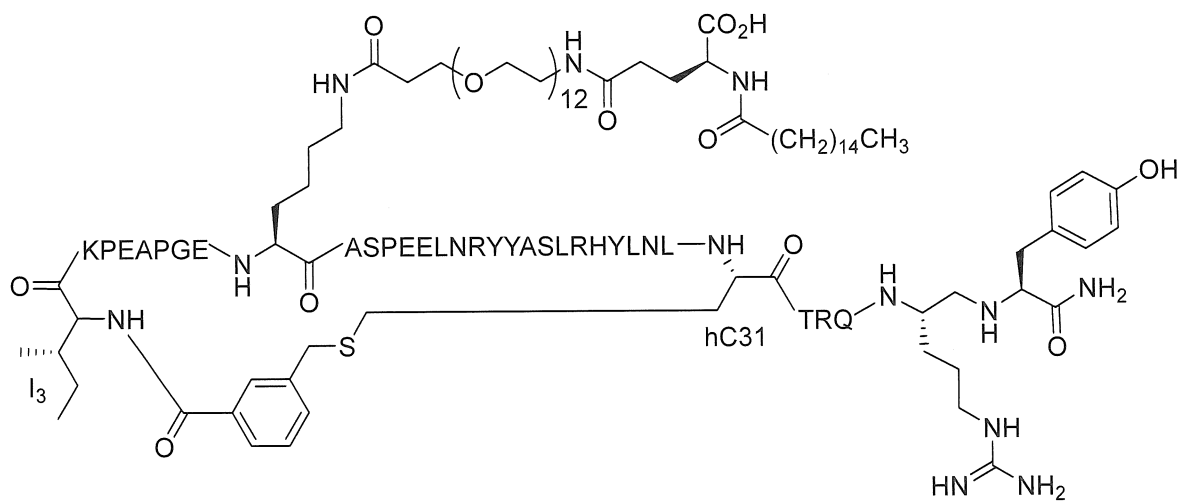
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 52

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(COCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₁₂NH- γ -Glu-Pal)11, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

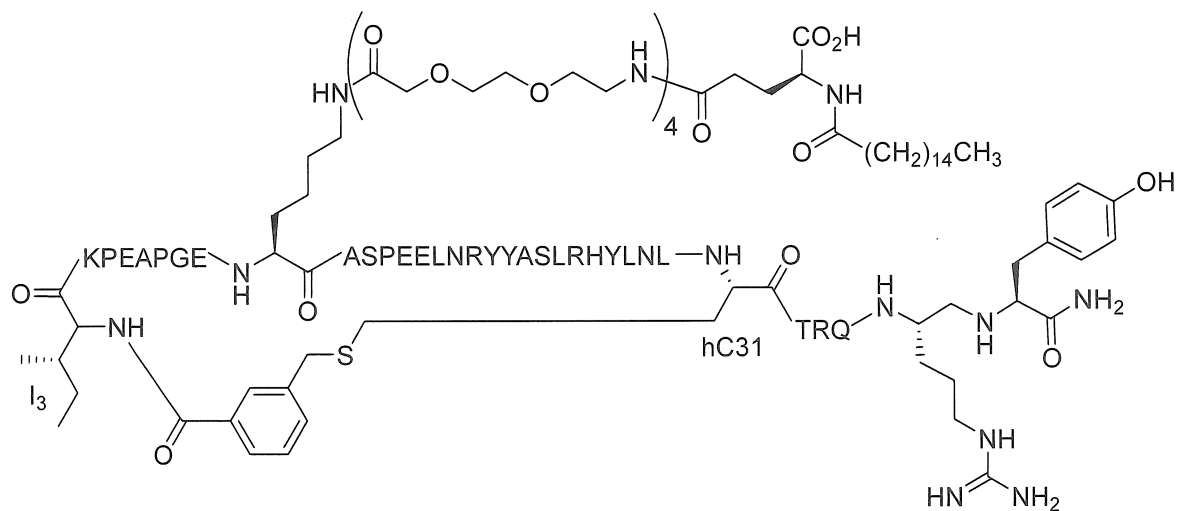
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 53

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K((OEG)₄-γ-Glu-Pal)11, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

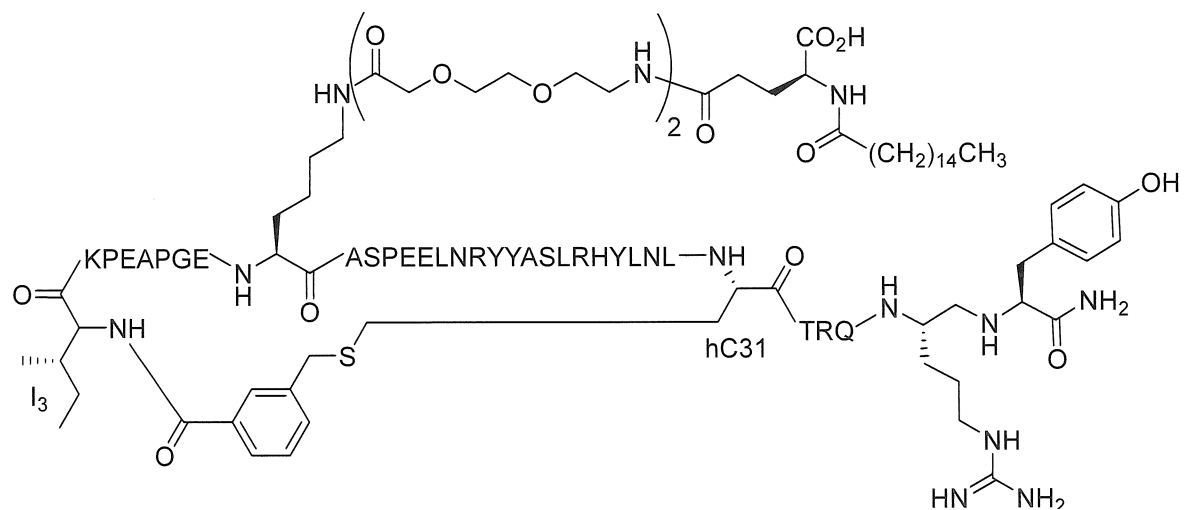
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 54

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K((OEG)₂-γ-Glu-Pal)11, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

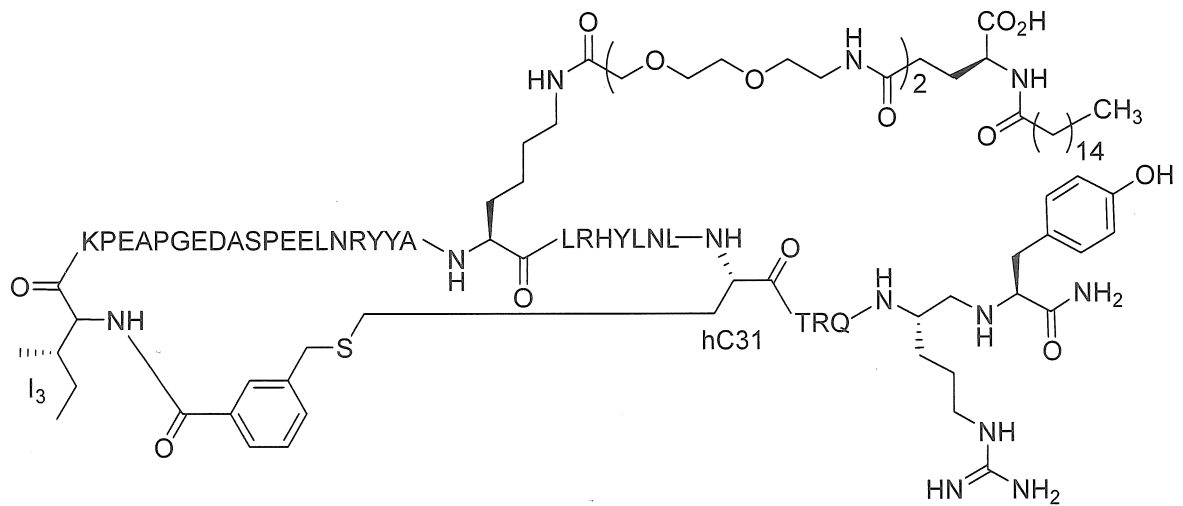
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 55

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K((OEG)₂-γ-Glu-Pal)23, psi-(R35,Y36)]-
PYY3-36

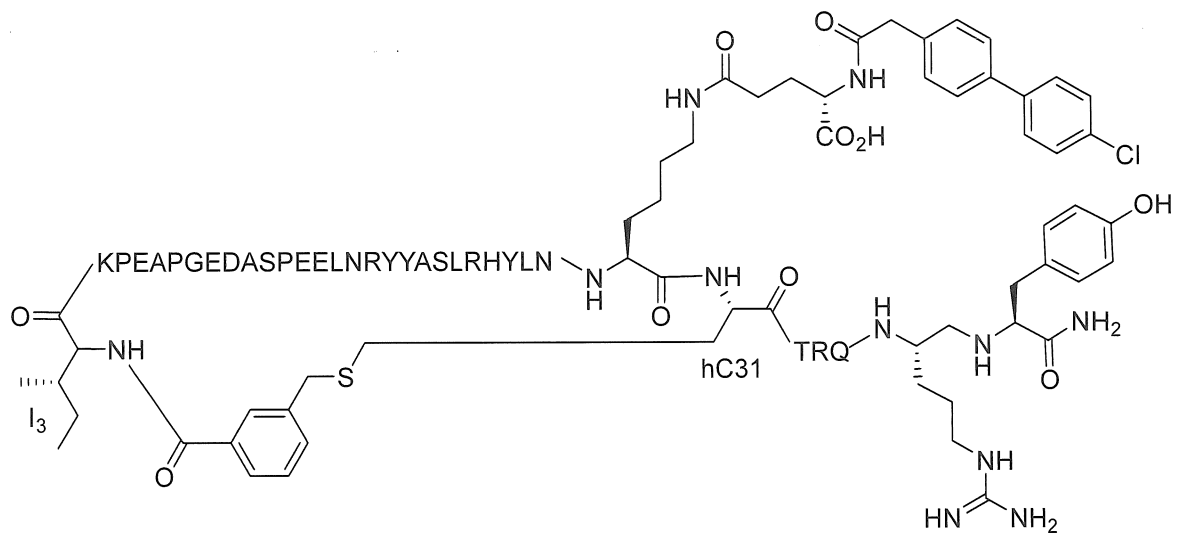
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 56

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ-Glu-COCH₂Ph-(4-ClPh)₃, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

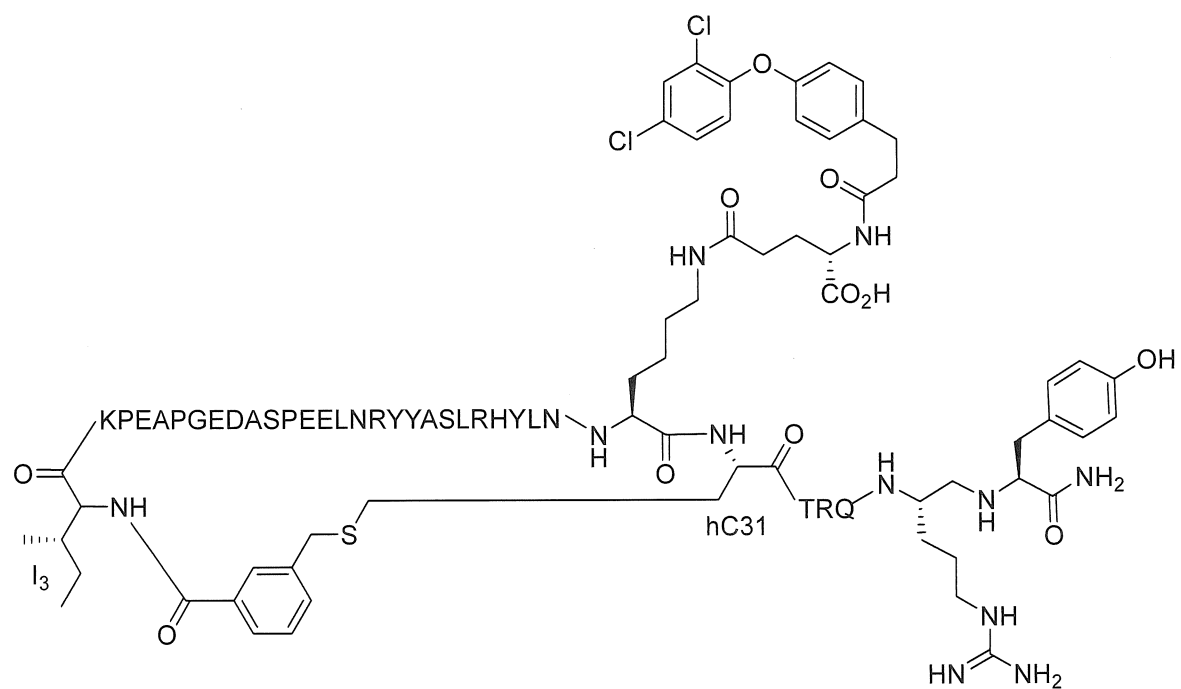
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 57

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ-Glu-CO(CH₂)₂PhO-(2,4-Cl₂Ph)₃0, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

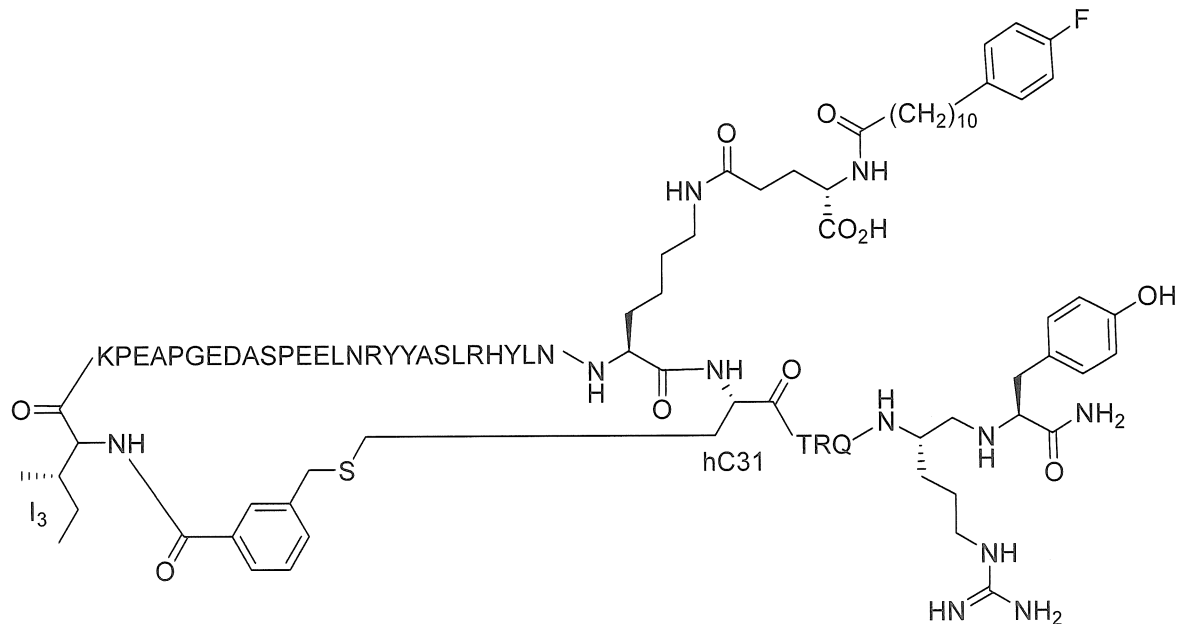
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 58

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ -Glu-CO(CH₂)₁₀-(4-F-Ph))₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

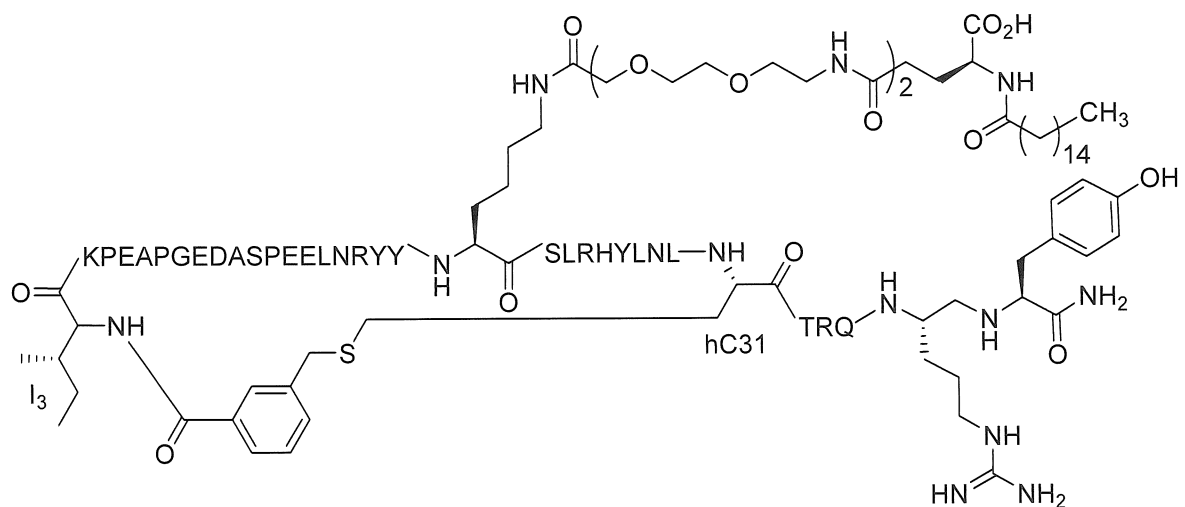
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 59

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K((OEG)₂- γ -Glu-Pal)₂₂, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

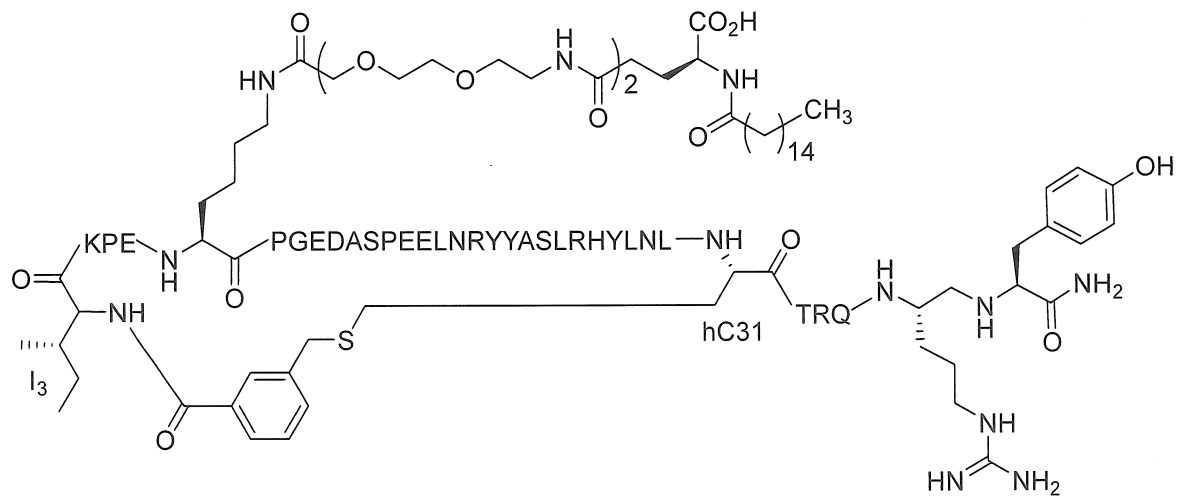
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 60

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K((OEG)₂-γ-Glu-Pal)7, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

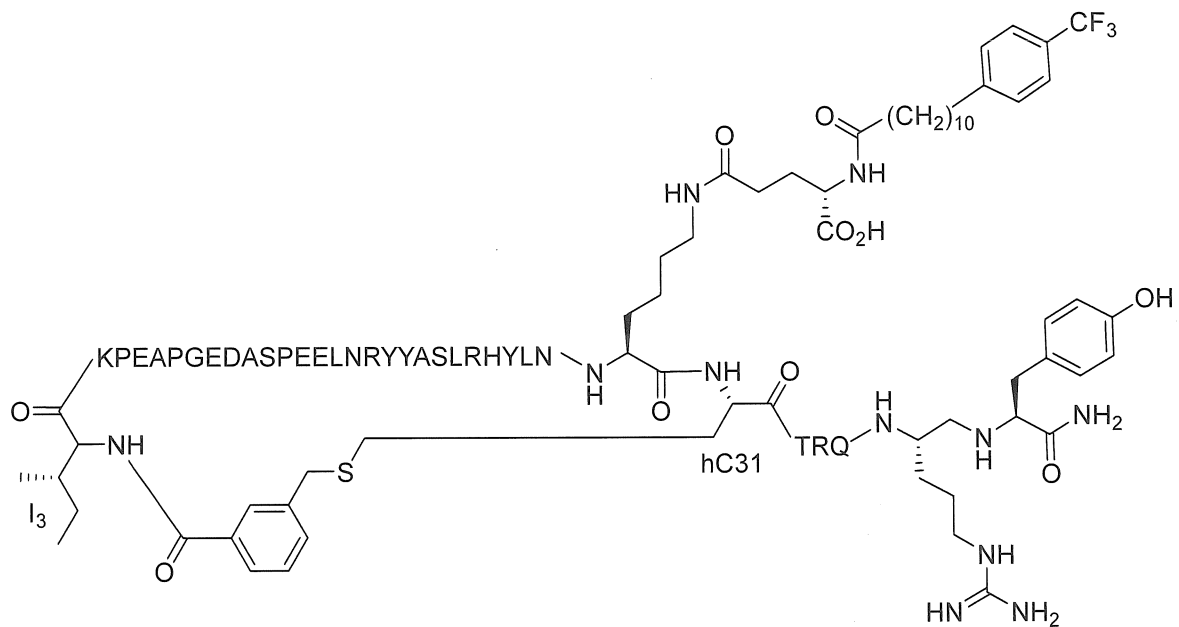
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 61

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ -Glu-CO(CH₂)₁₀-(4-F₃C-Ph))₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

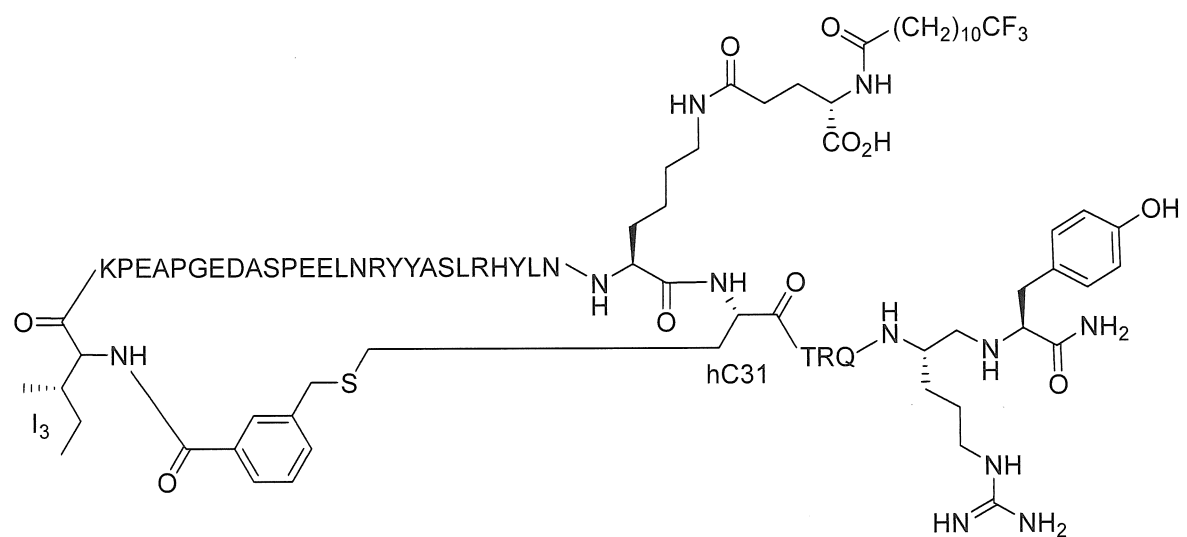
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 62

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ -Glu-CO(CH₂)₁₀-CF₃)₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

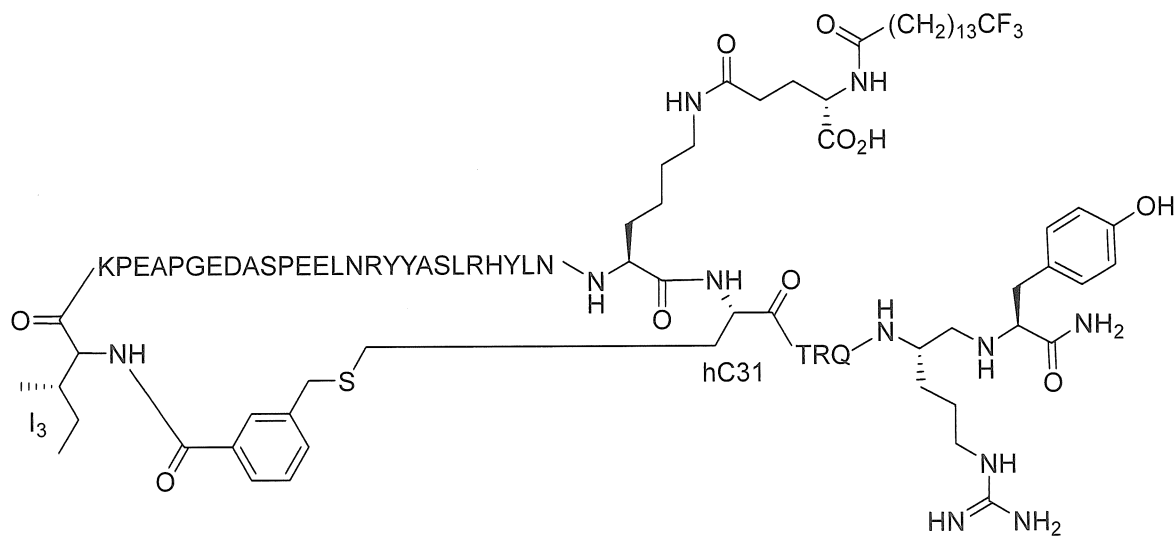
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 63

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ -Glu-CO(CH₂)₁₃-CF₃)₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

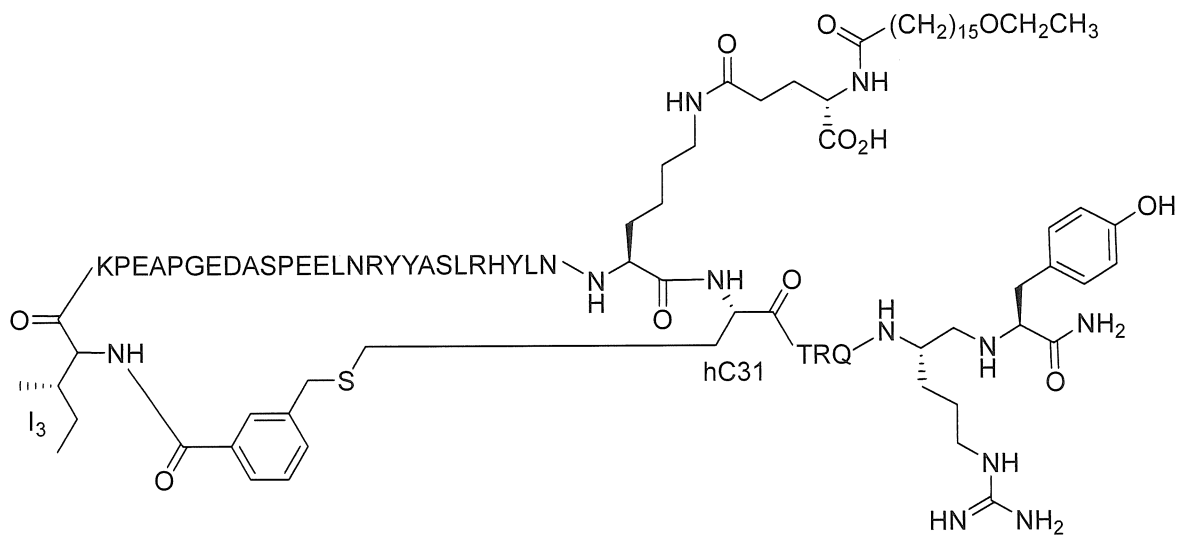
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 64

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ -Glu-(Pal-16-OEt))30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

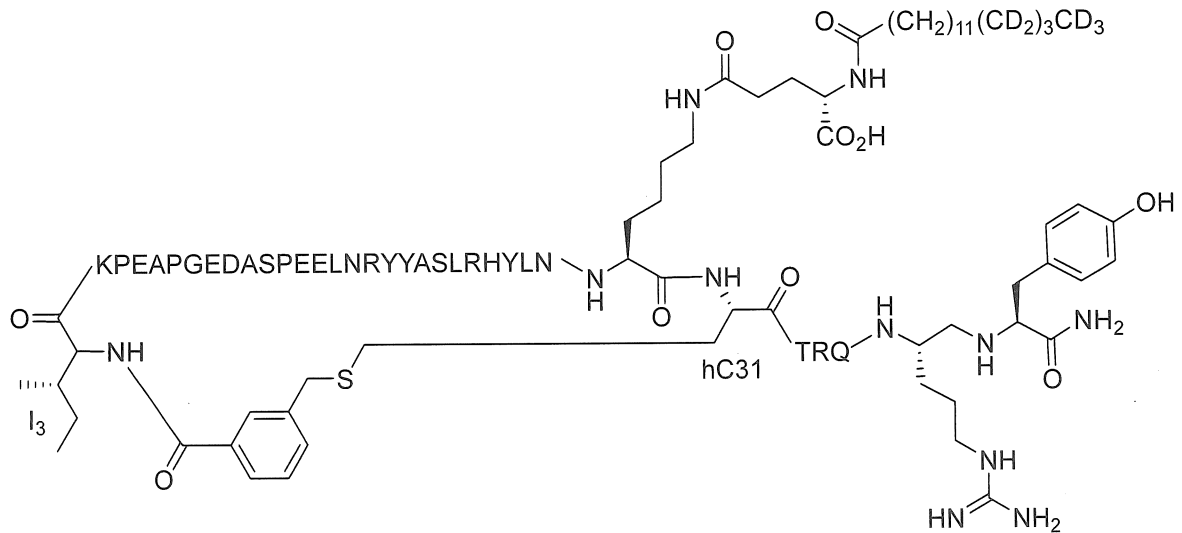
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 65

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ -Glu-CO(CH₂)₁₁(CD₂)₃CD₃)₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

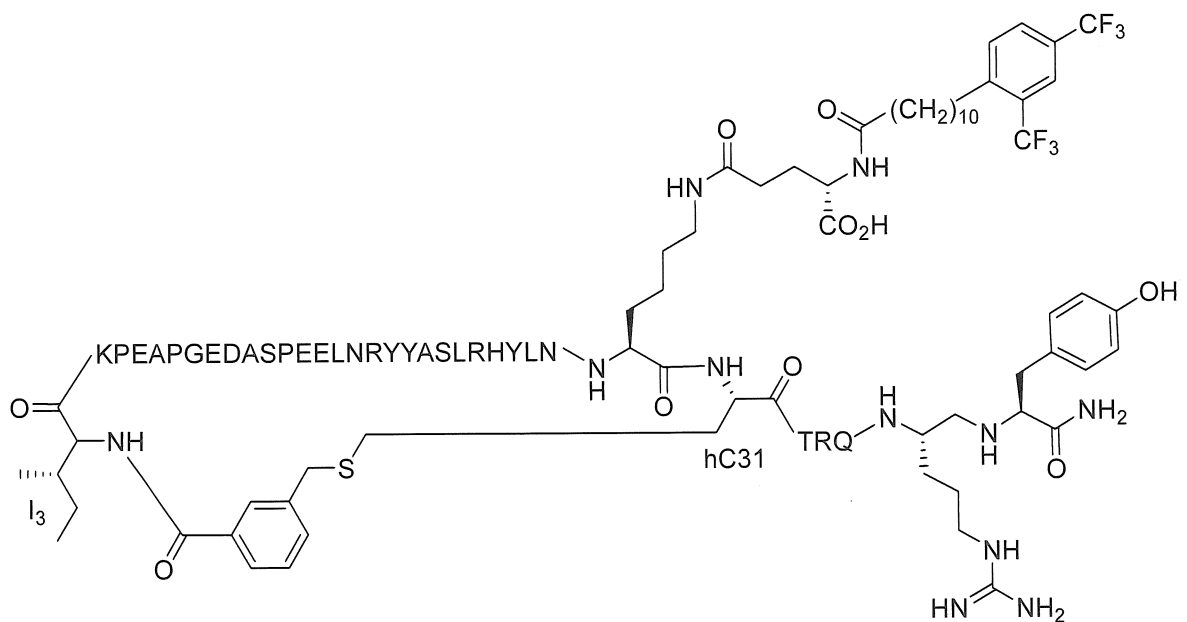
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 66

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ -Glu-CO(CH₂)₁₀-(2,4-(CF₃)₂-Ph))₃₀, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

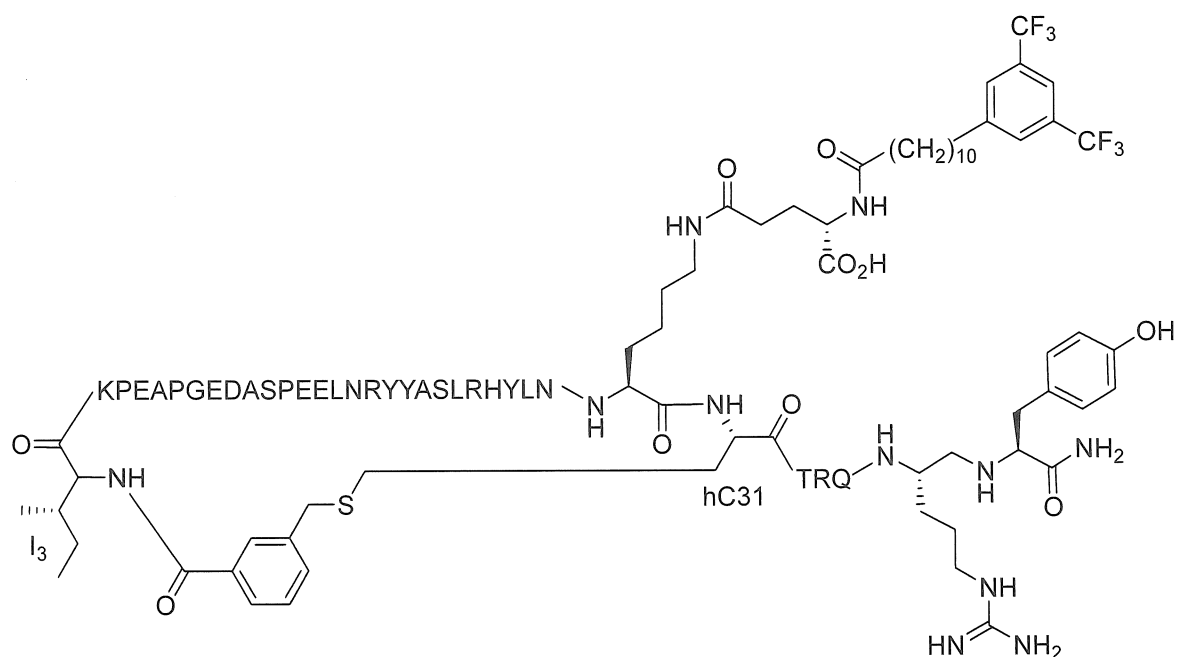
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 67

Tên: [xyclo-(I3- *m*-COPhCH₂- hC31), K(γ -Glu-CO(CH₂)₁₀-(3,5-(CF₃)₂-Ph))30, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

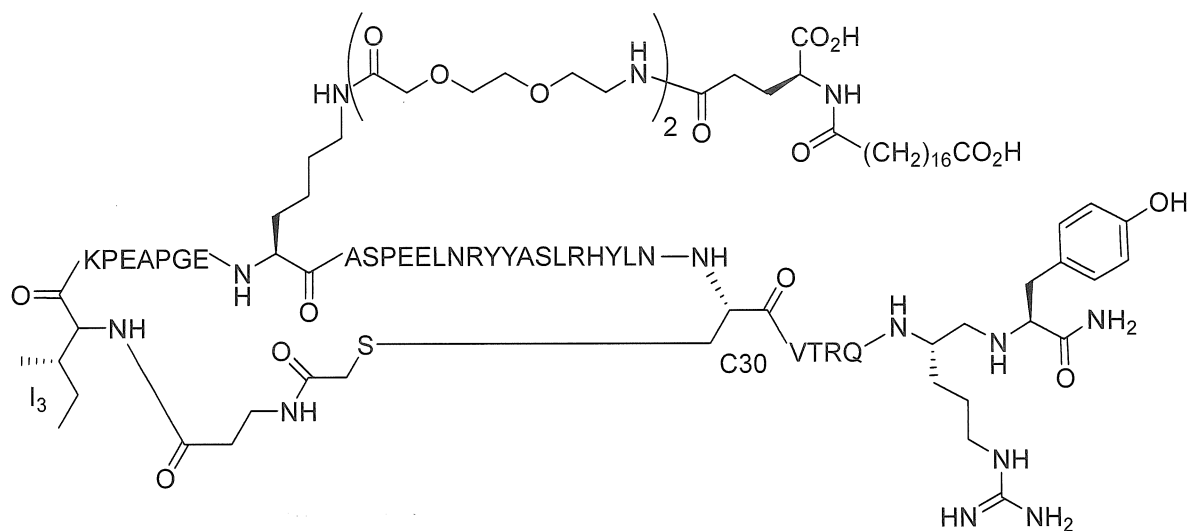
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 68

Tên: [xyclo-(I3- CO(CH₂)₂NHCOCH₂- C30), K((OEG)₂- γ -Glu- COC₁₆CO₂H)11, psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

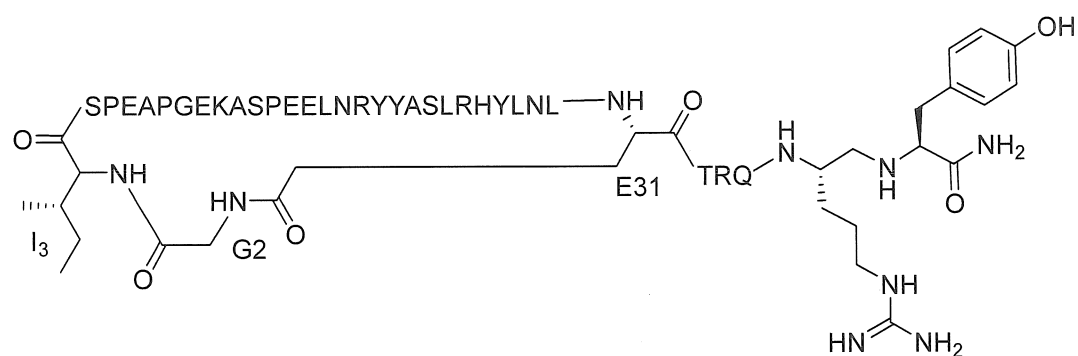
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 69

Tên: [xyclo-(G2-E31), S4, K11, psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

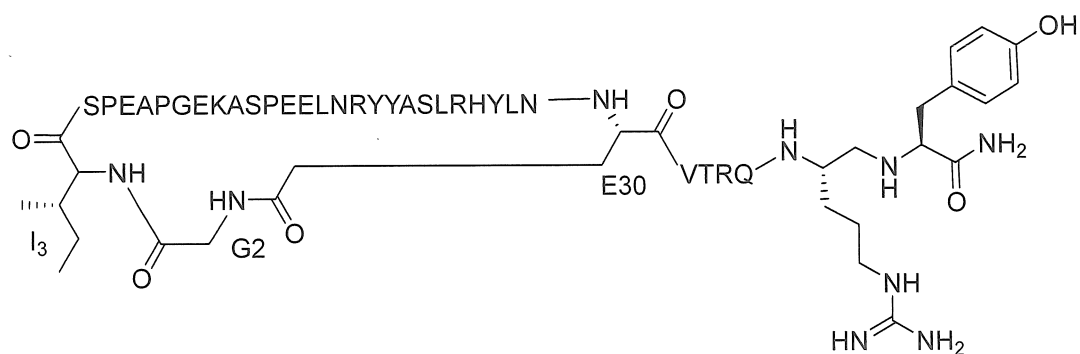
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 70

Tên: [xyclo-(G2-E30), S4, K11, psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

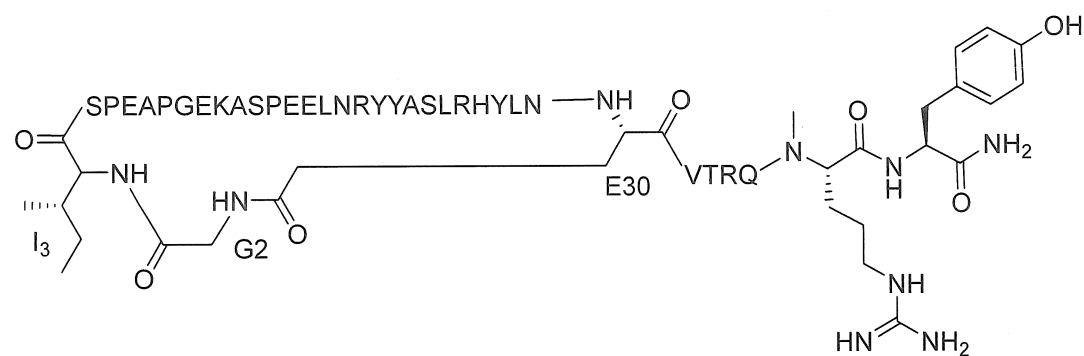
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 71

Tên: [xyclo-(G2-E30), S4, K11, (N-Me-R35)]-PYY3-36

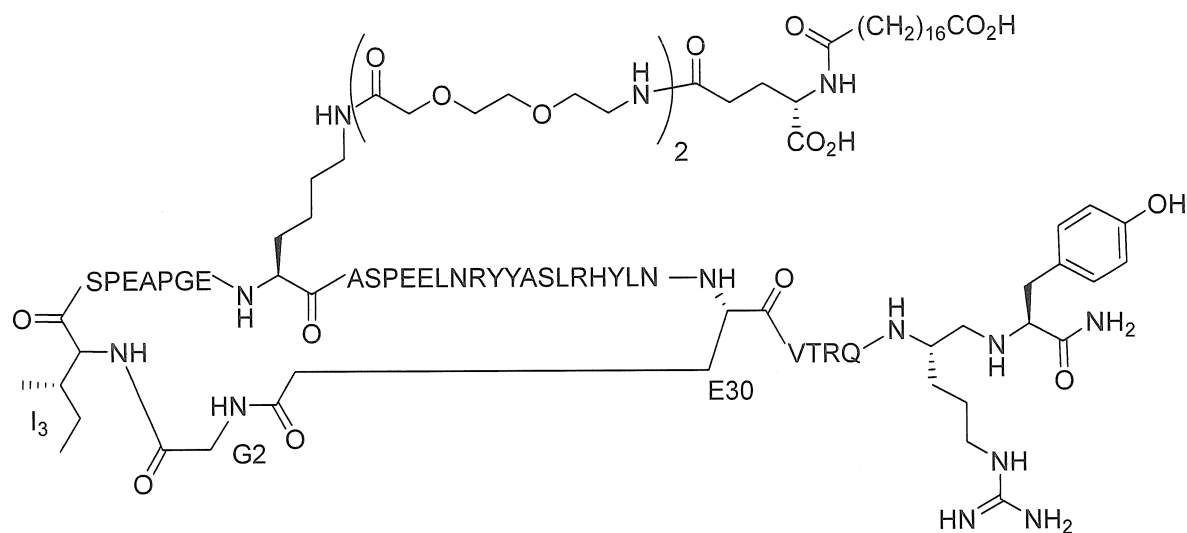
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 72

Tên: [xyclo-(G2- E30), S4, K((OEG)₂-γ-Glu- COC₁₆CO₂H)11, psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

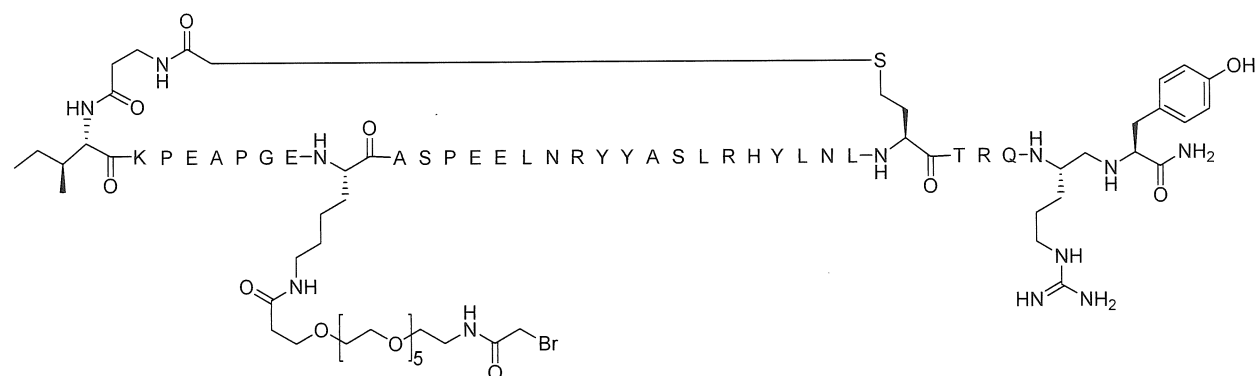
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 73

Tên: [Xyclo-(β A2-COCH₂-hC31), K(PEG6-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

Cấu trúc:

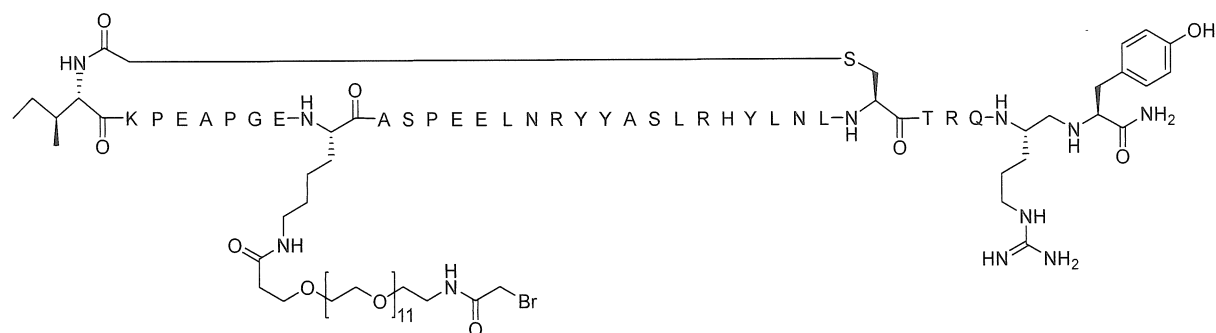


SỐ ID TRÌNH TỰ: 74

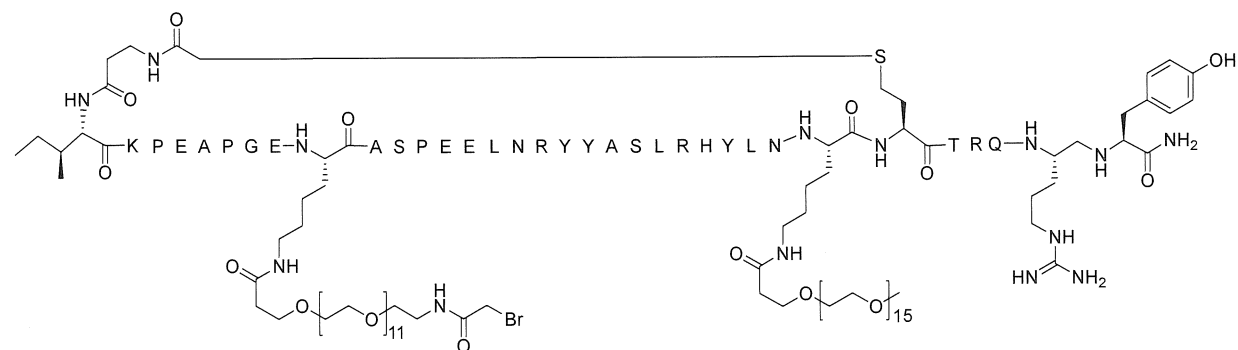
Tên: [Xyclo-(β A2-COCH₂-hC31), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

Cấu trúc:

Cấu trúc:



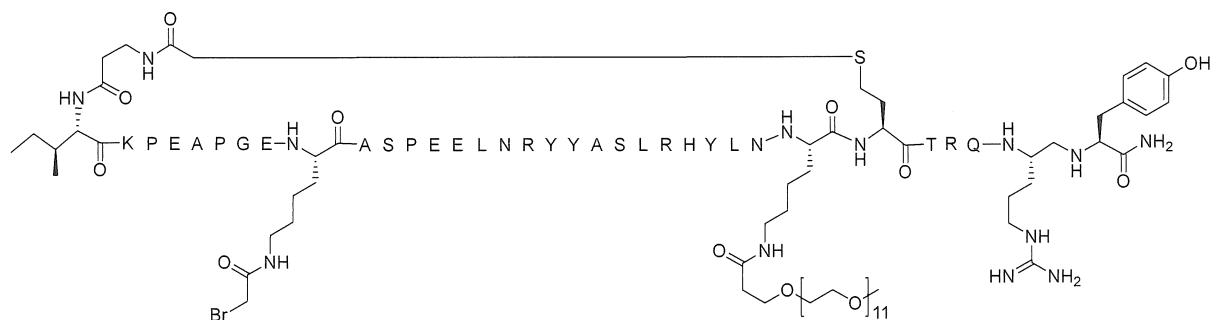
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 77

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-hC31), K(AcBr)11, K(mPEG12)20, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

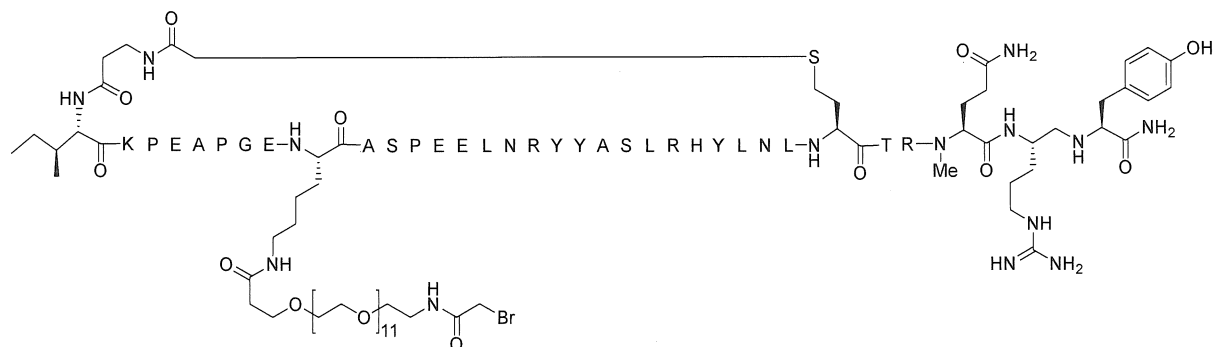
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 78

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-hC31), K(PEG12-AcBr)11, (N-Me)Q34, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

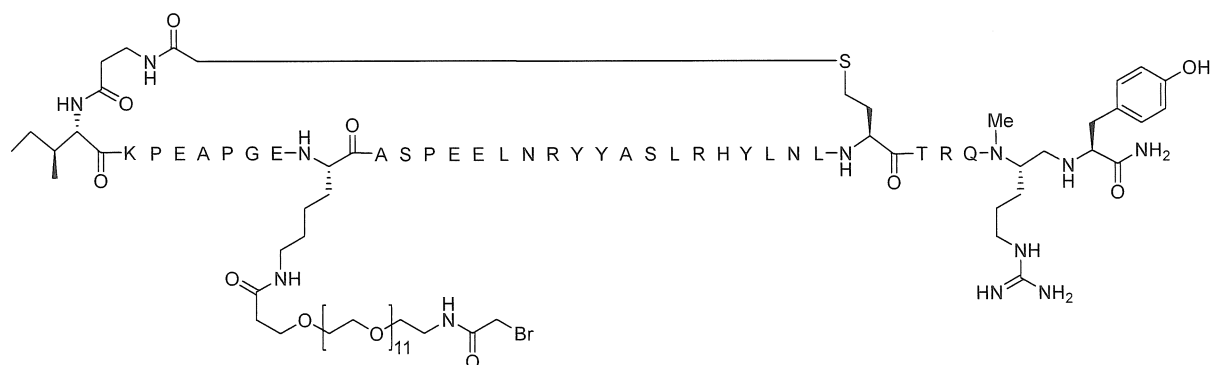
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 79

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-hC31), K(PEG12-AcBr)11, N-Me-R35, *psi*-(R35,36Y)]-PYY2-36

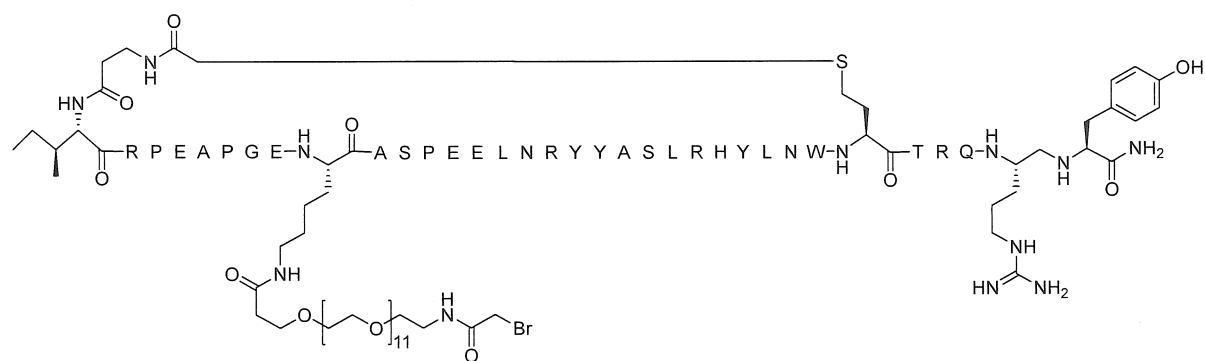
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 80

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-hC31), R4, K(PEG12-AcBr)11, W30, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

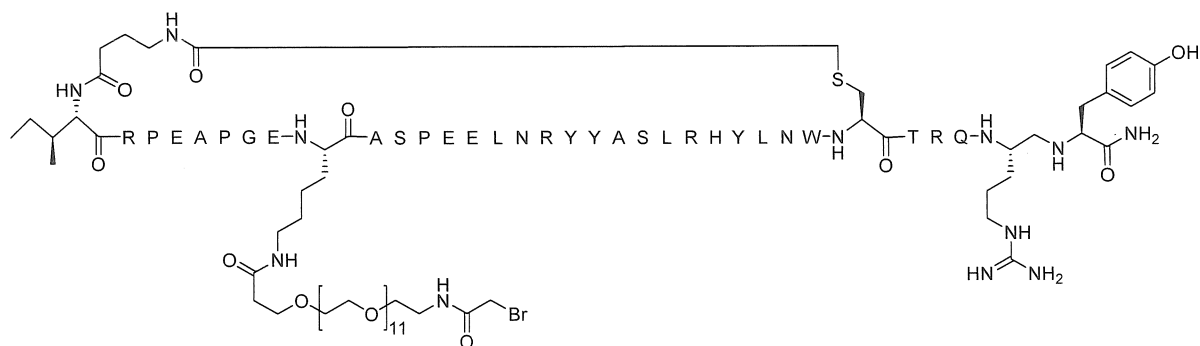
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 81

Tên: [Xyclo-(3I-COCH₂CH₂CH₂NHCOCH₂-C31), R4, K(PEG12-AcBr)11, W30, *psi*-(R35,Y36)]-PYY3-36

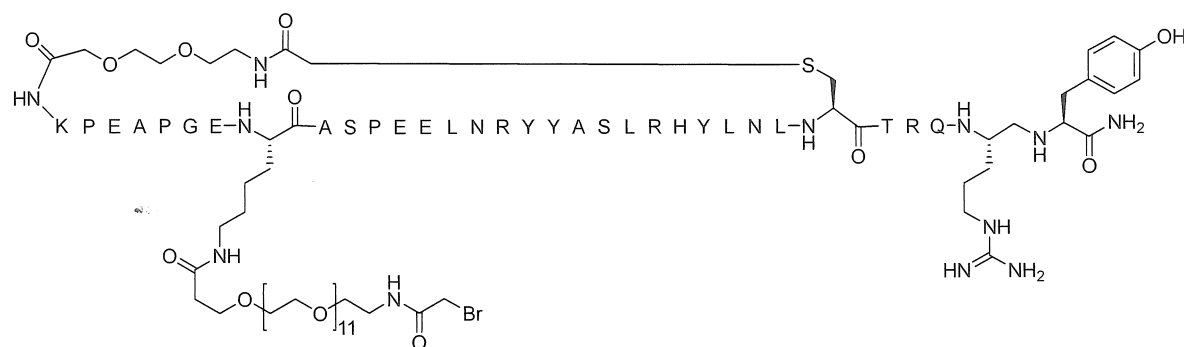
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 82

Tên: [Xyclo-(K4-OEG-COCH₂-C31), K(PEG12-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY4-36

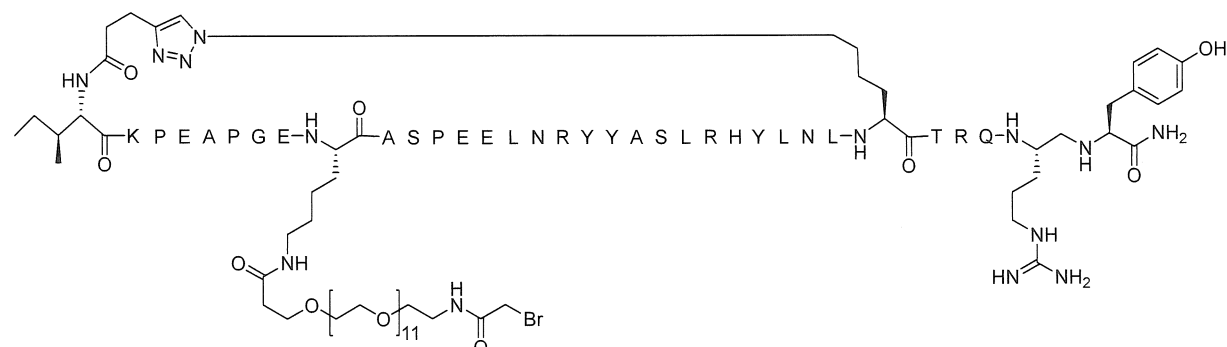
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 83

Tên: [Xyclo-(I3-COCH₂CH₂triazolylNle31), K(PEG12-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY3-36

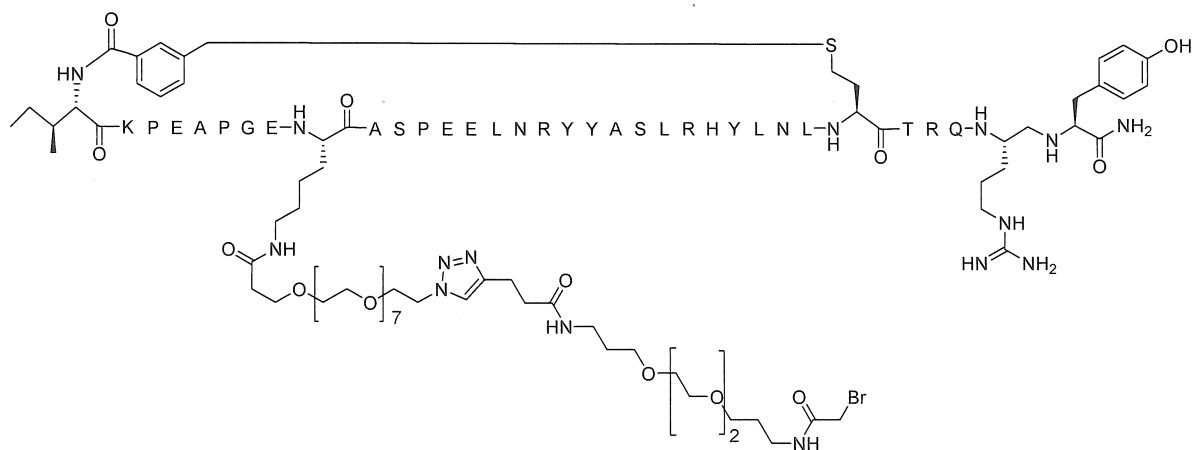
Cấu trúc



SỐ ID TRÌNH TỰ: 84

Tên: [Xyclo-(I3-*m*-CO-benzyl-hC31), K(PEG8-triazolyl-CH₂CH₂CO-PEG4-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY3-36

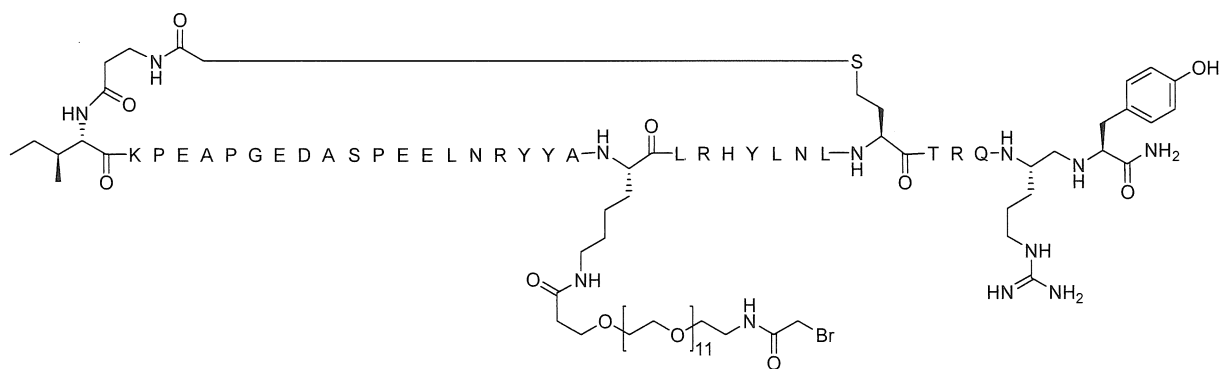
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 85

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-hC31), K(PEG12-AcBr)23, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

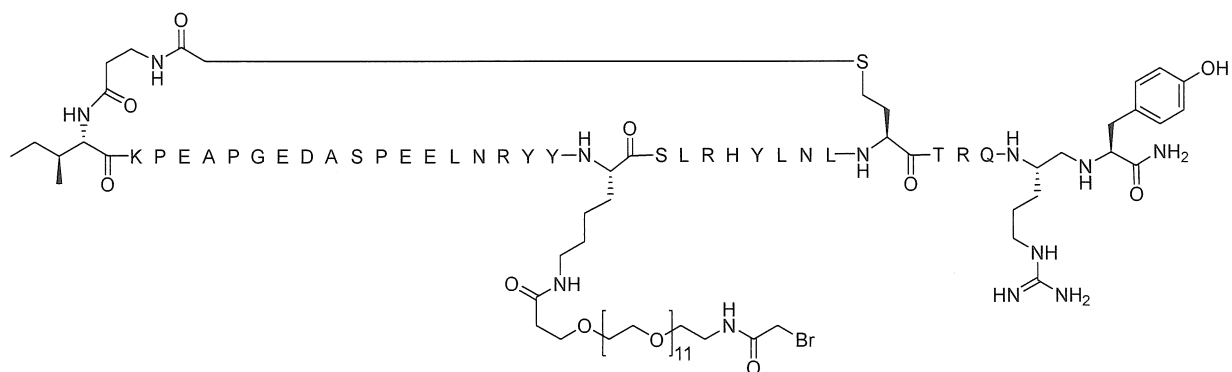
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 86

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-hC31), K(PEG12-AcBr)22, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

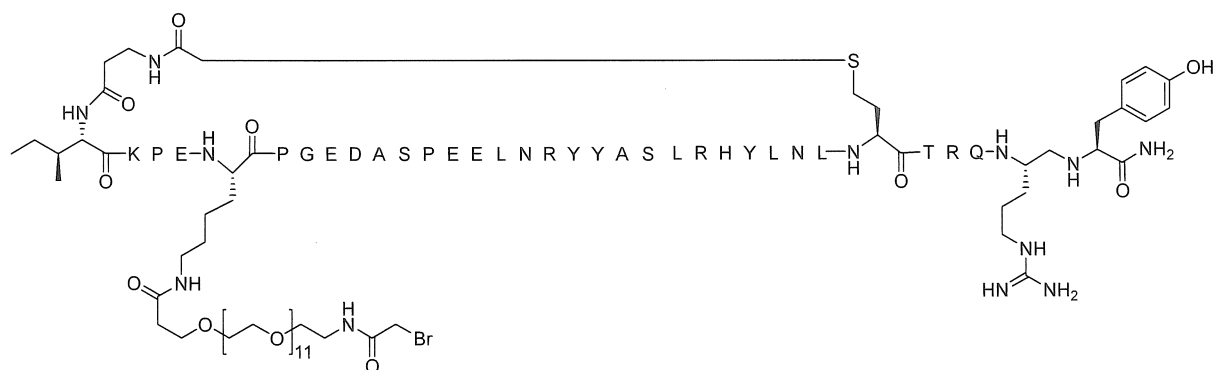
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 87

Tên: [Xyclo-(β A2-COCH₂-hC31), K(PEG12-AcBr)7, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

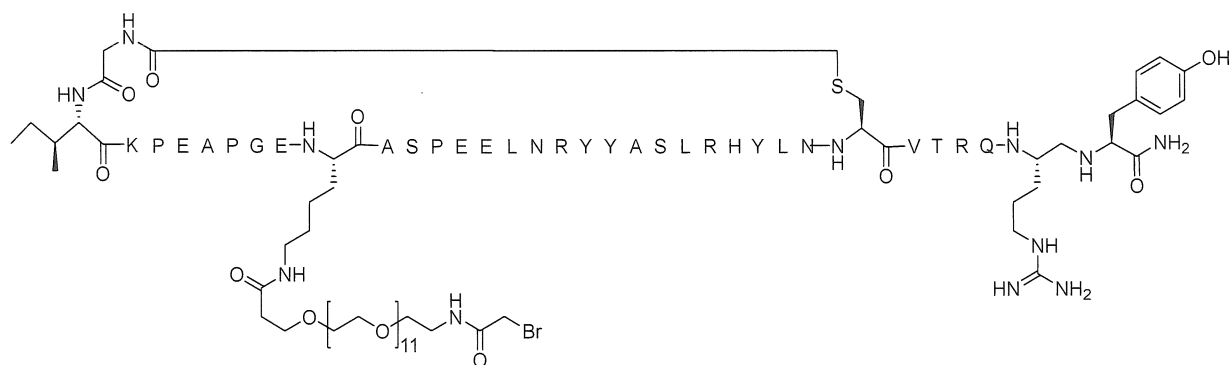
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 88

Tên: [Xyclo-(G2-COCH₂-C30), K(PEG12-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

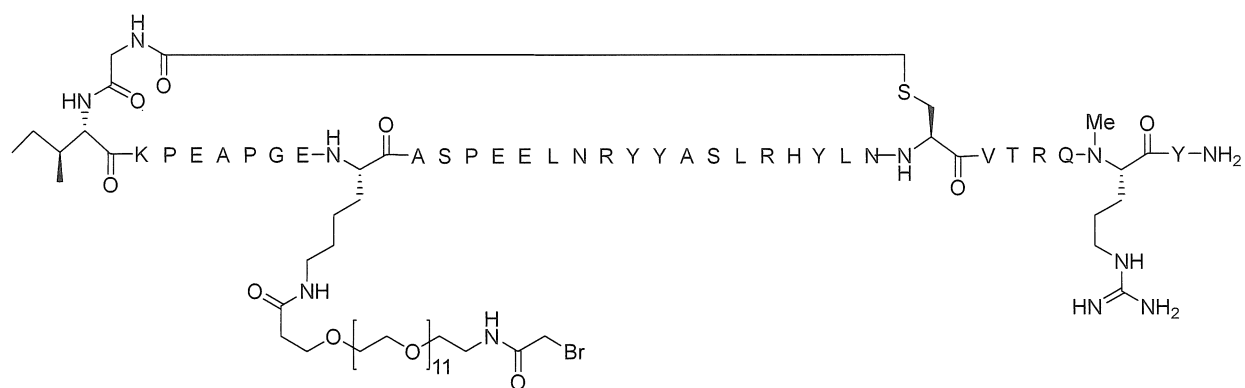
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 89

Tên: [Xyclo-(G2-COCH₂-C30), K(PEG12-AcBr)₁₁, N-Me-R35]-PYY2-36

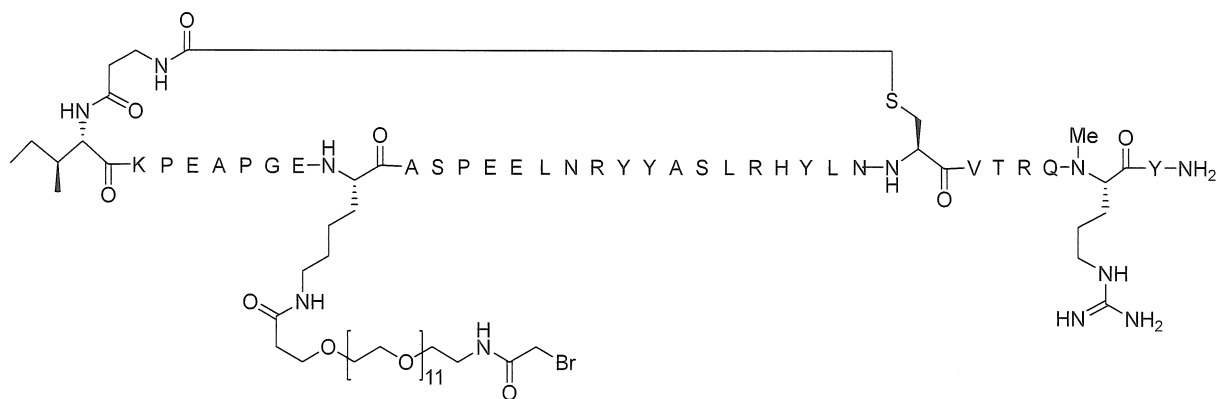
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 90

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-C30), K(PEG12-AcBr)₁₁, N-Me-R35]-PYY2-36

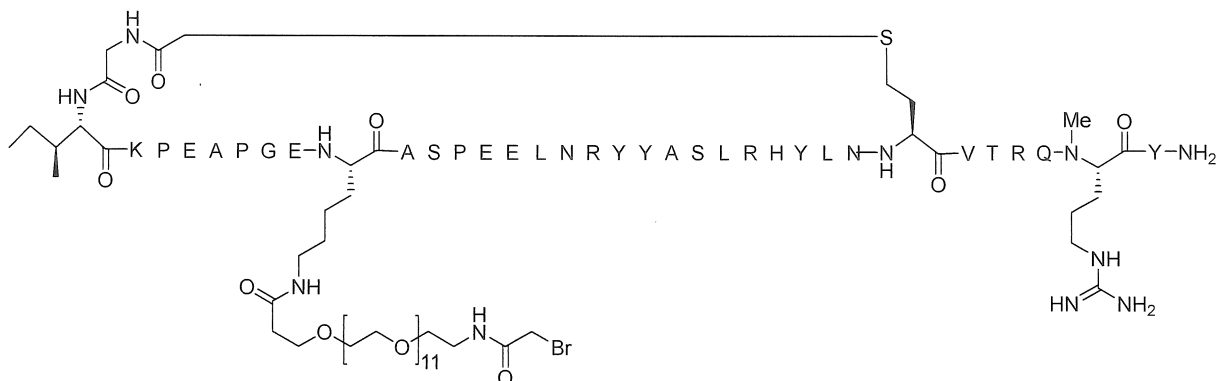
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 91

Tên: [Xyclo-(G2-COCH₂-hC30), K(PEG12-AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36

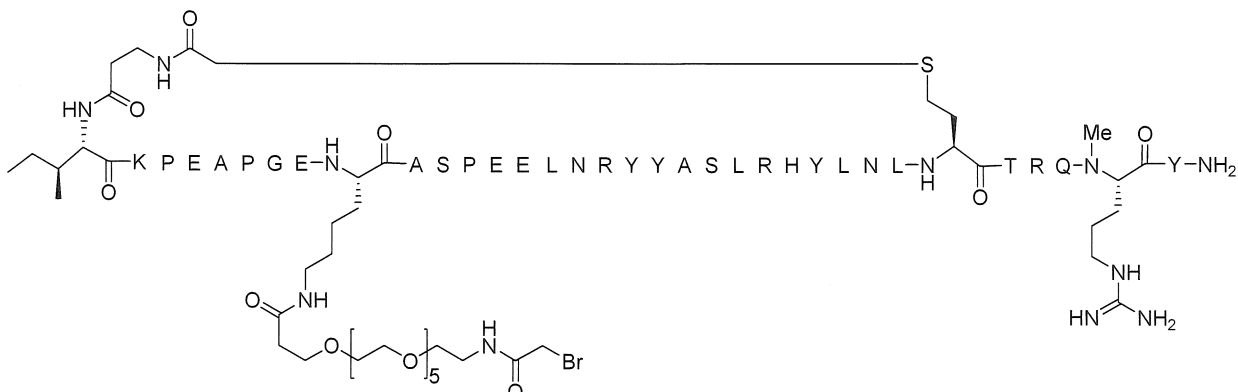
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 92

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-hC31), K(PEG12-AcBr)11, N-Me-R35]PYY2-36

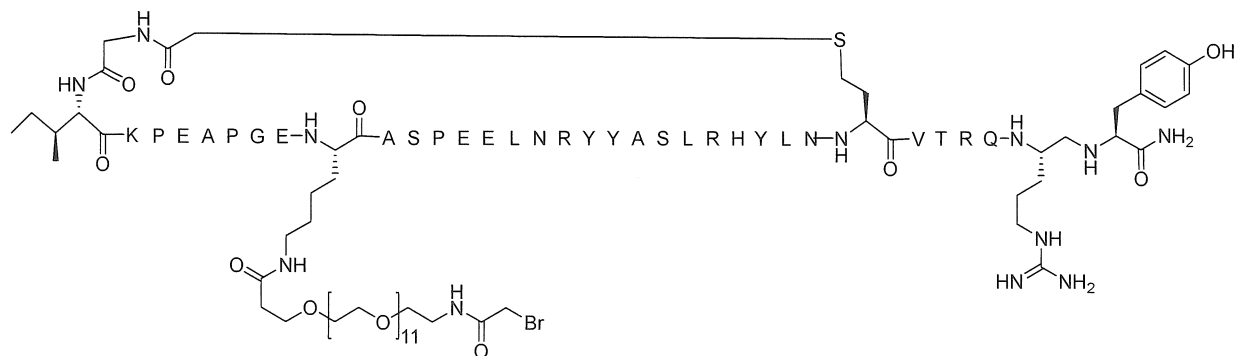
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 93

Tên: [Xyclo-(G2-COCH₂-hC30), K(PEG12-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

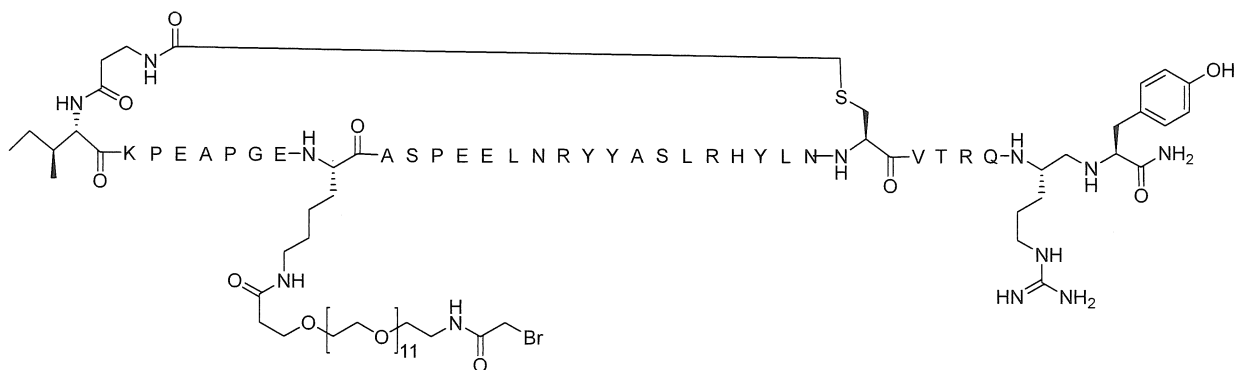
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 94

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-C30), K(PEG12-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

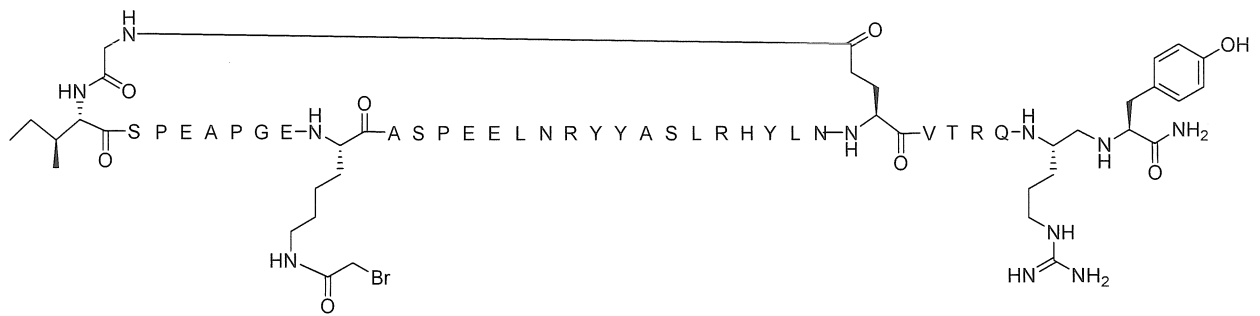
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 95

Tên: [Xyclo-(G2-E30), S4, K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

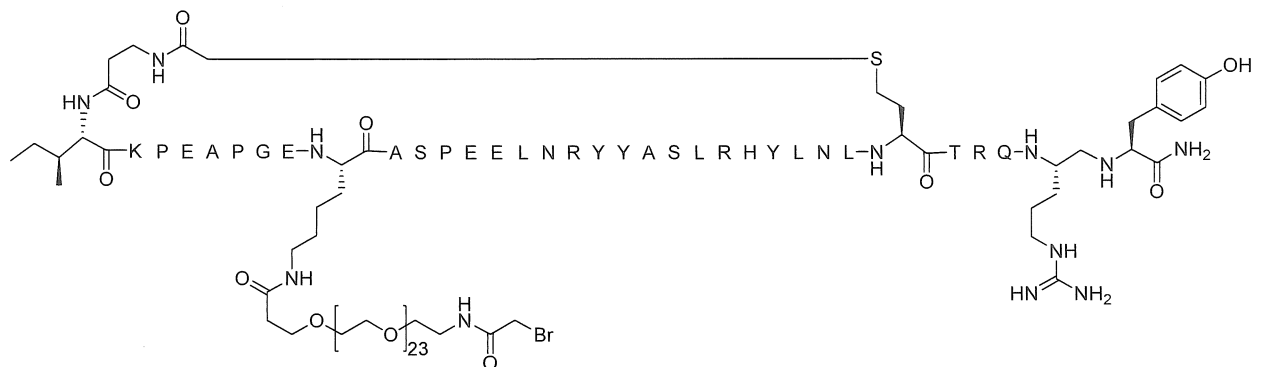
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 96

Tên: [Xyclo-(β A2-COCH₂-hC31), K(PEG24-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

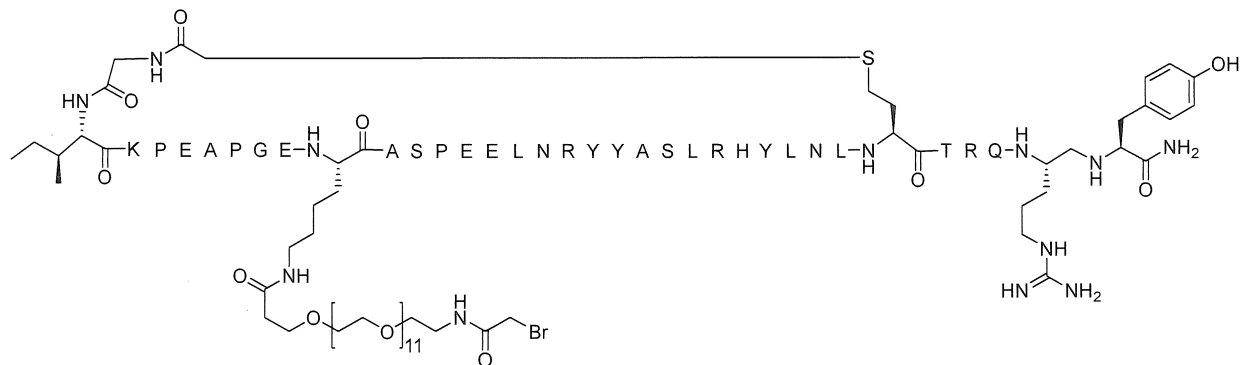
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 97

Tên: [Xyclo-(G2-Ac-hC31), K(PEG12-AcBr)11, *psi*-(R35-Y36)]-PYY2-36

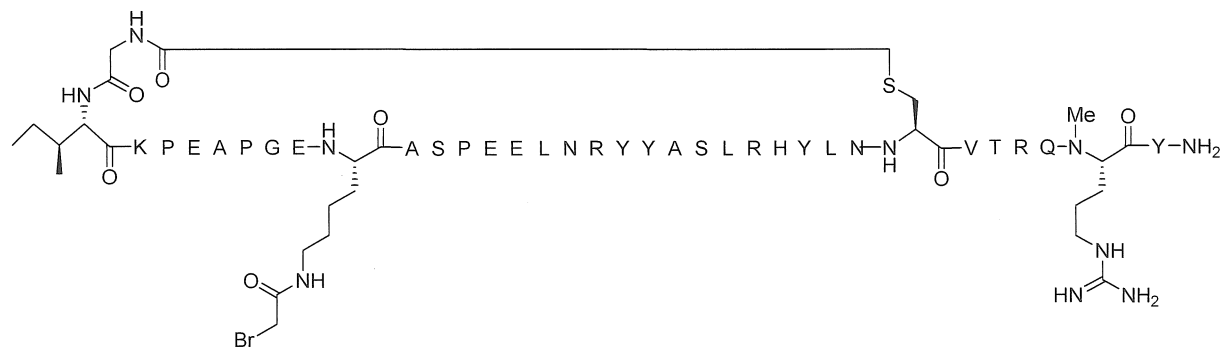
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 98

Tên: [Xyclo-(G2-COCH₂-C30), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36

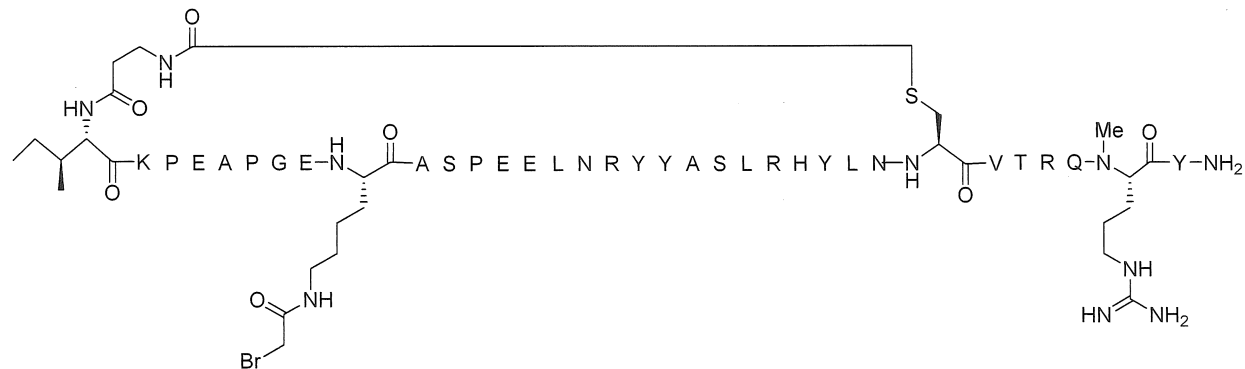
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 99

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-C30), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36

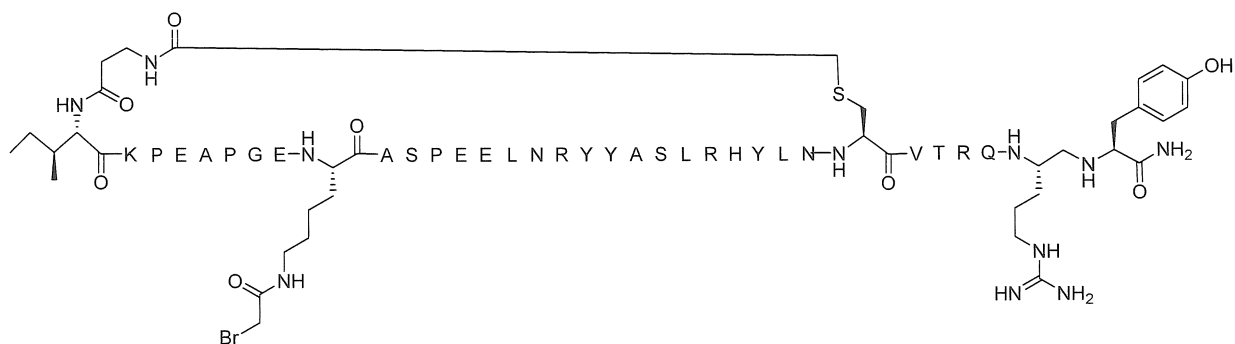
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 100

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-C30), K(AcBr)11, *psi*-(R35, Y36)]-PYY2-36

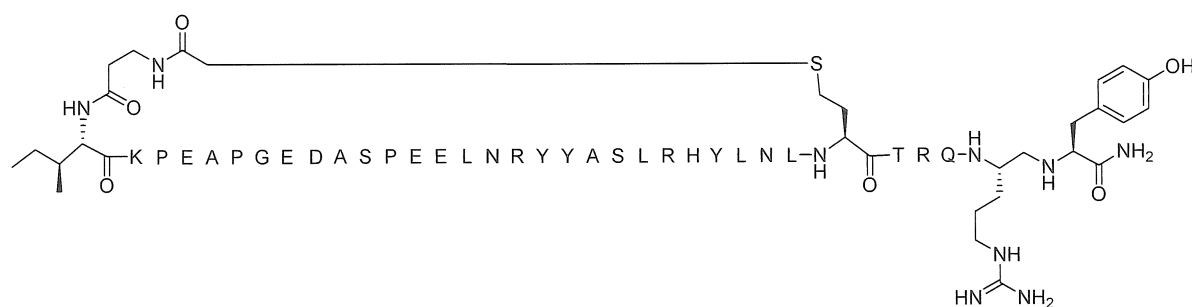
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 101

Tên: [Xyclo-(β A2-COCH₂-hC31), *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

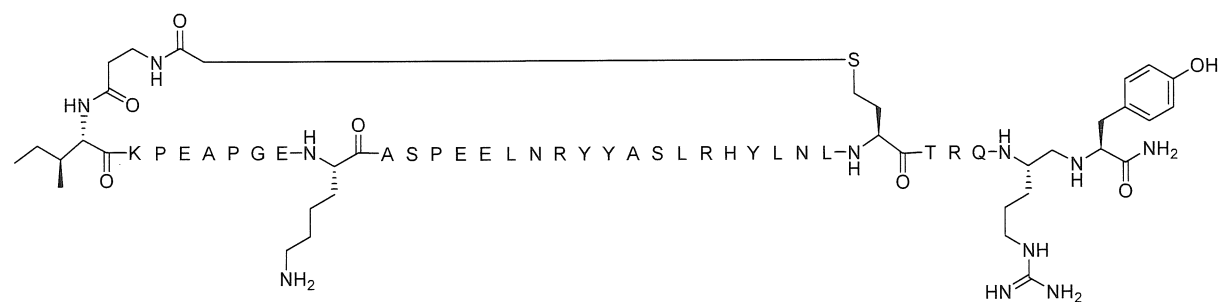
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 102

Tên: [Xyclo-(β A2-COCH₂-hC31), K11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

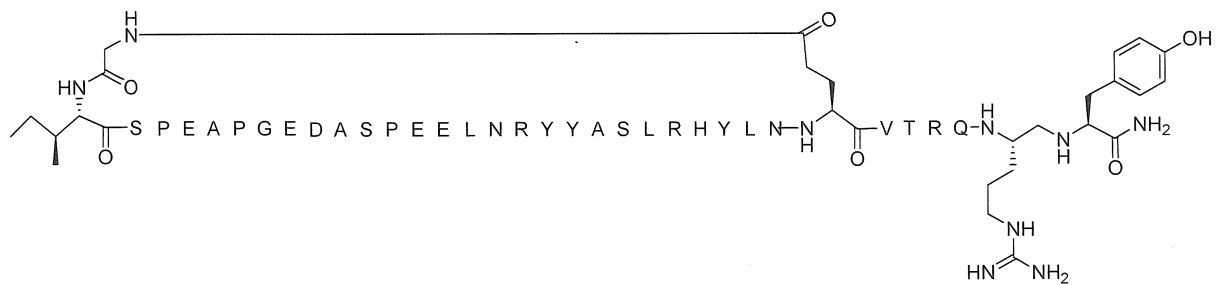
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 103

Tên: [Xyclo-(G2-E30), S4, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

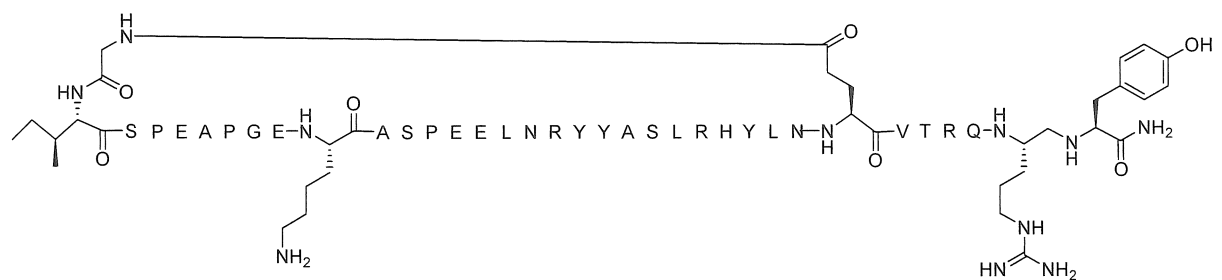
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 104

Tên: [Xyclo-(G2-E30), S4,K11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36

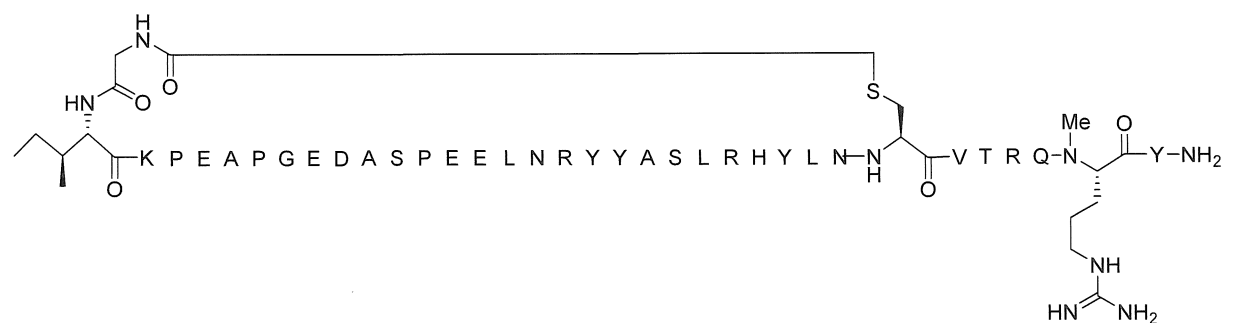
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 105

Tên: [Xyclo-(G2-COCH₂-C30), N-Me-R35]-PYY2-36

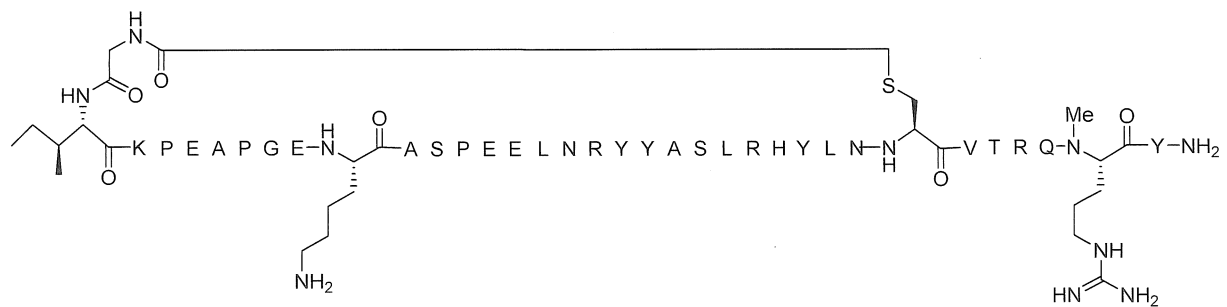
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 106

Tên: [Xyclo-(G2-COCH₂-C30), K11, N-Me-R35]-PYY2-36

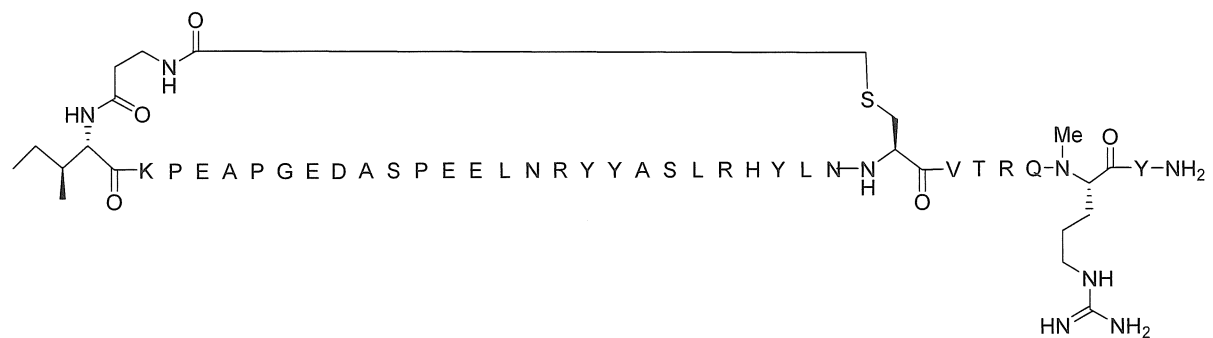
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 107

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-C30), N-Me-R35]-PYY2-36

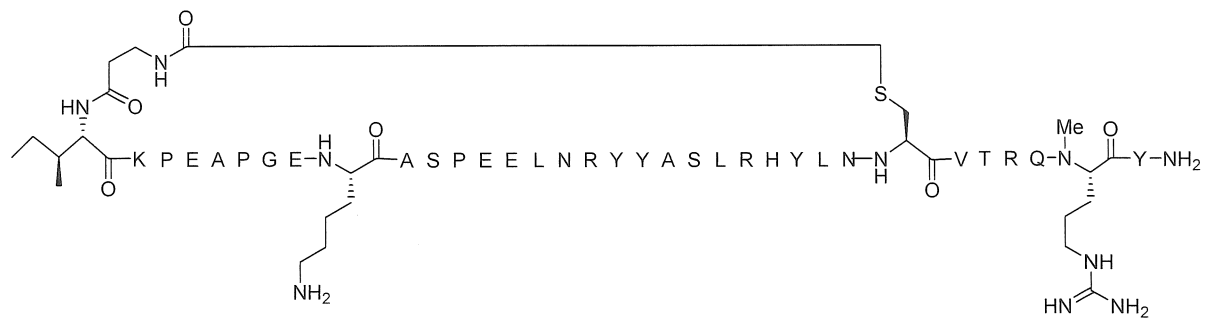
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 108

Tên: [Xyclo-(βA2-COCH₂-C30), K11, N-Me-R35]-PYY2-36

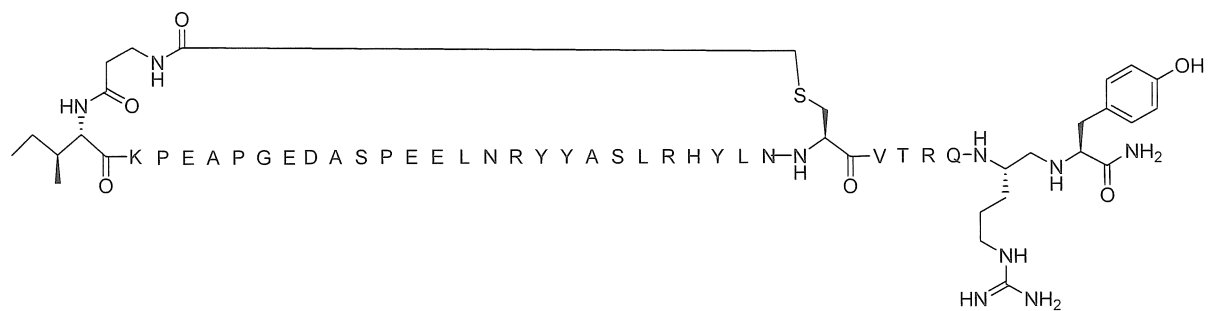
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 109

Tên: [Xyclo-(β A2-COCH₂-C30), psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

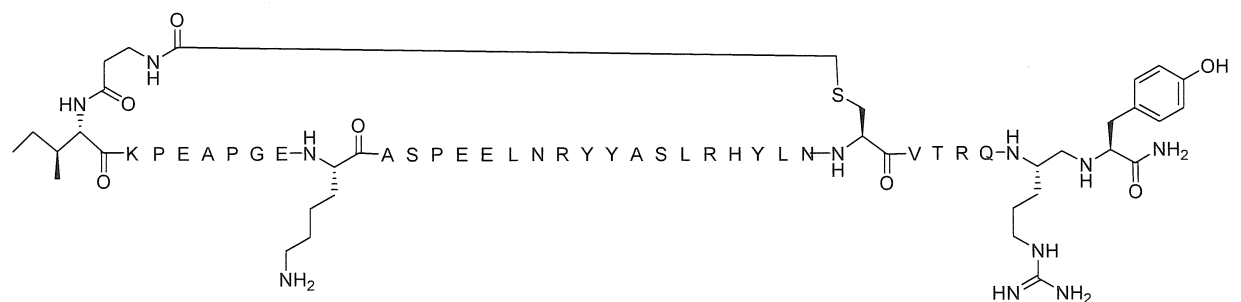
Cấu trúc:



SỐ ID TRÌNH TỰ: 110

Tên: [Xyclo-(β A2-COCH₂-C30), K11, psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

Cấu trúc:



Ví dụ 111: Xét nghiệm tính hiệu lực của NPY2R cAMP người trong ống nghiệm (xét nghiệm hY2)

Phương pháp được sử dụng để xét nghiệm tính hiệu lực của các chất tương tự PYY trong ống nghiệm là xét nghiệm dựa trên tế bào được thiết kế để đo sự ức chế của cAMP được cảm ứng bởi forskolin (một diterpene labdane được sản xuất bởi nhà máy Coleus Ấn Độ) được sản xuất bởi adenylat cyclaza thông qua việc biến đổi thụ thể ghép cặp với protein Gi NPY2R người. Việc sản xuất cAMP được cảm ứng bởi forskolin ở tế bào HEK được chuyển nhiễm NPY2R người bị giảm xuống. Việc giảm sản xuất này là do sự hoạt hóa NPY2R bằng các chất tương tự PYY và các đối chứng theo phương thức phụ thuộc liều lượng và được đo trong xét nghiệm miễn dịch cAMP cạnh tranh dựa trên LANCE FRET (PerkinElmer).

Các tế bào được rã đông từ môi trường bảo quản cryo và được thêm vào 15 ml môi trường tế bào (DMEM/glucose cao (Cellgro), FBS 10 % (Hyclon), Pen/Strep 1 % (Life Technologies), L-Glutamin 1 % (Thermo Scientific), natri pyruvat 1 % (Thermo Scientific)). Các tế bào được ly tâm ở 450 x g trong 5 phút, các lớp bề mặt được hút ra và các tế bào được tái huyền phù trong môi trường tế bào với mật độ $0,2 \times 10^6$ tế bào/ml. Các tế bào được phân tán (25 μ L/lỗ) vào đĩa 384 lỗ màu trắng được phủ Biocoat collagen (Becton Dickinson) đến khi đạt mật độ cuối cùng 5000 tế bào/lỗ và được ủ ở 37 °C, CO₂ 5 % trong 16-24 giờ. Các lớp bề mặt trong đĩa xét nghiệm được lắng gạn. Các dung dịch pha loãng của các chất tương tự PYY và các đối chứng được điều chế trong 1x HBSS (Cellgro), 5 mM HEPES (Cellgro), BSA 0,1 % (PerkinElmer) và 0,5 mM 3-isobutyl-1-methylxanthin (Sigma), sau đó, 6 μ L/lỗ của mỗi mẫu được thêm vào các lỗ chỉ định. Kháng thể Lance cAMP (PerkinElmer) được pha loãng theo tỷ lệ 1:100 trong 1x HBSS (Cellgro), 5 mM HEPES (Cellgro), 0,005 mM forskolin (Sigma), BSA 0,1 % (PerkinElmer) và 0,5 mM 3-isobutyl-1-methylxanthin (Sigma), rồi 6 μ L hỗn hợp kháng thể được thêm vào đĩa, sau đó được ủ ở nhiệt độ phòng trong 25 phút. Tiếp theo, hỗn hợp thuốc thử phát hiện LANCE cAMP 12 μ L/lỗ chứa biotin-cAMP (1:750) và Europium-W8044 (1:2250) (PerkinElmer) được thêm vào mỗi đĩa xét nghiệm, sau đó được ủ ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Các đĩa được đọc trên thiết bị đọc đĩa PerkinElmer Envision (kích thích tại 320 nm, phát xạ tại – 615 nm và 665 nm), với các đơn vị phát quang tương đối (RFU) được tính bằng $(615 \text{ nm} / 665 \text{ nm}) \times 10.000$. Tất cả mẫu được đo theo bộ ba. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm phân tích dữ liệu tại chỗ Crucible do Eudean Shaw thiết kế. Nồng độ cAMP chưa xác định trong mỗi lỗ được nội suy từ mẫu tham chiếu về nồng độ cAMP đã xác định được bao

gồm trong mỗi đĩa. Thu được các thông số như EC_{50} , $\text{Log}(EC_{50})$, HillSlope (nH), cao nhất và thấp nhất bằng cách lập biểu đồ giá trị nồng độ cAMP so với nồng độ hợp chất log, được khớp bằng mô hình 4-P, sử dụng phương pháp bình phương tối thiểu trọng số phi tuyến tính trong môi trường R (Nguồn mở <http://cran.us.r-project.org/>). Phương pháp này được thực hiện bởi phòng Thống kê & Tính toán phi lâm sàng, Janssen R&D.

Tính hiệu lực của các chất tương tự NTSC-PYY của sáng chế so với PYY₃₋₃₆ được sử dụng làm đối chứng trong cùng một xét nghiệm được trình bày trong Bảng 2 dưới đây:

Bảng 2: Tính hiệu lực của thụ thể hY2 của các hợp chất NTSC-PYY và PYY₃₋₃₆ (SỐ ID TRÌNH TỰ:111)

SỐ ID TRÌNH TỰ	Y2R EC_{50} (nM) SỐ ID TRÌNH TỰ: 2-39	Y2R EC_{50} (nM) SỐ ID TRÌNH TỰ: 111
2	0,14	0,19
3	0,11	0,12
4	0,74	0,05
5	9,8	0,05
6	10,5	0,05
7	0,56	0,05
8	0,06	0,05
9	0,02	0,12
10	0,12	0,12
11	0,13	0,15
12	0,21	0,09
13	0,04	0,09
14	0,10	0,13
15	0,08	0,12
16	0,17	0,12

17	0,31	0,12
18	1,4	0,12
19	2,9	0,07
20	4,1	0,07
21	0,49	0,12
22	4,4	0,12
23	9,4	0,12
24	6,1	0,12
25	0,02	0,12
26	0,03	0,12
27	0,70	0,11
28	0,05	0,11
29	0,09	0,11
30	1,6	0,08
31	0,01	0,10
32	0,15	0,08
33	0,13	0,08
34	0,09	0,08
35	0,18	0,10
36	1,5	0,10
37	0,09	0,09
38	0,21	0,09
39	0,02	0,05
40	0,01	0,08
41	0,07	0,08
42	11,3	0,08
43	0,01	0,09
44	2,11	0,09

45	0,01	0,09
46	0,02	0,09
47	3,3	0,08
48	6,9	0,10
49	0,35	0,10
50	11,9	0,10
51	0,10	0,10
52	0,01	0,08
53	0,02	0,083
54	0,09	0,08
55	0,02	0,08
56	0,09	0,06
57	0,03	0,11
58	0,11	0,07
59	0,01	0,08
60	0,01	0,08
61	0,05	0,08
62	0,12	0,08
63	0,11	0,06
64	0,08	0,06
65	0,04	0,06
66	0,03	0,06
67	0,07	0,06
68	0,27	0,06
69	8,97	0,08
70	0,02	0,08
71	0,07	0,04
72	1,75	0,07

Ví dụ 112: Các nghiên cứu về tính hiệu lực *trong ống nghiệm*

A) Lượng thu nạp thức ăn ở chuột C57BL6N gây: Cho liều cấp tính

Chuột C57BL/6 đực (10-12 tuần tuổi) được Taconic Laboratory cung cấp. Chuột được nhốt một con một chuồng trên lớp lót AlphaDri trong phòng được điều khiển nhiệt độ với chu kỳ 12 giờ sáng/tối. Chuột được cho tiếp xúc với nước *tùy thích* và được duy trì chế độ ăn đều đặn (Lab Diet Cat: 5001). Các con vật được cho thích nghi với môi trường trong các chuồng BioDAQ (Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ) trong thời gian không dưới 72 giờ trước khi bắt đầu thí nghiệm.

Sau khi thích nghi với môi trường trong các chuồng BioDAQ, chuột được lập nhóm thành các đoàn hệ gồm 8 con dựa trên lượng thu nạp thức ăn của từng con trong 24 giờ trước đó. Lúc 4-5 giờ chiều, các con vật được cân và được điều trị bằng một trong các chất mang (đinatri phosphat 2,7 mM, propylen glycol 61,33 mM, phenol 19,5 mM, pH 8,2) hoặc hợp chất thử nghiệm với liều lượng 1 $\mu\text{mol/kg}$ (500 nmol/mL) qua sử dụng dưới da. Sau khi sử dụng hợp chất, sự thay đổi về khối lượng thức ăn cho mỗi chuồng được ghi lại liên tục bằng hệ thống theo dõi tự động BioDAQ trong khoảng thời gian 24 giờ. Các mẫu thức ăn thừa hằng ngày đều được lấy ra khỏi phễu và các khu vực xung quanh chuồng bằng máy hút bụi. Thức ăn được bổ sung khi cần. Tỷ lệ phần trăm lượng thu nạp thức ăn cộng dồn trung bình so với chất mang trong thời gian 24 giờ sau khi sử dụng hợp chất được tính và báo cáo trong Bảng 3. Các phân tích thống kê được thực hiện bằng cách phân tích một yếu tố ANOVA, sử dụng hậu kiểm định Tukey trên Prism. Tất cả dữ liệu được trình bày dưới dạng dữ liệu trung bình.

B) Giảm cân ở chuột béo phì do chế độ ăn (DIO): Cho liều cấp tính

Chuột DIO C57BL/6 đực (20 tuần Tuổi, được cho ăn lượng chất béo cao trong 14 tuần) được Taconic Laboratory cung cấp. Chuột được nhốt một con một chuồng trên lớp lót AlphaDri trong phòng được điều khiển nhiệt độ với chu kỳ 12 giờ sáng/tối. Chuột được cho tiếp xúc với nước *tùy thích* và được duy trì chế độ ăn có hàm lượng chất béo cao (D12492, Research Diet). Các con vật được cho thích nghi với cơ sở trong ít nhất một tuần trước khi bắt đầu thí nghiệm.

Một ngày trước khi cho liệu, chuột được lập nhóm thành các đoàn hệ gồm 8 con dựa trên cân nặng cơ thể của từng con. Lúc 3-4 giờ chiều ngày hôm sau, các con vật được cân và điều trị bằng một trong các chất mang (đinatri phosphat 2,7 mM, propylen glycol 61,33 mM, phenol 19,5 mM, pH 8,2) hoặc hợp chất thử nghiệm với liều lượng 100 nmol/kg (50 nmol/mL) qua sử dụng dưới da. Cân nặng cơ thể được đo 24 giờ sau khi cho liệu và tỷ lệ phần trăm cân nặng giảm được tính và báo cáo trong Bảng 3. Các phân tích thống kê được thực hiện bằng cách phân tích một yếu tố ANOVA, sử dụng hậu kiểm định Tukey trên Prism. Tất cả dữ liệu được trình bày dưới dạng dữ liệu trung bình.

C) Giảm cân ở chuột béo phì do chế độ ăn (DIO): Cho liệu mãn tính

Chuột DIO C57BL/6 đực (20 tuần tuổi, được cho ăn lượng chất béo cao trong 14 tuần) được Taconic Laboratory cung cấp. Chuột được nhốt một con một chuồng trên lớp lót AlphaDri trong phòng được điều khiển nhiệt độ với chu kỳ 12 giờ sáng/tối. Chuột được cho tiếp xúc với nước tùy thích và được duy trì chế độ ăn có hàm lượng chất béo cao (D12492, Research Diet). Các con vật được cho thích nghi với cơ sở trong ít nhất một tuần trước khi bắt đầu thí nghiệm.

Một ngày trước khi cho liệu, chuột được lập nhóm dựa trên cân nặng cơ thể của từng con. Lúc 3-4 giờ chiều mỗi ngày trong 7 ngày tiếp theo, các con vật được cân và điều trị bằng một trong các chất mang (đinatri phosphat 2,7 mM, propylen glycol 61,33 mM, phenol 19,5 mM, pH 8,2) hoặc hợp chất thử nghiệm với liều lượng 100 nmol/kg (50 nmol/mL) qua sử dụng dưới da. Sau 7 ngày, cân nặng cơ thể được đo và tỷ lệ phần trăm cân nặng giảm được tính và báo cáo trong Bảng 3. Các phân tích thống kê được thực hiện bằng cách phân tích một yếu tố ANOVA, sử dụng hậu kiểm định Tukey trên Prism. Tất cả dữ liệu được trình bày dưới dạng dữ liệu trung bình.

Bảng 3: Các nghiên cứu về tính hiệu lực trong ống nghiệm của các hợp chất NTSC-PYY

Trình tự I.D. Số	Lượng thu nạp thức ăn ở chuột gầy	Giảm cân ở chuột DIO được cho liệu cấp tính	Giảm cân ở chuột DIO được cho liệu mãn tính

	% chất mang (liều lượng = 1 µM/kg)	% thay đổi cân nặng [#] (24 giờ) (liều lượng = 100 nM/kg)	% thay đổi cân nặng [#] (7 ngày) (liều lượng = 100 nM/kg)
PYY3-36	84	Không thực hiện	Không thực hiện
2	65***	Không thực hiện	Không thực hiện
3	76*	Không thực hiện	Không thực hiện
8	48***	-4,95***	-10,23***
9	83	Không thực hiện	Không thực hiện
10	26***	-2,06**	Không thực hiện
11	Không thực hiện	-5,10***	-9,65***
13	Không thực hiện	-3,58***	-10,20***
14	Không thực hiện	-2,56*	-5,66**
25	Không thực hiện	-3,95***	Không thực hiện
26	Không thực hiện	-4,69***	Không thực hiện
39	Không thực hiện	-4,73***	Không thực hiện
43	Không thực hiện	-1,96**	Không thực hiện
46	Không thực hiện	-2,86*	Không thực hiện
51	Không thực hiện	-4,16***	Không thực hiện
68	Không thực hiện	-5,68***	Không thực hiện

ND= không xác định

[#]% thay đổi cân nặng so với các con vật sử dụng đối chứng chất mang

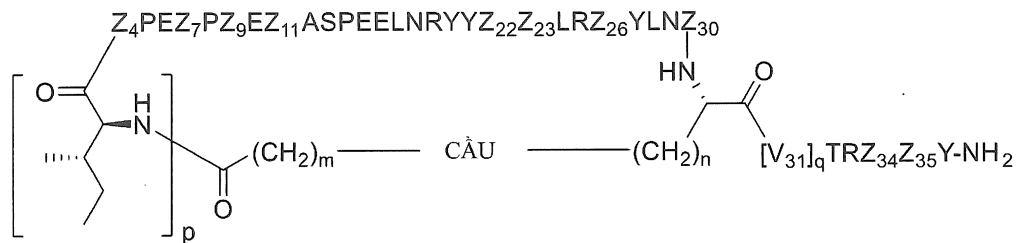
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Với những đặc tả trên đây giải thích các nguyên lý của sáng chế, kèm theo các ví dụ minh họa, cần hiểu rằng việc thực hành sáng chế này sẽ bao gồm tất cả những phương án điều chỉnh, phương án thích ứng và/hoặc phương án cải biến thường gặp thuộc phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây cũng như các điểm yêu cầu bảo hộ tương đương.

Tất cả các tài liệu được trích dẫn trong tài liệu này đều có trong phần tham khảo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



Công thức I

trong đó

p là 0 hoặc 1;

m là 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

n là 1, 2, 3, hoặc 4;

q là 0 hoặc 1; miễn là q là 1 chỉ khi không có Z₃₀;

CẦU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, -NHC(O)CH₂S-, -SCH₂C(O)NH-,

-(OCH₂CH₂)₂NHC(O)CH₂S-, -NHC(O)-, hoặc -CH₂S-;

Z₄ là K, A, E, S, hoặc R;

Z₇ là A hoặc K;

Z₉ là G hoặc K;

Z₁₁ là D hoặc K;

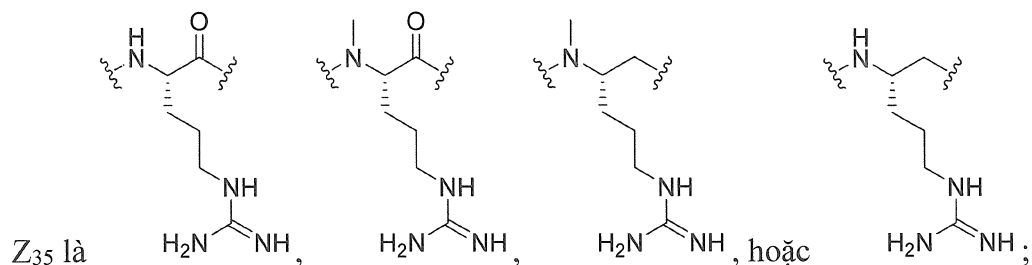
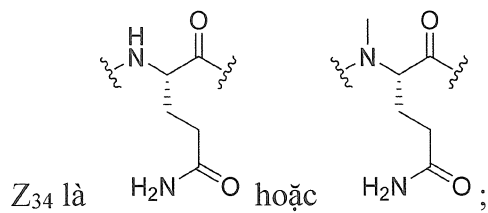
Z₂₂ là A hoặc K;

Z₂₃ là S hoặc K;

Z₂₆ là A hoặc H;

Z₃₀ là L, W, không có mặt, hoặc K;

miễn là không có Z₃₀ chỉ khi q là 1;



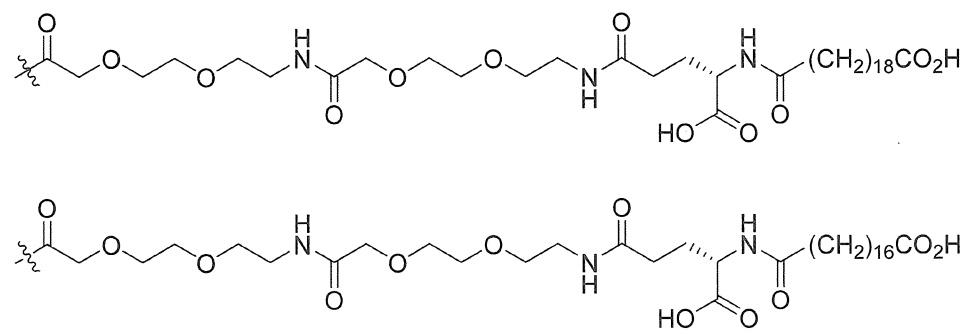
hoặc chất dẫn xuất của nó; trong đó chất dẫn xuất là hợp chất có công thức I mà được biến đổi bằng một hoặc nhiều quy trình bao gồm amit hóa, glycosyl hóa, carbamyl hóa, sulfat hóa, phosphoryl hóa, tạo vòng, liên kết với chất béo, hoặc gắn kết với polyetylen glycol (pegylat hóa); hoặc muối được dụng của nó.

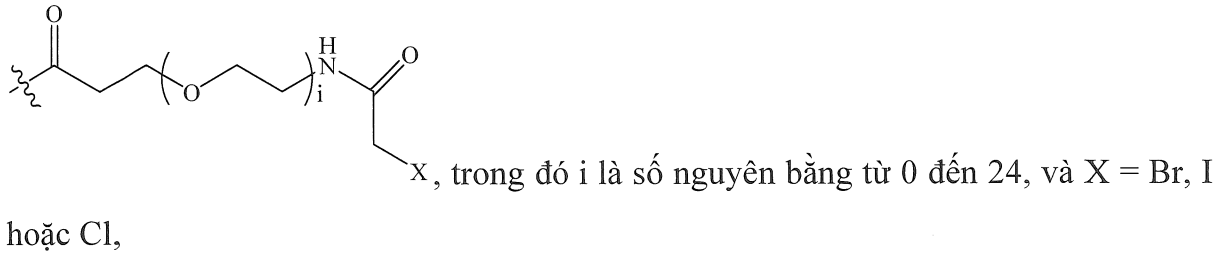
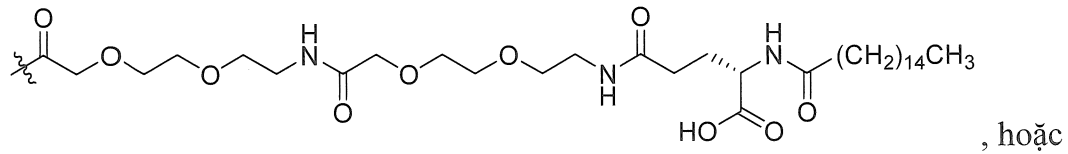
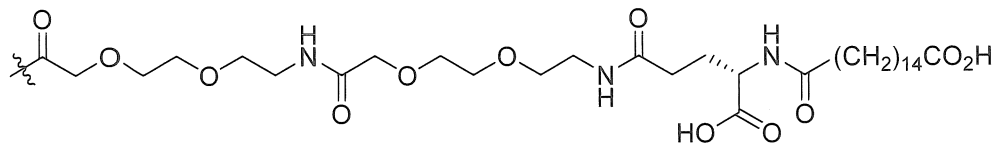
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức I mà được biến đổi bằng một hoặc nhiều quy trình bao gồm amit hóa, liên kết với chất béo, hoặc gắn kết với polyetylen glycol (pegylat hóa); hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó

CẦU là $-\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{triazolyl}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, hoặc $-\text{CH}_2\text{S}-$;

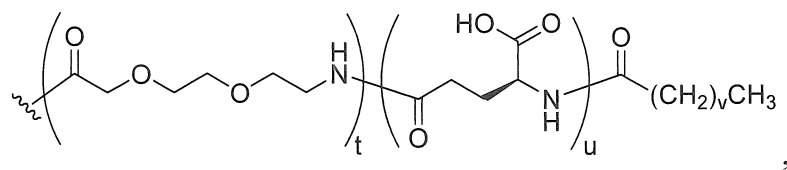
Z_7 là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng





-C(O)CH₂Br, -C(O)CH₂I, hoặc -C(O)CH₂Cl;

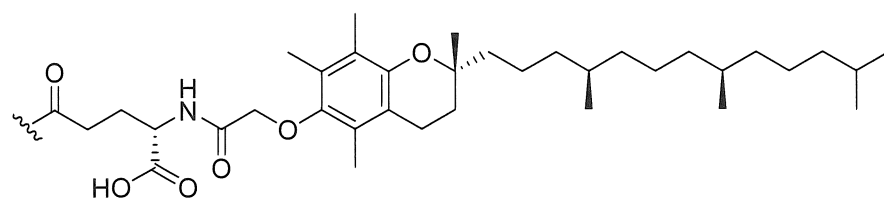
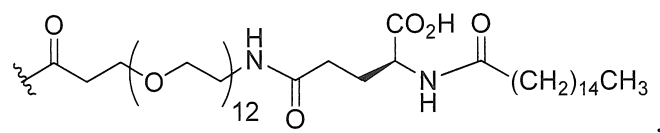
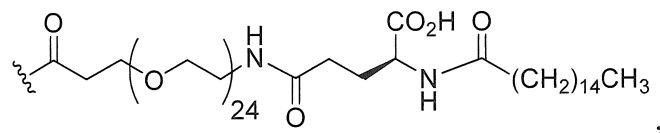
Z₉ là G hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

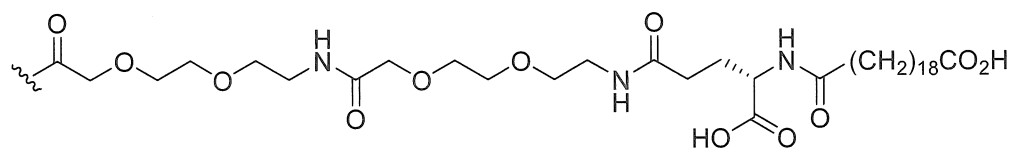
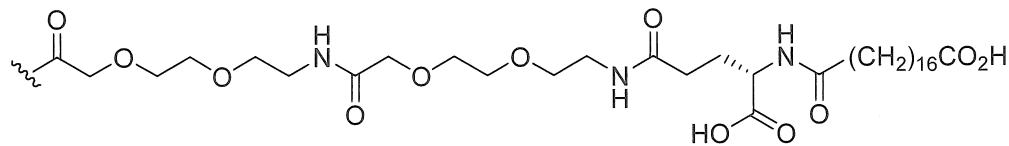
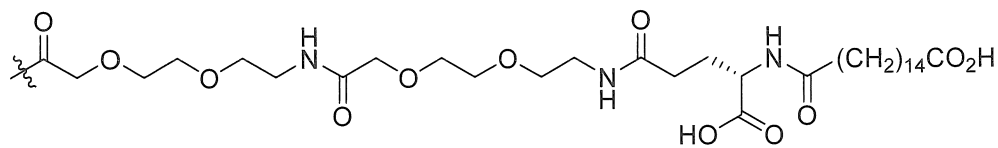
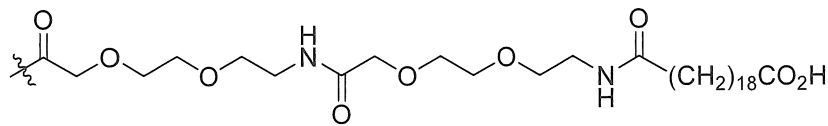
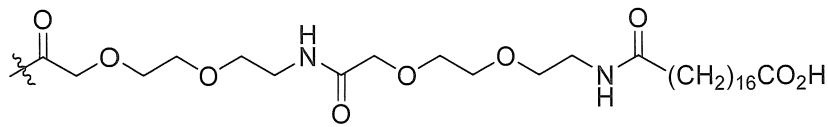
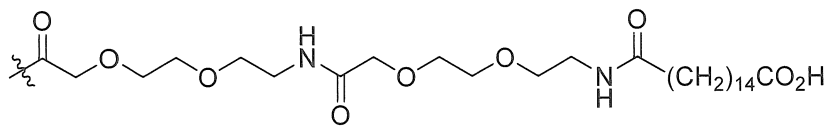


trong đó t là 0, 1, hoặc 2;

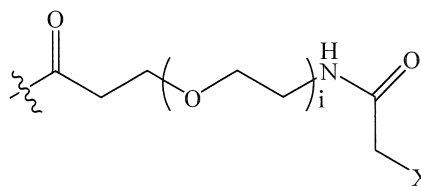
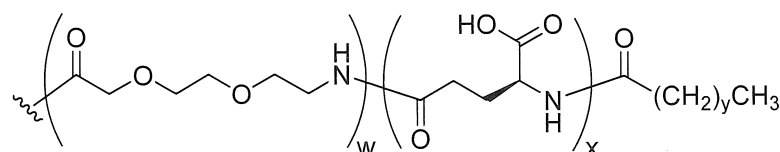
u là 0 hoặc 1; và

v là 14, 16, hoặc 18;

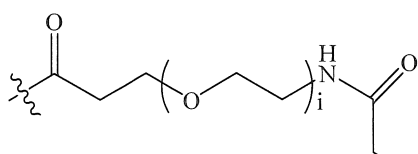
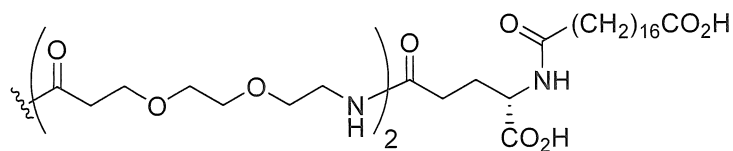
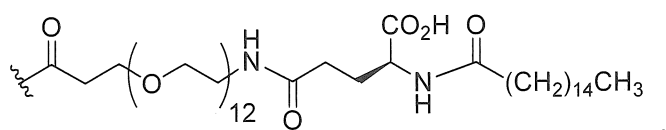




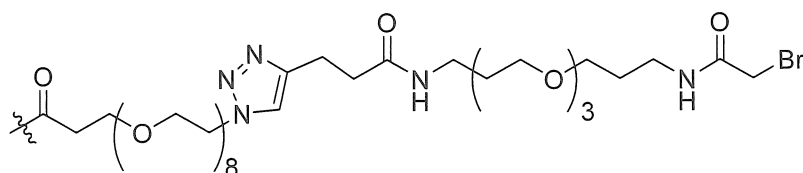
, hoặc

, trong đó i là số nguyên bằng từ 0 đến 24, và $X = \text{Br}, \text{I}$ hoặc Cl ,- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$, - $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$, hoặc - $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$; Z_{11} là D hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằngtrong đó w là 0, 1, 2, hoặc 4; x là 0 hoặc 1; và

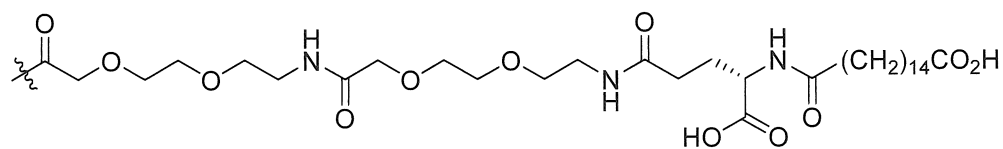
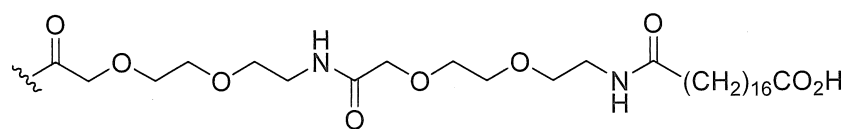
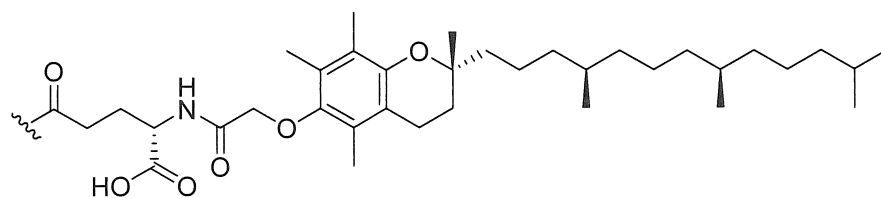
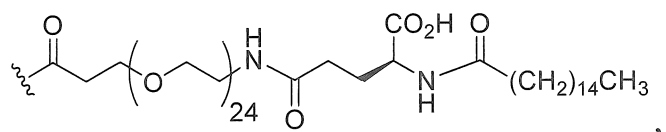
y là 14, 16, hoặc 18;

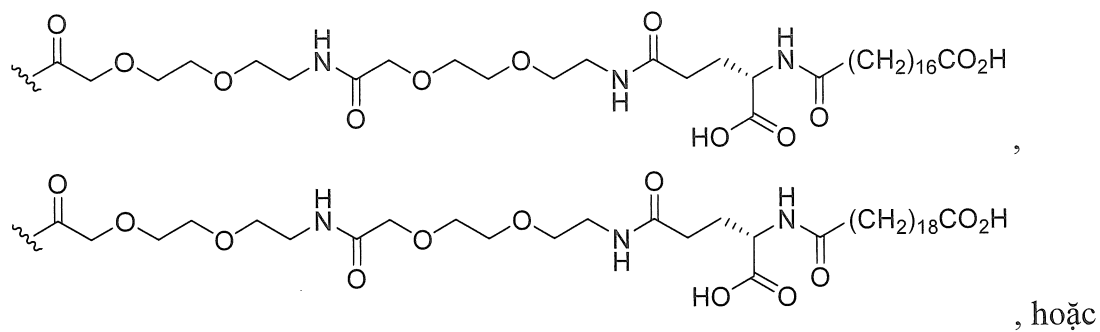


X, trong đó i là số nguyên bằng từ 0 đến 24, và X = Br, I



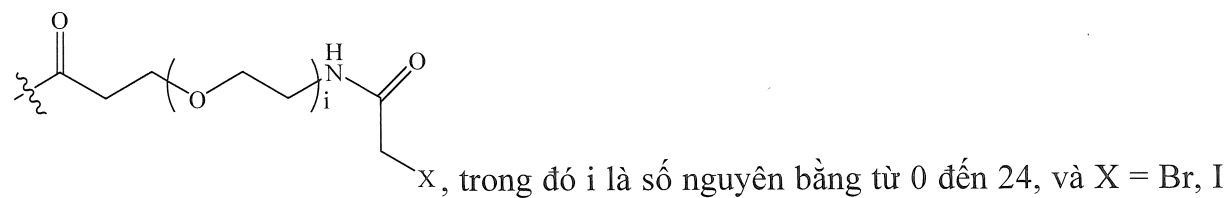
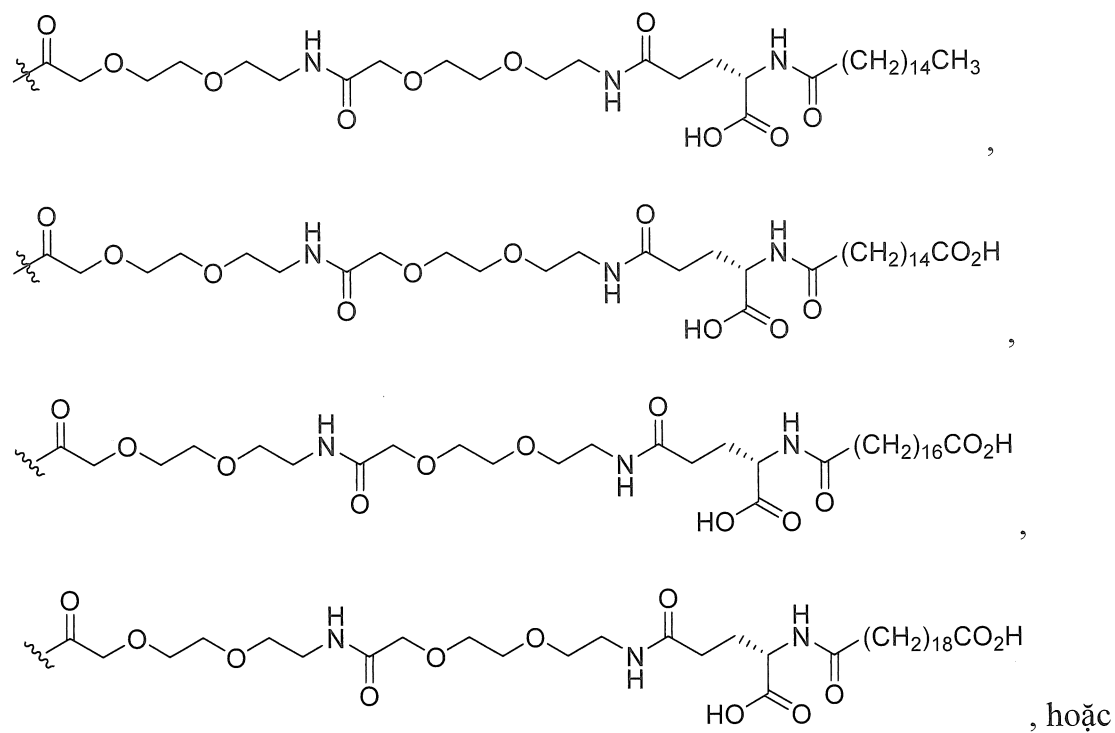
hoặc Cl,





-C(O)CH₂Br, -C(O)CH₂I, hoặc -C(O)CH₂Cl;

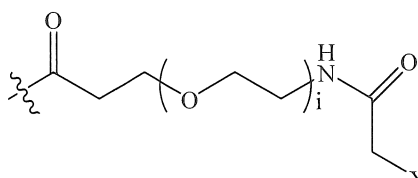
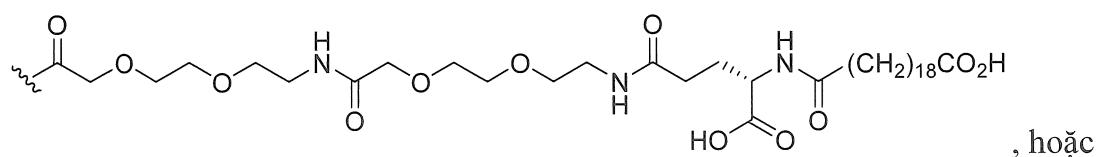
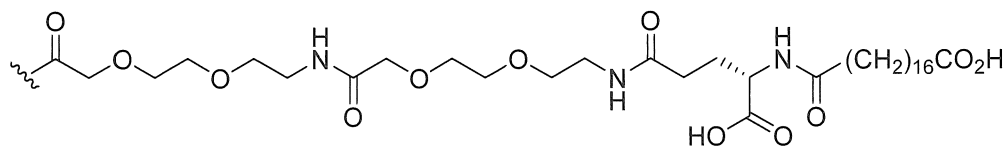
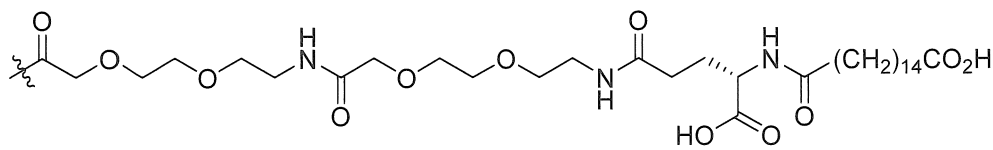
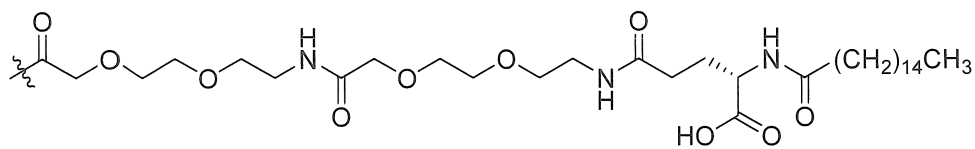
Z₂₂ là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



hoặc Cl,

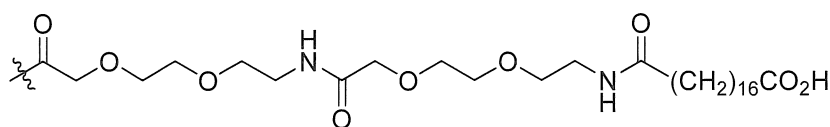
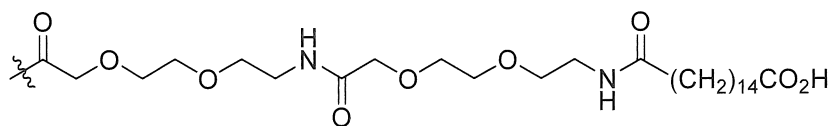
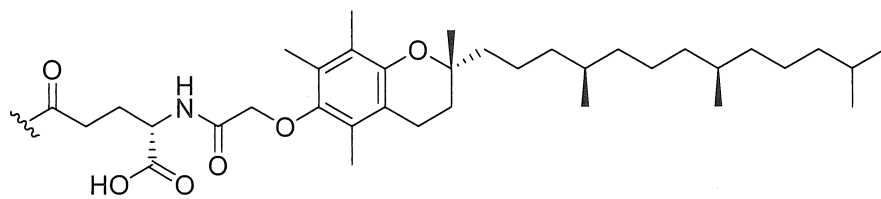
-C(O)CH₂Br, -C(O)CH₂I, hoặc -C(O)CH₂Cl;

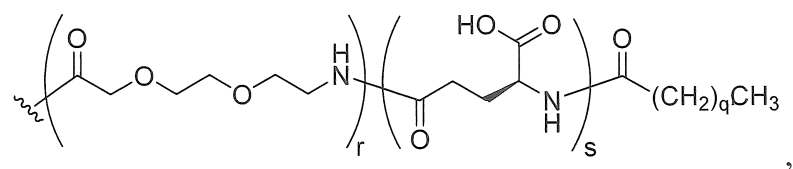
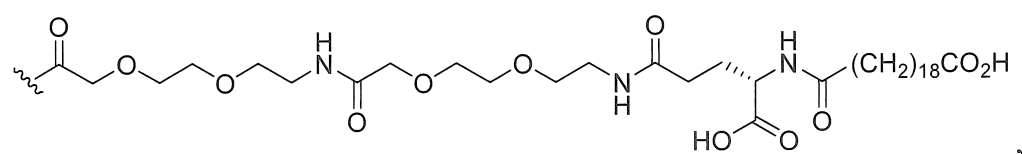
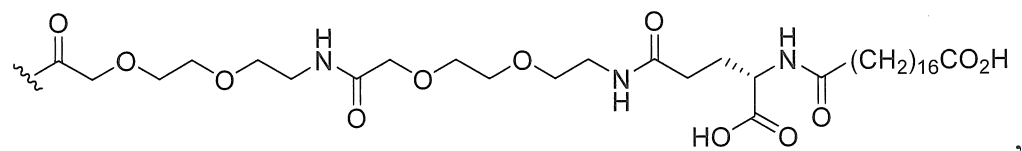
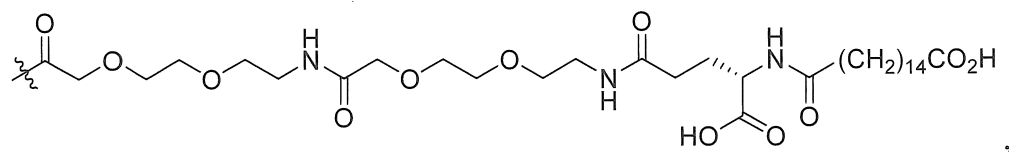
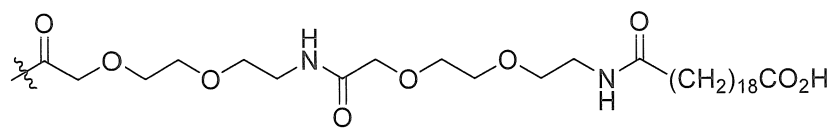
Z₂₃ là S hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



trong đó i là số nguyên bằng từ 0 đến 24, và $X = \text{Br}, \text{I}$ hoặc $\text{Cl}, -\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}, -\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$;

Z_{30} là L, W, không có mặt, hoặc K, miễn là không có Z_{30} chỉ khi q là 1, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

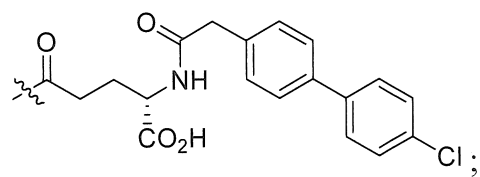
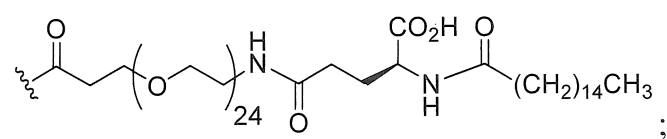


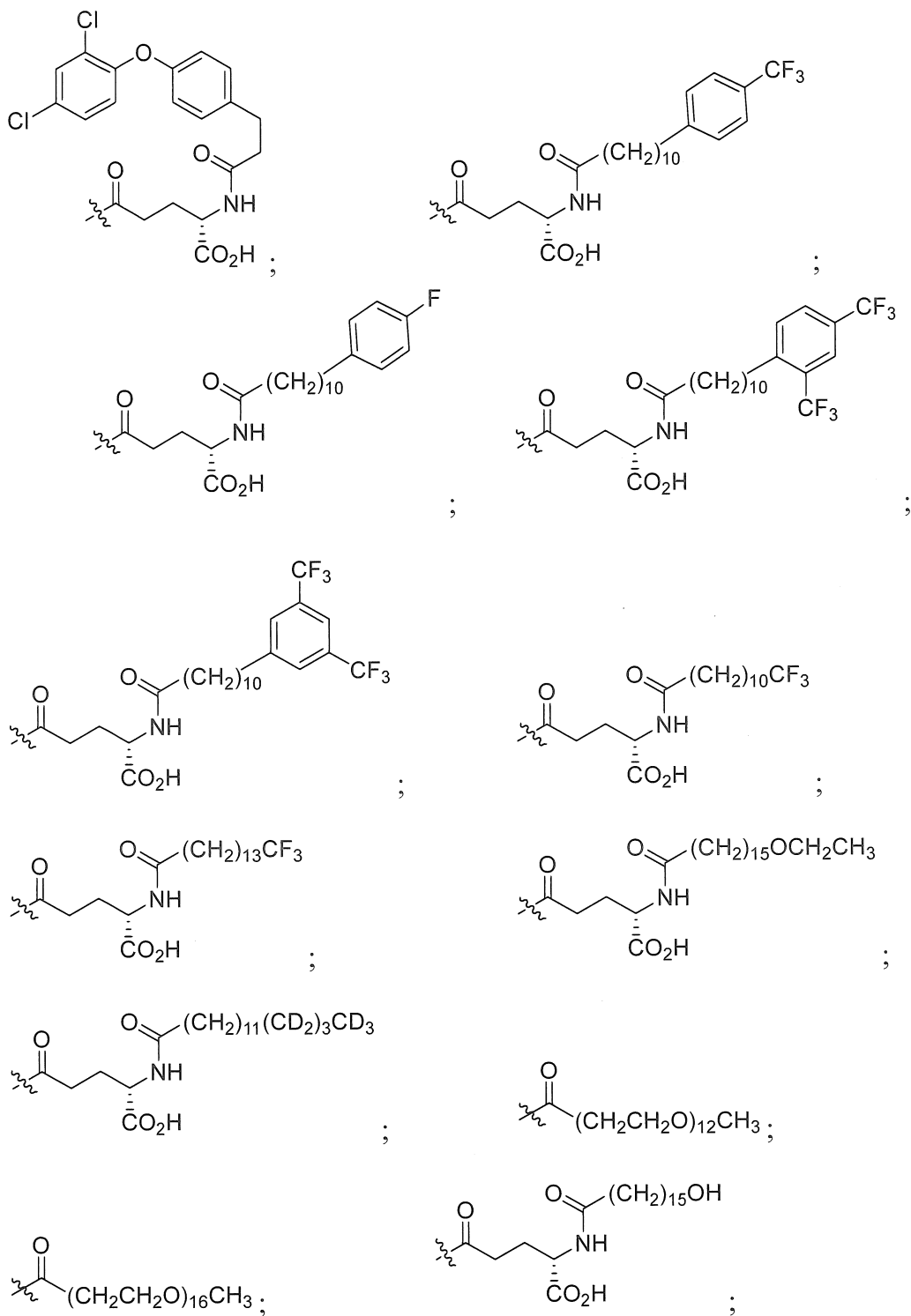


trong đó r là 0, 1, hoặc 2;

s là 0 hoặc 1; và

q_1 là 14, 16, hoặc 18;





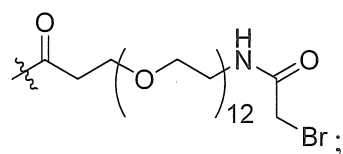
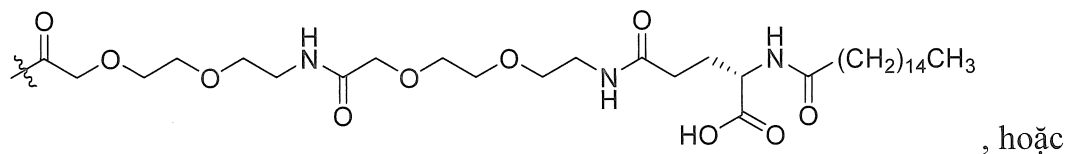
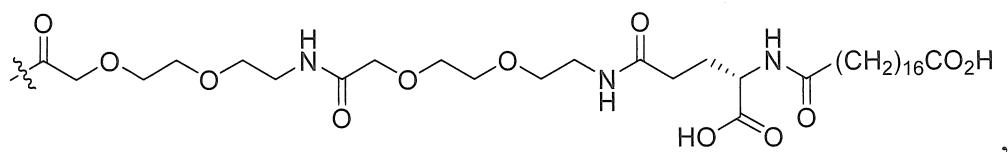
hoặc muối được dùng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó

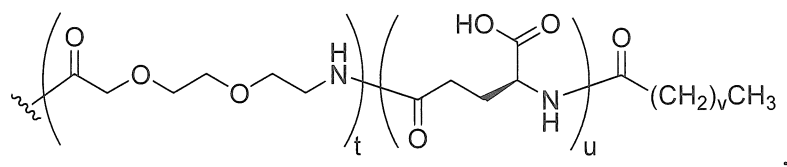
m là 0, 1, 2, 3, hoặc 5;

n là 1, 2, hoặc 4;

Z₇ là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



Z₉ là G hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

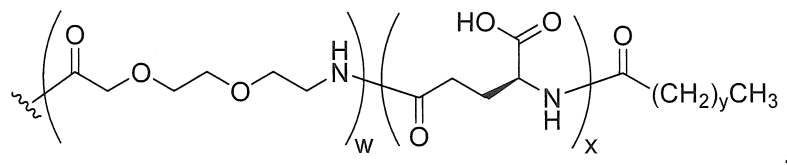


trong đó t là 0;

u là 1; và

v là 14;

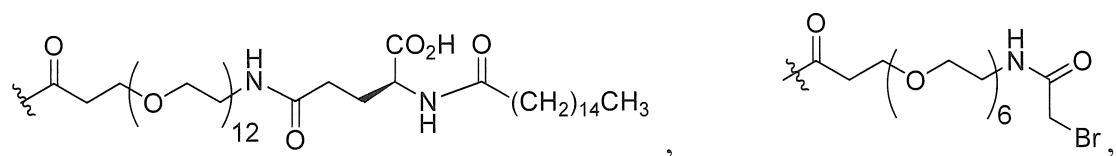
Z₁₁ là D hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

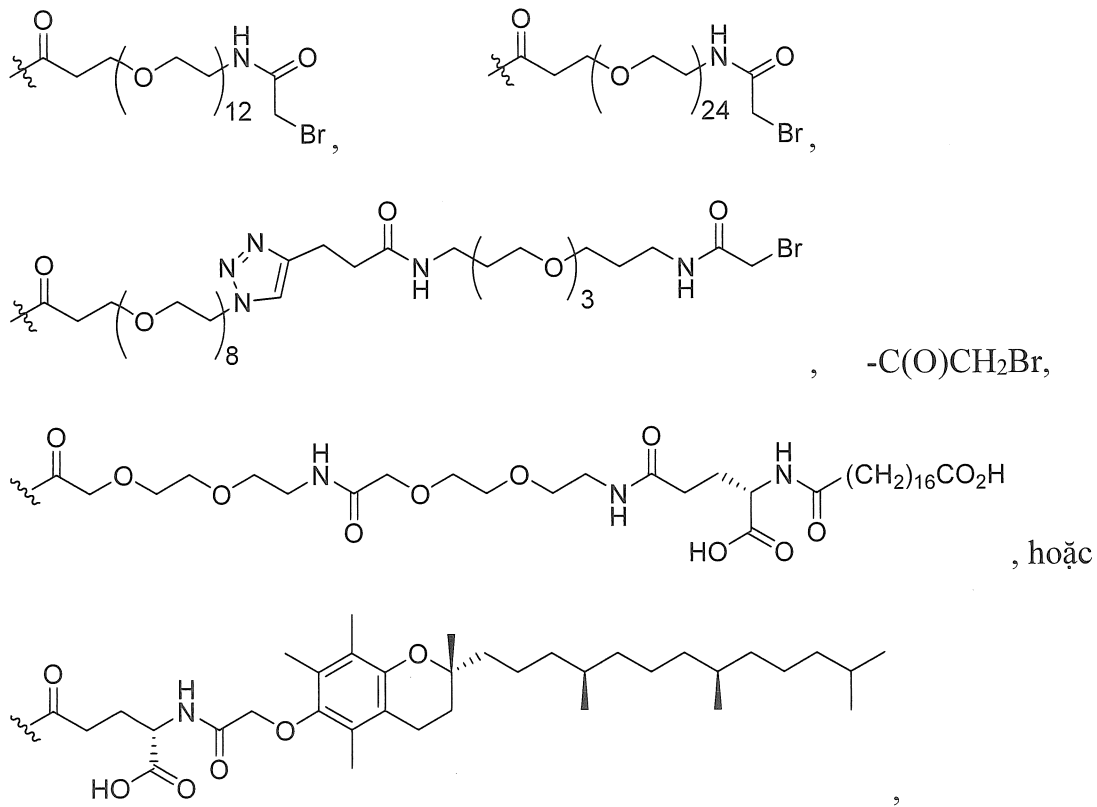


trong đó w là 0, hoặc 4;

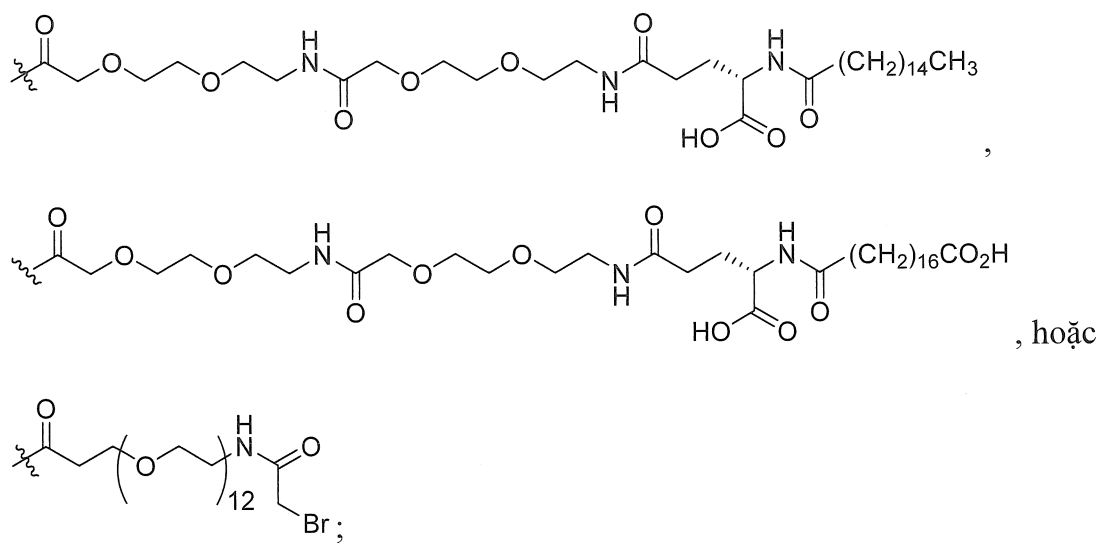
x là 1; và

y là 14;

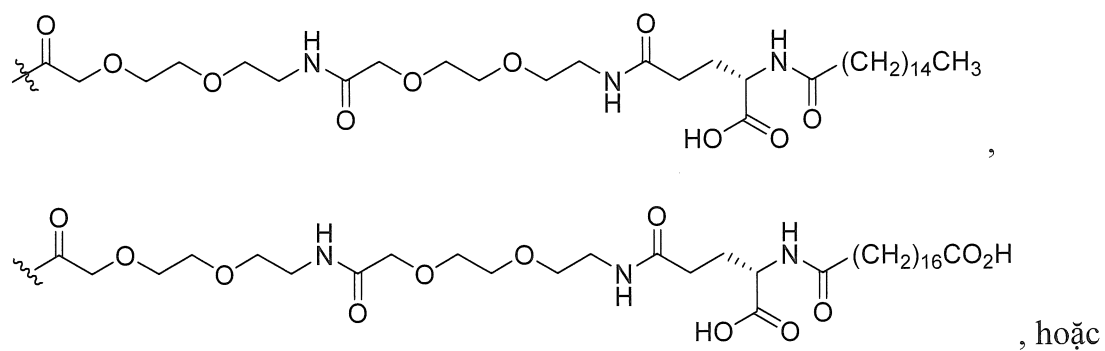


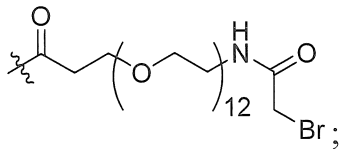


Z_{22} là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

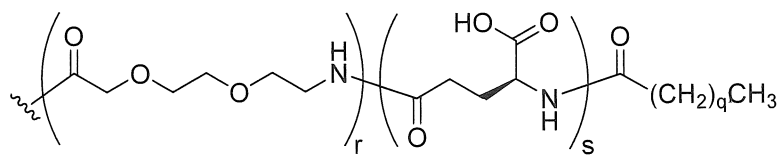
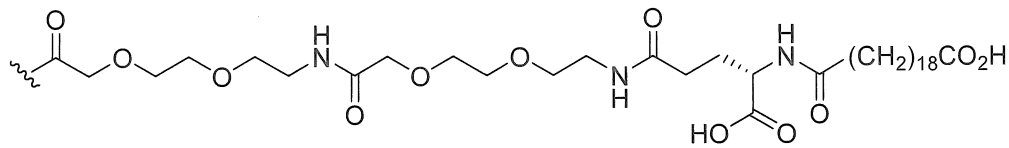
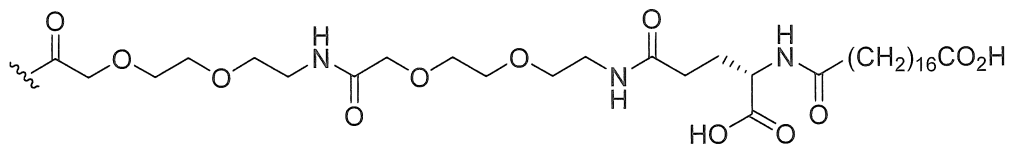
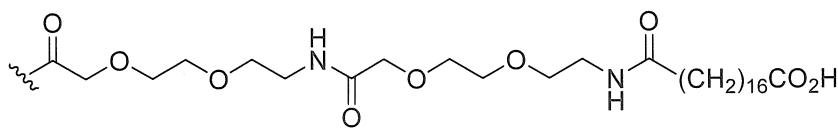
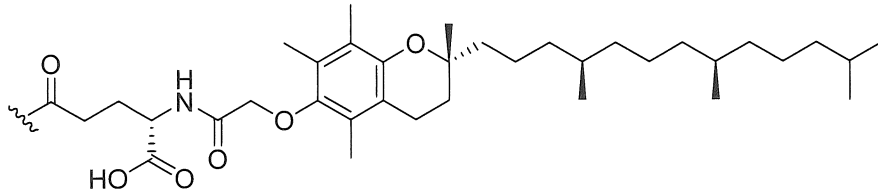


Z_{23} là S hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng





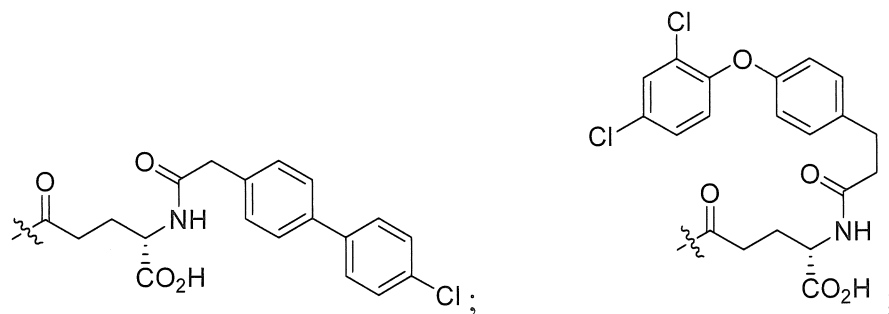
Z_{30} là L, W, không có mặt, hoặc K, miễn là không có Z_{30} chỉ khi q là 1, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

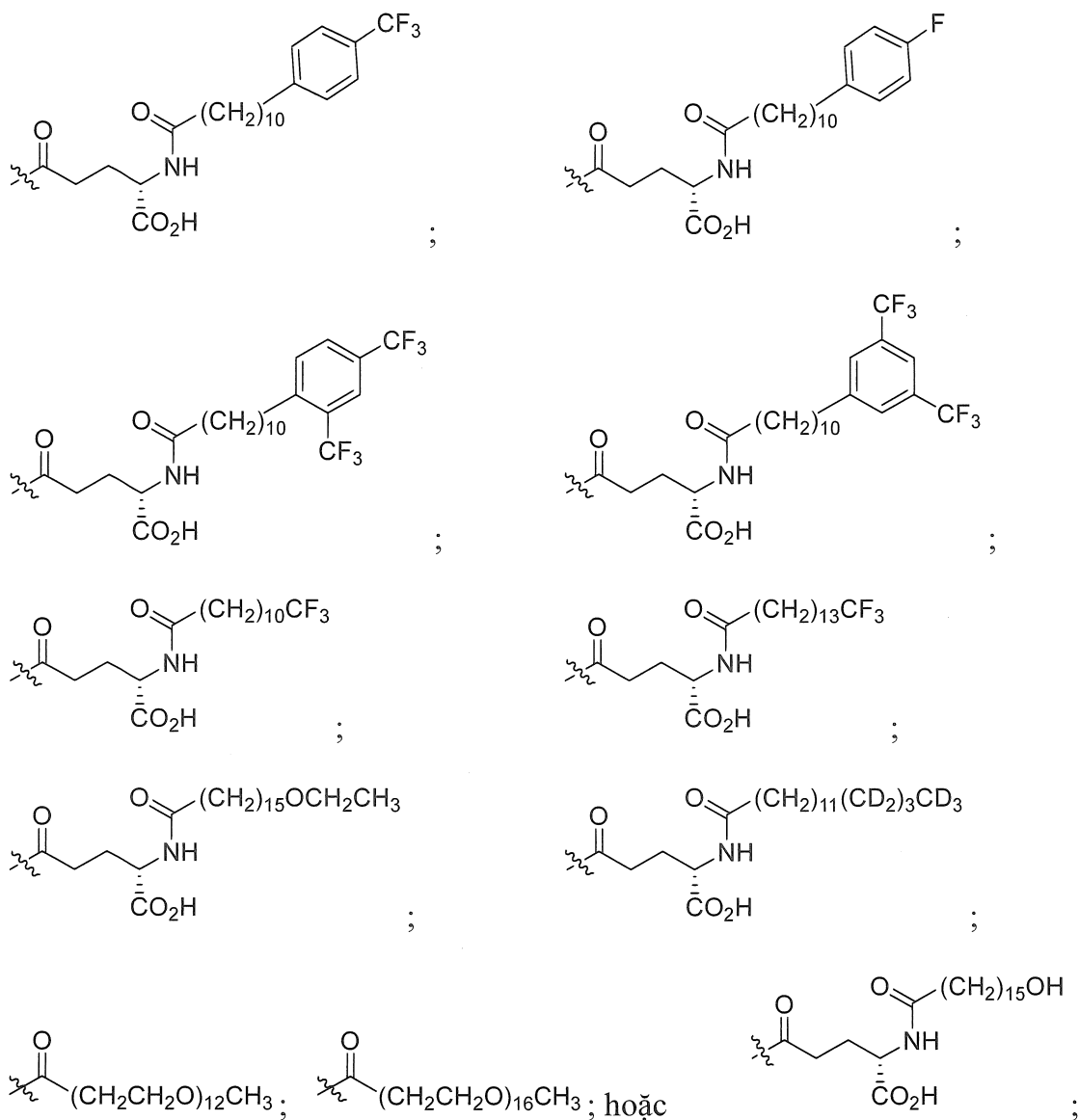


trong đó r là 0, 1, hoặc 2;

s là 0 hoặc 1; và

q_1 là 14, 16, hoặc 18;





hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm SỐ ID TRÌNH TỰ 1, SỐ ID TRÌNH TỰ 74, SỐ ID TRÌNH TỰ 102, SỐ ID TRÌNH TỰ 101, SỐ ID TRÌNH TỰ 106, SỐ ID TRÌNH TỰ 105, SỐ ID TRÌNH TỰ 98, SỐ ID TRÌNH TỰ 89, SỐ ID TRÌNH TỰ 104, SỐ ID TRÌNH TỰ 103, SỐ ID TRÌNH TỰ 95, SỐ ID TRÌNH TỰ 108, SỐ ID TRÌNH TỰ 107, SỐ ID TRÌNH TỰ 99, SỐ ID TRÌNH TỰ 90, SỐ ID TRÌNH TỰ 109, SỐ ID TRÌNH TỰ 100, SỐ ID TRÌNH TỰ 94, và SỐ ID TRÌNH TỰ 110, hoặc muối được dụng của nó.

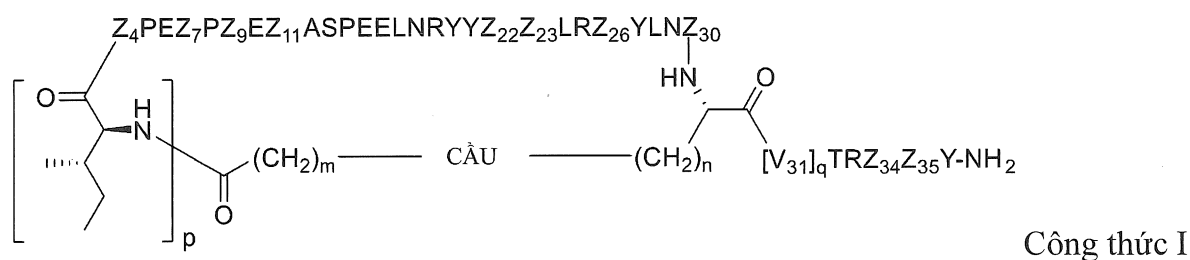
6. Liên hợp bao gồm hợp chất theo điểm 1 và phần kéo dài thời gian bán thải được

tiếp hợp vào.

7. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 1, và chất mang dược dụng.
8. Phương pháp điều chế dược phẩm, bao gồm bước kết hợp hợp chất theo điểm 1, với chất mang dược dụng.
9. Dược phẩm bao gồm liên hợp theo điểm 6 và chất mang dược dụng.
10. Phương pháp điều chế dược phẩm, bao gồm bước kết hợp liên hợp theo điểm 6 với chất mang dược dụng.
11. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm SỐ ID TRÌNH TỰ 106, SỐ ID TRÌNH TỰ 105, SỐ ID TRÌNH TỰ 102, SỐ ID TRÌNH TỰ 101, SỐ ID TRÌNH TỰ 104, SỐ ID TRÌNH TỰ 103, SỐ ID TRÌNH TỰ 108, SỐ ID TRÌNH TỰ 107, SỐ ID TRÌNH TỰ 110 và SỐ ID TRÌNH TỰ 109, hoặc chất dẫn xuất của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó chất dẫn xuất là hợp chất mà được biến đổi bằng một hoặc nhiều quy trình bao gồm amit hóa, glycosyl hóa, carbamyl hóa, sulfat hóa, hoặc phosphoryl hóa, tạo vòng, liên kết với chất béo, hoặc gắn kết với polyetylen glycol (pegylat hóa).
12. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm SỐ ID TRÌNH TỰ 1, SỐ ID TRÌNH TỰ 74, và SỐ ID TRÌNH TỰ 102, hoặc muối dược dụng của nó.
13. Liên hợp bao gồm hợp chất theo điểm 12 và phần kéo dài thời gian bán thải được tiếp hợp vào.
14. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 12, và chất mang dược dụng.

15. Dược phẩm bao gồm liên hợp theo điểm 13 và chất mang dược dụng.
16. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm SỐ ID TRÌNH TỰ 106, SỐ ID TRÌNH TỰ 98 và SỐ ID TRÌNH TỰ 89, hoặc muối dược dụng của nó.
17. Liên hợp bao gồm hợp chất theo điểm 16 và phân kéo dài thời gian bán thải được tiếp hợp vào.
18. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 16, và chất mang dược dụng.
19. Dược phẩm bao gồm liên hợp theo điểm 17 và chất mang dược dụng.
20. Dược phẩm bao gồm:

a. hợp chất có công thức I:



trong đó

p là 0 hoặc 1;

m là 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

n là 1, 2, 3, hoặc 4;

q là 0 hoặc 1; miễn là q là 1 chỉ khi không có Z₃₀;

CẦU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, -NHC(O)CH₂S-, -SCH₂C(O)NH-,

-(OCH₂CH₂)₂NHC(O)CH₂S-, -NHC(O)-, hoặc -CH₂S-;

Z₄ là K, A, E, S, hoặc R;

Z₇ là A hoặc K;

Z₉ là G hoặc K;

Z₁₁ là D hoặc K;

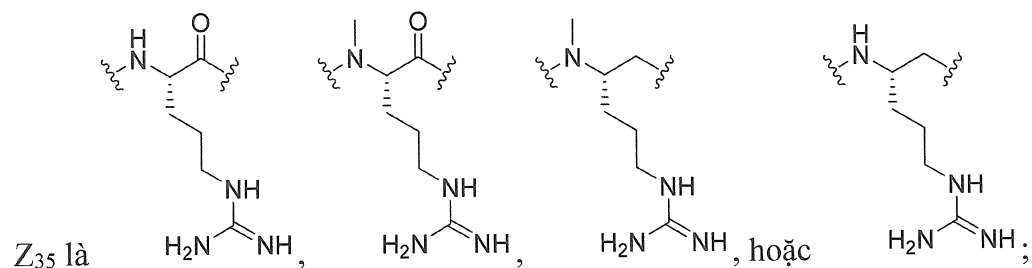
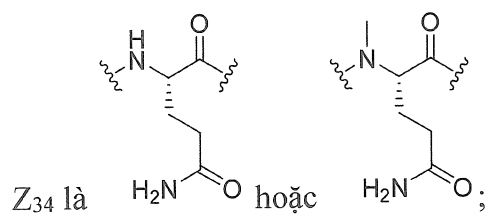
Z₂₂ là A hoặc K;

Z₂₃ là S hoặc K;

Z₂₆ là A hoặc H;

Z₃₀ là L, W, không có mặt, hoặc K;

miền là không có Z₃₀ chỉ khi q là 1;



hoặc chất dẫn xuất của nó; trong đó chất dẫn xuất là hợp chất có công thức I mà được biến đổi bằng một hoặc nhiều quy trình bao gồm amit hóa, glycosyl hóa, carbamyl hóa, sulfat hóa, phosphoryl hóa, tạo vòng, liên kết với chất béo, hoặc gắn kết với polyetylen glycol (pegylat hóa); hoặc muối được dụng của nó; và

b. hợp chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế dipeptidyl peptidaza-4 (DPP-4), chất chủ vận thụ thể GLP-1, chất ức chế đồng vận chuyển natri-glucosa 2 (SGLT-2); các chất cang hóa axit mật; và chất chủ vận thụ thể dopamin.

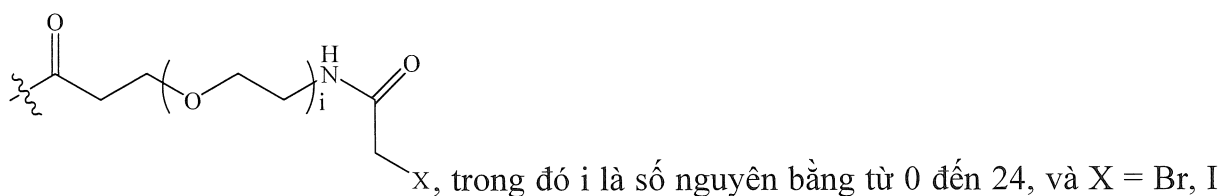
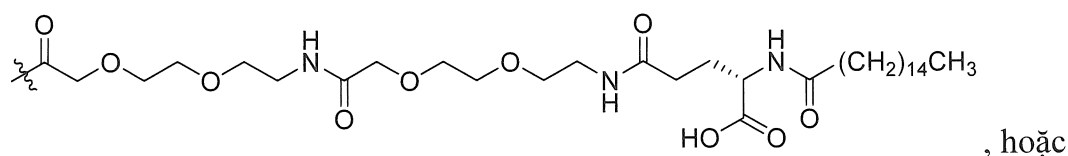
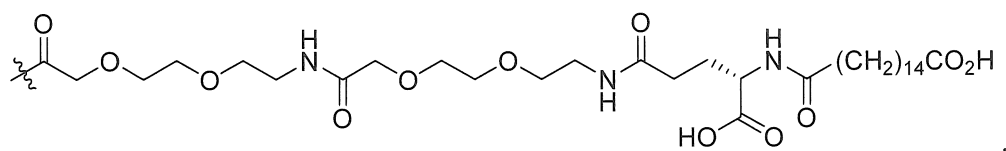
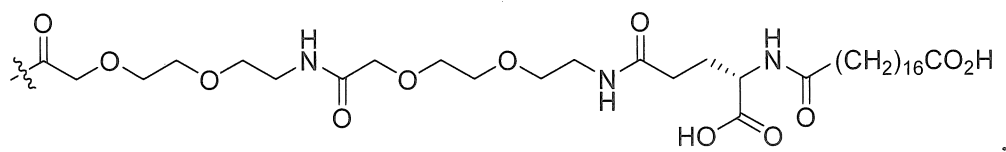
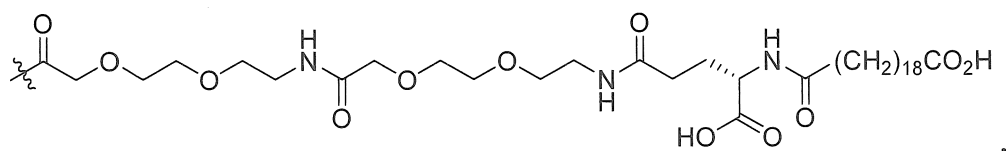
21. Dược phẩm theo điểm 20, trong đó hợp chất là hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức I mà được biến đổi bằng một hoặc nhiều quy trình bao gồm amit hóa, liên kết với chất béo, hoặc gắn kết với polyetylen glycol (pegylat hóa); hoặc muối được dụng của nó.

22. Dược phẩm theo điểm 21, trong đó

CẦU là -Ph-CH₂-S-, -triazolyl-, -NHC(O)CH₂S-, -SCH₂C(O)NH-,

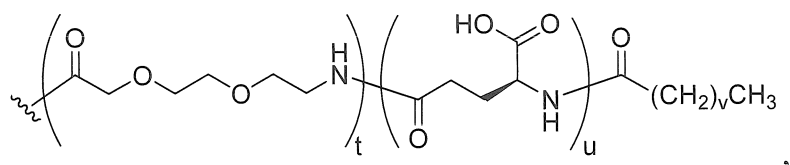
-(OCH₂CH₂)₂NHC(O)CH₂S-, -NHC(O)-, hoặc -CH₂S-;

Z₇ là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



hoặc Cl, -C(O)CH₂Br, -C(O)CH₂I, hoặc -C(O)CH₂Cl;

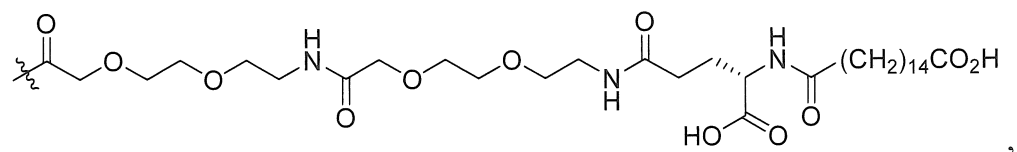
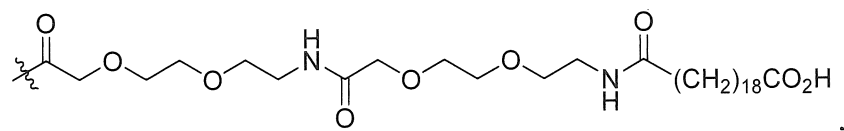
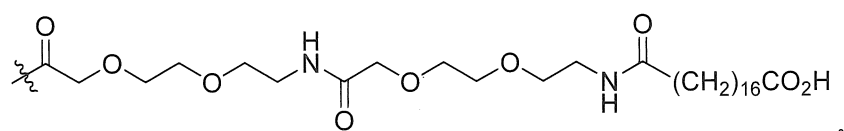
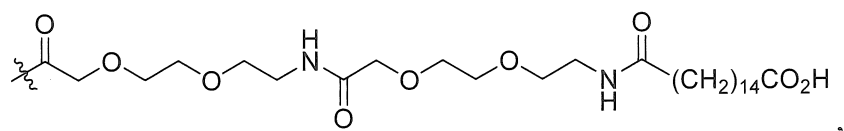
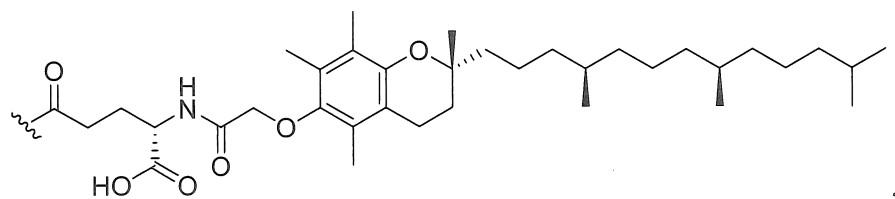
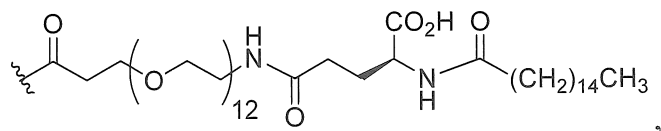
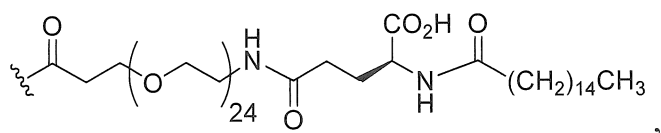
Z₉ là G hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

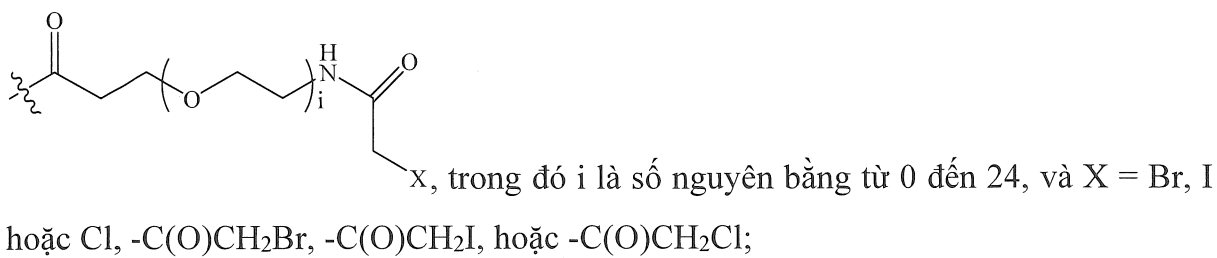
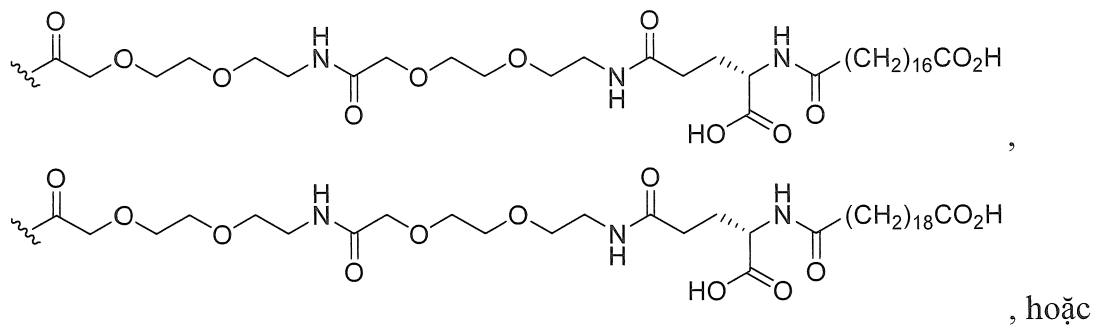


trong đó t là 0, 1, hoặc 2;

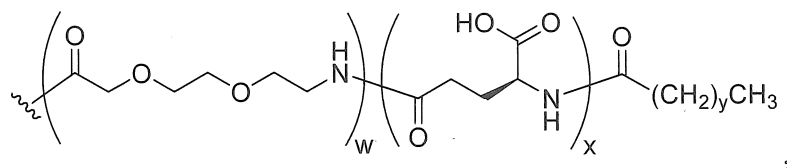
u là 0 hoặc 1; và

v là 14, 16, hoặc 18;





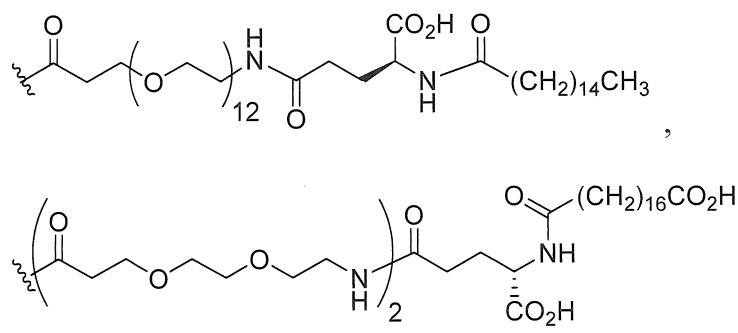
Z₁₁ là D hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

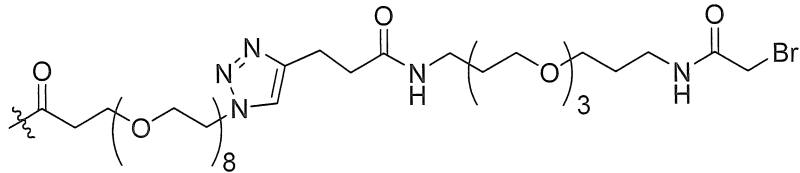
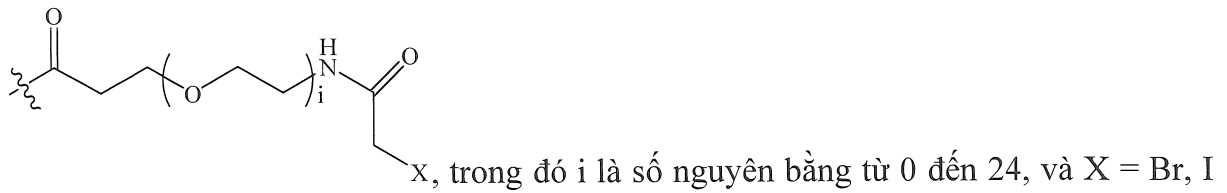


trong đó w là 0, 1, 2, hoặc 4;

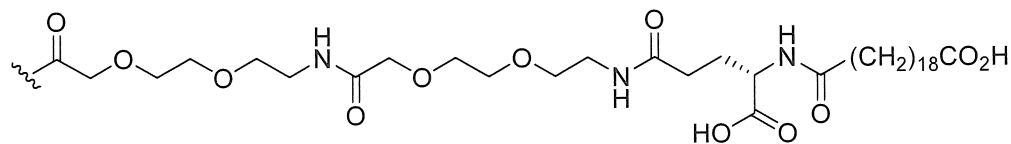
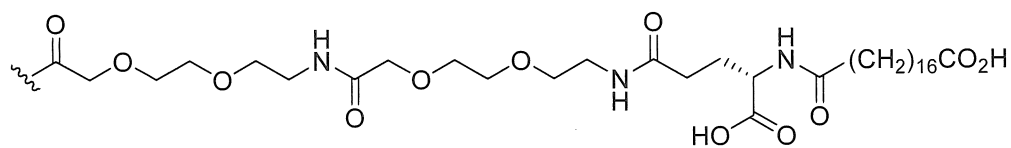
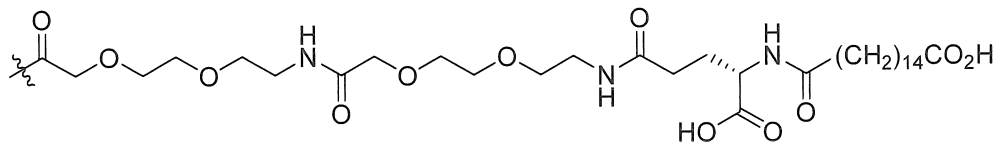
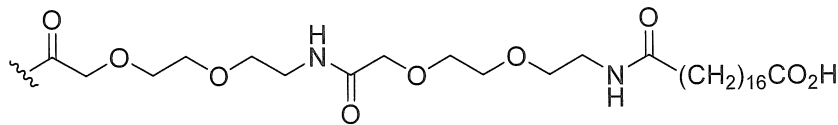
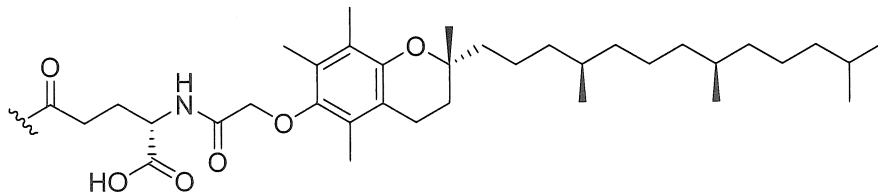
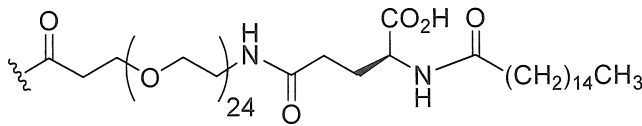
x là 0 hoặc 1; và

y là 14, 16, hoặc 18;





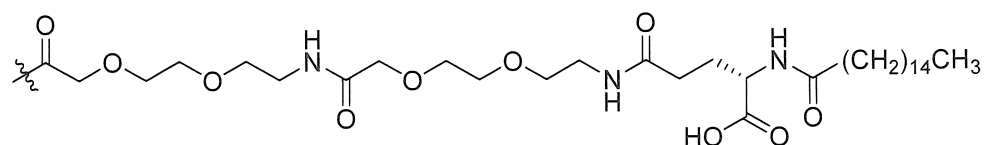
hoặc Cl,

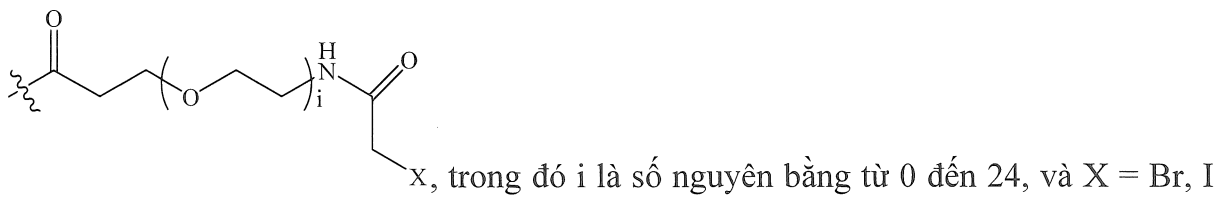
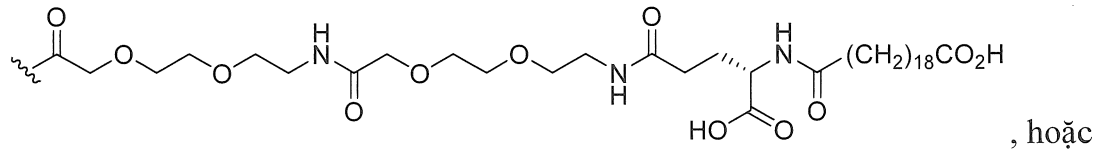
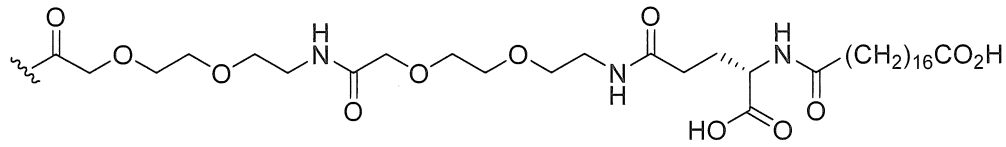
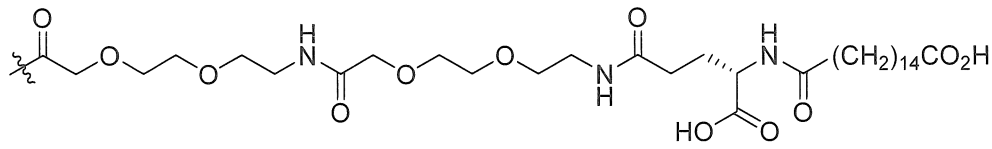


, hoặc

-C(O)CH₂Br, -C(O)CH₂I, hoặc -C(O)CH₂Cl;

Z₂₂ là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

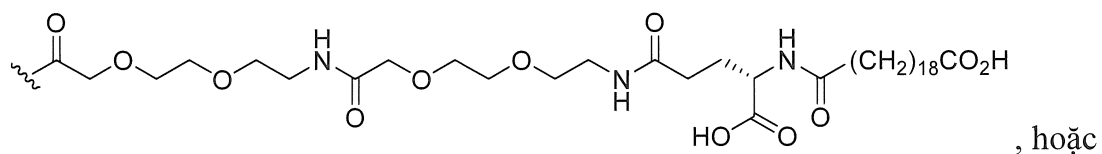
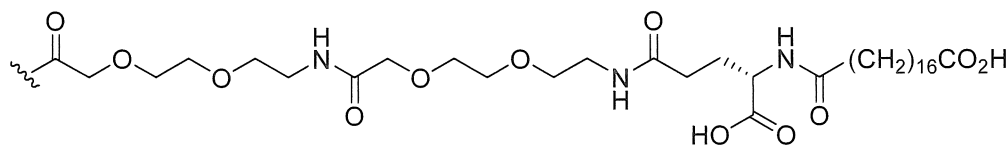
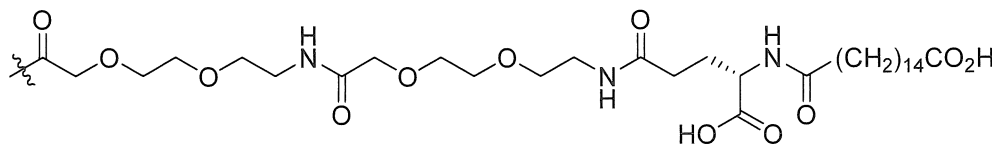
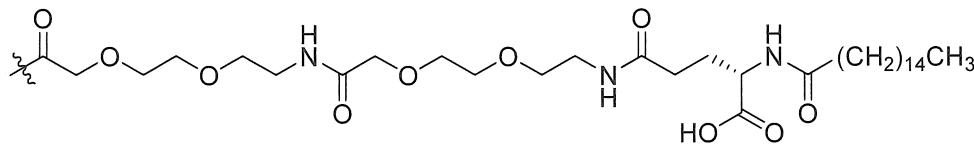


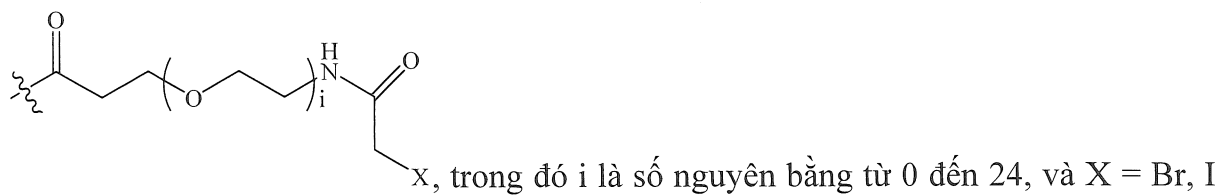


hoặc Cl,

-C(O)CH₂Br, -C(O)CH₂I, hoặc -C(O)CH₂Cl;

Z₂₃ là S hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

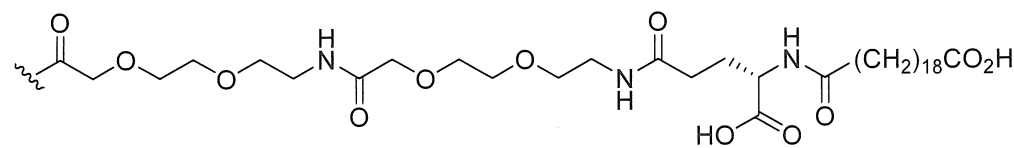
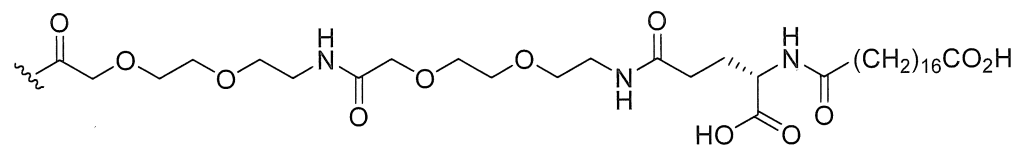
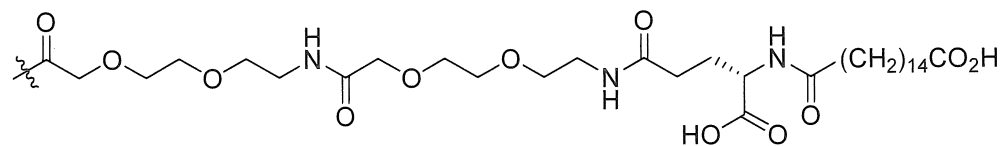
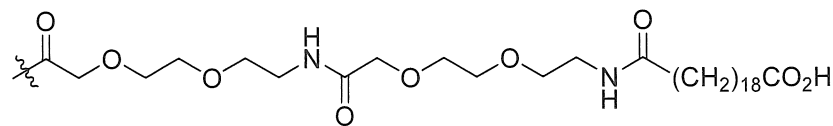
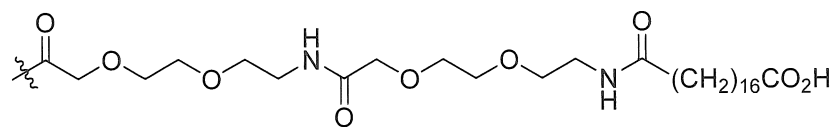
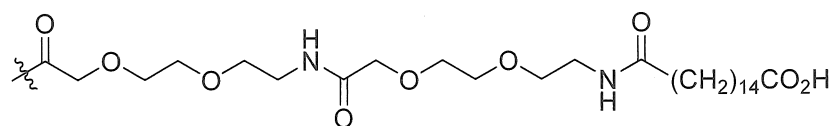
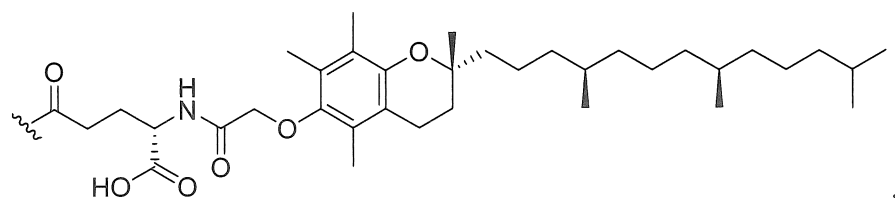


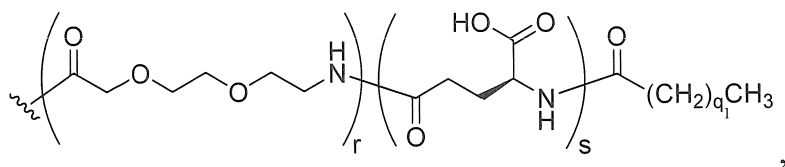


hoặc Cl,

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$;

Z_{30} là L, W, không có mặt, hoặc K, miễn là không có Z_{30} chỉ khi q là 1, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

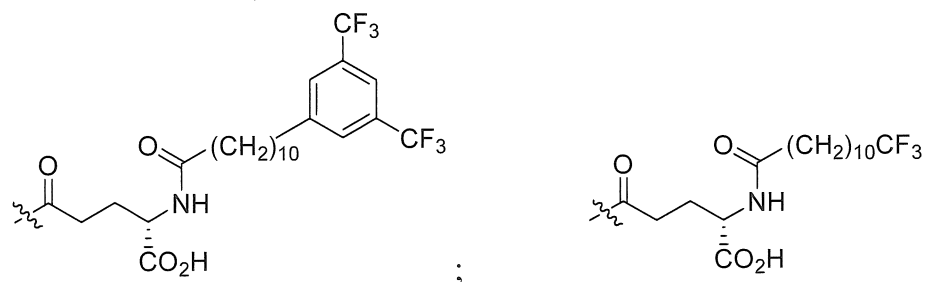
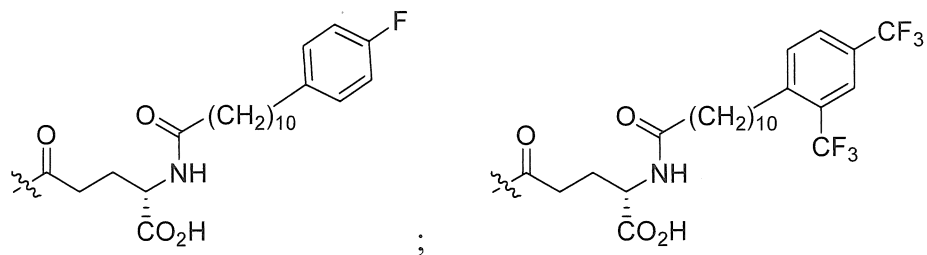
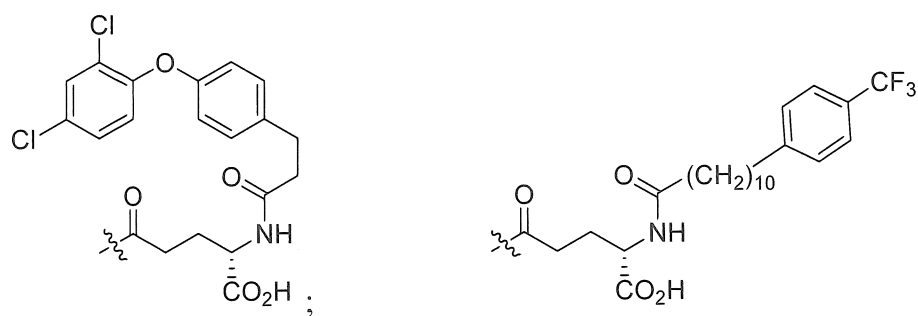
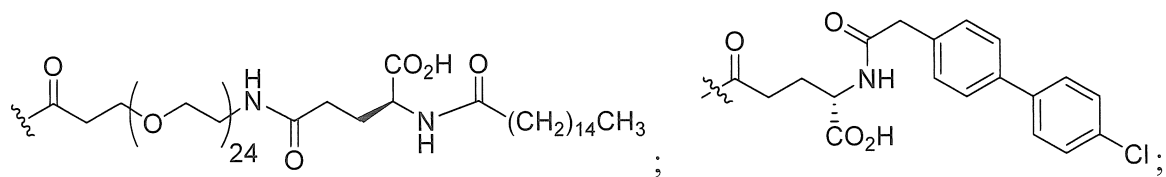


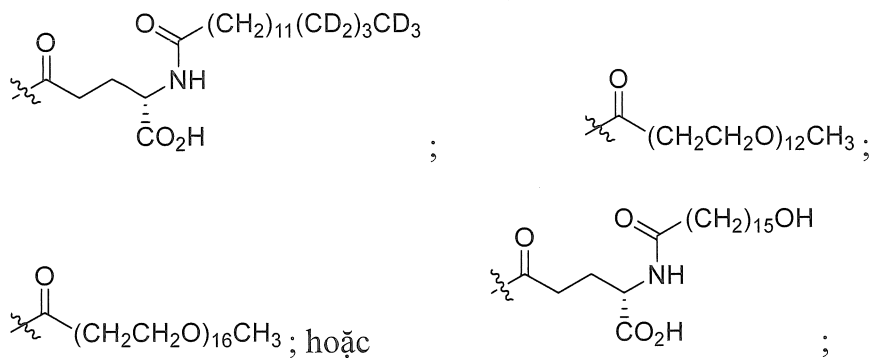


trong đó r là 0, 1, hoặc 2;

s là 0 hoặc 1; và

q_1 là 14, 16, hoặc 18;





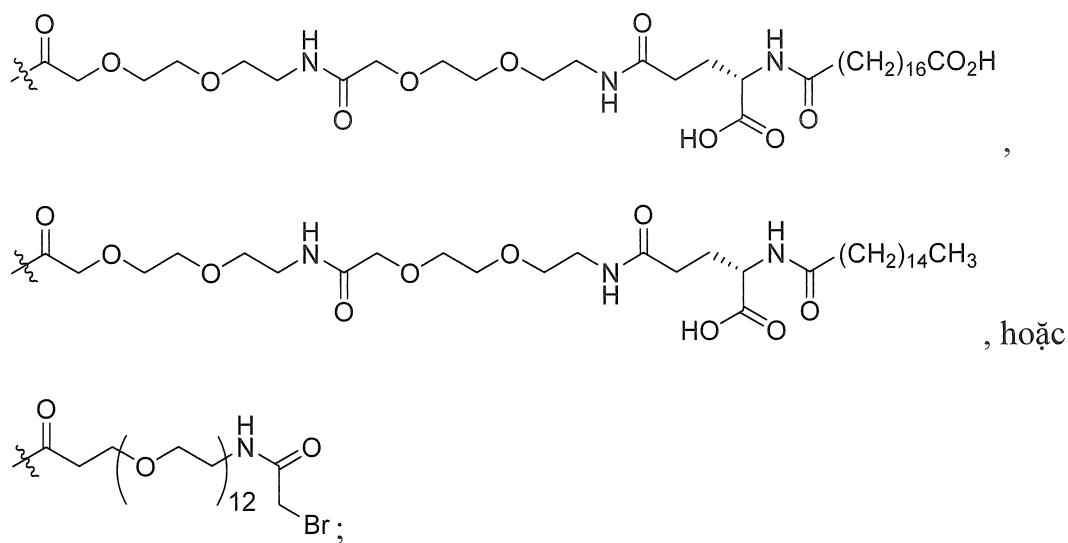
hoặc muối được dụng của nó.

23. Được phẩm theo điểm 20 trong đó

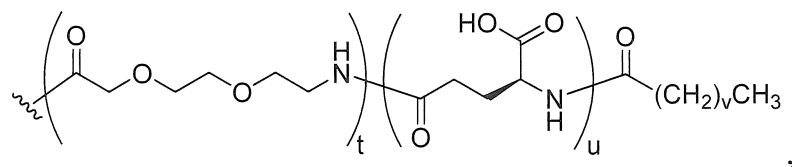
m là 0, 1, 2, 3, hoặc 5;

n là 1, 2, hoặc 4;

Z₇ là A hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



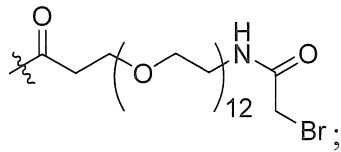
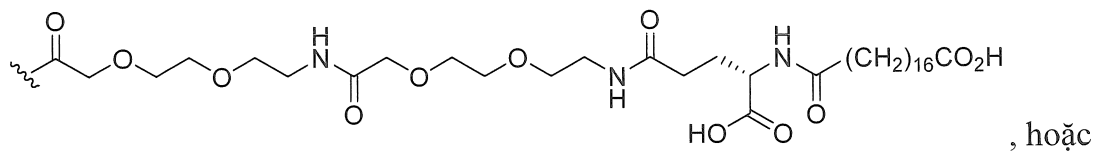
Z₉ là G hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



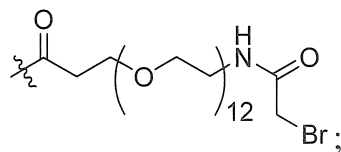
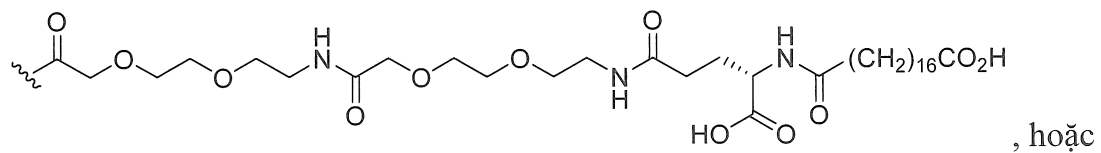
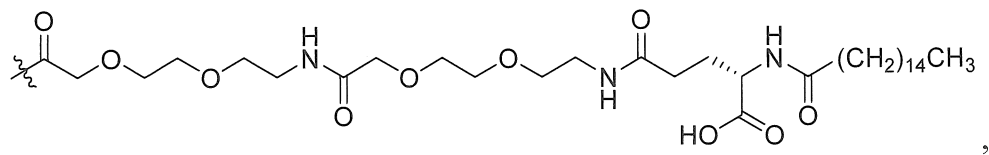
trong đó t là 0;

u là 1; và

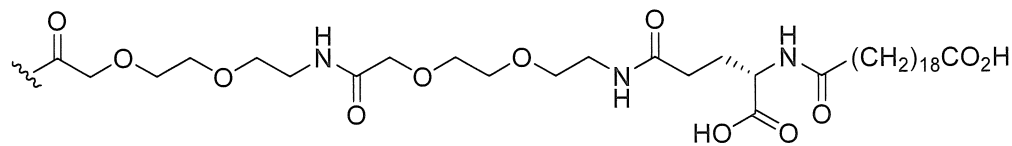
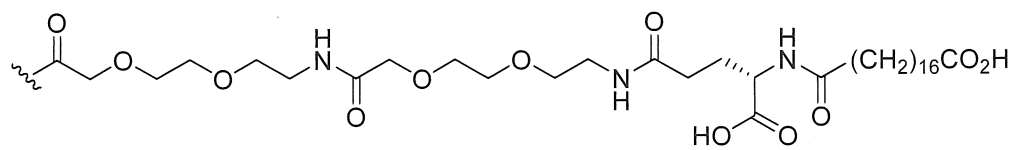
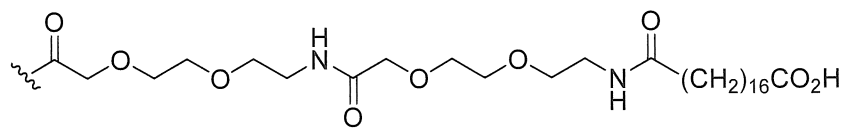
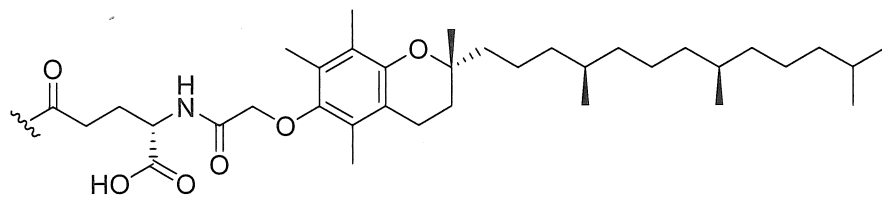
v là 14;

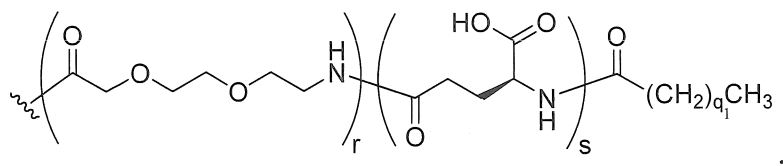


Z₂₃ là S hoặc K, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng



Z₃₀ là L, W, không có mặt, hoặc K, miễn là không có Z₃₀ chỉ khi q là 1, trong đó mạch bên amino của K này được thay thế bằng

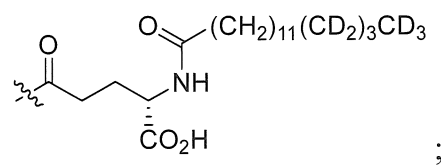
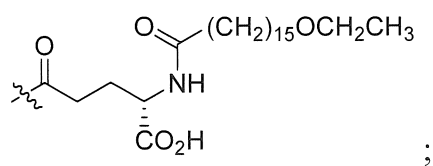
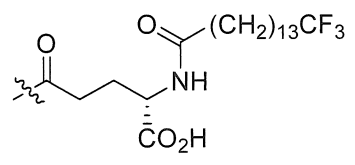
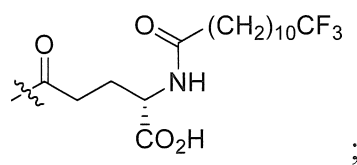
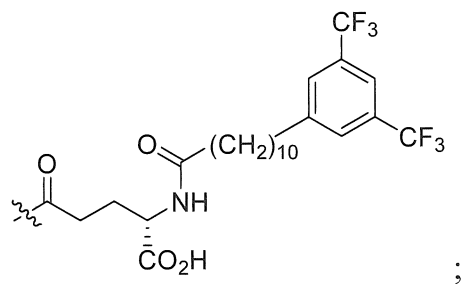
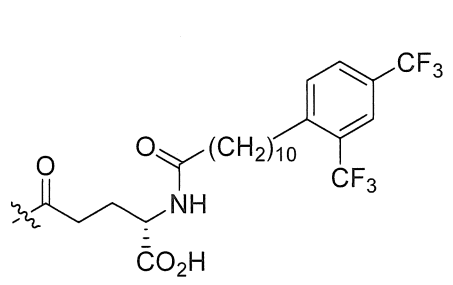
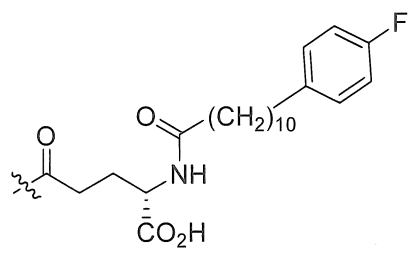
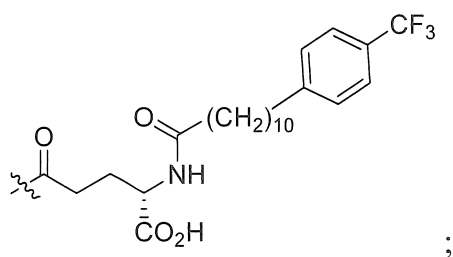
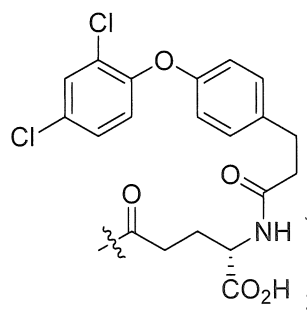
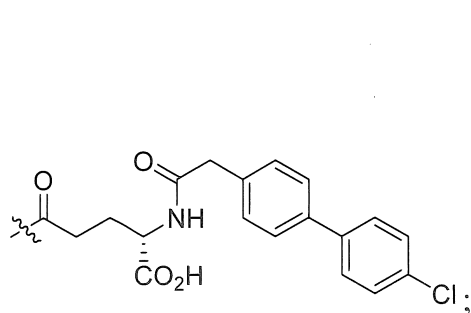


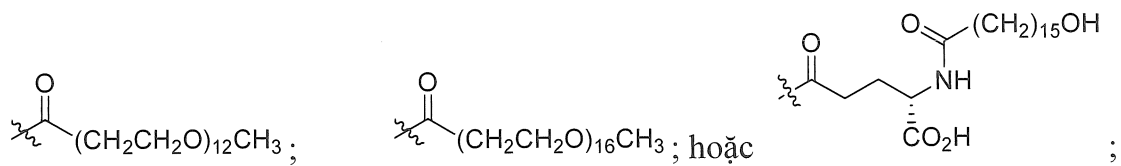


trong đó r là 0, 1, hoặc 2;

s là 0 hoặc 1; và

q_1 là 14, 16, hoặc 18;





hoặc muối được dụng của nó.

24. Dược phẩm theo điểm 20, trong đó hợp chất là được chọn từ nhóm bao gồm từ SỐ ID TRÌNH TỰ 1 đến SỐ ID TRÌNH TỰ 110, hoặc muối được dụng của nó.

25. Dược phẩm theo điểm 20, trong đó hợp chất được tiếp hợp với phân kéo dài thời gian bán thải.

26. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 20, và chất mang được dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Janssen Pharmaceutica NV

<120> HỢP CHẤT PEPTIT TYROSIN TYROSIN VÒNG, LIÊN HỢP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> PRD3411

<150> US62/413,613

<151> 2016-10-27

<150> US62/413,586

<151> 2016-10-27

<160> 111

<170> Phiên bản sáng chế 3.5

<210> 1

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học như mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (30)..(30)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học như

mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học như mô tả trong bản mô tả

<400> 1

Ala	Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1				5				10					15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg
				20				25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 2

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cyse, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học như mô tả trong bản mô tả

<400> 2

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 3

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
 bản mô tả

<220>

<221> Leu

<222> (29)..(29)

<223> Leu, trong đó Leu là norleuxin được biến đổi hóa học
 được mô tả trong bản mô tả

<400> 3

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 4

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (9)..(9)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<400> 4

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5				10						15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 5
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ile
 <222> (1)..(1)
 <223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
 bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
 bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
 được mô tả trong bản mô tả

<400> 5

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
				20				25					30		

Arg Tyr

<210> 6
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ile
 <222> (1)..(1)
 <223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
 bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
 bản mô tả

<220>
 <221> Leu
 <222> (29)..(29)
 <223> Leu, trong đó Leu là norleuxin được biến đổi hóa học
 được mô tả trong bản mô tả

<400> 6

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Leu	Thr	Arg	Gln
				20				25					30		

Arg Tyr

<210> 7
 <211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (7)..(7)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<400> 7

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Lys	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
				20					25					30	

Arg Tyr

<210> 8

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<400> 8

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 9

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<400> 9

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
				20				25						30	

Arg Tyr

<210> 10

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<400> 10

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5					10						15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Lys	Cys	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 11

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile
 <222> (1)..(1)
 <223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
 bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (28)..(28)
 <223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
 bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
 được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (33)..(33)
 <223> Arg được biến đổi hóa học như mô tả trong
 bản mô tả

<400> 11

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Lys Cys Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

<210> 12
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<400> 12

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
				20				25					30		

Arg Tyr

<210> 13

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<400> 13

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
				20				25					30		

Arg Tyr

<210> 14

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<400> 14

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
				20				25					30		

Arg Tyr

<210> 15
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Lys
 <222> (1)..(1)
 <223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
 bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (27)..(27)
 <223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
 bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (28)..(28)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
 được mô tả trong bản mô tả

<400> 15

Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg
 1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 16
 <211> 33

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Lys

<222> (1)..(1)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (27)..(27)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (28)..(28)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<400> 16

Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn	Arg
1				5						10					15

Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln	Arg
				20						25				30	

Tyr

<210> 17

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<400> 17

Ile	Ala	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5					10						15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 18

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<400> 18

Ile	Glu	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10							15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25						30		

Arg Tyr

<210> 19

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<400> 19

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5					10						15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 20

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<400> 20

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
				20				25					30		

Arg Tyr

<210> 21
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ile
 <222> (1)..(1)
 <223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
 bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (28)..(28)
 <223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
 bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
 được mô tả trong bản mô tả

<400> 21

Ile	Ala	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5					10						15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	Ala	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 22
 <211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 22

Ile	Glu	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10						15		

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	Ala	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25					30			

Arg Tyr

<210> 23

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<400> 23

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
				20					25					30	

Arg Tyr

<210> 24
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ile
 <222> (1)..(1)
 <223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
 bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (28)..(28)
 <223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong
 bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
 được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (33)..(33)
 <223> Arg được biến đổi hóa học như mô tả trong
 bản mô tả

<400> 24

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 25

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học như mô tả trong trong
bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học như mô tả trong
bản mô tả

<400> 25

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn

1

5

10

15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 26

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong sáng chế

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong sáng chế

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong sáng chế

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong sáng chế

<400> 26

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 27

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
 biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 27

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 28

<211> 33

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Lys

<222> (1)..(1)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (27)..(27)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (28)..(28)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
 biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (32)..(32)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 28

Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg

1

5

10

15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 29

<211> 33

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Lys

<222> (1)..(1)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (27)..(27)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (28)..(28)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (32)..(32)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 29

Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg
 1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 30
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Lys
 <222> (1)..(1)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (27)..(27)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (28)..(28)
 <223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (32)..(32)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 30

Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg
 1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 31

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 31

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 32

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 32

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 33

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Gln

<222> (32)..(32)

<223> Gln được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 33

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10							15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25						30		

Arg Tyr

<210> 34

<211> 33

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Lys

<222> (1)..(1)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (27)..(27)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (28)..(28)

<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (32)..(32)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 34

Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn	Arg
1				5					10					15	

Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln	Arg
			20					25					30		

Tyr

<210> 35

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học

biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 35

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
				20				25						30	

Arg Tyr

<210> 36

<211> 33

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Lys

<222> (1)..(1)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (27)..(27)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (28)..(28)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (32)..(32)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 36

Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn	Arg
1				5						10					15

Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln	Arg
				20					25					30	

Tyr

<210> 37

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 37

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn

1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln

20 25 30

Arg Tyr

<210> 38

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 38

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10						15		

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25						30		

Arg Tyr

<210> 39

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
 biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (33)..(33)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 39

Ile	Ser	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 40
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ile
 <222> (1)..(1)
 <223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (28)..(28)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Leu

<222> (29)..(29)

<223> Leu, trong đó Leu là norleuxin được biến đổi hóa học
biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 40

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5					10						15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Leu	Thr	Arg	Gln
			20				25						30		

Arg Tyr

<210> 41

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Leu

<222> (29)..(29)

<223> Leu, trong đó Leu là norleuxin được biến đổi hóa học
biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 41

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10							15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Leu	Thr	Arg	Gln
			20				25						30		

Arg Tyr

<210> 42

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Leu

<222> (29)..(29)

<223> Leu, trong đó Leu là norleuxin được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 42

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5					10						15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Leu	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 43

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 43

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
				20				25					30		

Arg Tyr

<210> 44

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (9)..(9)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 44

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 45

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (9)..(9)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 45

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5					10						15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 46

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 46

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 47

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (5)..(5)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 47

Ile	Lys	Pro	Glu	Lys	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5						10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 48

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (20)..(20)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 48

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10							15	

Arg	Tyr	Tyr	Lys	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25					30			

Arg Tyr

<210> 49

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile
 <222> (1)..(1)
 <223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys
 <222> (28)..(28)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg
 <222> (33)..(33)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 49

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10							15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25						30		

Arg Tyr

<210> 50
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (21)..(21)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 50

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn

1

5

10

15

Arg Tyr Tyr Ala Lys Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln

20

25

30

Arg Tyr

<210> 51

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 51

Ile	Ser	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
				20					25					30	

Arg Tyr

<210> 52

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (9)..(9)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<400> 52

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 53

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (9)..(9)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 53

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5					10						15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 54

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (9)..(9)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 54

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn

1

5

10

15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln

20

25

30

Arg Tyr

<210> 55

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (21)..(21)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 55

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10						15		

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Lys	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25					30			

Arg Tyr

<210> 56

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<400> 56

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10							15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 57

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<400> 57

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10							15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25						30		

Arg Tyr

<210> 58

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile
 <222> (1)..(1)
 <223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys
 <222> (28)..(28)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg
 <222> (33)..(33)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 58

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10						15		

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25					30			

Arg Tyr

<210> 59
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (20)..(20)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 59

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10						15		

Arg	Tyr	Tyr	Lys	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25					30			

Arg Tyr

<210> 60

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (5)..(5)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 60

Ile	Lys	Pro	Glu	Lys	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
				20				25					30		

Arg Tyr

<210> 61

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 61

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10						15		

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25					30			

Arg Tyr

<210> 62

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 62

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn

1

5

10

15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln

20

25

30

Arg Tyr

<210> 63

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 63

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5					10						15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 64

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 64

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn

1

5

10

15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln

20

25

30

Arg Tyr

<210> 65

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 65

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1			5				10						15		

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25					30			

Arg Tyr

<210> 66

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 66

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn

1

5

10

15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln

20

25

30

Arg Tyr

<210> 67

<211> 34
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (28)..(28)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 67

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
				20				25					30		

Arg Tyr

<210> 68
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ile
 <222> (1)..(1)
 <223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (28)..(28)
 <223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (33)..(33)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 68

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 69
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Gly
 <222> (1)..(1)
 <223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Glu
 <222> (30)..(30)
 <223> Glu được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 69

Gly	Ile	Ser	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1				5				10					15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Glu	Thr	Arg
				20				25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 70
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Gly

<222> (1)..(1)

<223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Glu

<222> (29)..(29)

<223> Glu được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 70

Gly	Ile	Ser	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1				5				10					15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Glu	Val	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 71

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Gly
 <222> (1)..(1)
 <223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Glu
 <222> (29)..(29)
 <223> Glu được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 71

Gly	Ile	Ser	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1				5				10					15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Glu	Val	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 72
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Gly
 <222> (1)..(1)
 <223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Glu
 <222> (29)..(29)
 <223> Glu được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 72

Gly	Ile	Ser	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1				5				10					15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Glu	Val	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 73
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ala
 <222> (1)..(1)
 <223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys
 <222> (30)..(30)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 73

Ala	Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1			5					10					15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 74
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala
 <222> (1)..(1)
 <223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (30)..(30)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 74

Ala	Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1				5					10					15	

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg
				20				25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 75

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (9)..(9)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 75

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5					10					15	

Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg	Gln
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 76

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (29)..(29)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (30)..(30)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 76

Ala	Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1			5				10						15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 77

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (19)..(19)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (30)..(30)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 77

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu

1

5

10

15

Asn Arg Lys Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg

20

25

30

Gln Arg Tyr

35

<210> 78

<211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ala
 <222> (1)..(1)
 <223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (30)..(30)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Gln
 <222> (33)..(33)
 <223> Gln được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 78

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr

35

<210> 79

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (30)..(30)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 79

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu

1

5

10

15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg

20

25

30

Gln Arg Tyr

35

<210> 80

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (30)..(30)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 80

Ala Ile Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu

1

5

10

15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Trp Cys Thr Arg

20

25

30

Gln Arg Tyr

35

<210> 81

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (9)..(9)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 81

Ile Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn

1

5

10

15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Trp Cys Thr Arg Gln

20

25

30

Arg Tyr

<210> 82

<211> 33

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Lys

<222> (1)..(1)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (8)..(8)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (28)..(28)

<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (32)..(32)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 82

Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg

1

5

10

15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln Arg

20

25

30

Tyr

<210> 83

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ile

<222> (1)..(1)

<223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (9)..(9)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Leu

<222> (29)..(29)

<223> Leu, trong đó Leu là norleuxin được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (33)..(33)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 83

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn

1

5

10

15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Val Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

<210> 84
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ile
 <222> (1)..(1)
 <223> Ile được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
 biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (33)..(33)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 84

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Val Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

<210> 85
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ala
 <222> (1)..(1)
 <223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (22)..(22)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (30)..(30)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 85

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Lys Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

<210> 86
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ala
 <222> (1)..(1)
 <223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (21)..(21)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (30)..(30)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 86

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu

1

5

10

15

Asn Arg Tyr Tyr Lys Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

<210> 87

<211> 36

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (6)..(6)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (30)..(30)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
 biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 87

Ala Ile Lys Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

<210> 88
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Gly
 <222> (1)..(1)
 <223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 88

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

<210> 89
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Gly
 <222> (1)..(1)
 <223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 89

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

<210> 90
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ala
 <222> (1)..(1)
 <223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 90

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

<210> 91
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Gly
 <222> (1)..(1)
 <223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 91

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

<210> 92
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ala
 <222> (1)..(1)
 <223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (30)..(30)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
 biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 92

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30

Gln Arg Tyr
35

<210> 93

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Gly

<222> (1)..(1)

<223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 93

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30

Gln Arg Tyr
35

<210> 94

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 94

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30

Gln Arg Tyr
35

<210> 95

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Gly

<222> (1)..(1)

<223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Glu

<222> (29)..(29)

<223> Glu được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 95

Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
20 25 30

Gln Arg Tyr
35

<210> 96

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (30)..(30)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 96

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30

Gln Arg Tyr
35

<210> 97

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Gly

<222> (1)..(1)

<223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (30)..(30)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
biến đổi được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 97

Gly	Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1			5					10					15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Cys	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 98

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Gly

<222> (1)..(1)

<223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 98

Gly	Ile	Ser	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1				5				10					15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Cys	Val	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 99

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 99

Ala	Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1			5					10					15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Cys	Val	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 100

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 100

Ala	Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1				5					10					15	

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Cys	Val	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 101

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (30)..(30)

<223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 101

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

<210> 102
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ala
 <222> (1)..(1)
 <223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (30)..(30)
 <223> Cys, trong đó Cys là homoxystein được biến đổi hóa học
 mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 102

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

<210> 103

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Gly

<222> (1)..(1)

<223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Glu

<222> (29)..(29)

<223> Glu được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 103

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

<210> 104
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Gly
 <222> (1)..(1)
 <223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Glu
 <222> (29)..(29)
 <223> Glu được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 104

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

<210> 105
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Gly
 <222> (1)..(1)
 <223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 105

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr

35

<210> 106

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Gly

<222> (1)..(1)

<223> Gly được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 106

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu

1

5

10

15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg

20

25

30

Gln Arg Tyr
35

<210> 107
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 107

Ala	Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1			5				10						15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Cys	Val	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln Arg Tyr
35

<210> 108

<211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>
 <221> Ala
 <222> (1)..(1)
 <223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Lys
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Cys
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>
 <221> Arg
 <222> (34)..(34)
 <223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 108

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

<210> 109

<211> 35
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 109

Ala	Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1			5				10						15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Cys	Val	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 110

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Hợp chất peptit PYY vòng

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> Lys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> Cys được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> Arg được biến đổi hóa học được mô tả trong bản mô tả

<400> 110

Ala	Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu
1			5				10						15		

Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Cys	Val	Thr	Arg
			20					25					30		

Gln	Arg	Tyr
		35

<210> 111

<211> 34

<212> PRT

<213> Người thông minh

<400> 111

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr