



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107849110 B

(45) 授权公告日 2021.11.26

(21) 申请号 201680045277.3

A61K 38/22 (2006.01)

(22) 申请日 2016.06.13

A61K 47/64 (2017.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 3/04 (2006.01)

申请公布号 CN 107849110 A

(56) 对比文件

WO 2015071355 A1, 2015.05.21

(43) 申请公布日 2018.03.27

CN 102905722 A, 2013.01.30

(30) 优先权数据

CN 102573888 A, 2012.07.11

15171785.7 2015.06.12 EP

CN 102027007 A, 2011.04.20

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

王小溪, 等. 人酪酪肽及其衍生物的克隆、表达及活性测定.《中国生物工程杂志》.2011, 第31卷(第2期),

2018.02.01

Nicola Santoro, 等.Y2 receptor gene variants reduce the risk of hypertension in obese children and adolescents.

(86) PCT国际申请的申请数据

《Journal of Hypertension》.2008, 第26卷(第8期),

PCT/EP2016/063429 2016.06.13

Søren L Pedersen, 等.Peptide architecture: adding an alpha-helix to the PYY lysine side chain provides nanomolar binding and body-weight-lowering effects.《ChemMedChem》.2010, 第5卷(第4期),

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 王康

W02016/198682 EN 2016.12.15

权利要求书7页 说明书78页

(73) 专利权人 诺和诺德股份有限公司

序列表12页

地址 丹麦鲍斯韦

(72) 发明人 S. 奥斯特加亚尔德 C. 詹斯森

B.S. 沃夫 A. 桑夫里德森

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 段菊兰 鲁炜

(51) Int.Cl.

C07K 14/575 (2006.01)

(54) 发明名称

选择性PYY化合物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及具有氨基酸修饰7Lys、30Trp和31Leu, 并且除此之外还具有22Ile和/或28Tyr的PYY化合物, 及其衍生物。本发明的化合物是选择性Y2受体激动剂。本发明还涉及包含这类PYY化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物, 以及该PYY化合物的医药用途。

1. 与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2)相比具有最多10个氨基酸修饰的PYY化合物,其中该PYY化合物包含

- i) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸;
- ii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置30相对应的位置处的色氨酸;
- iii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置31相对应的位置处的亮氨酸;
- iv) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置28相对应的位置处的酪氨酸和/或在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置22相对应的位置处的异亮氨酸;和
- v) 修饰基团,其连接至所述在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸的 ϵ 氨基基团,

其中所述修饰基团由A-[B]_r-C-或A-[B]_r-C-[B]_w定义,其中

A-选自化学式1和化学式2

化学式1:HOOC-(CH₂)_p-CO-* ,

化学式2:HO₃S-(CH₂)_q-CO-*

其中p为14-18范围内的整数,且q为15-17范围内的整数;

B-为化学式3

化学式3:*[NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-]-*,

r为1-3范围内的整数;

w为1-3范围内的整数;且

C-不存在或选自化学式4和化学式5

化学式4:*[NH-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]_s-O-(CH₂)_t-CO-]_u-*

化学式5:*[NH-(CH₂)_v-CO-]_x-*

其中s为1-3范围内的整数,t为1-3范围内的整数,u为1-4范围内的整数,v为3-7范围内的整数,且x为1-3范围内的整数;

其中*表示连接点,并且其中A、B和C经由酰胺键且以所指出的顺序经由所述连接点相互连接;或所述PYY化合物的药学上可接受的盐;并且其中如果所述修饰基团为A-B-C-B,则C不能不存在。

2. 根据权利要求1所述的PYY化合物,其中A-选自化学式1和化学式2

化学式1:HOOC-(CH₂)_p-CO-* ,

化学式2:HO₃S-(CH₂)_q-CO-*

并且其中p为16-18范围内的整数,且q为15。

3. 根据权利要求1或2所述的PYY化合物,其中A-为化学式1

化学式1:HOOC-(CH₂)_p-CO-* ,

并且其中p为14-18范围内的整数。

4. 根据权利要求1或2所述的PYY化合物,其中A-为化学式1

化学式1:HOOC-(CH₂)_p-CO-* ,

并且其中p为16-18范围内的整数。

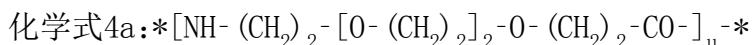
5. 根据权利要求1或2所述的PYY化合物,其中B-为化学式3

化学式3:*[NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-]-*,

r为1-2范围内的整数;

w为1-2范围内的整数。

6. 根据权利要求1或2所述的PYY化合物,其中C-不存在或选自化学式4a和化学式5a



其中u为1-4范围内的整数,且x为1-3范围内的整数。

7. 根据权利要求1或2所述的PYY化合物,其中与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置1和2相对应的位置不存在。

8. 根据权利要求1或2所述的PYY化合物,其中与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置1-3相对应的位置不存在。

9. 根据权利要求1或2所述的PYY化合物,其中与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置1-3相对应的位置不存在,并且其中该PYY化合物进一步包含N-末端取代基,其中该N-末端取代基是包含至多12个碳原子的烷酰基基团。

10. 根据权利要求9所述的PYY化合物,其中该N-末端取代基是包含至多6个碳原子的烷酰基基团。

11. 根据权利要求9所述的PYY化合物,其中该N-末端取代基是3-甲基丁酰基。

12. 根据权利要求9所述的PYY化合物,其中该N-末端取代基是乙酰基。

13.PYY化合物,其选自以下:

$\text{N}\{\epsilon-7\}-[(4S)-4-\text{羧基}-4-\text{[(4S)-4-\text{羧基}-4-(17-\text{羧基十七酰基氨基})-\text{丁酰基}]\氨基}]\text{丁酰基}-[\text{Arg4}, \text{Lys7}, \text{Gln18}, \text{Tyr28}, \text{Trp30}, \text{Leu31}]\text{hPYY}(3-36)$ (化合物1);

$\text{N}\{\alpha-4\}-(3-\text{甲基丁酰基})-\text{N}\{\epsilon-7\}-[(4S)-4-\text{羧基}-4-(17-\text{羧基-十七酰基氨基})\text{丁酰基}]-[\text{Arg4}, \text{Lys7}, \text{Gln18}, \text{Tyr28}, \text{Trp30}, \text{Leu31}]\text{hPYY}(4-36)$ (化合物2);

$\text{N}\{\alpha-4\}-(3-\text{甲基丁酰基})-\text{N}\{\epsilon-7\}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-\text{羧基}-4-(17-\text{羧基十七酰基氨基})\text{丁酰基}]\氨基]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\氨基]-\text{乙氧基}]\text{乙酰基}-[\text{Arg4}, \text{Lys7}, \text{Gln18}, \text{Tyr28}, \text{Trp30}, \text{Leu31}]\text{hPYY}(4-36)$ (化合物3);

$\text{N}\{\alpha-4\}-(3-\text{甲基丁酰基})-\text{N}\{\epsilon-7\}-6-[[(4S)-4-\text{羧基}-4-(17-\text{羧基-十七酰基氨基})\text{丁酰基}]\text{氨基}]\text{己酰基}-[\text{Arg4}, \text{Lys7}, \text{Pro9}, \text{Gln18}, \text{Tyr28}, \text{Trp30}, \text{Leu31}]\text{hPYY}(4-36)$ (化合物4);

$\text{N}\{\alpha-4\}-(3-\text{甲基丁酰基})-\text{N}\{\epsilon-7\}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-\text{羧基}-4-(17-\text{羧基十七酰基氨基})\text{丁酰基}]\氨基]\text{丁酰基}]\氨基]-\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\氨基]-\text{乙酰基}]\text{乙酰基}-[\text{Arg4}, \text{Lys7}, \text{Gln18}, \text{Tyr28}, \text{Trp30}, \text{Leu31}]\text{hPYY}(4-36)$ (化合物5);

$\text{N}\{\alpha-4\}-(3-\text{甲基丁酰基})-\text{N}\{\epsilon-7\}-[(4S)-4-\text{羧基}-4-(15-\text{羧基-十五酰基氨基})\text{丁酰基}]-[\text{Arg4}, \text{Lys7}, \text{Gln18}, \text{Tyr28}, \text{Trp30}, \text{Leu31}]\text{hPYY}(4-36)$ (化合物6);

$\text{N}\{\alpha-4\}-(3-\text{甲基丁酰基})-\text{N}\{\epsilon-7\}-[(4S)-4-\text{羧基}-4-(19-\text{羧基-十九酰基氨基})\text{丁酰基}]-[\text{Arg4}, \text{Lys7}, \text{Gln18}, \text{Tyr28}, \text{Trp30}, \text{Leu31}]\text{hPYY}(4-36)$ (化合物7);

$\text{N}\{\alpha-4\}-(3-\text{甲基丁酰基})-\text{N}\{\epsilon-7\}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-\text{羧基}-4-(17-\text{羧基-十七酰基氨基})\text{丁酰基}]\氨基]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]-[\text{Arg4}, \text{Lys7}, \text{Gln18}, \text{Tyr28}, \text{Trp30}, \text{Leu31}]\text{hPYY}(4-36)$ (化合物8);

$\text{N}\{\alpha-4\}-(3-\text{甲基丁酰基})-\text{N}\{\epsilon-7\}-[(4S)-4-\text{羧基}-4-(16-\text{磺基十六酰基-氨基})\text{丁酰基}]-[\text{Arg4}, \text{Lys7}, \text{Gln18}, \text{Tyr28}, \text{Trp30}, \text{Leu31}]\text{hPYY}(4-36)$ (化合物9);

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物10)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物11)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物12)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Ser9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物13)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物14)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物15)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物16)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物17)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物18)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物19)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物20)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物21)；

N{ α -4}-乙酰基,N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)-丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物22)；

N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)-丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(3-36)(化合物23)；

N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)-丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(3-36)(化合物24)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物25)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物26)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物27)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]氨基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物28)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物29)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]氨基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物30)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物31)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物32)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物33)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物34)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物35)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物36)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]氨基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物37)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物38)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-

羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]-氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物39)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物40)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物41)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物42)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物43)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物44)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物45)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物46)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物47)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物48)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物49)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -10}-[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-乙酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)(化合物50)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -10}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)(化合物51)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -10}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙酰基]乙酰基]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)(化合物52)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -10}-[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙酰基]丁酰基]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)(化合物53)；

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -10}-[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙酰基]丁酰基]-[Arg4,

Pro9,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物54) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基氨基)丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物55) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -10} - [(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基] - [Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物56) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物57) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物58) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -10} - [(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基] - [Arg4,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物59) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物60) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物61) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物63) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物65) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物66) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物67) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物68) ;

N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -10} - [(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基] - [Arg4,

Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36) (化合物69);和

N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36) (化合物70)。

14. 药物组合物,其包含根据权利要求1-13中任一项所述的PYY化合物,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

15. 根据权利要求1-13中任一项所述的PYY化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗和/或预防所有形式的糖尿病及相关疾病,其中所述相关疾病为饮食失调、糖尿病并发症、心血管疾病和/或睡眠呼吸暂停;和/或用于改善脂质参数、改善 β -细胞功能,和/或用于延缓或阻止糖尿病进展。

16. 根据权利要求1-13中任一项所述的PYY化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗和/或预防饮食失调;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或由抗精神病药物或类固醇给药而引起的肥胖症;减少胃运动;延缓胃排空;增加身体活动;和/或预防和/或治疗肥胖症的共病。

17. 根据权利要求16的用途,其中所述饮食失调为肥胖症。

18. 根据权利要求16的用途,其中所述药物通过减少食物摄取、减轻体重、抑制食欲、诱发饱腹感来治疗和/或预防饮食失调。

19. 根据权利要求16的用途,其中所述肥胖症的共病为骨关节炎和/或尿失禁。

选择性PYY化合物及其用途

技术领域

- [0001] 本发明涉及肽YY (PYY) 的类似物和/或衍生物及其制药用途。
- [0002] 序列表的援引并入
- [0003] 标题为“序列表”的序列表为13999个字节,于2015年6月10日和2016年6月12日创建并通过引用并入本文。

背景技术

[0004] PYY在进餐过程中从在远端小肠和结肠中的L-细胞中释放。已知PYY在胃肠 (GI) 道中具有外周作用,并且还主要起到饱腹感信号的作用。PYY作为具有C-末端酰胺的36个氨基酸的肽 (PYY (1-36)) 被天然地分泌,但被切割成构成约50%的循环PYY的PYY (3-36)。负责该降解的酶是二肽基肽酶IV (DPPIV)。PYY (3-36) 快速地被蛋白酶及其他清除机制消除。已经报道,PYY (3-36) 在猪中的半衰期<30分钟。因此,PYY显示出次优的药代动力学性质,这意味着该肽必须每天施用至少两次。

[0005] PYY (1-36) 以极小的选择性激活Y1、Y2和Y5受体,而以略小的选择性激活Y4受体,但DPPIV处理过的PYY (3-36) 显示出对Y2受体的选择性比对Y1、Y4和Y5受体的选择性增加,尽管保留了一定的Y1和Y5亲和性。已知Y2受体活化降低食欲和食物摄取,而Y1和Y5受体活化导致食欲和食物摄取增加。此外,Y1和Y5受体活化可导致血压升高。

[0006] 根据这些肽中的某些肽在动物模型和人中所显示出的效果,以及根据肥胖者具有低基础水平的PYY以及该肽较低的进餐响应这一事实,PYY (3-36) 已被建议在肥胖症以及相关疾病的治疗中使用。此外,已经证明Y2激动剂在胃肠 (GI) 道中具有抗分泌和促吸收作用。已经提示了Y2激动剂在一些胃肠病症的治疗中的潜在应用。

[0007] 根据在例如Zucker大鼠和饮食诱发的肥胖 (DIO) 小鼠中所显示出的效果,Y2选择性PYY (3-36) 类似物对葡萄糖代谢具有积极影响,因此被建议用于糖尿病的治疗。

[0008] WO 2009/138511涉及长效Y2和/或Y4受体激动剂。WO2011/033068涉及针对C-末端蛋白水解分解而稳定化的PYY类似物。WO 2011/058165涉及具有延长的药代动力学性质的Y2受体激动剂。

[0009] 为了治疗对Y受体调节具有响应的病况如肥胖症和糖尿病,使用对Y受体亚型Y2具有特异性并且重要的是也显示出延长的药代动力学性质的PYY类似物将是有吸引力的,由此该PYY类似物可在具有比PYY或PYY (3-36) 更低的施用频率的给药方案中使用。

发明内容

[0010] 本发明涉及PYY化合物。在一个方面,本发明的PYY化合物具有i) 在与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸;ii) 在与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置30相对应的位置处的色氨酸;iii) 在与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置31相对应的位置处的亮氨酸;iv) 在与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置28相对应的位置处的酪氨酸和/或在与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置22相对应的位置处的异亮氨酸;以及v) 修饰基

团,其连接至所述在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸的 ϵ 氨基基团,并且与人PYY(3-36) (hPYY(3-36), SEQ ID NO:2)相比可包含至多10个氨基酸修饰。

[0011] 在另一方面,本发明的PYY化合物具有i)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸;ii)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置30相对应的位置处的色氨酸;iii)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置31相对应的位置处的亮氨酸;iv)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置28相对应的位置处的酪氨酸;以及v)修饰基团,其连接至所述在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸的 ϵ 氨基基团,并且与人PYY(3-36) (hPYY(3-36), SEQ ID NO:2)相比可包含至多10个氨基酸修饰。

[0012] 在另一方面,本发明的PYY化合物具有i)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸;ii)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置30相对应的位置处的色氨酸;iii)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置31相对应的位置处的亮氨酸;iv)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置28相对应的位置处的酪氨酸;v)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置22相对应的位置处的异亮氨酸;以及vi)修饰基团,其连接至所述在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸的 ϵ 氨基基团,并且与人PYY(3-36) (hPYY(3-36), SEQ ID NO:2)相比可包含至多10个氨基酸修饰。

[0013] 在一个方面,本发明还涉及包含这样的PYY化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,以及该PYY化合物的医药用途。

[0014] 另外或可替代地,在一个方面,本发明涉及为Y2受体激动剂的PYY化合物。

[0015] 另外或可替代地,在一个方面,本发明涉及相比于对Y受体亚型Y1、Y4和Y5,显示出对Y受体亚型Y2的选择性的PYY化合物。

[0016] 另外或可替代地,在一个方面,本发明涉及具有比hPYY(3-36)的半衰期更长的半衰期的PYY化合物。另外或可替代地,在一个方面,本发明涉及具有比hPYY(1-36)的半衰期更长的半衰期的PYY化合物。

[0017] 发明描述

[0018] 本发明涉及PYY化合物。在一个方面,本发明的PYY化合物具有i)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸;ii)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置30相对应的位置处的色氨酸;iii)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置31相对应的位置处的亮氨酸;iv)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置28相对应的位置处的酪氨酸和/或在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置22相对应的位置处的异亮氨酸;以及v)修饰基团,其连接至所述在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸的 ϵ 氨基基团。

[0019] 在另一方面,本发明的PYY化合物具有i)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸;ii)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置30相对应的位置处的色氨酸;iii)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置31相对应的位置处的亮氨酸;iv)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置28相对应的位置处的酪氨酸;以及v)修饰基团,其连接至所述在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸的 ϵ 氨基基团。

[0020] 在另一方面,本发明的PYY化合物具有i)在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7

或10相对应的位置处的赖氨酸；ii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置30相对应的位置处的色氨酸；iii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置31相对应的位置处的亮氨酸；iv) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置28相对应的位置处的酪氨酸；v) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置22相对应的位置处的异亮氨酸；以及vi) 修饰基团，其连接至所述在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸的 ϵ 氨基基团。

[0021] 本发明的PYY化合物与人PYY(3-36) (hPYY(3-36), SEQ ID NO:2) 相比可包含至多10个氨基酸修饰。

[0022] 在一个方面，本发明涉及为Y受体亚型Y2激动剂的PYY化合物。

[0023] 另外或可替代地，在一个方面，本发明涉及相比于对Y受体亚型Y1、Y4和Y5，显示出对Y受体亚型Y2的选择性的PYY化合物。

[0024] 在一个方面，对特定受体相比于对其他受体具有“选择性”的肽是指这样的肽：如在受体功能试验如Actone功能效力试验中体外测量并按照EC50值进行比较，或者在测量受体结合亲和力的闪烁迫近分析(SPA)中体外测量并按照Ki值进行比较，其显示出对一种Y受体相比于对其他Y受体为至少10倍，如至少20倍、至少50倍或至少100倍的效力。

[0025] 在下文中，希腊字母可由其符号或相应的书面名称来表示，例如： α =alpha； β =beta； ϵ =epsilon； γ =gamma； ω =omega；等等。

[0026] PYY化合物

[0027] 如本文所用的术语“hPYY(1-36)”是指人肽YY，其序列作为SEQ ID NO:1包括在序列表中。具有SEQ ID NO:1的序列的肽也可称为天然hPYY。

[0028] 如本文所用的术语“PYY化合物”是指为hPYY(1-36)的变体的肽或化合物。如本文所用的术语“PYY化合物”还可指为hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 的变体的肽或化合物。如本文所用的术语“PYY化合物”还可指为hPYY(4-36) 的变体的肽或化合物。

[0029] 本发明的PYY化合物的C-末端是酰胺，正如天然hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 和hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 各自的C-末端一样。

[0030] 本发明的PYY化合物可以是PYY类似物和/或其衍生物。

[0031] 术语“PYY类似物”用于其中存在至少一个在骨架中的氨基酸修饰的PYY化合物。

[0032] 术语“PYY衍生物”用于包含至少一个共价连接的非氨基酸取代基的PYY化合物。

[0033] 因此，PYY类似物的衍生物是包含至少一个氨基酸修饰和至少一个共价连接的非氨基酸取代基的PYY化合物。

[0034] 与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比，本发明的PYY化合物可包含至多10个氨基酸修饰。

[0035] 在本申请通篇使用的术语“氨基酸修饰”以相比于hPYY(3-36)的氨基酸修饰的含义使用。该修饰可以是氨基酸缺失、氨基酸添加或一个氨基酸被另一个氨基酸置换的结果。

[0036] 在一个方面，本发明的PYY化合物包含i) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸；ii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置30相对应的位置处的色氨酸；iii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置31相对应的位置处的亮氨酸；以及iv) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置28相对应的位置处的酪氨酸，意味着除了在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置7、30、28和31相对应的位置处的这些修饰之外，本发明该方面的PYY化合物与hPYY(3-36)相比可包含至多6个氨基酸修饰。

[0037] 在另一方面,本发明的PYY化合物包含i)在与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸;ii)在与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置30相对应的位置处的色氨酸;iii)在与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置31相对应的位置处的亮氨酸;iv)在与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置28相对应的位置处的酪氨酸;以及v)在与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置22相对应的位置处的异亮氨酸,意味着除了在与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置7、30、28和31相对应的位置处的这些修饰之外,本发明该方面的PYY化合物与hPYY(3-36)相比可包含至多5个氨基酸修饰。

[0038] 作为一个示例,与hPYY(3-36)相比,[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(3-36)包含6个氨基酸置换。作为另一个示例,与hPYY(3-36)相比,[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)包含6个氨基酸置换和1个缺失,这意味着与hPYY(3-36)相比,该化合物具有7个氨基酸修饰。

[0039] 本发明的PYY化合物或PYY类似物可参照以下方面进行描述:i) hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)中与被改变的氨基酸残基相对应的氨基酸残基的编号(即,hPYY(1-36)中的相应位置),和ii)实际的变化。

[0040] 表述“与...等同的位置”或“对应的位置”用来表征变异PYY序列中相对于hPYY(1-36)发生变化的位点。

[0041] 通常在整个申请中,当提及PYY类似物的特定位置时,所提及的位置是与hPYY(1-36)的该特定位置相对应的PYY类似物的位置。

[0042] 在序列表中,给定序列的第一氨基酸残基被赋予第1号。这意味着例如hPYY(3-36)的第一氨基酸残基,即异亮氨酸,被赋予序列表中的第3号。然而在本申请通篇中,该位置被称为与hPYY(1-36)的位置3相对应的位置。

[0043] 在本申请通篇所用的表述,PYY化合物包含在与hPYY(1-36)的某位置相对应的位置处的特定氨基酸,意指在该位置处的天然氨基酸已被该特定氨基酸替换。

[0044] 以下是合适的类似物命名的非限制性实例。[Lys7,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(3-36)命名人PYY(1-36)的类似物,其中位置7的天然存在的丙氨酸已被置换为赖氨酸,位置28的天然存在的亮氨酸已被置换为酪氨酸,位置30的天然存在的亮氨酸已被置换为色氨酸,位置31的天然存在的缬氨酸已被置换为亮氨酸,且位置1和2的酪氨酸和脯氨酸已分别缺失。同样,[Lys7,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(3-36)也可被认为是命名人PYY(3-36)的类似物,其中位置7的天然存在的丙氨酸已被置换为赖氨酸,位置28的天然存在的亮氨酸已被置换为酪氨酸,位置30的天然存在的亮氨酸已被置换为色氨酸,且位置31的天然存在的缬氨酸已被置换为亮氨酸。

[0045] 以下是PYY类似物的衍生物的合适命名的非限制性实例。N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)命名hPYY(4-36)的类似物的衍生物,其中[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]是指与人PYY(4-36)相比的氨基酸变化,数字是指PYY(1-36)的相应位置,并且其中取代基3-甲基丁酰基连接至在与hPYY(1-36)的位置7相对应的位置处的赖氨酸的 ϵ 氨基基团。

[0046] 氨基酸残基可用其全名、其单字母密码和/或其三字母密码来表示。这三种方式是完全等同的。

[0047] “包含”某些指定变化的类似物可包含与hPYY(1-36)相比进一步的变化。在一个方面,该类似物“具有”该指定的变化。

[0048] PYY类似物

[0049] PYY类似物是与hPYY(1-36)或hPYY(3-36)相比其中一些氨基酸残基已经被修饰的PYY肽。这些修饰包括单独或组合形式的置换、插入和/或缺失。

[0050] 在特定的方面,本发明的PYY类似物包含一个或多个“非必需”氨基酸残基修饰。在本发明的上下文中,“非必需”氨基酸残基是在人PYY氨基酸序列中可被改变,即删除或置换而不消除或不显著降低PYY类似物对Y2受体的活性的残基。

[0051] 置换。在一个方面,氨基酸可通过保守置换进行置换。如本文所用的术语“保守置换”表示一个或多个氨基酸被另外的生物学相似的残基替换。实例包括具有相似特征的氨基酸残基如小氨基酸、酸性氨基酸、极性氨基酸、碱性氨基酸、疏水性氨基酸以及芳香族氨基酸的置换。

[0052] 在一个方面,本发明的PYY类似物可包含一个或多个非天然氨基酸和/或非氨基酸例如氨基酸模拟物向PYY序列的置换。

[0053] 缺失和截短。在一个方面,本发明的PYY类似物可相对于人PYY的氨基酸序列缺失一个或多个氨基酸残基,其单独发生或与一个或多个插入或置换组合发生。

[0054] 插入。在一个方面,本发明的PYY类似物可具有一个或多个插入到人PYY的氨基酸序列中的氨基酸残基,其单独发生或与一个或多个缺失和/或置换组合发生。

[0055] 在一个方面,本发明的PYY类似物可包含一个或多个非天然氨基酸和/或非氨基酸向PYY序列中的插入。

[0056] PYY肽可来源于脊椎动物,如人、小鼠、绵羊、山羊、牛或马。术语“脊椎动物”意指脊索动物门的主要分支-脊椎动物亚门的成员,其包括鱼、两栖动物、爬行动物、禽类和哺乳动物,所有这些动物的特征都在于分节的脊柱和明显的分化良好的头部。术语“哺乳动物”意指人类以及哺乳纲中具有体内平衡机制的动物界中的其他温血成员,例如,陪伴哺乳动物、动物园哺乳动物以及食物来源哺乳动物。陪伴哺乳动物的一些实例是犬科动物(例如,狗)、猫科动物(例如,猫)和马;食物来源哺乳动物的一些实例是猪、牛、羊等。在一个方面,哺乳动物是人或陪伴哺乳动物。在一个方面,哺乳动物是人(男性或女性)。

[0057] 例如在本发明PYY化合物的上下文中使用的术语“肽”是指包含一系列由酰胺(或肽)键相互连接的氨基酸的化合物。

[0058] 氨基酸是含有胺基团和羧酸基团并任选地包含一个或多个常被称为侧链的其他基团的分子。

[0059] 术语“氨基酸”包括蛋白原(proteinogenic)(或编码的或天然的)氨基酸(20种标准氨基酸中的),以及非蛋白原(或非编码的或非天然的)氨基酸。蛋白原氨基酸是天然地并入蛋白质中的那些氨基酸。标准氨基酸是由遗传密码编码的那些氨基酸。非蛋白原氨基酸或者未见于蛋白质中,或者不通过标准细胞机器产生(例如,它们可能已经经历翻译后修饰)。非蛋白原氨基酸的非限制性实例是蛋白原氨基酸的D-异构体。蛋白原氨基酸的D-异构体的一个实例是天冬氨酸的D-异构体,其还可书写为D-Asp。

[0060] 在下文中,对其旋光异构体没有说明的PYY化合物的所有氨基酸应理解为指L-异构体(除非另有说明)。

[0061] PYY衍生物

[0062] 如本文在PYY肽或类似物的上下文中所用的术语“衍生物”是指其中一个或多个取代基已共价连接至该肽的化学修饰的PYY肽。

[0063] 在本发明的一个方面,所述取代基可以是N-末端取代基。

[0064] 另外或可替代地,在一个方面,所述取代基可以是修饰基团,或可替代地,称为延长部分。

[0065] N-末端取代基

[0066] 在本发明的一个方面,PYY化合物包含共价连接至在PYY化合物的N-末端的氨基酸残基中的 α -氨基基团的取代基。在一个方面,在与hPYY(1-36)的位置1-3相对应的位置处的氨基酸残基不存在,并且N-末端取代基共价连接至在与hPYY(1-36)的位置4相对应的位置处的氨基酸残基。

[0067] 在一个方面,所述N-末端取代基是烷氧基基团。在一个方面,所述N-末端取代基是包含至多12个碳原子的烷氧基基团。在另一个方面,所述N-末端取代基是包含至多6个碳原子的烷氧基基团。

[0068] 修饰基团/延长部分

[0069] 在一个方面,所述PYY化合物包含共价地连接至在与hPYY(1-36)的位置7或10相对应的位置处的氨基酸残基的取代基或修饰基团。在一个进一步的方面,该取代基或修饰基团能够与蛋白质形成非共价缀合物,由此促进该衍生物随血流的循环,并且由于PYY衍生物与白蛋白的缀合物仅通过肾脏清除缓慢地除去,该取代基或修饰基团还具有延长该衍生物的作用时间的效果。因此,该取代基或修饰基团作为整体也可被称为延长部分。

[0070] 所述修饰基团可通过酰化,即经由在修饰基团的羧酸基团与赖氨酸残基的 ϵ 氨基基团之间形成的酰胺键而共价连接至PYY肽的赖氨酸残基。赖氨酸的氨基基团还可通过还原氨化与修饰基团的醛偶联。在另一个方面,半胱氨酸的巯基基团可通过迈克尔加成偶联至修饰基团的马来酰亚胺基基团,或通过亲核取代偶联至修饰基团的氯乙酰基或碘乙酰基基团。

[0071] 在一个方面,所述修饰基团通过酰化,即经由在修饰基团的羧酸基团与赖氨酸残基的 ϵ 氨基基团之间形成的酰胺键而共价连接至在与hPYY(1-36)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸残基。

[0072] 本发明的衍生物可以以不同的立体异构形式存在,该立体异构形式具有相同的分子式和键合原子的序列,仅在其原子在空间中的三维取向上不同。本发明的示例性衍生物的立体异构性在实验部分中使用标准命名法以名称及结构的形式说明。除非另外说明,本发明涉及所请求保护的衍生物的所有立体异构形式。

[0073] 在本文中,对其旋光异构体没有说明的PYY化合物的所有氨基酸应理解为指L-异构体(除非另有说明)。

[0074] 药学上可接受的盐

[0075] 本发明的PYY化合物可以是药学上可接受的盐的形式。

[0076] 例如,盐通过碱与酸之间的化学反应形成,例如: $2\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 。

[0077] 所述盐可以是碱性盐、酸性盐,或者其可以两者都不是(即中性盐)。在水中碱性盐产生氢氧根离子,而酸性盐产生水合氢离子。

[0078] 本发明的衍生物的盐可通过分别在阴离子或阳离子基团间添加阳离子或阴离子来形成。这些基团可位于本发明的衍生物的肽部分,和/或位于其侧链中。

[0079] 本发明的衍生物的阴离子基团的非限制性实例包括在侧链(如果存在)以及肽部分中的游离羧基基团。肽部分通常包括在内部酸性氨基酸残基如Asp和Glu处的游离羧基基团。

[0080] 在肽部分中的阳离子基团的非限制性实例包括在N-末端(如果存在)的游离氨基基团,以及内部碱性氨基酸残基如His、Arg和Lys的任何游离氨基基团。

[0081] 功能性质

[0082] 在第一个功能方面,本发明的PYY化合物具有优良的Y2受体效力。另外或可替代地,在第二个方面,这些PYY化合物与Y2受体非常好地结合。如通过这些PYY化合物与Y2受体强烈结合的能力所反映的,结合其相比于hPYY (1-36) 和hPYY (3-36) 使受体完全活化的能力,优选这些PYY化合物是完全Y2受体激动剂。

[0083] 另外或可替代地,在第二个功能方面,本发明涉及相比于对Y受体亚型Y1、Y4和Y5,显示出对Y受体亚型Y2的选择性的PYY化合物。

[0084] 另外或可替代地,在第三个功能方面,本发明的PYY化合物具有改善的药代动力学性质。另外或可替代地,在第四个功能方面,本发明的PYY化合物具有延长的半衰期和/或降低的清除率。另外或可替代地,在第五个功能方面,其具有降低血糖的体内效果。另外或可替代地,在第六个功能方面,其具有降低食物摄取的体内效果。另外或可替代地,在第七个功能方面,其具有减轻体重的体内效果。

[0085] 生物活性-体外效力

[0086] 根据第一功能方面,本发明的PYY化合物是生物活性的或有效的。

[0087] 在特定的实施方案中,效力和/或活性是指体外效力,即在功能性Y2受体试验中的表现,更具体地指激活人Y2受体的能力。

[0088] 术语半数最大有效浓度(EC_{50})通常是指参考剂量响应曲线,诱发响应达到基线与最大值之间的一半时的浓度。 EC_{50} 用作化合物效力的量度,并代表观察到其最大效果的50%时的浓度。

[0089] 本发明的衍生物的体外效力可如实施例2所述进行确定,并确定所讨论的衍生物的 EC_{50} 。 EC_{50} 值越低,效力越高。

[0090] 在本发明的一个方面,本发明的衍生物具有对应于10nM或以下的 EC_{50} 的体外效力,该体外效力采用实施例2的方法确定。在一个方面,本发明的衍生物具有对应于5nM或以下的 EC_{50} 的体外效力,该体外效力采用实施例2的方法确定。在一个方面,本发明的衍生物具有对应于1nM或以下的 EC_{50} 的体外效力,该体外效力采用实施例2的方法确定。

[0091] 生物活性-林外受体结合

[0092] 根据第二个功能方面,本发明的PYY化合物与Y2受体非常好地结合。这可以如实施例3所述进行确定。

[0093] 通常,与Y2受体的结合应尽可能的好,这对应于低Ki值。Ki值通过Cheng-Prusoff公式 $Ki = IC50 / (1 + [L] / Kd)$ 来确定,其中IC50是激动剂的半数最大抑制浓度,[L]是放射配体的浓度,且Kd是结合的解离常数。

[0094] 作为示例,在特定的方面,Y2受体结合亲和力(Ki)低于10nM。在本发明的一个方

面,Y2受体结合亲和力(K_i)低于5nM。在本发明的一个方面,Y2受体结合亲和力(K_i)低于1nM。

[0095] 生物活性-体内药理学

[0096] 在另一个特定的实施方案中,本发明的PYY化合物在体内有效,这可以如本领域已知的在任何合适的动物模型以及临床试验中确定。

[0097] 糖尿病db/db小鼠是合适的动物模型的一个实例,并且例如如实施例5所述,可以在这样的小鼠中体内确定血糖降低效果。

[0098] 另外,如同样在实施例5中描述的,对db/db小鼠的食物摄取的抑制是用于确定对食物摄取和体重的影响的合适的模型。

[0099] 通常,5、10或30nmol/kg剂量的葡萄糖降低效果应尽可能的好,其对应于较低的相对%葡萄糖水平。

[0100] 作为示例,在本发明的特定方面,给药(5、10或30nmol/kg)后23或40小时,相对%葡萄糖水平低于90%。

[0101] 作为示例,在本发明的特定方面,5nmol/kg给药后23或40小时,%相对食物摄取低于75%。作为示例,在本发明的特定方面,10nmol/kg给药后23或40小时,%相对食物摄取低于65%。作为示例,在本发明的特定方面,5nmol/kg给药后23或40小时,%相对食物摄取低于50%。

[0102] 药代动力学谱

[0103] 根据第三个功能方面,本发明的PYY化合物具有改善的药代动力学性质,如延长的终末半衰期和/或降低的清除率。

[0104] 延长终末半衰期和/或降低清除率意味着所讨论的化合物从体内排除变慢。对于本发明的化合物,这需要持续时间延长的药理学作用。

[0105] 本发明的衍生物的药代动力学性质可适当地在药代动力学(PK)研究中体内确定。进行这样的研究以评价药物化合物如何在体内吸收、分布和排除,以及这些过程如何随时程影响化合物在体内的浓度。

[0106] 在医药药物开发的发现和临床前阶段,可使用动物模型如小鼠、大鼠、猴、狗或猪来进行该表征。这些模型中的任意模型均可用于测试本发明的衍生物的药代动力学性质。

[0107] 在新药化合物的评价中,终末半衰期和/或清除率的估计与对给药方案和药物开发中的重要参数的评价相关。

[0108] 药代动力学谱-在小型猪中的体内半衰期

[0109] 根据第三个功能方面,本发明的衍生物具有改善的药代动力学性质。

[0110] 在特定的实施方案中,药代动力学性质可被确定为在小型猪中静脉内施用后的体内终末半衰期($T_{1/2}$),例如,如本文实施例4所述。

[0111] 在本发明的一个方面,在小型猪中的终末半衰期为至少15小时。在本发明的一个方面,在小型猪中的终末半衰期为至少20小时。在本发明的又一个方面,在小型猪中的终末半衰期为至少40小时。

[0112] PYY化合物的生产

[0113] 肽如本发明的PYY化合物的生产是本领域公知的。

[0114] 例如,本发明的衍生物的PYY部分可通过经典的肽合成,例如,采用t-Boc或Fmoc化

学法的固相肽合成或其他公认的技术来生产,参见,例如,Greene和Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,John Wiley&Sons,1999;Florencio Zaragoza Dörwald,“Organic Synthesis on solid Phase”,Wiley-VCH Verlag GmbH,2000;以及“Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis”,W.C.Chan和P.D.White编著,Oxford University Press,2000。

[0115] 另外或可替代地,它们可以通过重组方法来生产,也就是通过将含有编码该类似物的DNA序列并能够表达该肽的宿主细胞在合适的营养培养基中在允许该肽表达的条件下培养而进行生产。适合于这些肽的表达的宿主细胞的非限制性实例是:大肠杆菌、酿酒酵母以及哺乳动物BHK或CHO细胞系。

[0116] 例如,包含非天然氨基酸和/或共价连接的取代基的本发明PYY化合物可以如实验部分所述生产。

[0117] 制备若干本发明PYY化合物的方法的具体实例包括在实验部分中。

[0118] 蛋白质纯化

[0119] 本发明的PYY化合物可通过本领域已知的多种程序来纯化,这些程序包括但不限于色谱法(例如,离子交换色谱法、亲和色谱法、疏水色谱法和反相高效液相色谱法(RP-HPLC))、电泳法或萃取(参见,例如,Protein Purification,J.-C.Janson和Lars Ryden编著,VCH Publishers,New York,1989)。

[0120] 给药方式

[0121] 除非另外指出或明显与上下文矛盾,否则术语“治疗”意在包括所提及的疾病、病症或病况的预防和最小化两者(即,“治疗”是指本发明PYY化合物或包含本发明PYY化合物的组合物的预防性和治疗性给药两者)。

[0122] 给药途径可以是将本发明的化合物有效运输到身体中所需的或适当的位置的任何途径,如肠胃外,例如,皮下、肌内或静脉内。或者,本发明的化合物可以口服、经肺、经直肠、经皮、经颊、舌下或经鼻给药。

[0123] 药物组合物

[0124] 包含本发明PYY化合物的可注射组合物可采用制药工业的常规技术来制备,该常规技术包括将成分适当地溶解并混合以得到所需的终产物。因此,根据一种程序,将本发明的PYY化合物溶解于在适当pH下的合适的缓冲液中,以便最小化或避免沉淀。例如,通过过滤除菌将可注射组合物制成无菌的。

[0125] 组合物可以是稳定化的制剂。术语“稳定化的制剂”是指具有提高的物理和/或化学稳定性(优选两者兼具)的制剂。通常,制剂在使用和储存(按照推荐的使用和储存条件)期间必须是稳定的,直到达到有效期。

[0126] 术语“物理稳定性”是指由于暴露于热-机械应力和/或与去稳定化界面和表面(如疏水表面)相互作用而导致多肽形成无生物活性和/或不溶性聚集体的倾向。水性多肽制剂的物理稳定性可通过目测的方法,和/或通过在不同温度下暴露于机械/物理应力(例如,搅拌)不同时间段后的浊度测量来评价。或者,可使用多肽构象状态的光谱剂或探针,例如,硫代黄素T(Thioflavin T)或“疏水补片(hydrophobic patch)”探针来评价物理稳定性。

[0127] 术语“化学稳定性”是指导致化学降解产物形成的多肽结构的化学(特别是共价的)变化,该化学降解产物可能具有相比于完整多肽降低的生物学效力和/或增加的免疫原

性效应。可通过例如SEC-HPLC和/或RP-HPLC测量在暴露于不同环境条件后的不同时间点化学降解产物的量来评价化学稳定性。

[0128] 在一个方面,本发明提供了具有改善的物理稳定性的PYY化合物。在一个方面,本发明提供了具有改善的化学稳定性的PYY化合物。

[0129] 联合治疗

[0130] 采用根据本发明的PYY化合物的治疗还可与一种或多种其他药理学活性物质相组合,该药理学活性物质例如选自抗糖尿病剂、抗肥胖剂、食欲调节剂、抗高血压剂、用于治疗和/或预防由糖尿病引起或与糖尿病相关的并发症的药剂,以及用于治疗和/或预防由肥胖症引起或与肥胖症相关的并发症和病症的药剂。

[0131] 这些药理学活性物质的实例是:GLP-1受体激动剂、胰岛素、DPP-IV(二肽基肽酶-IV)抑制剂、胰淀素(amylin)激动剂和瘦素受体激动剂。

[0132] 在本发明的一个方面,根据本发明的PYY化合物与GLP-1激动剂组合。所述化合物可以以单一剂型提供(其中该单一剂型包含这两种化合物),或者以多部分药剂盒(kit-of-parts)的形式提供,该药剂盒包含作为第一单位剂量的PYY化合物的制剂和作为第二单位剂量的GLP-1激动剂的制剂。

[0133] 与本发明PYY化合物组合的GLP-1激动剂的非限制性实例为利拉鲁肽、司美鲁肽(semaglutide)、艾塞那肽、度拉糖肽(ulaglutide)、利司那肽(lixisenatide)、他泊鲁肽和阿必鲁肽。

[0134] 在WO 98/08871中公开了利拉鲁肽——由Novo Nordisk A/S自2009年销售的用于每日一次施用的单酰化GLP-1衍生物。

[0135] WO 2006/097537公开了另外的GLP-1衍生物,包括司美鲁肽——正在由Novo Nordisk A/S开发的用于每周一次施用的单酰化GLP-1衍生物。

[0136] 艾塞那肽是毒蜥外泌肽-4的合成形式,毒蜥外泌肽-4是一种发现于钝尾毒蜥(Gila Monster)的唾液中的激素。它显示出类似于GLP-1的生物学性质。

[0137] 度拉糖肽是GLP-1-Fc构建体(GLP-1-接头-来自IgG4的Fc)。

[0138] 利司那肽基于在C端用六个Lys残基修饰的毒蜥外泌肽-4(1-39)。

[0139] 他泊鲁肽是人GLP-1的氨基酸序列7-36的8-(2-甲基丙氨酸)-35-(2-甲基丙氨酸)-36-L-精氨酰胺衍生物。

[0140] 阿必鲁肽是重组人血清白蛋白(HSA)-GLP-1杂合蛋白,很可能是与HSA融合的GLP-1二聚体。组分GLP-1肽是一种类似物,其中在位置8处的Ala已被Gly置换。

[0141] 药物适应证

[0142] 本发明还涉及用作药物的本发明的PYY化合物。

[0143] 在本发明的特定方面,本发明的PYY化合物可用于以下的医学治疗:

[0144] (i) 预防和/或治疗所有形式的糖尿病,如高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量降低、1型糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、MODY(青春期糖尿病(maturity onset diabetes of the young))、妊娠期糖尿病和/或HbA1C的减少;

[0145] (ii) 延缓或阻止糖尿病进展,如2型糖尿病的进展,延缓葡萄糖耐量降低(IGT)向需要胰岛素的2型糖尿病的进展,延缓或阻止胰岛素抗性,和/或延缓不需要胰岛素的2型糖尿病向需要胰岛素的2型糖尿病的进展;

[0146] (iii) 改善 β -细胞功能,如降低 β -细胞凋亡、增加 β -细胞功能和/或 β -细胞量,和/或用于恢复 β -细胞的葡萄糖敏感性;

[0147] (iv) 通过例如减少食物摄取、减轻体重、抑制食欲、诱发饱腹感来预防和/或治疗饮食失调,如肥胖症;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或由抗精神病药物或类固醇给药而引起的肥胖症;减少胃运动;延缓胃排空;增加身体活动;和/或预防和/或治疗肥胖症的共病,如骨关节炎和/或尿失禁;

[0148] (v) 预防和/或治疗糖尿病并发症,如血管病;神经病,包括周围神经病变;肾病;和/或视网膜病变;

[0149] (vi) 改善脂质参数,如预防和/或治疗血脂异常、降低总血清脂质;增加HDL;降低小而密的LDL;降低VLDL;降低甘油三酯;降低胆固醇;降低人体内脂蛋白a(Lp(a))的血浆水平;抑制载脂蛋白a(apo(a))的体外和/或体内产生;

[0150] (vii) 预防和/或治疗心血管疾病;和/或

[0151] (viii) 预防和/或治疗睡眠呼吸暂停。

[0152] (ix) 成功体重减轻后的体重维持(药物诱发的或由饮食和锻炼引起的)-即成功体重减轻后防止体重增加。

[0153] 下列适应证是特别优选的:2型糖尿病和/或肥胖症。

[0154] 在一个方面,本文公开了用于改变受试者的能量代谢的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的PYY化合物,由此改变能量消耗。能量在所有的生理过程中燃烧。身体可通过调节这些过程的效率,或改变正在发生的过程的数目和性质,来直接改变能量消耗的速率。例如,在消化过程中,身体耗费能量使食物移动通过肠并消化食物,并且在细胞内,细胞代谢的效率可被改变,以产生更多或更少的热量。

[0155] 在一个方面,本文公开了用于在本申请中描述的精确循环(circuitry)中的任意和全部操作的方法,这些操作协调地(co-ordinate ly)改变食物摄取并相互地(reciprocally)改变能量消耗。能量消耗是细胞代谢、蛋白质合成、代谢速率和卡路里使用的结果。因此,在该实施方案中,外周给药导致能量消耗增加,以及卡路里利用效率降低。在一个方面,向受试者施用治疗有效量的根据本发明的PYY化合物,由此增加能量消耗。

[0156] 在一些实施方案中,本发明涉及体重管理方法。在一些实施方案中,本发明涉及降低食欲的方法。在一些实施方案中,本发明涉及减少食物摄取的方法。

[0157] 通常,所有罹患肥胖症的受试者也被认为罹患超重。在一些实施方案中,本发明涉及治疗或预防肥胖症的方法。在一些实施方案中,本发明涉及本发明的PYY化合物在治疗或预防肥胖症中的用途。在一些实施方案中,罹患肥胖症的受试者是人,如成人或儿科病人(包括婴儿、儿童和青少年)。身体质量指数(BMI)是基于身高和体重对体脂肪的量度。计算公式是BMI=以千克为单位的体重/(以米为单位的身高)²。罹患肥胖症的人类受试者可具有 ≥ 30 的BMI;该受试者也可被称为肥胖的。在一些实施方案中,罹患肥胖症的人类受试者可具有 ≥ 35 的BMI或 ≥ 30 至 <40 范围内的BMI。在一些实施方案中,该肥胖症为重度肥胖症或病态肥胖症,其中该人类受试者可具有 ≥ 40 的BMI。

[0158] 在一些实施方案中,本发明涉及任选地在至少一种体重相关共病的存在下治疗或预防超重的方法。在一些实施方案中,本发明涉及本发明的PYY化合物任选地在至少一种体重相关共病的存在下治疗或预防超重的用途。

[0159] 在一些实施方案中,罹患超重的受试者是人,如成人或儿科病人(包括婴儿、儿童和青少年)。在一些实施方案中,罹患超重的人类受试者可具有 ≥ 25 的BMI,如 ≥ 27 的BMI。在一些实施方案中,罹患超重的人类受试者具有25至 <30 范围内的BMI或27至 <30 范围内的BMI。在一些实施方案中,所述体重相关共病选自高血压、糖尿病(如2型糖尿病)、血脂异常、高胆固醇和阻塞性睡眠呼吸暂停。

[0160] 在一些实施方案中,本发明涉及减轻体重的方法。在一些实施方案中,本发明涉及本发明的PYY化合物在减轻体重中的用途。根据本发明经历体重减轻的人可具有 ≥ 25 的BMI,如 ≥ 27 的BMI或 ≥ 30 的BMI。在一些实施方案中,根据本发明经历体重减轻的人可具有 ≥ 35 的BMI或 ≥ 40 的BMI。术语“体重减轻”可包括肥胖症和/或超重的治疗或预防。

具体实施方案

[0161] 通过以下本发明的非限制性实施方案进一步描述本发明:

[0162] 1. 与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有最多10个氨基酸修饰的PYY化合物,其中该PYY化合物包含

[0163] i) 在与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸;

[0164] ii) 在与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置30相对应的位置处的色氨酸;

[0165] iii) 在与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置31相对应的位置处的亮氨酸;

[0166] iv) 在与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置28相对应的位置处的酪氨酸和/或在与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置22相对应的位置处的异亮氨酸;以及

[0167] v) 修饰基团,其连接至所述在与hPYY(1-36)(SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸的 ϵ 氨基基团,

[0168] 其中所述修饰基团由A-[B]_r-C-或A-[B]_r-C-[B]_w-定义,其中

[0169] A-选自化学式1和化学式2

[0170] 化学式1:HOOC-(CH₂)_p-CO-* ,

[0171] 化学式2:HO₃S-(CH₂)_a-CO-*

[0172] 其中p为12-18范围内的整数,且q为15-17范围内的整数;

[0173] B-为化学式3

[0174] 化学式3:*[NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-]-*,

[0175] r为1-3范围内的整数;

[0176] w为1-3范围内的整数;

[0177] 且

[0178] C-不存在或选自化学式4和化学式5

[0179] 化学式4:*[NH-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]_s-O-(CH₂)_t-CO-]_u-*

[0180] 化学式5:*[NH-(CH₂)_v-CO-]_x-*

[0181] 其中s为1-3范围内的整数,t为1-3范围内的整数,u为1-4范围内的整数,v为3-7范围内的整数,且x为1-3范围内的整数;

[0182] 其中*表示连接点,

[0183] 其中A、B和C经由酰胺键且以所指出的顺序经由所述连接点相互连接;或所述PYY化合物的药学上可接受的盐、酰胺或酯;并且其中如果所述修饰基团为A-B-C-B,则C不能不

存在。

[0184] 2. 与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多10个氨基酸修饰的PYY化合物, 其中该PYY化合物包含

[0185] i) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸;

[0186] ii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置30相对应的位置处的色氨酸;

[0187] iii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置31相对应的位置处的亮氨酸;

[0188] iv) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置28相对应的位置处的酪氨酸; 以及

[0189] v) 修饰基团, 其连接至所述在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸的 ϵ 氨基基团

[0190] 其中所述修饰基团由A-[B]_r-C-或A-[B]_r-C-[B]_w-定义, 其中

[0191] A-选自化学式1和化学式2

[0192] 化学式1:HOOC-(CH₂)_p-CO-* ,

[0193] 化学式2:HO₃S-(CH₂)_q-CO-*

[0194] 其中p为12-18范围内的整数, 且q为15-17范围内的整数;

[0195] B-为化学式3

[0196] 化学式3:*[NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-]-*,

[0197] r为1-3范围内的整数;

[0198] w为1-3范围内的整数;

[0199] 且

[0200] C-不存在或选自化学式4和化学式5

[0201] 化学式4:*[NH-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]_s-O-(CH₂)_t-CO-]_u-*

[0202] 化学式5:*[NH-(CH₂)_v-CO-]_x-*

[0203] 其中s为1-3范围内的整数, t为1-3范围内的整数, u为1-4范围内的整数, v为3-7范围内的整数, 且x为1-3范围内的整数;

[0204] 其中*表示连接点,

[0205] 其中A、B和C经由酰胺键且以所指出的顺序经由所述连接点相互连接; 或所述PYY化合物的药学上可接受的盐、酰胺或酯; 且

[0206] 其中如果所述修饰基团为A-B-C-B, 则C不能不存在。

[0207] 3. 与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多10个氨基酸修饰的PYY化合物, 其中该PYY化合物包含

[0208] i) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸;

[0209] ii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置30相对应的位置处的色氨酸;

[0210] iii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置31相对应的位置处的亮氨酸;

[0211] iv) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置28相对应的位置处的酪氨酸;

[0212] v) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置22相对应的位置处的异亮氨酸; 以及

[0213] vi) 修饰基团, 其连接至所述在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸的 ϵ 氨基基团,

[0214] 其中所述修饰基团由A-[B]_r-C-或A-[B]_r-C-[B]_w-定义, 其中

[0215] A-选自化学式1和化学式2

- [0216] 化学式1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-*$,
- [0217] 化学式2: $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}-*$
- [0218] 其中p为12-18范围内的整数,且q为15-17范围内的整数;
- [0219] B-为化学式3
- [0220] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-]-*$,
- [0221] r为1-3范围内的整数;
- [0222] w为1-3范围内的整数;
- [0223] 且
- [0224] C-不存在或选自化学式4和化学式5
- [0225] 化学式4: $*[\text{NH}-(\text{CH}_2)_s-[0-(\text{CH}_2)_t]\text{s}-\text{O}-(\text{CH}_2)_u-\text{CO}-]*$
- [0226] 化学式5: $*[\text{NH}-(\text{CH}_2)_v-\text{CO}-]_x-*$
- [0227] 其中s为1-3范围内的整数,t为1-3范围内的整数,u为1-4范围内的整数,v为3-7范围内的整数,且x为1-3范围内的整数;
- [0228] 其中*表示连接点,
- [0229] 其中A、B、C和D经由酰胺键且以所指出的顺序经由所述连接点相互连接;或所述PYY化合物的药学上可接受的盐、酰胺或酯;并且其中if the修饰基团为A-B-C-B,则不能不存在。
- [0230] 4.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中A-选自化学式1和化学式2
- [0231] 化学式1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-*$,
- [0232] 化学式2: $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}-*$
- [0233] 并且其中p为16-18范围内的整数,且q为15。
- [0234] 5.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中A-为化学式1
- [0235] 化学式1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-*$,
- [0236] 并且其中p为12-18范围内的整数。
- [0237] 6.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中A-为化学式1
- [0238] 化学式1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-*$,
- [0239] 并且其中p为14-18范围内的整数。
- [0240] 7.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中A-为化学式1
- [0241] 化学式1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-*$,
- [0242] 并且其中p为16-18范围内的整数。
- [0243] 8.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中A-为化学式1
- [0244] 化学式1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-*$,
- [0245] 并且其中p为12。
- [0246] 9.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中A-为化学式1
- [0247] 化学式1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-*$,
- [0248] 并且其中p为14。
- [0249] 10.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中A-为化学式1
- [0250] 化学式1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-*$,
- [0251] 并且其中p为16。

- [0252] 11. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中A-为化学式1
[0253] 化学式1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-*$,
[0254] 并且其中p为18。
- [0255] 12. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中A-为化学式2
[0256] 化学式2: $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}-*$
[0257] 其中q为15-17范围内的整数。
- [0258] 13. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中A-为化学式2
[0259] 化学式2: $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}-*$
[0260] 其中q为15。
- [0261] 14. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中A-为化学式2
[0262] 化学式2: $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}-*$
[0263] 其中q为16。
- [0264] 15. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中A-为化学式2
[0265] 化学式2: $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}-*$
[0266] 其中q为17。
- [0267] 16. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中B-为化学式3
[0268] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]*$,
[0269] r为1-2范围内的整数;
[0270] w为1-2范围内的整数。
- [0271] 17. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中B-为化学式3
[0272] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]*$,
[0273] r为1-2范围内的整数。
- [0274] 18. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中B-为化学式3
[0275] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]*$,
[0276] r为1;w为1。
- [0277] 19. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中B-为化学式3
[0278] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]*$,
[0279] r为1。
- [0280] 20. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中B-为化学式3
[0281] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]*$,
[0282] r为2;w为2。
- [0283] 21. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中B-为化学式3
[0284] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]*$,
[0285] r为2。
- [0286] 22. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中B-为化学式3
[0287] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]*$,
[0288] r为1;w为2。
- [0289] 23. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中B-为化学式3
[0290] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]*$,

- [0291] r为2;w为1。
- [0292] 24. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中C-不存在或选自化学式4a和化学式5a
- [0293] 化学式4a: $*[NH-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_2-O-(CH_2)_2-CO-]_u*$
- [0294] 化学式5a: $*[NH-(CH_2)_5-CO-]_x*$
- [0295] 其中u为1-4范围内的整数,且x为1-3范围内的整数。
- [0296] 25. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中C-不存在或选自化学式4a和化学式5a
- [0297] 化学式4a: $*[NH-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_2-O-(CH_2)_2-CO-]_u*$
- [0298] 化学式5a: $*[NH-(CH_2)_5-CO-]_x*$
- [0299] 其中u为1-2范围内的整数,x为1。
- [0300] 26. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中C-不存在。
- [0301] 27. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中C-为化学式4a
- [0302] 化学式4a: $*[NH-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_2-O-(CH_2)_2-CO-]_u*$
- [0303] 其中u为1-2范围内的整数。
- [0304] 28. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中C-为化学式4a
- [0305] 化学式4a: $*[NH-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_2-O-(CH_2)_2-CO-]_u*$
- [0306] 其中u为1。
- [0307] 29. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中C-为化学式4a
- [0308] 化学式4a: $*[NH-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_2-O-(CH_2)_2-CO-]_u*$
- [0309] 其中u为2。
- [0310] 30. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中C-为化学式5a
- [0311] 化学式5a: $*[NH-(CH_2)_5-CO-]_x*$
- [0312] 其中x为1。
- [0313] 31. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中C-为化学式5a
- [0314] 化学式5a: $*[NH-(CH_2)_5-CO-]_x*$
- [0315] 其中x为2。
- [0316] 32. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
- [0317] A-为化学式1
- [0318] 化学式1: $HOO-C-(CH_2)_p-CO-*$,
- [0319] 其中p为16-18范围内的整数;
- [0320] B-为化学式3
- [0321] 化学式3: $*[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]_r*$,
- [0322] r为1;且
- [0323] C-不存在。
- [0324] 33. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
- [0325] A-为化学式1
- [0326] 化学式1: $HOO-C-(CH_2)_p-CO-*$,
- [0327] 其中p为16-18范围内的整数;

- [0328] B-为化学式3
- [0329] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-]*$,
- [0330] 其中r为2;且
- [0331] C-不存在。
- [0332] 34.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
- [0333] A-为化学式2
- [0334] 化学式2: $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}-*$
- [0335] 其中q为15-17范围内的整数;
- [0336] B-为化学式3
- [0337] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-]*$,
- [0338] 其中r为1;且
- [0339] C-不存在。
- [0340] 35.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
- [0341] A-为化学式2
- [0342] 化学式2: $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}-*$
- [0343] 其中q为15;
- [0344] B-为化学式3
- [0345] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-]*$,
- [0346] 其中r为1;且
- [0347] C-不存在。
- [0348] 36.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
- [0349] A-为化学式2
- [0350] 化学式2: $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}-*$
- [0351] 其中q为15;
- [0352] B-为化学式3
- [0353] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-]*$,
- [0354] 其中r为2;且
- [0355] C-不存在。
- [0356] 37.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
- [0357] A-为化学式1
- [0358] 化学式1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-*$,
- [0359] 其中p为12-18范围内的整数;
- [0360] B-为化学式3
- [0361] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-]*$,
- [0362] 其中r为1-3范围内的整数;且
- [0363] C-为化学式4
- [0364] 化学式4: $*[\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-[0-(\text{CH}_2)_s]_t-0-(\text{CH}_2)_u-\text{CO}-]*$
- [0365] 其中s为1-3范围内的整数,t为1-3范围内的整数,u为1-4范围内的整数。
- [0366] 38.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中

- [0367] A-为化学式2: $\text{H}_3\text{S}-\text{(CH}_2\text{)}_q-\text{CO}-*$
 [0368] 其中q为15-17范围内的整数；
 [0369] B-为化学式3
 [0370] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{CO}-]^{-*}$,
 [0371] 其中r为1-3范围内的整数；且
 [0372] C-为化学式4
 [0373] 化学式4: $*[\text{NH}-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{[O-}\text{(CH}_2\text{)}_2\text{]}_s-\text{O-}\text{(CH}_2\text{)}_t-\text{CO}-]^{-*}_u$
 [0374] 其中s为1-3范围内的整数,t为1-3范围内的整数,u为1-4范围内的整数。
 [0375] 39.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
 [0376] A-为化学式1
 [0377] 化学式1: $\text{HOOC-}\text{(CH}_2\text{)}_p-\text{CO}-*$,
 [0378] 其中p为12-18范围内的整数；
 [0379] B-为化学式3
 [0380] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{CO}-]^{-*}$,
 [0381] 其中r为1-3范围内的整数；且
 [0382] C-为化学式5
 [0383] 化学式5: $*[\text{NH}-\text{(CH}_2\text{)}_v-\text{CO}-]^{-*}_x$
 [0384] 其中v为3-7范围内的整数,且x为1-3范围内的整数。
 [0385] 40.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
 [0386] A-为化学式2: $\text{H}_3\text{S}-\text{(CH}_2\text{)}_q-\text{CO}-*$
 [0387] 其中q为15-17范围内的整数；
 [0388] B-为化学式3
 [0389] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{CO}-]^{-*}$,
 [0390] 其中r为1-3范围内的整数；且
 [0391] C-为化学式5
 [0392] 化学式5: $*[\text{NH}-\text{(CH}_2\text{)}_v-\text{CO}-]^{-*}_x$
 [0393] 其中v为3-7范围内的整数,且x为1-3范围内的整数。
 [0394] 41.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
 [0395] A-为化学式1
 [0396] 化学式1: $\text{HOOC-}\text{(CH}_2\text{)}_p-\text{CO}-*$,
 [0397] 并且其中p为16-18范围内的整数；
 [0398] B-为化学式3
 [0399] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{CO}-]^{-*}_r$,
 [0400] 其中r为1；且
 [0401] C-为化学式4a
 [0402] 化学式4a: $*[\text{NH}-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{[O-}\text{(CH}_2\text{)}_2\text{]}_2-\text{O-}\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{CO}-]^{-*}_u$
 [0403] 其中u为1。
 [0404] 42.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
 [0405] A-为化学式1

- [0406] 化学式1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-*$,
- [0407] 并且其中p为16-18范围内的整数;
- [0408] B-为化学式3
- [0409] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]_r-$,
- [0410] 其中r为1;且
- [0411] C-为化学式4a
- [0412] 化学式4a: $*[\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-[0-(\text{CH}_2)_2]_2-\text{O}--(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]_u-$ *
- [0413] 其中u为2。
- [0414] 43.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
- [0415] A-为化学式1
- [0416] 化学式1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-*$,
- [0417] 并且其中p为16-18范围内的整数;
- [0418] B-为化学式3
- [0419] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]_r-$,
- [0420] 并且其中r为1;且
- [0421] C-为化学式5a
- [0422] 化学式5a: $*[\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-\text{CO}-]_x-$ *
- [0423] 其中x为1。
- [0424] 44.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
- [0425] A-为化学式2: $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}-*$
- [0426] 其中q为15-17范围内的整数;
- [0427] B-为化学式3
- [0428] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]_r-$,
- [0429] 其中r为1;且
- [0430] C-为化学式4a
- [0431] 化学式4a: $*[\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-[0-(\text{CH}_2)_2]_2-\text{O}--(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]_u-$ *
- [0432] 其中u为1。
- [0433] 45.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中
- [0434] A-为化学式2: $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}-*$
- [0435] 其中q为15-17范围内的整数;
- [0436] B-为化学式3
- [0437] 化学式3: $*[\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-]_r-$,
- [0438] 其中r为1;且
- [0439] C-为化学式5a
- [0440] 化学式5a: $*[\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-\text{CO}-]_x-$ *
- [0441] 其中x为1。
- [0442] 46.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物包含在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置18相对应的位置处的谷氨酰胺。
- [0443] 47.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物包含在与hPYY(1-

36) (SEQ ID NO:1) 的位置4相对应的位置处的精氨酸或甘氨酸。

[0444] 48. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物包含在与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置4相对应的位置处的精氨酸。

[0445] 49. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物包含在与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置9相对应的位置处的脯氨酸、丝氨酸或苏氨酸。

[0446] 50. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物包含在与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置13相对应的位置处的苏氨酸。

[0447] 51. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物包含在与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置22相对应的位置处的谷氨酸或缬氨酸。

[0448] 52. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物包含在与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置23相对应的位置处的谷氨酸。

[0449] 53. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物包含在与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置24相对应的位置处的丙氨酸或异亮氨酸。

[0450] 54. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置1和2相对应的位置不存在。

[0451] 55. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置1-3相对应的位置不存在。

[0452] 56. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中与hPYY (1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置1-3相对应的位置不存在, 并且其中该PYY化合物进一步包含N末端取代基, 其中该N末端取代基是包含至多12个碳原子的烷氧基基团。

[0453] 57. 根据实施方案56的PYY化合物, 其中所述N末端取代基是包含至多10个碳原子的烷氧基基团。

[0454] 58. 根据实施方案56的PYY化合物, 其中所述N末端取代基是包含至多8个碳原子的烷氧基基团。

[0455] 59. 根据实施方案56的PYY化合物, 其中所述N末端取代基是包含至多6个碳原子的烷氧基基团。

[0456] 60. 根据实施方案56所述的PYY化合物, 其中该N-末端取代基是3-甲基丁酰基。

[0457] 61. 根据实施方案56所述的PYY化合物, 其中该N-末端取代基是乙酰基。

[0458] 62. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY (3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多9个氨基酸修饰。

[0459] 63. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY (3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多8个氨基酸修饰。

[0460] 64. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY (3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多7个氨基酸修饰。

[0461] 65. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY (3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多6个氨基酸修饰。

[0462] 66. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY (3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多5个氨基酸修饰。

[0463] 67. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY (3-36)

(SEQ ID NO:2) 相比具有最少2个氨基酸修饰。

[0464] 68. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有最少3个氨基酸修饰。

[0465] 69. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有最少4个氨基酸修饰。

[0466] 70. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有最少5个氨基酸修饰。

[0467] 71. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有最少6个氨基酸修饰。

[0468] 72. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有最少7个氨基酸修饰。

[0469] 73. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有最少8个氨基酸修饰。

[0470] 74. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有4至10个氨基酸修饰。

[0471] 75. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有6至8个氨基酸修饰。

[0472] 76. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有4至6个氨基酸修饰。

[0473] 77. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有4个氨基酸修饰。

[0474] 78. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有5个氨基酸修饰。

[0475] 79. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有6个氨基酸修饰。

[0476] 80. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有7个氨基酸修饰。

[0477] 81. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有8个氨基酸修饰。

[0478] 82. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)相比具有9个氨基酸修饰。

[0479] 83. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其选自以下:

[0480] N{ ϵ -7} - [(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)-丁酰基]氨基]丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(3-36) (化合物1) ;

[0481] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7} - [(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物2) ;

[0482] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物3) ;

- [0483] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - 6-[[(4S) -4-羧基-4- (17-羧基-十七酰基氨基) 丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物4)；
- [0484] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [2- [2- [2- [2- [2- [[(4S) -4-羧基-4- [[(4S) -4-羧基-4- (17-羧基十七酰基氨基) 丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]-乙氧基]乙氧基]-乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物5)；
- [0485] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [(4S) -4-羧基-4- (15-羧基-十五酰基氨基) 丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物6)；
- [0486] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [(4S) -4-羧基-4- (19-羧基-十九酰基氨基) 丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物7)；
- [0487] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [2- [2- [2- [[(4S) -4-羧基-4- (17-羧基-十七酰基氨基) 丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物8)；
- [0488] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [(4S) -4-羧基-4- (16-磺基十六酰基-氨基) 丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物9)；
- [0489] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - 6-[[(4S) -4-羧基-4- (19-羧基-十九酰基氨基) 丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物10)；
- [0490] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [(4S) -4-羧基-4- [[(4S) -4-羧基-4- (17-羧基十七酰基氨基) 丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物11)；
- [0491] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [(4S) -4-羧基-4- [[(4S) -4-羧基-4- (19-羧基十九酰基氨基) 丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物12)；
- [0492] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [2- [2- [2- [[2- [2- [[(4S) -4-羧基-4- (17-羧基十七酰基氨基) 丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Ser9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物13)；
- [0493] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [2- [2- [2- [[2- [2- [[(4S) -4-羧基-4- (17-羧基十七酰基氨基) 丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物14)；
- [0494] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [(4S) -4-羧基-4- (17-羧基-十七酰基氨基) 丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物15)；
- [0495] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [2- [2- [2- [[2- [2- [[(4S) -4-羧基-4- (17-羧基十七酰基氨基) 丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物16)；
- [0496] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [(4S) -4-羧基-4- (17-羧基-十七酰基氨基) 丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物17)；
- [0497] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [(4S) -4-羧基-4- (17-羧基-十七酰基氨基) 丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) (化合物18)；

- [0498] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物19)；
- [0499] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物20)；
- [0500] N{ α -4}-}(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物21)；
- [0501] N{ α -4}-乙酰基,N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)-丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物22)；
- [0502] N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)-丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(3-36)(化合物23)；
- [0503] N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)-丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(3-36)(化合物24)；
- [0504] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物25)；
- [0505] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物26)；
- [0506] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物27)；
- [0507] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物28)；
- [0508] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物29)；
- [0509] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物30)；
- [0510] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物31)；
- [0511] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物

32)；

[0512] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物33)；

[0513] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物34)；

[0514] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物35)；

[0515] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物36)；

[0516] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物37)；

[0517] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物38)；

[0518] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物39)；

[0519] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物40)；

[0520] N{ α -4}--(3-甲基丁酰基)-(N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物41)；

[0521] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物42)；

[0522] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物43)；

[0523] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物44)；

[0524] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物45)；

[0525] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物46)；

[0526] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁

- 酰基] - [Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物47) ;
- [0527] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [(4S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物48) ;
- [0528] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物49) ;
- [0529] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -10} - [(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]-乙酰基]氨基]丁酰基] - [Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物50) ;
- [0530] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -10} - [2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]-乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物51) ;
- [0531] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -10} - [2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物52) ;
- [0532] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -10} - [(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙酰基]丁酰基] - [Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物53) ;
- [0533] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -10} - [(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙酰基]丁酰基] - [Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物54) ;
- [0534] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基氨基)丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物55) ;
- [0535] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -10} - [(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙酰基]丁酰基] - [Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物56) ;
- [0536] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物57) ;
- [0537] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物58) ;
- [0538] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -10} - [(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙酰基]丁酰基] - [Arg4,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物59) ;
- [0539] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物60) ;
- [0540] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙酰基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物61) ;

基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36) (化合物61)；

[0541] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物62)；

[0542] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(3-36) (化合物63)；

[0543] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物65)；

[0544] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物66)；

[0545] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物67)；

[0546] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (化合物68)；

[0547] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -10}-[(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]丁酰基]-[Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36) (化合物69)；

[0548] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36) (化合物70)；

[0549] 和

[0550] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36) (化合物71)。

[0551] 84. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物，其选自以下：

[0552] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物2)；

[0553] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物3)；

[0554] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物4)；

[0555] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰

基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物8)；

[0556] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物14)；

[0557] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物16)；

[0558] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物19)；

[0559] N{ α -4}-}--(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物21)；

[0560] N{ α -4}-乙酰基,N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)-丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物22)；

[0561] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物32)；

[0562] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物36)；

[0563] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物38)；

[0564] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物40)；

[0565] N{ α -4}-}--(3-甲基丁酰基)-(N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基)-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物41)；和

[0566] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物48)。

[0567] 85.根据前述实施方案中任一项的PYY化合物，其选自以下：

[0568] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物4)；

[0569] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物8)；

[0570] N{ α -4}-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物21);

[0571] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物32);和

[0572] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物40)。

[0573] 86.根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为

[0574] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物2)。

[0575] 87.根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为

[0576] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物3)。

[0577] 88.根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为

[0578] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物4)。

[0579] 89.根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为

[0580] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物8)。

[0581] 90.根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为

[0582] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物14)。

[0583] 91.根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为

[0584] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物16)。

[0585] 92.根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为

[0586] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[[4S]-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物19)。

[0587] 93.根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为

[0588] N{ α -4}-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)(化合物21)。

- [0589] 94. 根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为
- [0590] N{ α -4}-乙酰基,N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)-丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物22)。
- [0591] 95. 根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为
- [0592] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物32)。
- [0593] 96. 根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为
- [0594] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物36)。
- [0595] 97. 根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为
- [0596] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物38)。
- [0597] 98. 根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物40)。
- [0598] 99. 根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为
- [0599] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-(N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基)-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物41)。
- [0600] 100. 根据实施方案1所述的PYY化合物,其中该PYY化合物为
- [0601] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (化合物48)。
- [0602] 101. 与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多10个氨基酸变化的PYY化合物,其中该PYY化合物包含
- [0603] i) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置30相对应的位置处的色氨酸;
- [0604] ii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置31相对应的位置处的亮氨酸;
- [0605] iii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置28相对应的位置处的酪氨酸和/或在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置22相对应的位置处的异亮氨酸;或所述PYY化合物的药学上可接受的盐、酰胺或酯。
- [0606] 102. 与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多10个氨基酸变化的PYY化合物,其中该PYY化合物包含
- [0607] i) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置30相对应的位置处的色氨酸;
- [0608] ii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置31相对应的位置处的亮氨酸;
- [0609] iii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) 的位置28相对应的位置处的酪氨酸;或所述PYY化合物的药学上可接受的盐、酰胺或酯。
- [0610] 103. 与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多10个氨基酸修饰的PYY化合物,其

中该PYY化合物包含

- [0611] i) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置30相对应的位置处的色氨酸;
- [0612] ii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置31相对应的位置处的亮氨酸;
- [0613] iii) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置28相对应的位置处的酪氨酸;
- [0614] iv) 在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置22相对应的位置处的异亮氨酸;或所述PYY化合物的药学上可接受的盐、酰胺或酯。
- [0615] 104. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其包含在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置7或10相对应的位置处的赖氨酸。
- [0616] 105. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物包含在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置4相对应的位置处的精氨酸。
- [0617] 106. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物包含在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置9相对应的位置处的脯氨酸、丝氨酸或苏氨酸。
- [0618] 107. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物包含在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置13相对应的位置处的苏氨酸。
- [0619] 108. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物包含在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置18相对应的位置处的谷氨酰胺。
- [0620] 109. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物包含在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置22相对应的位置处的谷氨酸或缬氨酸。
- [0621] 110. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物包含在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置23相对应的位置处的谷氨酸。
- [0622] 111. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物包含在与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置24相对应的位置处的丙氨酸或异亮氨酸。
- [0623] 112. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置1和2相对应的位置不存在。
- [0624] 113. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置1-3相对应的位置不存在。
- [0625] 114. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中与hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1)的位置1-3相对应的位置不存在,并且其中该PYY化合物进一步包含N-末端取代基,其中该N-末端取代基是包含至多12个碳原子的烷氧基基团。
- [0626] 115. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中所述N-末端取代基是包含至多10个碳原子的烷氧基基团。
- [0627] 116. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中所述N-末端取代基是包含至多8个碳原子的烷氧基基团。
- [0628] 117. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中所述N-末端取代基是包含至多6个碳原子的烷氧基基团。
- [0629] 118. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中所述N-末端取代基是3-甲基丁酰基。
- [0630] 119. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中所述N-末端取代基是乙酰基。

- [0631] 120. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多9个氨基酸修饰。
- [0632] 121. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多8个氨基酸修饰。
- [0633] 122. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多7个氨基酸修饰。
- [0634] 123. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多6个氨基酸修饰。
- [0635] 124. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最多5个氨基酸修饰。
- [0636] 125. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最少2个氨基酸修饰。
- [0637] 126. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最少3个氨基酸修饰。
- [0638] 127. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最少4个氨基酸修饰。
- [0639] 128. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最少5个氨基酸修饰。
- [0640] 129. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最少6个氨基酸修饰。
- [0641] 130. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最少7个氨基酸修饰。
- [0642] 131. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有最少8个氨基酸修饰。
- [0643] 132. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有4至10个氨基酸修饰。
- [0644] 133. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有6至8个氨基酸修饰。
- [0645] 134. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有4至6个氨基酸修饰。
- [0646] 135. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有4个氨基酸修饰。
- [0647] 136. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有5个氨基酸修饰。
- [0648] 137. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有6个氨基酸修饰。
- [0649] 138. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有7个氨基酸修饰。
- [0650] 139. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物,其中该PYY化合物与hPYY(3-

36) (SEQ ID NO:2) 相比具有8个氨基酸修饰。

[0651] 140. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物与hPYY (3-36) (SEQ ID NO:2) 相比具有9个氨基酸修饰。

[0652] 141. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物, 其选自以下:

[0653] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - [Arg4,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31] - PYY (4-36) (化合物64); 和

[0654] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - [Arg4,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31] - PYY- (4-36) (化合物72)。

[0655] 142. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物为N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - [Arg4,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31] - PYY (4-36) (化合物64)。

[0656] 143. 根据实施方案101-103中任一项的PYY化合物, 其中该PYY化合物为N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - [Arg4,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31] - PYY- (4-36) (化合物72)。

[0657] 144. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其为人Y2受体激动剂。

[0658] 145. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其为完全人Y2受体激动剂。

[0659] 146. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其为选择性人Y2受体激动剂。

[0660] 147. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其为选择性完全人Y2受体激动剂。

[0661] 148. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其能够激活人Y2受体。

[0662] 149. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其能够在使用表达人Y2受体的全细胞的试验中激活人Y2受体。

[0663] 150. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其能够在实施例2的Actone功能效力试验中激活人Y2受体。

[0664] 151. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其能够与人Y2受体结合。

[0665] 152. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其能够与人Y2受体结合, 其中与人Y2受体的结合在竞争性结合试验如实施例3的试验中进行测量。

[0666] 153. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其具有改善的药代动力学性质。

[0667] 154. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 其具有延长的半衰期和/或降低的清除率。

[0668] 155. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 通过在db/db小鼠模型中的单剂量研究中确定, 其具有降低血糖的体内效果。

[0669] 156. 根据前述实施方案中任一项的PYY化合物, 通过在db/db小鼠模型中的单剂量研究中确定, 其具有降低食物摄取的体内效果。

[0670] 157. 药物组合物, 其包含根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0671] 158. 根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物, 其用作药物。

[0672] 159. 根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物, 其用于治疗和/或预防所有形式的糖尿病及相关疾病, 如饮食失调、糖尿病并发症、心血管疾病和/或睡眠呼吸暂停; 和/或用于改善脂质参数、改善 β -细胞功能, 和/或用于延缓或阻止糖尿病进展。

[0673] 160. 根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物, 其用于治疗和/或预防糖尿病。

[0674] 161. 根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物, 其用于治疗和/或预防2型糖尿

病。

[0675] 162.根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物在制备药物中的用途,该药物用于治疗和/或预防所有形式的糖尿病及相关疾病,如饮食失调、糖尿病并发症、心血管疾病和/或睡眠呼吸暂停;和/或用于改善脂质参数、改善 β -细胞功能,和/或用于延缓或阻止糖尿病进展。

[0676] 163.根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物在制备用于治疗和/或预防糖尿病的药物中的用途。

[0677] 164.根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物在制备用于治疗和/或预防2型糖尿病的药物中的用途。

[0678] 165.通过施用药学活性量的根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物治疗和/或预防所有形式的糖尿病及相关疾病,如饮食失调、糖尿病并发症、心血管疾病和/或睡眠呼吸暂停;和/或用于改善脂质参数、改善 β -细胞功能,和/或用于延缓或阻止糖尿病进展的方法。

[0679] 166.通过施用药学活性量的根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物治疗和/或预防糖尿病的方法。

[0680] 167.通过施用药学活性量的根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物治疗和/或预防2型糖尿病的方法。

[0681] 168.根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物,其用于治疗和/或预防饮食失调,如肥胖症,例如通过减少食物摄取、减轻体重、抑制食欲、诱发饱腹感;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或由抗精神病药物或类固醇给药而引起的肥胖症;减少胃运动;延缓胃排空;增加身体活动;和/或预防和/或治疗肥胖症的共病,如骨关节炎和/或尿失禁。

[0682] 169.根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物,其用于治疗和/或预防肥胖症。

[0683] 170.根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物在制备药物中的用途,该药物用于治疗和/或预防饮食失调,如肥胖症,例如通过减少食物摄取、减轻体重、抑制食欲、诱发饱腹感;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或由抗精神病药物或类固醇给药而引起的肥胖症;减少胃运动;延缓胃排空;增加身体活动;和/或预防和/或治疗肥胖症的共病,如骨关节炎和/或尿失禁。

[0684] 171.根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物在制备用于治疗和/或预防肥胖症的药物中的用途。

[0685] 172.通过施用药学活性量的根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物,例如通过减少食物摄取、减轻体重、抑制食欲、诱发饱腹感而治疗和/或预防饮食失调,如肥胖症;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或由抗精神病药物或类固醇给药而引起的肥胖症;减少胃运动;延缓胃排空;增加身体活动;和/或预防和/或治疗肥胖症的共病如骨关节炎和/或尿失禁的方法。

[0686] 173.通过施用药学活性量的根据实施方案1-143中任一项的PYY化合物治疗和/或预防肥胖症的方法。

[0687] 实施例

[0688] 该实验部分从缩写列表开始,随后是包括用于合成和表征本发明化合物的通用方法的部分。然后是若干个涉及具体PYY化合物的制备的实施例,在最后,也包括若干个涉及

这些化合物的活性和性质的实施例(标题为药理学方法的部分)。

[0689] 这些实施例用来说明本发明。

[0690] 缩写列表

[0691] ACN:乙腈

[0692] Ahx:6-氨基己酸

[0693] Aib: α -氨基异丁酸

[0694] Boc:叔丁氧羰基

[0695] CH₃CN:乙腈

[0696] cpm:每分钟计数

[0697] DCM:二氯甲烷

[0698] DIC:二异丙基碳二亚胺

[0699] DIPEA:二异丙基乙胺

[0700] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0701] Et2O:乙醚

[0702] Fmoc:9H-芴-9-基甲氧基羰基

[0703] HFIP:六氟异丙醇

[0704] HMWP:高分子量蛋白质

[0705] h:小时

[0706] H₂O:水

[0707] HOAc:乙酸

[0708] HOBT:1-羟基苯并三唑

[0709] Min:分钟

[0710] Mtt:4-甲基三苯甲基

[0711] MW:分子量

[0712] NMeArg:N(α)-甲基-L-精氨酸

[0713] NMF:1-甲基-甲酰胺

[0714] NMP:1-甲基-吡咯烷-2-酮

[0715] OtBu:叔丁酯

[0716] Pbf:2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基

[0717] PyBOP:苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基𬭸六氟磷酸盐

[0718] rpm:每分钟转数

[0719] r.t:室温

[0720] tBu:叔丁基

[0721] TFA:三氟乙酸

[0722] TIPS:三异丙基硅烷

[0723] Trt:三苯甲基

[0724] 材料与方法

[0725] 通用制备方法

[0726] 该部分涉及肽骨架的固相合成和连接至骨架的侧链的合成的方法(SPPS法,包括

氨基酸偶联、Fmoc-氨基酸去保护的方法,从树脂上切割肽及其纯化的方法)。

[0727] 1.与树脂结合的受保护的肽骨架的合成

[0728] 用于肽骨架的自动化逐步组装的程序。根据在固相肽合成仪Prelude (Protein Technologies, Tucson, USA) 上0.25mmol规模或0.4mmol规模的Fmoc策略,采用制造商提供的机器加工方案合成了受保护的肽基树脂。所使用的Fmoc-保护的氨基酸衍生物是以下推荐的标准品:由例如Bachem、Iris Biotech、Protein Technologies或Novabiochem提供的Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg (Pbf) -OH、Fmoc-Asn (Trt) -OH、Fmoc-Asp (OtBu) -OH、Fmoc-Cys (Trt) -OH、Fmoc-Gln (Trt) -OH、Fmoc-Glu (OtBu) -OH、Fmoc-Glu-OtBu、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His (Trt) -OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys (Boc) -OH、Fmoc-Lys (Mtt) -OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ser (tBu) -OH、Fmoc-Thr (tBu) -OH、Fmoc-Trp (Boc) -OH、Fmoc-Tyr (tBu) -OH或Fmoc-Val-OH等。Fmoc-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸购自Polypeptides。如果没有另外指定,则使用氨基酸的天然L-形式。通过使用在NMP (N-甲基吡咯烷酮) 中DIC (二环己基碳二亚胺) 和Ozyma Pure (2-氨基-2-(羟基亚氨基)-乙酸乙酯, Merck, Novabiochem, Switzerland) 介导的偶联来实现偶联。采用相对于树脂取代过量4-8倍(4-8当量)的氨基酸,如上所述完成Fmoc-氨基酸的偶联。偶联时间在1小时直到4小时的范围内。采用双偶联程序(1小时+1小时)使Fmoc-Arg (pbf) -OH偶联。用于合成肽酰胺的树脂可以是Tentagel RAM (Rapp Polymere, Germany) 、Rink amid ChemMatrix树脂(Matrix Innovation, Canada) 、Rink-Amide树脂(Merck/Novabiochem)。所使用的受保护的氨基酸衍生物是标准的Fmoc-氨基酸(由例如Protein Technologies或Novabiochem提供)。用Mtt保护待衍生的赖氨酸的 ϵ 氨基基团。N-末端氨基酸或构件作为Boc-保护的氨基酸,例如,Boc-Ile进行偶联。或者,根据以上针对Fmoc-氨基酸所述的偶联程序将异戊酸偶联。采用以下步骤完成在Prelude上的逐步固相组装:1) 通过使用在NMP中的25%哌啶去保护(去除Fmoc),持续2x4min,步骤2) 用NMP和DCM洗涤(去除哌啶),步骤3) 通过添加1/10体积的在NMP中的3M DIC和1/10体积的在NMP中的可力丁引发过量4-8当量的Fmoc-氨基酸(在NMP中的0.3M Ozyma Pure中的0.3M Fmoc-氨基酸)的偶联,持续1-4小时。通过不时用氮气鼓泡完成混合,步骤4) 洗涤(通过使用NMP和DCM去除过量的氨基酸和试剂)。最后一步包括用DCM洗涤,这使得该树脂备用于修饰基团在赖氨酸侧链上的连接。

[0729] 2.修饰基团与树脂结合的受保护的肽骨架的连接

[0730] 手工去除Mtt-保护(赖氨酸(Mtt))的程序:在修饰基团合成之前,必须去除在连接位点上的Mtt基团(赖氨酸)。将该树脂置于注射器或反应烧瓶中并用75%六氟异丙醇(HFIP)+25%DCM处理2X 30分钟以去除Mtt基团。然后如上所述用DCM和NMP洗涤该树脂,并用在NMP中的5%DIPEA或在NMP中的25%哌啶进行中和(中和步骤),随后在偶联修饰基团之前进行NMP洗涤。或者省略中和步骤。

[0731] Prelude去除Mtt-保护(赖氨酸(Mtt))的程序:在Prelude上,将树脂用75%六氟异丙醇(HFIP)+25%DCM处理2x 2分钟,随后处理2X 30分钟,以去除在赖氨酸上的Mtt基团。然后将该树脂用DCM和NMP洗涤,之后是使用在NMP中的25%哌啶持续4分钟的中和步骤,随后将该树脂备用于修饰基团的合成。

[0732] 将修饰基团手工合成至赖氨酸残基上的程序:

[0733] 采用DIC和Ozyma Pure,以相对于树脂取代的4-8当量将构件Fmoc-8-氨基-3,6-二

氧杂辛酸(CAS No.166108-71-0)、Fmoc-TTDS-OH(CAS No.172089-14-4, IRIS Biotech GmbH)、Fmoc-6-氨基-己酸(Fmoc-Ahx; CAS No.88574-06-5)、Fmoc-L-Glu-0tBu(84793-07-7)和二十烷二酸单叔丁酯(CAS No.843666-40-0)偶联。偶联时间为2-16小时,通常随后是采用1M乙酸酐持续15-60min的加帽步骤。通过采用在NMP中的25%哌啶处理10-30分钟,随后洗涤来去除Fmoc-基团。

[0734] 将16-磺酸基十六烷酸溶解于在60摄氏度或以上的NMP或N-甲基甲酰胺(NMF)中,并用相对于该磺酸基十六烷酸为1当量的PyBOP进行活化,并且还添加相对于该磺酸基十六烷酸为2当量的二异丙基乙胺(DIPEA)。在临添加活化的磺酸基十六烷酸之前,将肽基树脂用热的NMP或NMF洗涤。采用3-4倍过量的磺酸构件并使偶联进行>16小时。

[0735] 将修饰基团自动化合成至赖氨酸残基上的程序:

[0736] 为了合成修饰基团,使用了以下的构件:Fmoc-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸、Fmoc-TTDS-OH、Fmoc-6-氨基-己酸(Fmoc-Ahx; CAS No.88574-06-5)、Fmoc-Glu-0tBu和二十烷二酸单叔丁酯(CAS No.843666-40-0)。采用DIC和Oxyma Pure,以相对于树脂取代的4-8当量将修饰基团偶联。偶联时间为2-16小时,通常随后是采用1M乙酸酐持续20min的加帽步骤。如在肽骨架的SPPS中所描述的,通过采用在NMP中的25%哌啶处理2x4分钟,随后洗涤来去除Fmoc-基团。所有其他合成步骤也都与以上针对骨架合成所述的相同。通过如上所述的手工程序,采用pyBOP作为偶联试剂实现16-磺酸基十六烷酸的偶联。

[0737] 3.连接有或没有修饰基团的与树脂结合的肽的切割以及纯化

[0738] 在TFA去保护之前,将肽基树脂用DCM或乙醚洗涤并干燥。通过添加20-40ml(0.25mmol规模)或30-60(0.4mmol规模)ml 92%TFA、5%TIPS和3%H₂O持续2-4小时来去除肽和侧链保护基团。然后将TFA过滤,并在一些情况下用氩气流进行浓缩,并且添加乙醚以使肽沉淀。将肽用乙醚洗涤3-5次并干燥。

[0739] 检测和表征的通用方法

[0740] 该部分涉及检测和表征所得肽的方法,包括LCMS、MALDI和UPLC法。

[0741] LC-MS法 (457_LCMS01)

[0742] 系统:Agilent 1290 infinity系列UPLC

[0743] 柱:Eclipse C18+2.1x50mm 1.8u

[0744] 检测器:Agilent Technologies LC/MSD TOF 6230 (G6230A)

[0745] 检测器设置:

[0746] 电离方法:Agilent Jet Stream源

[0747] 扫描范围:m/z最小值100,m/z最大值3200

[0748] 线性反射器模式

[0749] 正模式

[0750] 系统:

[0751] 线性梯度:5%至95%B

[0752] 梯度运行时间:6分钟0-4.5min 5-95%B,4.5-5 95%B,5-5.5 95-5%B5.5-6 5%
B

[0753] 流速:0.40ml/min固定

[0754] 柱温:40℃

[0755] 溶剂A:99.90%H₂O,0.02%TFA

[0756] 溶剂B:99.90%CH₃CN,0.02%TFA

[0757] MALDI-MS法

[0758] 使用记录在Microflex(Bruker)上的基质辅助激光解吸飞行时间质谱法(MALDI-MS)来确定肽的分子量。采用α-氰基-4-羟基肉桂酸基质。采用由制造商提供的软件,基于MALDI-MS分析的结果计算产物的分子量。

[0759] 中间体的合成

[0760] 16-碘基-十六烷酸的合成

[0761] 将16-十六内酯(997g,3.92mol)溶解于甲醇(15.1L)中,并添加甲苯-4-磺酸一水合物(90.0g,0.473mol)。将反应混合物在55℃下在50L反应器中加热16小时。冷却后,添加碳酸氢钠(56.0g,0.67mol),并将反应混合物搅拌15min。在Heidolph 20L旋转蒸发仪上蒸发溶剂。添加乙酸乙酯(12L),并将混合物用5%的碳酸氢钠溶液(10L)萃取。将有机层分离;将乳液层用乙酸乙酯(3x 3L)萃取,分离白色不溶性泥状物质,并将乙酸乙酯层用5%的碳酸氢钠溶液(5L)再次洗涤。将有机层合并,并用饱和的碳酸氢钠溶液(5L)和盐水(10L)洗涤。在Heidolph 20L旋转蒸发仪上蒸发溶剂。使粗产物从己烷(8L)中结晶。倒出在己烷中的热溶液,随后使其在冰浴中结晶。将该物质在大烧结滤器(frit)上过滤并用冷己烷(2L)洗涤。将纯物质真空干燥。

[0762] 产量:1062.2g(95%)。R_F(SiO₂,二氯甲烷/甲醇95:5):0.65。

[0763] ¹H NMR谱(300MHz,CDCl₃,δ_H):3.67(s,3H);3.67-3.60(m,2H);2.30(t,J=7.5Hz,2H);1.67-1.53(m,4H);1.25(s,22H)。

[0764] 将上述酯(957g,3.34mol)在Heidolph 20L旋转蒸发仪上溶解于二氯甲烷(7L)中。添加三乙胺(695mL,4.98mol),将反应混合物冷却至0℃(通过将冰放入蒸发仪浴中),并采用微小真空通过外部管线在10分钟内缓慢添加在二氯甲烷(200mL)中的甲磺酰氯(325mL,4.19mol)。然后将反应混合物加热至35℃持续1小时。NMR分析显示完全转化。添加水(690mL)并蒸发溶剂。添加乙酸乙酯(8L),并将混合物用1M盐酸(4L)和5%碳酸钠溶液(4L)洗涤。由于碳酸钠萃取物形成乳液,因此将该层用乙酸乙酯(4L)萃取并添加至主要部分。将合并的乙酸乙酯层用盐水(4L)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。蒸发溶剂,得到呈白色固体的16-甲磺酰基氧基-十六烷酸甲酯。

[0765] 产量:1225.4g(100%)。

[0766] ¹H NMR谱(300MHz,CDCl₃,δ_H):4.22(t,J=6.6Hz,2H);3.66(s,3H);3.00(s,3H);2.30(t,J=7.5Hz,2H)1.82-1.67(m,2H);1.68-1.54(m,2H);1.36-1.17(m,22H)。

[0767] 将上述甲磺酸酯(1.23kg,3.34mol)溶解于丙酮(8L)中,并添加溴化锂(585g,6.73mol),并将反应混合物在50℃下在Heidolph 20L旋转蒸发仪上加热12小时。冷却后,蒸发溶剂,添加乙酸乙酯(10L),并将混合物用5%碳酸氢钠溶液(3x 15L)和盐水(8L)洗涤。将溶剂蒸发至干,以产生呈浅黄色油的开始结晶的16-溴-十六烷酸甲酯。

[0768] 产量:1219g(105%);含有丙酮和丙酮缩醛反应的产物。

[0769] R_F(SiO₂,己烷/乙酸乙酯9:1):0.90。

[0770] ¹H NMR谱(300MHz,CDCl₃,δ_H):3.65(s,3H);3.42(t,J=6.9Hz,2H);2.32(t,J=7.5Hz,2H);1.92-1.77(m,2H)1.69-1.53(m,2H);1.50-1.35(m,2H);1.25(bs,10H)。

[0771] 将亚硫酸钠(327g, 2.60mol)的水(1.26L)溶液和16-溴-十六烷酸甲酯(728g, 2.00mol, 96%纯度)在1-丙醇(945mL)和甲醇(420mL)中的溶液在装备有机械搅拌器的6L反应器中加热至回流48小时。将反应混合物冷却至27℃并用四氢呋喃(2L)稀释。将反应混合物过滤并将固体物质用四氢呋喃(3x 700mL)洗涤。将滤液冷却至0℃并使物质的另一部分沉淀。将该沉淀物过滤并用四氢呋喃(2x 200mL)洗涤。将固体合并，并与水(8.4L)在20L的锅中混合。添加氢氧化钠(120g, 3.00mol)的溶液。将混合物加热至沸腾，持续约5小时。将硫酸(430mL, 8.00mol)的水(500mL)溶液缓慢添加至反应混合物中(形成二氧化硫)。将反应混合物加热至沸腾，持续10min，随后使其冷却至15℃(冰浴)。将混合物在施加真空的布氏漏斗上通过滤纸Seitz(若干层滤纸)过滤。该程序非常缓慢，花费了两天。将固体物质用蒸馏水洗涤若干次，直到滤液的pH在2到3之间。该程序花费了约三天。将泥状白色物质在80℃烘箱中干燥，得到所需的产物。

[0772] 产量:510g (76%)。

[0773] ^1H NMR谱(300MHz, DMSO-d₆, δ_H): 2.45-2.33 (m, 2H); 2.18 (t, J=7.3Hz, 2H); 1.60-1.40 (m, 4H); 1.24 (s, 22H)。

[0774] MS-ESI(负，在H₂O/MeCN+NaHCO₃中的样品; m/z): 335.5 (M-H)⁻, 357.5 (M-2H+Na)⁻, 167.3 (M-2H)²⁻

实施例1:PYY化合物的合成

[0776] 本发明的PYY化合物按照以上描述的通用制备方法来合成。

[0777] hPYY(3-36)

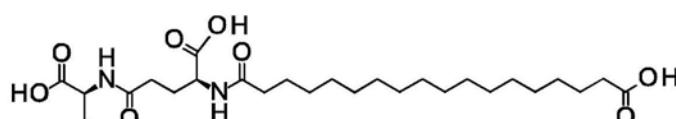
[0778] IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNVLTRQRY-NH₂

[0779] 计算的MW:4049.6g/mol

[0780] MALDI MS, 实测:4048.2g/mol

化合物1

[0782] N{ε-7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)-丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(3-36)



[0783]



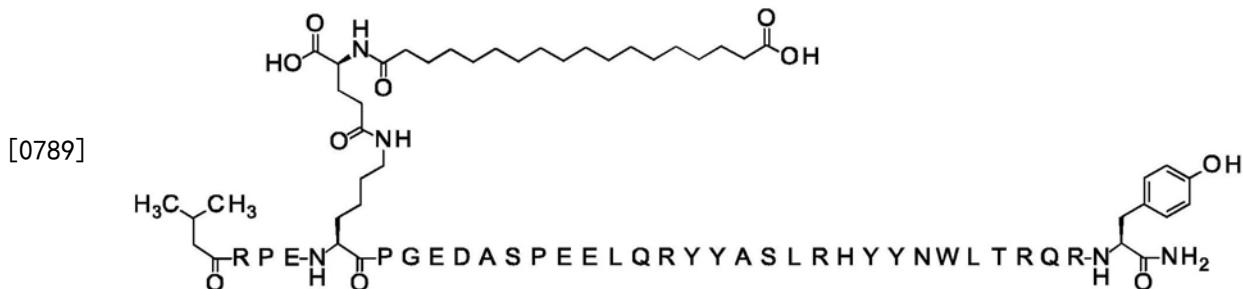
[0784] 计算的MW(平均值):4840.37g/mol

[0785] 457_LCMS01:实测[M+5H]⁵⁺969.06

[0786] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(3-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:3中给出。

化合物2

[0788] N{α-4}-(3-甲基丁酰基)-N{ε-7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



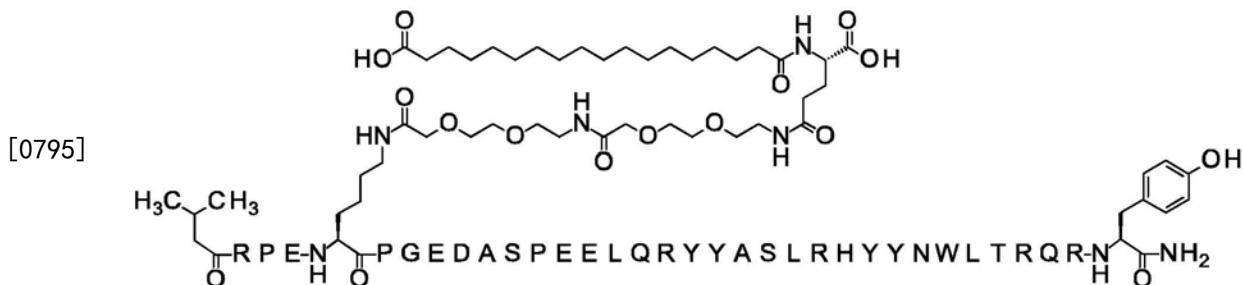
[0790] 计算的MW(平均值):4682.21g/mol

[0791] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1171.36;[M+5H]5+:937.28

[0792] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中给出。

[0793] 化合物3

[0794] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



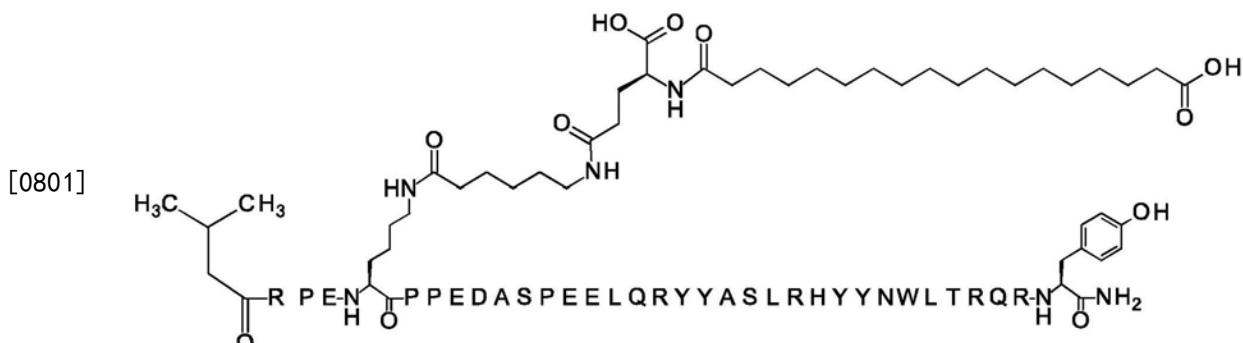
[0796] 计算的MW(平均值):4972.52g/mol

[0797] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1244.14;

[0798] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中给出。

[0799] 化合物4

[0800] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



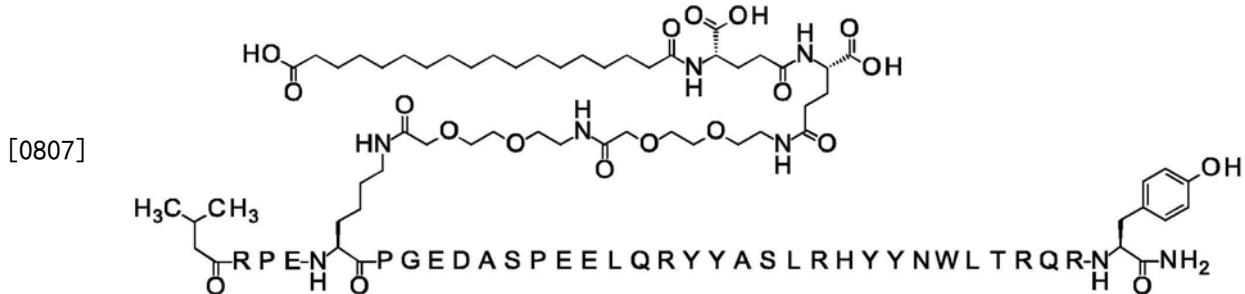
[0802] 计算的MW(平均值):4835.43g/mol

[0803] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1209.62;[M+5H]5+:967.91

[0804] [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:5中给出。

[0805] 化合物5

[0806] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]-乙氧基]乙氧基]-乙酰基]氨基]乙酰基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



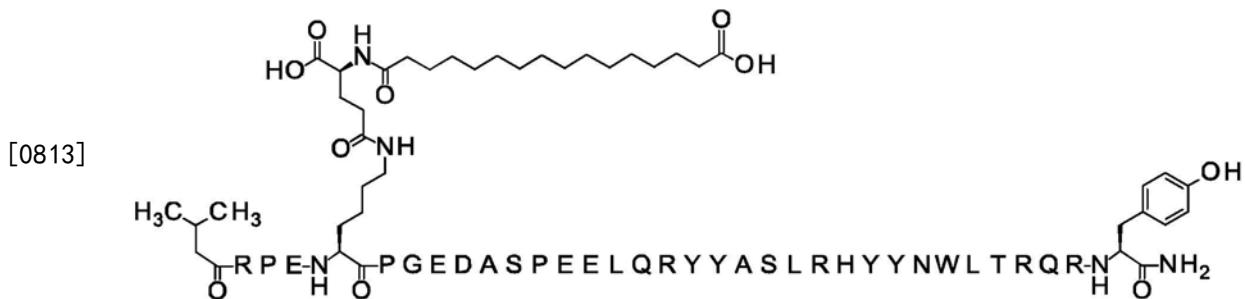
[0808] 计算的MW(平均值): 5101.63g/mol

[0809] 457_LCMS01:实测 [M+4H] 4+: 1276.46;

[0810] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中给出。

[0811] 化合物6

[0812] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [(4S)-4-羧基-4-(15-羧基-十五酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



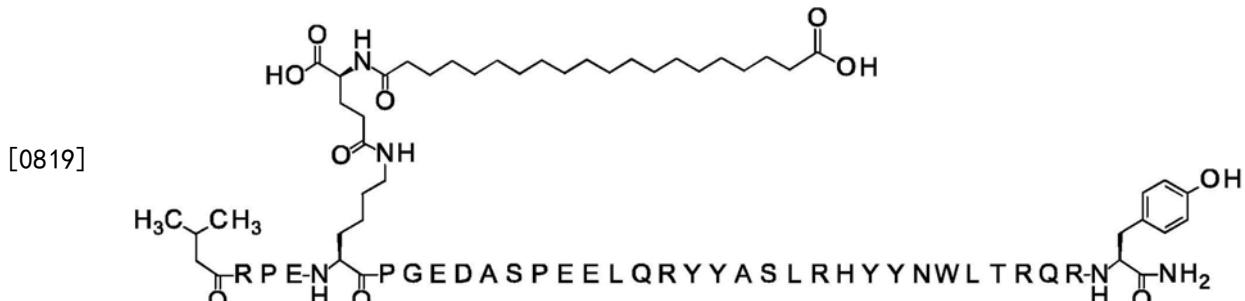
[0814] 计算的MW(平均值): 4654.18g/mol

[0815] 457 LCMS01: 实测 [M+4H] 4+: 1164.33; 实测 [M+5H] 5+: 931.67

[0816] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中给出。

[0817] 化合物7

[0818] N{a-4} - (3-甲基丁酰基) -N{ε-7} - [(4S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



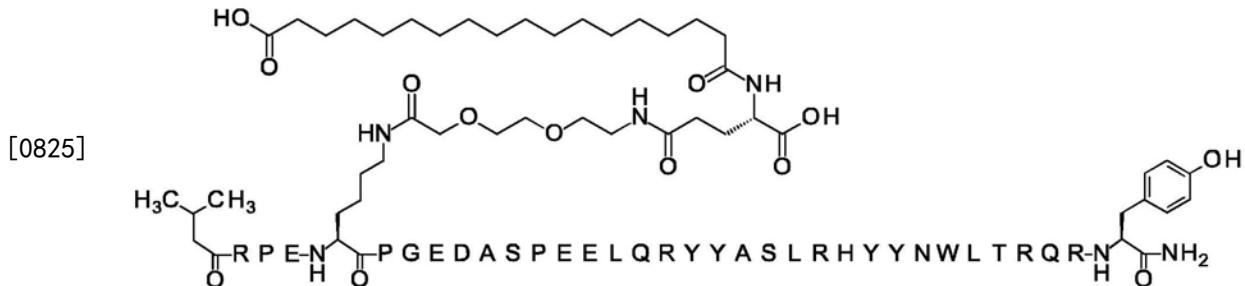
[0820] 计算的MW(平均值):4710.26g/mol

[0821] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1178.36;实测[M+5H]5+:942.89

[0822] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中给出。

[0823] 化合物8

[0824] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



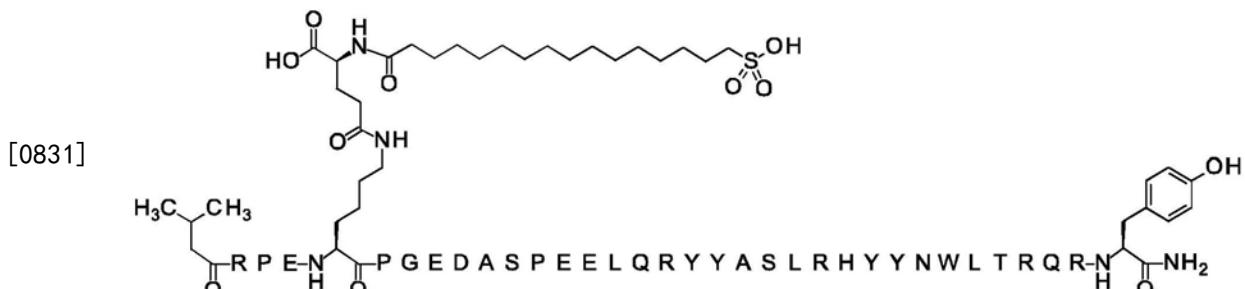
[0826] 计算的MW(平均值):4827.37g/mol

[0827] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1207.62;实测[M+5H]5+:966.29

[0828] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中给出。

[0829] 化合物9

[0830] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基-氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



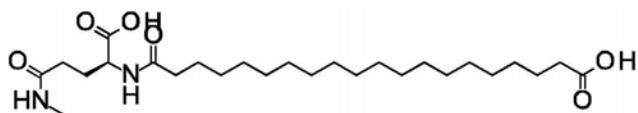
[0832] 计算的MW(平均值):4827.37g/mol

[0833] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1177.09

[0834] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中给出。

[0835] 化合物10

[0836] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基]氨基己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



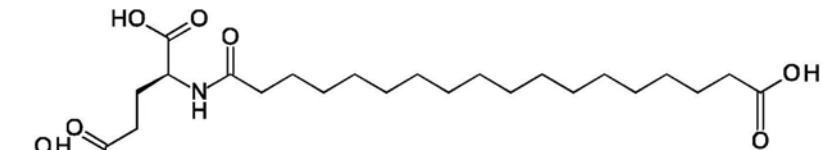
[0837]



[0838] 计算的MW(平均值):4823.42g/mol

[0839] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1206.63

[0840] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中给出。

[0841] 化合物11[0842] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ε -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

[0843]



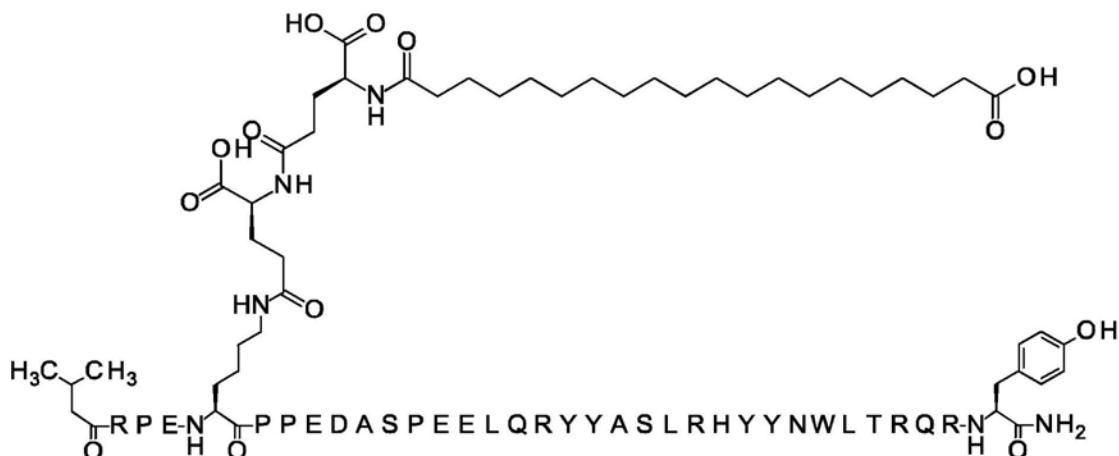
[0844] 计算的MW(平均值):4851.39g/mol

[0845] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1213.61

[0846] [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:5中给出。

[0847] 化合物12[0848] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ε -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

[0849]



[0850] 计算的MW(平均值):4879.44g/mol

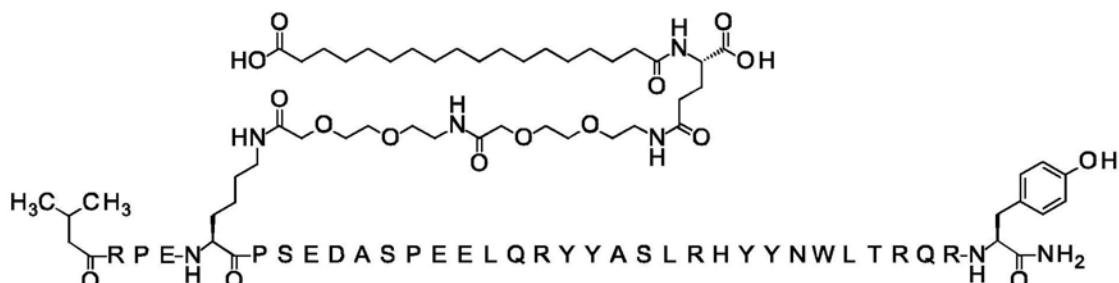
[0851] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1220.62

[0852] [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:5中给出。

[0853] 化合物13

[0854] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ε -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Ser9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

[0855]



[0856] 计算的MW(平均值):5002.55g/mol

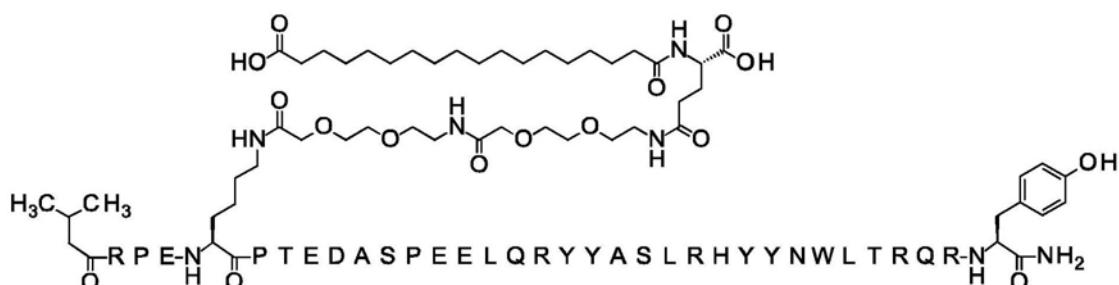
[0857] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1251.75

[0858] [Arg4,Lys7,Ser9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:6中给出。

[0859] 化合物14

[0860] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ε -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

[0861]



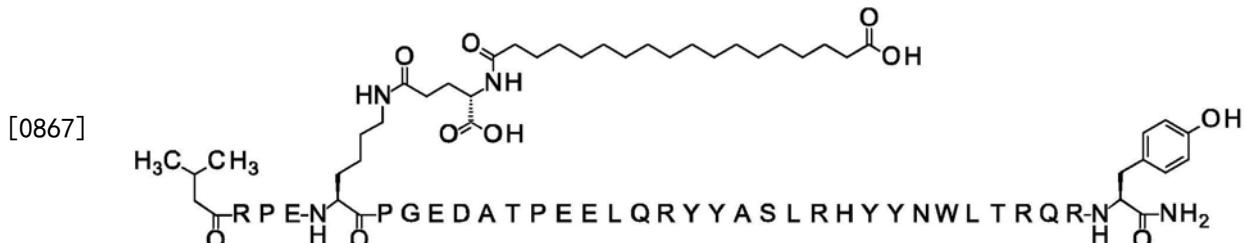
[0862] 计算的MW(平均值):5016.58g/mol

[0863] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1255.19

[0864] [Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:7中给出。

[0865] 化合物15

[0866] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



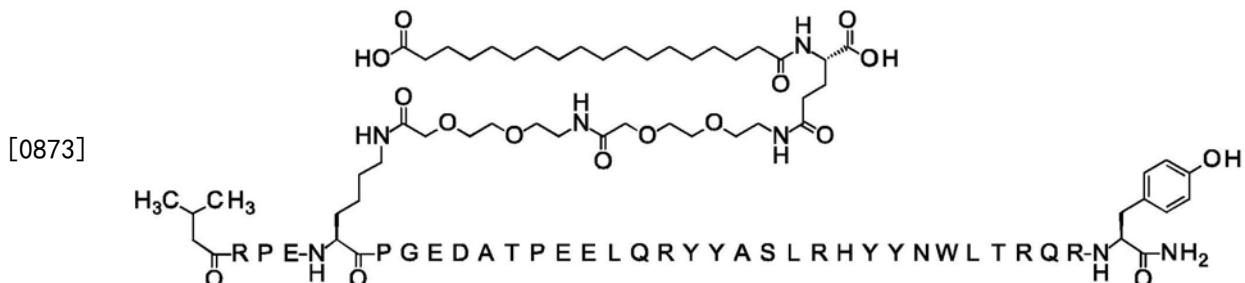
[0868] 计算的MW(平均值):5016.58g/mol

[0869] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1174.85

[0870] [Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:8中给出。

[0871] 化合物16

[0872] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



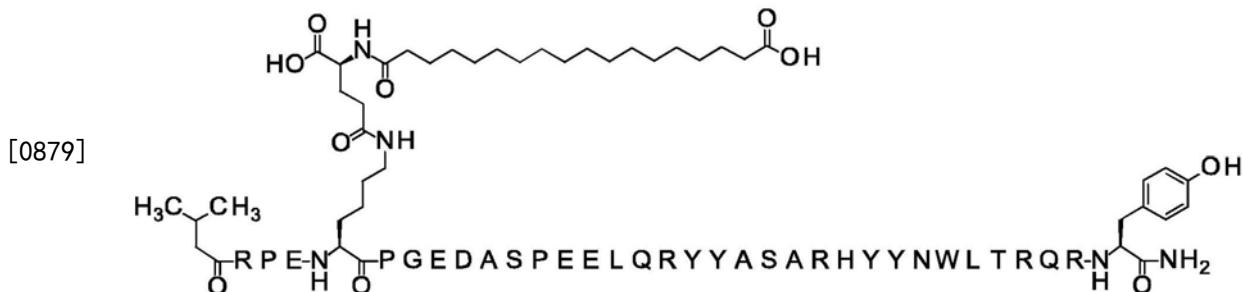
[0874] 计算的MW(平均值):4986.55g/mol

[0875] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1247.70

[0876] [Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:8中给出。

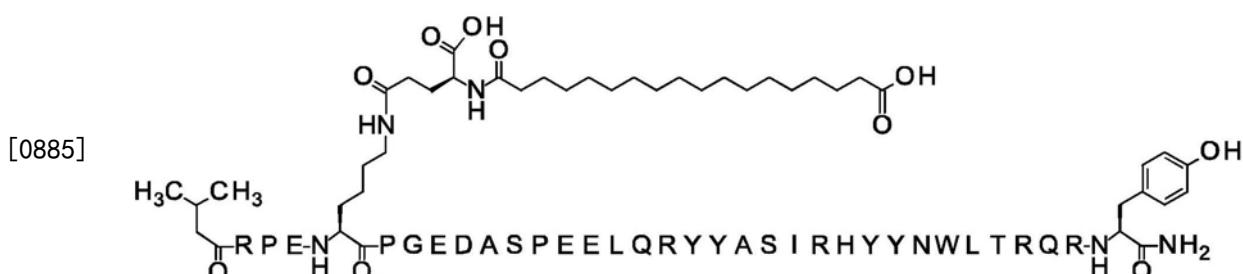
[0877] 化合物17

[0878] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



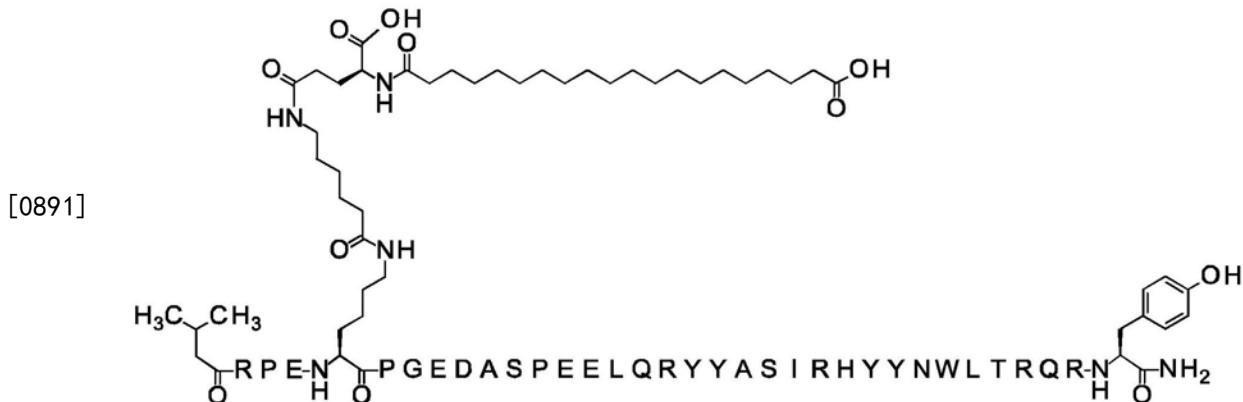
[0883] 化合物18

[0884] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ε -7} - [(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36)



[0889] 化合物19

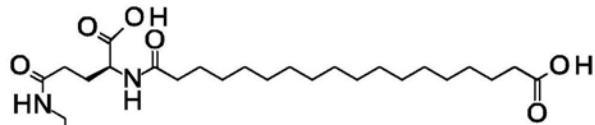
[0890] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ε -7} -6- [(4S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基 - [Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36)



ID NO:10中给出。

[0895] 化合物20

[0896] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} -6- [[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36)



[0897]



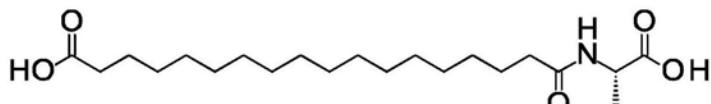
[0898] 计算的MW(平均值):4795.37g/mol

[0899] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1199.88;

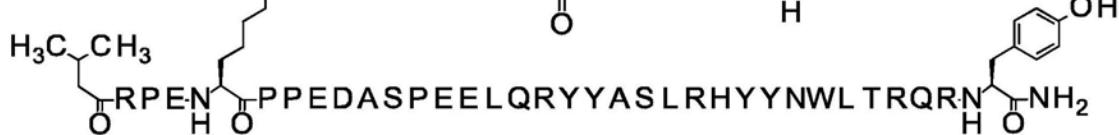
[0900] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:10中给出。

[0901] 化合物21

[0902] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) -N{ ϵ -7} -[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36)



[0903]



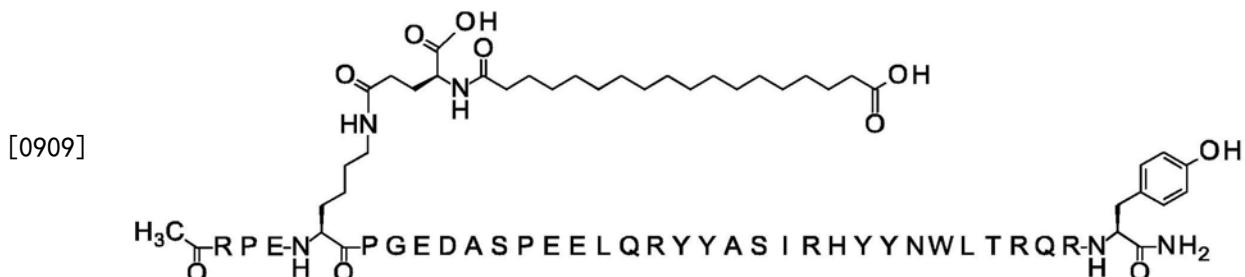
[0904] 计算的MW(平均值):5012.58g/mol

[0905] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1254.12

[0906] [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:5中给出。

[0907] 化合物22

[0908] N{ α -4}-乙酰基,N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)-丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36)



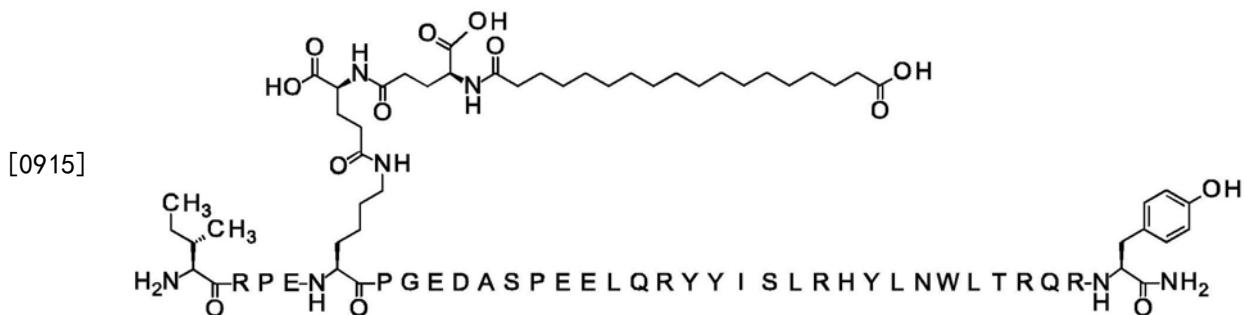
[0910] 计算的MW(平均值):4640.13g/mol

[0911] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1161.08;

[0912] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:11中给出。

[0913] 化合物23

[0914] $N\{\epsilon-7\} - [(4S)-4-\text{羧基}-4-[(4S)-4-\text{羧基}-4-(17-\text{羧基十七酰基氨基})-\text{丁酰基}]氨基]\text{丁酰基} - [\text{Arg4},\text{Lys7},\text{Gln18},\text{Ile22},\text{Trp30},\text{Leu31}]h\text{PYY (3-36)}$



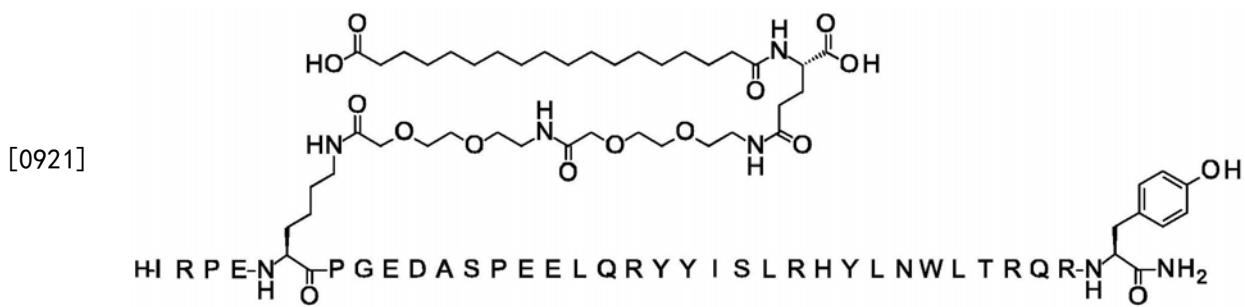
[0916] 计算的MW(平均值):4832.43g/mol

[0917] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1208.90;实测[M+5H]5+:967.50

[0918] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY (3-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:12中给出。

[0919] 化合物24

[0920] $N\{\epsilon-7\} - [2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-\text{羧基}-4-(17-\text{羧基十七酰基氨基})-\text{丁酰基}]氨基]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基} - [\text{Arg4},\text{Lys7},\text{Gln18},\text{Ile22},\text{Trp30},\text{Leu31}]h\text{PYY (3-36)}$



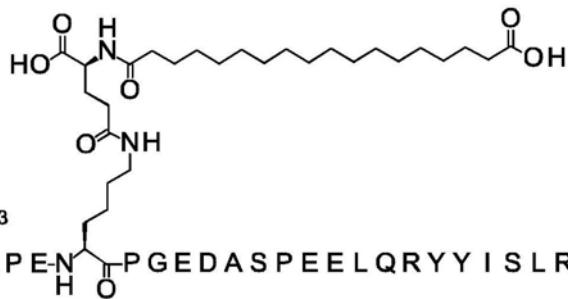
[0922] 计算的MW(平均值):4993.63g/mol

[0923] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1249.41

[0924] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY (3-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:12中给出。

[0925] 化合物25

[0926] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY (4-36)



[0927]



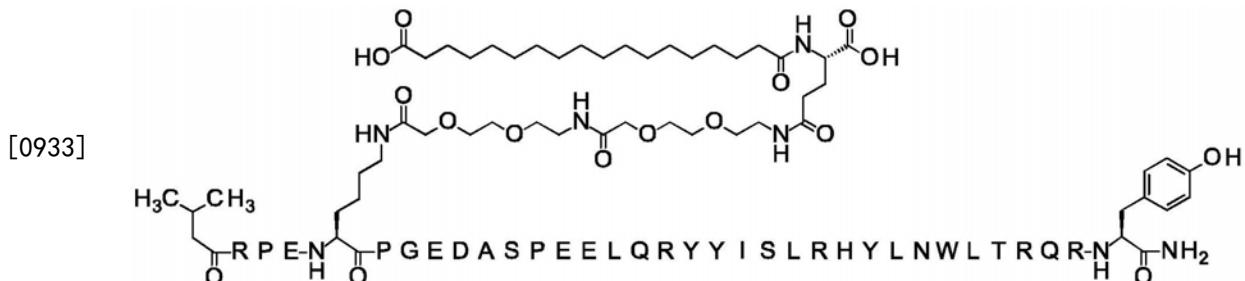
[0928] 计算的MW(平均值):4674.28g/mol

[0929] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1169.34;实测[M+5H]5+:935.66

[0930] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO: 13中给出。

[0931] 化合物26

[0932] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY (4-36)



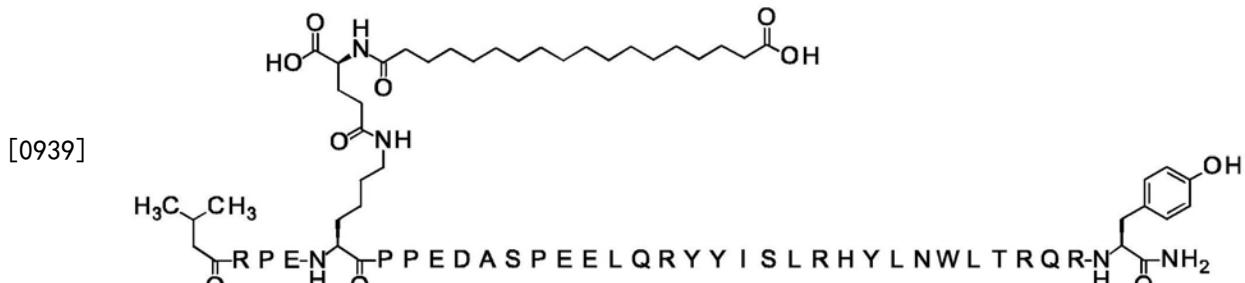
[0934] 计算的MW(平均值):4964.59g/mol

[0935] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1241.90

[0936] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO: 13中给出。

[0937] 化合物27

[0938] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基] - [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY (4-36)



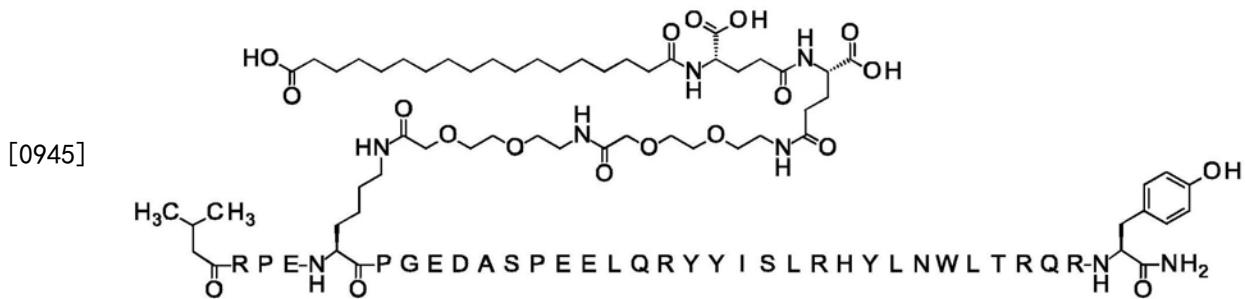
[0940] 计算的MW(平均值):4714.34g/mol

[0941] 457 LCMS01:实测 [M+4H] 4+: 1179.63

[0942] [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:14中给出。

[0943] 化合物28

[0944] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]-乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



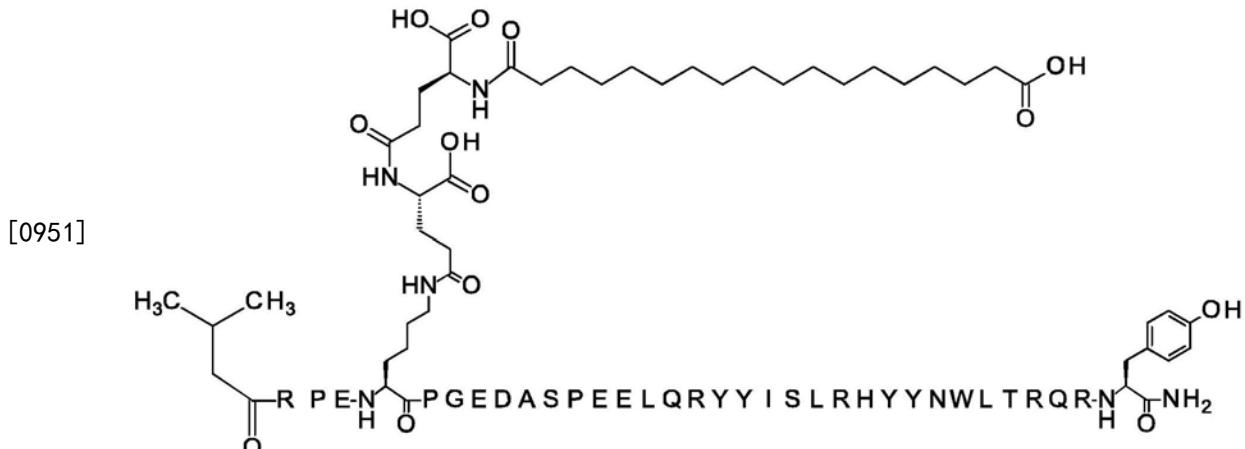
[0946] 计算的MW(平均值): 5093.70 g/mol

[0947] 457 LCMS01:实测 [M+4H] 4+: 1274.50

[0948] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:13中给出。

[0949] 化合物29

[0950] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ε -7} - [(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31] hPYY(4-36)



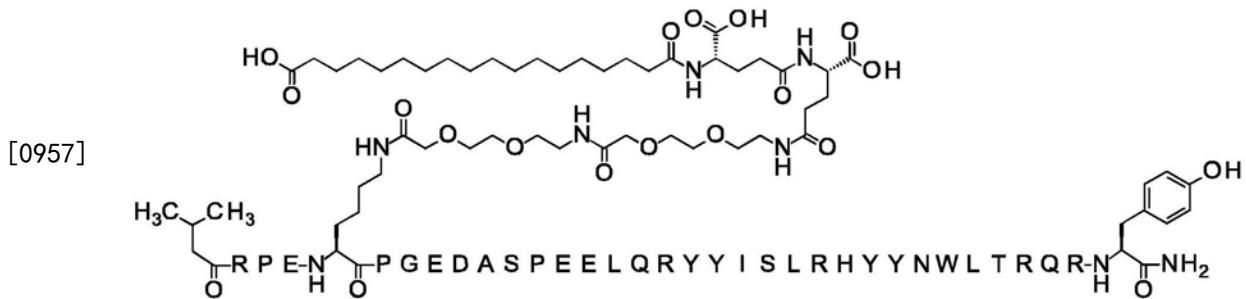
[0952] 计算的MW(平均值): 4853.40 g/mol

[0953] 457 LCMS01: 实测 [M+4H]⁴⁺; 1214.45

[0954] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:15中给出。

[0955] 化合物30

[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



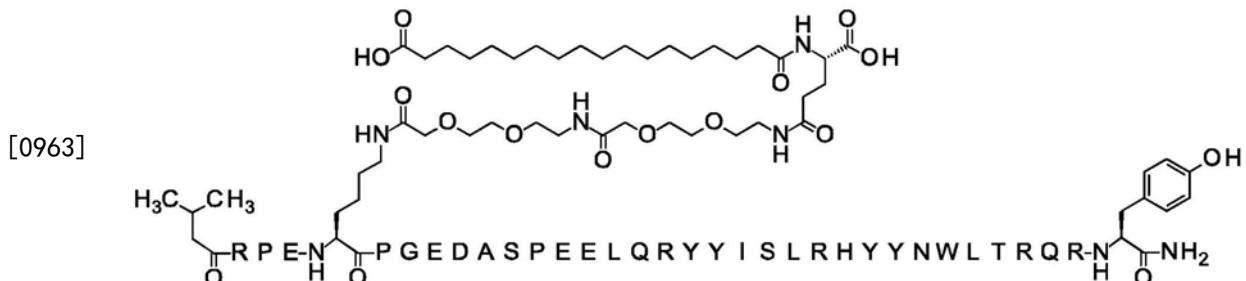
[0958] 计算的MW(平均值):5143.71g/mol

[0959] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1286.98

[0960] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:15中给出。

[0961] 化合物31

[0962] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



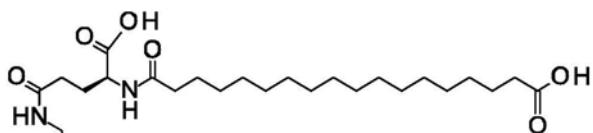
[0964] 计算的MW(平均值):5014.60g/mol

[0965] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1254.42

[0966] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:15中给出。

[0967] 化合物32

[0968] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-6-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



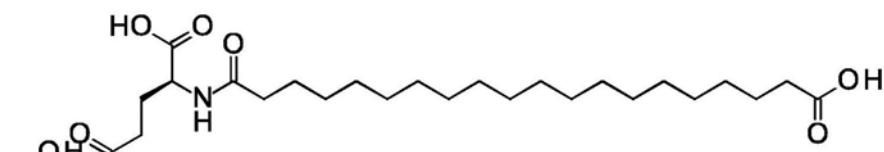
[0969]



[0970] 计算的MW(平均值):4837.45g/mol

[0971] 457_LCMS01: 实测[M+4H]4+:1210.11

[0972] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:15中给出。

[0973] 化合物33[0974] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ε -7} - [(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

[0975]

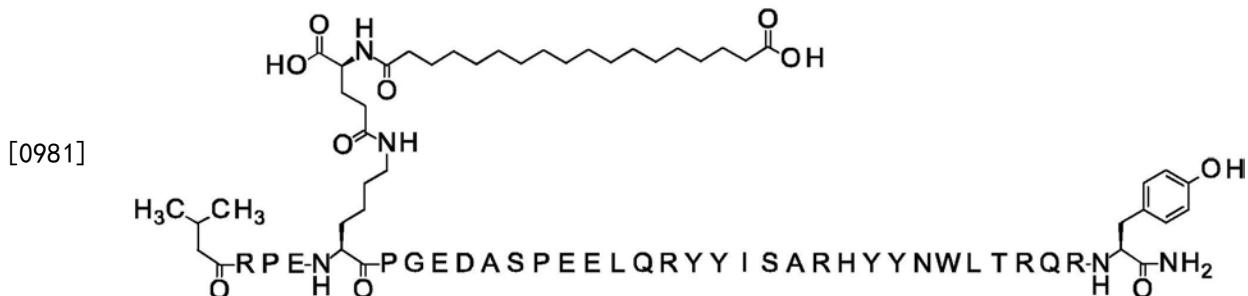


[0976] 计算的MW(平均值):4881.46g/mol

[0977] 457_LCMS01: 实测[M+4H]4+:1221.13

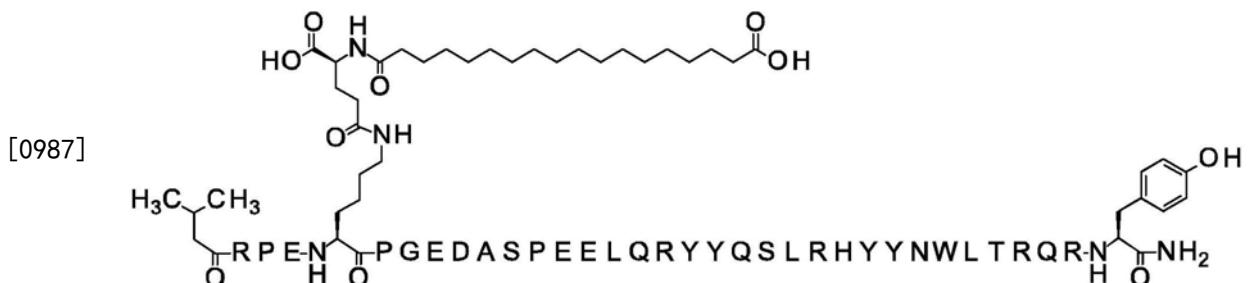
[0978] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:15中给出。

[0979] 化合物34[0980] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ε -7} - [(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



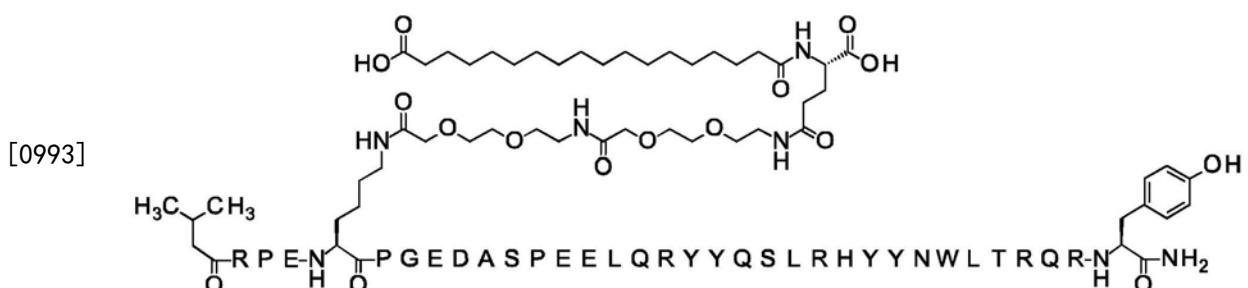
[0982] 计算的MW(平均值): 4682.21g/mol
 [0983] 457_LCMS01: 实测[M+5H]5+: 937.4
 [0984] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:16中给出。
 [0985] 化合物35

[0986] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



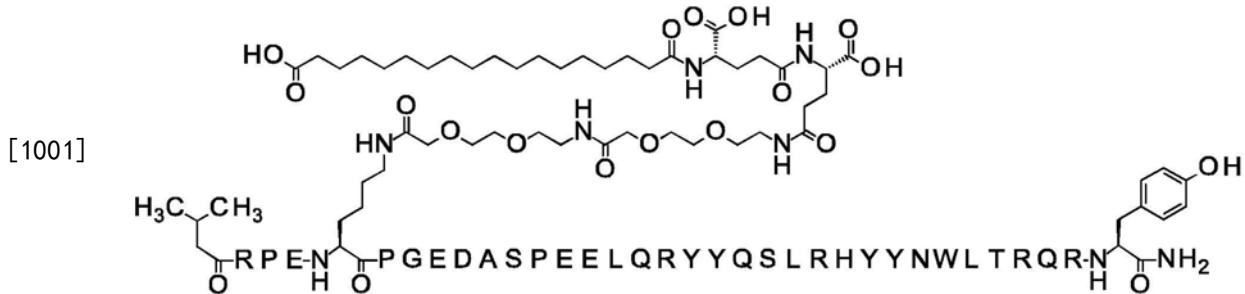
[0988] 计算的MW(平均值): 4739.26g/mol
 [0989] 457_LCMS01: 实测[M+4H]4+: 1185.70
 [0990] [Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:17中给出。
 [0991] 化合物36

[0992] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-(2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



[0994] 计算的MW(平均值): 5029.57g/mol
 [0995] 457_LCMS01: 实测[M+4H]4+: 1258.45
 [0996] [Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:17中给出。
 [0997] 化合物37

[0998] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ϵ -7} - [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基
[0999] -4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]-乙氧
基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰
[1000] 基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



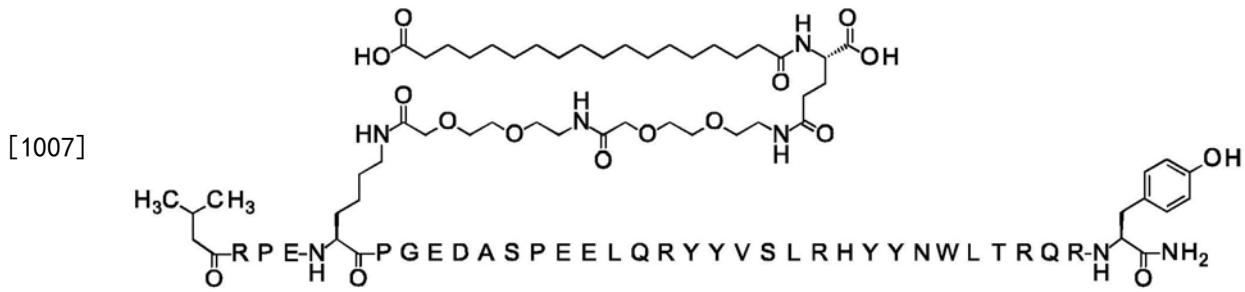
[1002] 计算的MW(平均值): 5158.68g/mol

[1003] 457 LCMS01:实测 [M+4H]⁴⁺; 1290.62

[1004] [Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:17中给出。

[1005] 化合物38

[1006] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



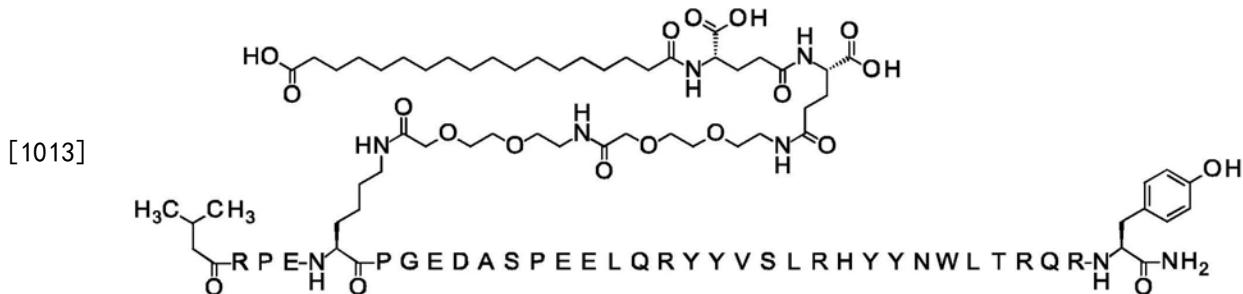
[1008] 计算的MW(平均值):5000.58g/mol

[1009] 457 LCMS01:实测 [M+4H]⁴⁺:1251.20

[1010] [Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:18中给出。

[1011] 化合物39

[1012] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]-氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙酰基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]
hPYY(4-36)



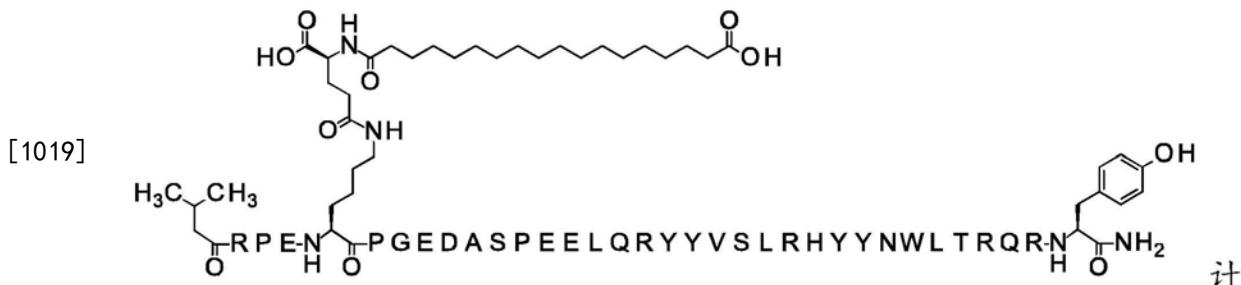
[1014] 计算的MW(平均值):5129.69g/mol

[1015] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1283.37

[1016] [Arg4,Lys7,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:18中给出。

[1017] 化合物40

[1018] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ε -7}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



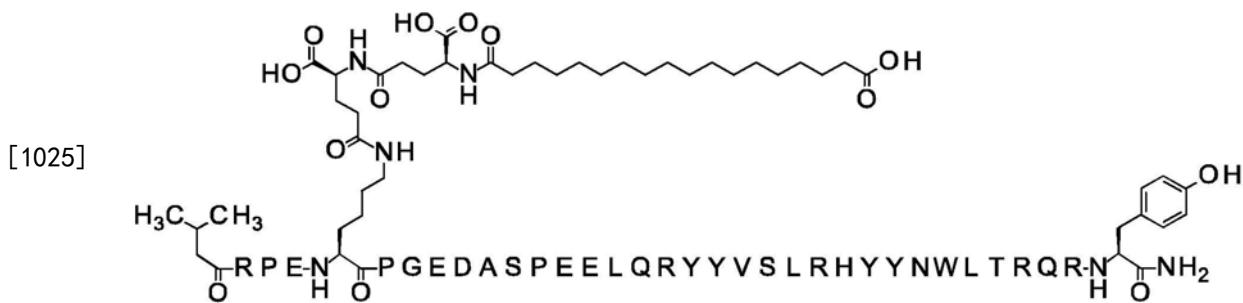
[1020] 算的MW(平均值):4710.26g/mol

[1021] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1178.49

[1022] [Arg4,Lys7,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:18中给出。

[1023] 化合物41

[1024] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-(N{ ε -7}-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基)-[Arg4,Lys7,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



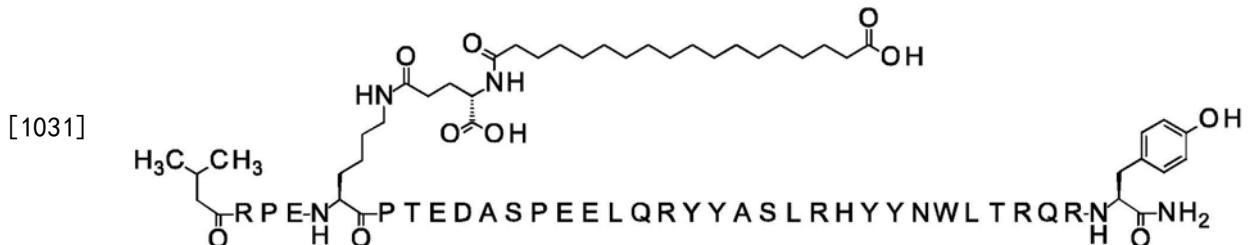
[1026] 计算的MW(平均值):4839.38g/mol

[1027] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1210.80

[1028] [Arg4,Lys7,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:18中给出。

[1029] 化合物42

[1030] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



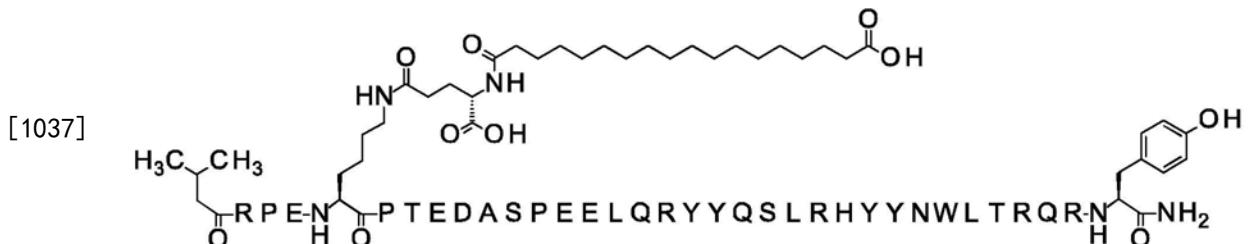
[1032] 计算的MW(平均值):4726.26g/mol

[1033] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1182.59

[1034] [Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:7中给出。

[1035] 化合物43

[1036] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



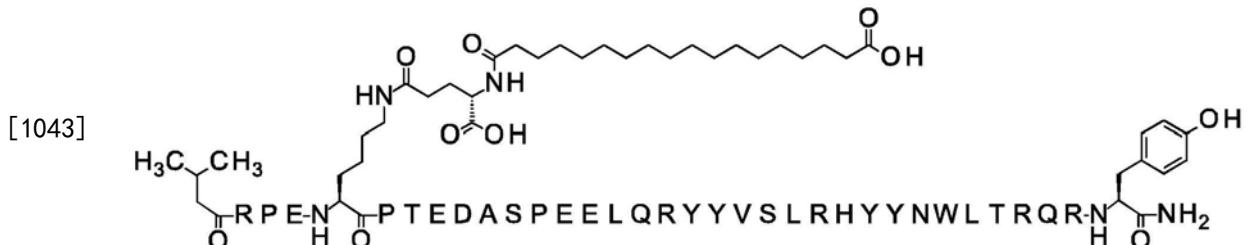
[1038] 计算的MW(平均值):4783.31g/mol

[1039] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1196.87

[1040] [Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:19中给出。

[1041] 化合物44

[1042] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



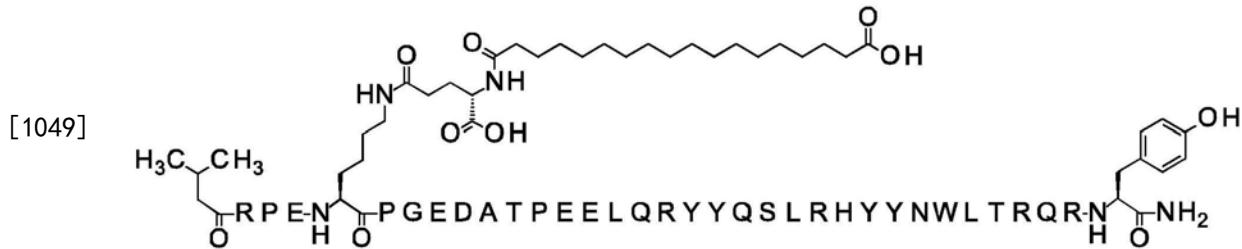
[1044] 计算的MW(平均值):4754.32g/mol

[1045] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1189.59

[1046] [Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:20中给出。

[1047] 化合物45

[1048] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



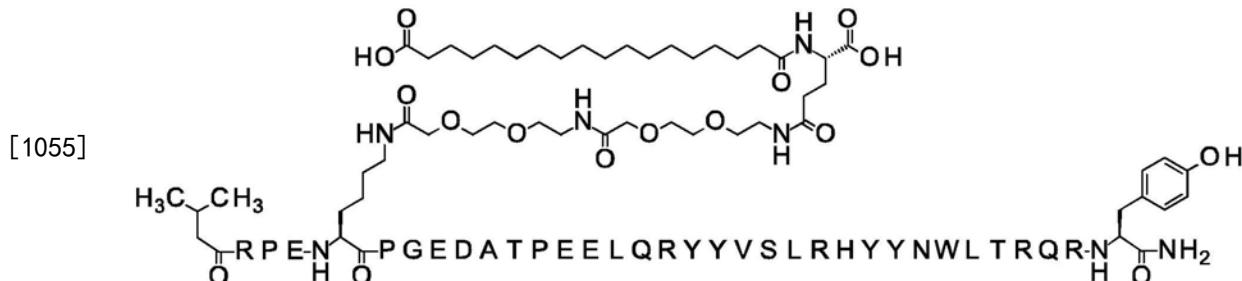
[1050] 计算的MW(平均值):4753.29g/mol

[1051] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1189.35

[1052] [Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:21中给出。

[1053] 化合物46

[1054] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-(2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-氨基]-乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



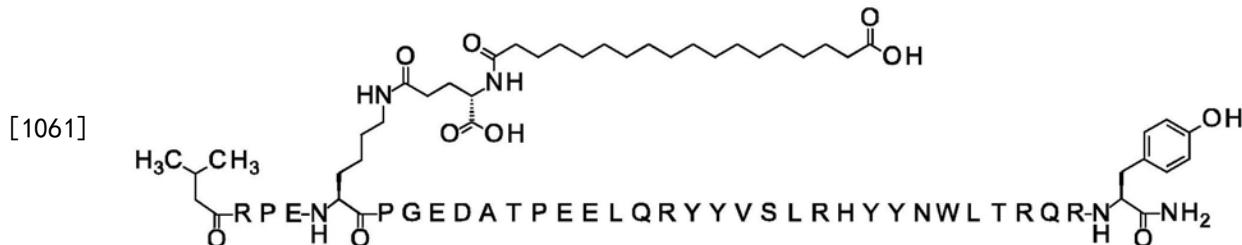
[1056] 计算的MW(平均值):5014.60g/mol

[1057] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1254.56

[1058] [Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:22中给出。

[1059] 化合物47

[1060] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



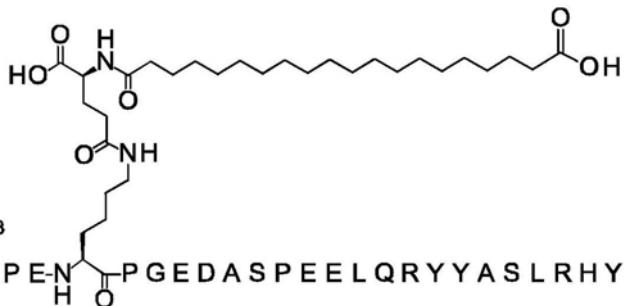
[1062] 计算的MW(平均值):4724.29g/mol

[1063] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1182.1

[1064] [Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:22中给出。

[1065] 化合物48

[1066] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ε -7} - [(4S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31] hPYY (4-36)



[1067]



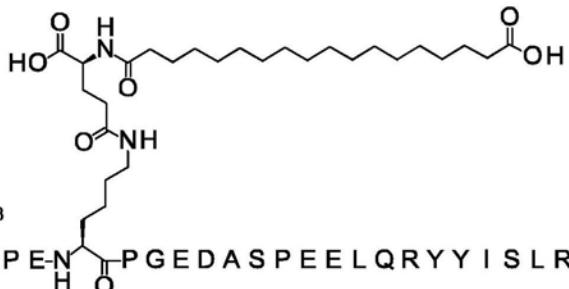
[1068] 计算的MW(平均值): 4710.26g/mol

[1069] 457_LCMS01: 实测[M+4H]4+: 1178.36; [M+5H]5+: 942.89

[1070] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31] hPYY (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO: 4中给出。

[1071] 化合物49

[1072] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ε -7} - [(4S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)丁酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31] hPYY (4-36)



[1073]



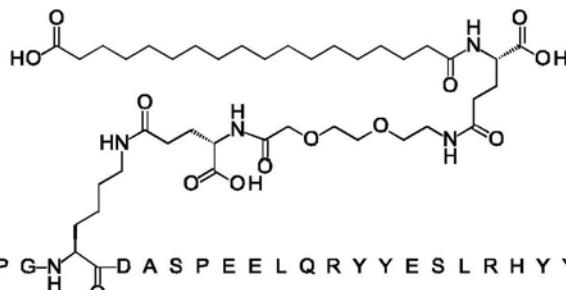
[1074] 计算的MW(平均值): 4724.29g/mol

[1075] 457_LCMS01: 实测[M+4H]4+: 1182.10

[1076] [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31] hPYY (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO: 15中给出。

[1077] 化合物50

[1078] N{ α -4} - (3-甲基丁酰基) - N{ ε -10} - [(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]-乙酰基]氨基]丁酰基] - [Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31] - PYY (4-36)



[1079]



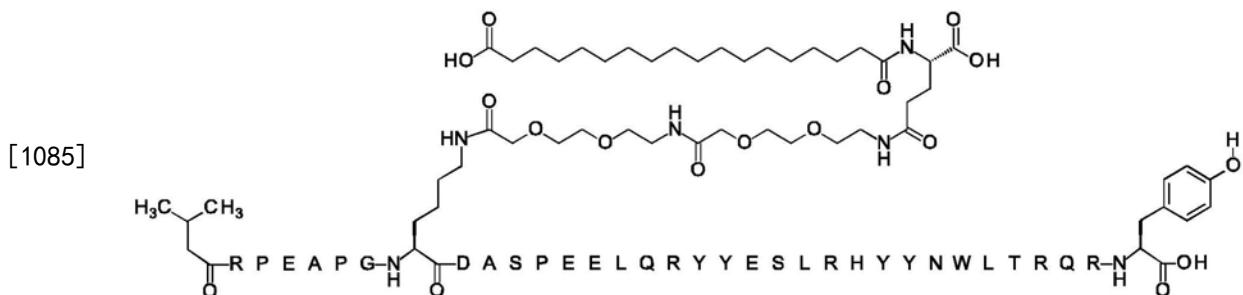
[1080] 计算的MW(平均值): 4956.48g/mol

[1081] 457_LCMS01: 实测 [M+4H]4+: 1240.39

[1082] [Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:23中给出。

[1083] 化合物51

[1084] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -10}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



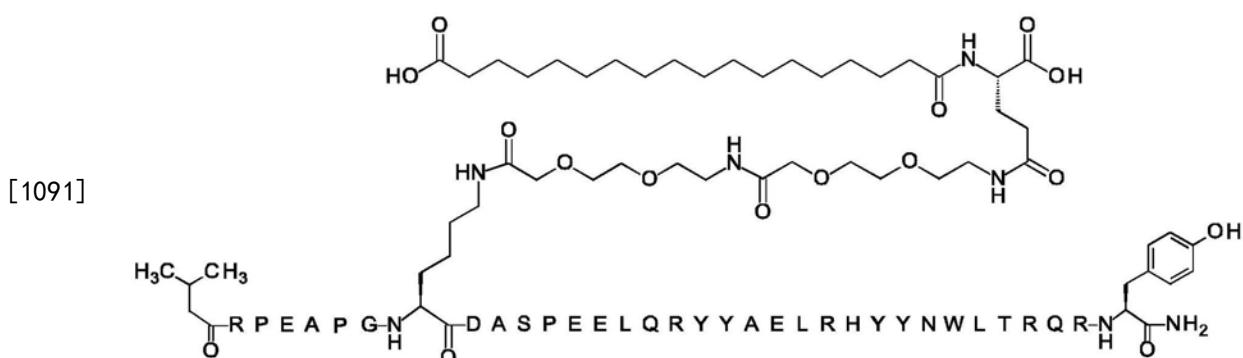
[1086] 计算的MW(平均值): 4973.51g/mol

[1087] 457_LCMS01: 实测 [M+4H]4+: 1244.34 [M+5H]5+: 995.3

[1088] [Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:23中给出。

[1089] 化合物52

[1090] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -10}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



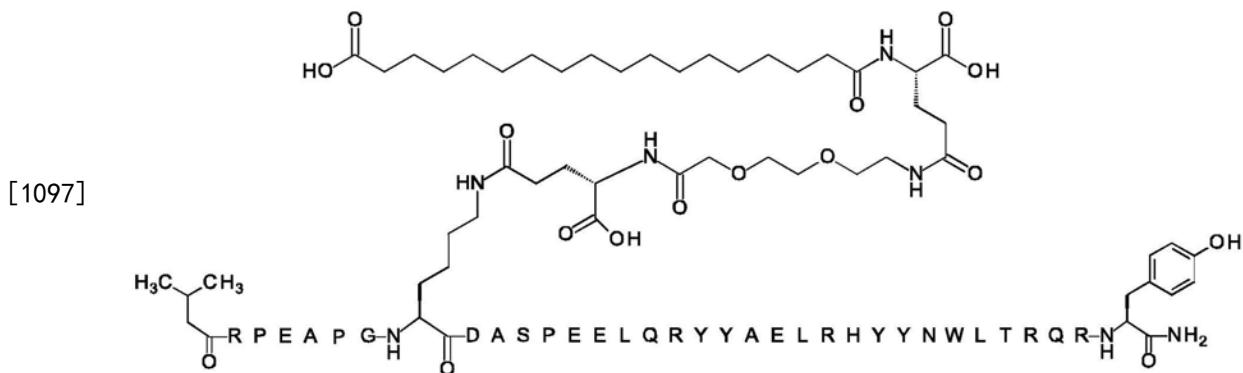
[1092] 计算的MW(平均值): 4956.52g/mol

[1093] 457_LCMS01: 实测 [M+3H]3+: 1653.21 [M+4H]4+: 1240.16

[1094] Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:24中给出。

[1095] 化合物53

[1096] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -10}-[(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



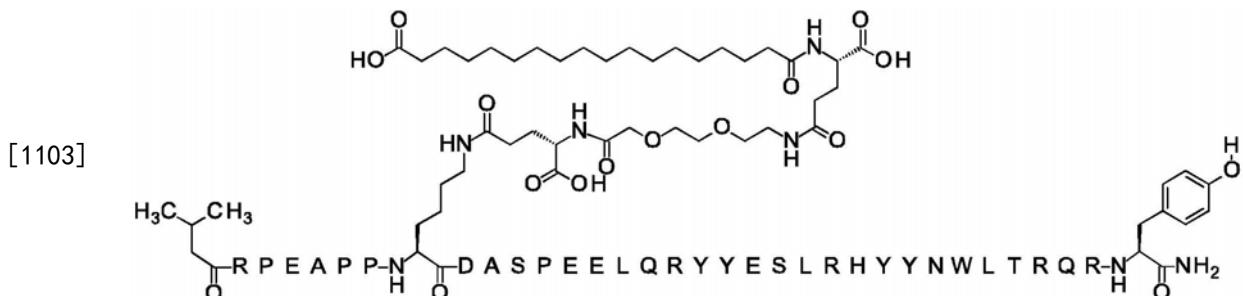
[1098] 计算的MW(平均值):4940.48g/mol

[1099] 457_LCMS01:实测[M+3H]3+:1647.85;[M+4H]4+:1236.14;[M+5H]5+:989.11

[1100] [Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:24中给出。

[1101] 化合物54

[1102] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -10}-[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]-乙酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



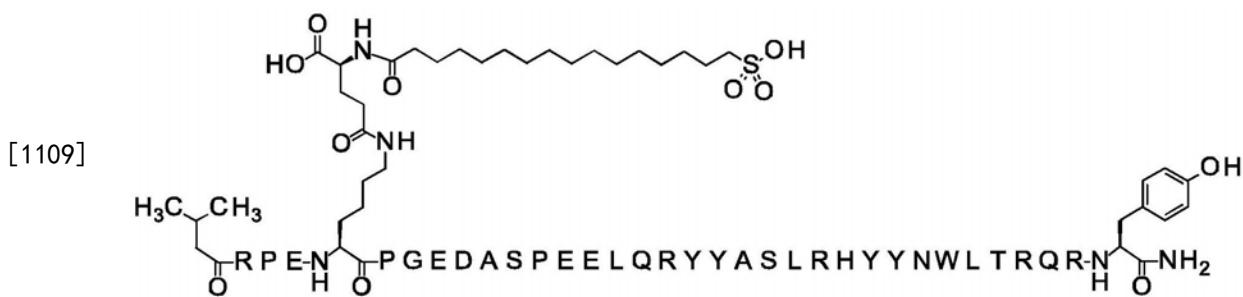
[1104] 计算的MW(平均值):4996.54g/mol

[1105] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1249.9;[M+5H]5+:1000.1

[1106] [Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:25中给出。

[1107] 化合物55

[1108] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



[1110] 计算的MW(平均值):4704.24g/mol

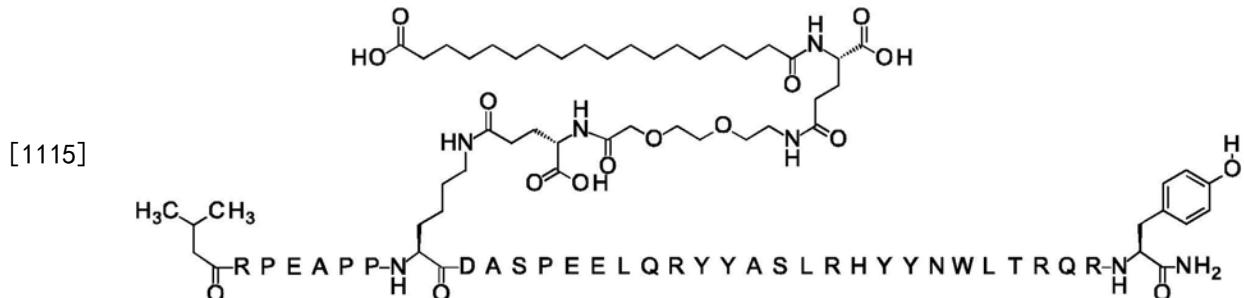
[1111] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1177.09

[1112] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:

4中给出。

[1113] 化合物56

[1114] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -10}-[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]-乙酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4, Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY (4-36)



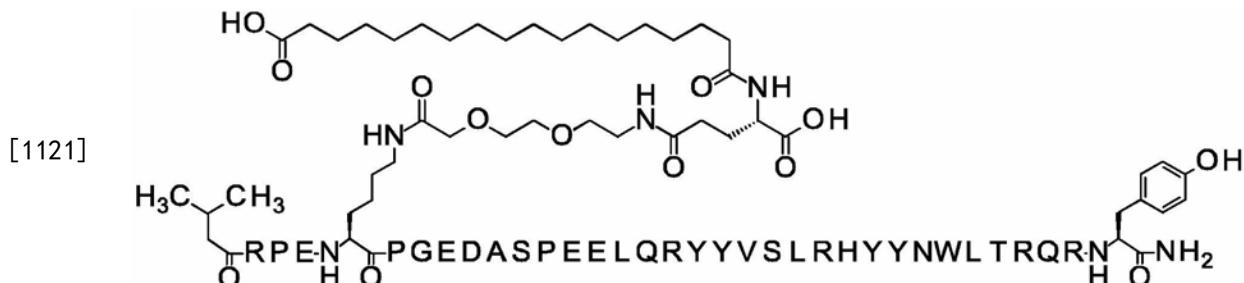
[1116] 计算的MW(平均值):4938.51g/mol

[1117] 457_LCMS01:实测[M+4H]⁴⁺:1235.38;[M+5H]⁵⁺:988.72

[1118] [Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:26中给出。

[1119] 化合物57

[1120] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]-乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY (4-36)



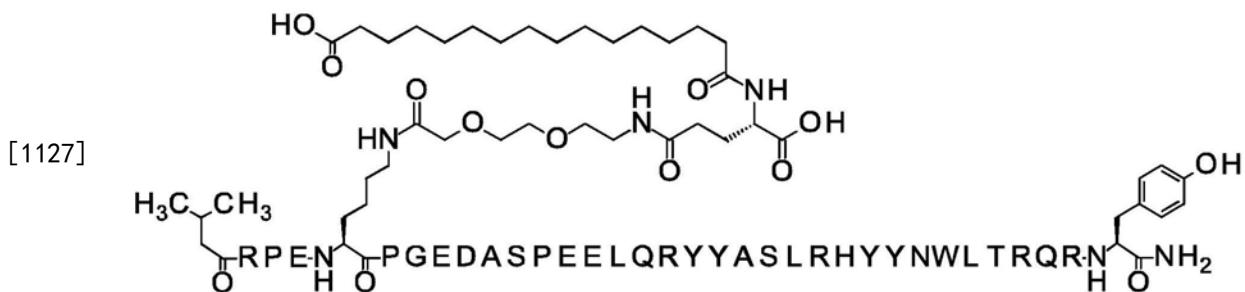
[1122] 计算的MW(平均值):4855.42g/mol

[1123] 457_LCMS01:实测[M+3H]³⁺:1619.50;[M+4H]⁴⁺:1214.88;[M+5H]⁵⁺:972.10

[1124] [Arg4,Lys7,Gln18,Val122,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:18中给出。

[1125] 化合物58

[1126] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]-乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY (4-36)



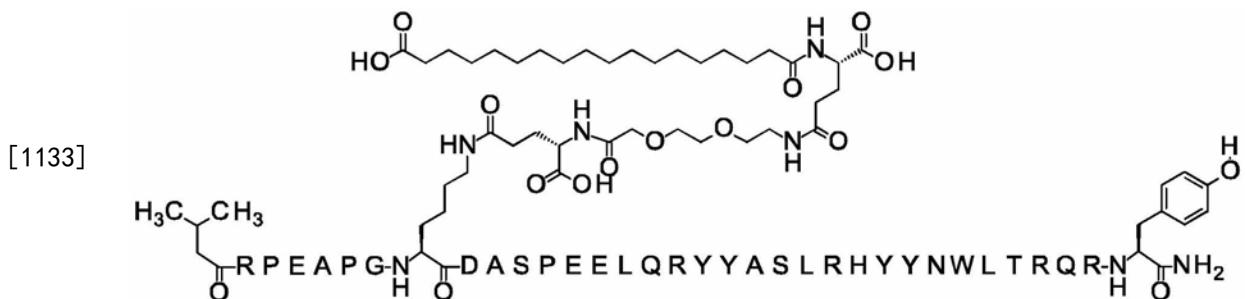
[1128] 计算的MW(平均值): 4799.31g/mol

[1129] 457_LCMS01:实测 [M+4H] 4+: 1200.70; [M+5H] 5+: 960.76

[1130] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中给出。

[1131] 化合物59

[1132] N{a-4} - (3-甲基丁酰基) - N{e-10} - [(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]-乙酰基]氨基]丁酰基] - [Arg4, Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)



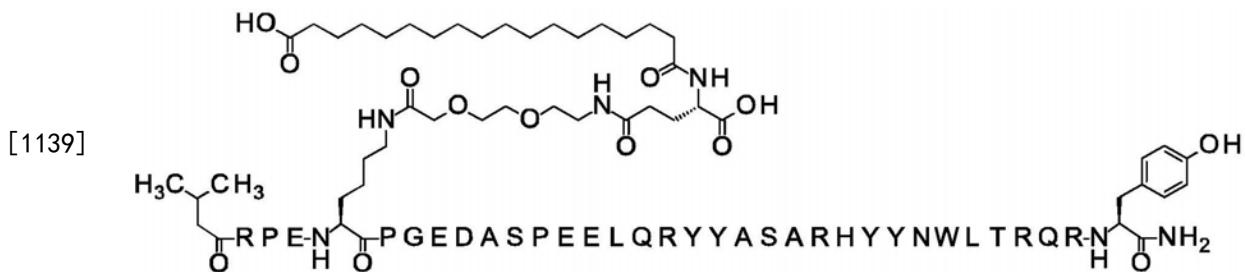
[1134] 计算的MW(平均值): 4898.45 g/mol

[1135] 457 LCMS01:实测 [M+4H] 4+:1225.39; [M+5H] 5+:980.70

[1136] [Arg4,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY- (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:27中给出。

[1137] 化合物60

[1138] N{a-4}-(3-甲基丁酰基)-N{ε-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



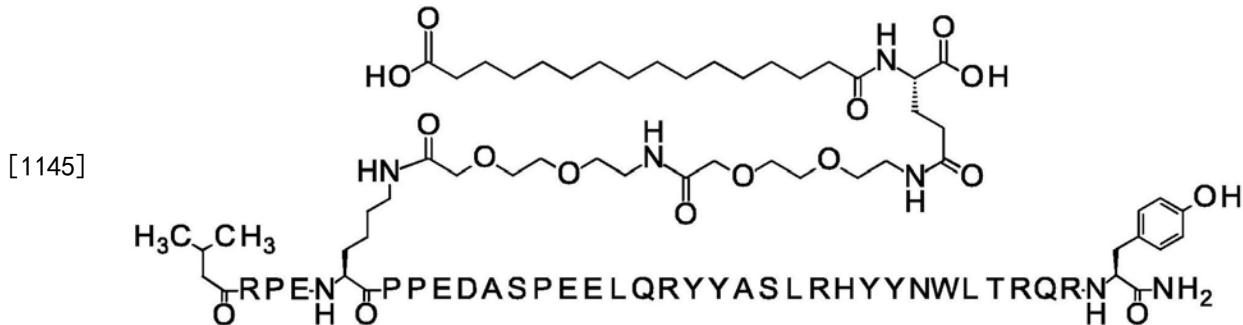
[1140] 计算的MW(平均值): 4785.29g/mol

[1141] 457_LCMS01:实测 [M+4H] 4+: 1197.13; [M+5H] 5+: 957.89

[1142] [Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:9中给出。

[1143] 化合物61

[1144] N{a-4} - (3-甲基丁酰基) -N{ε-7} - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31] -PYY-(4-36)



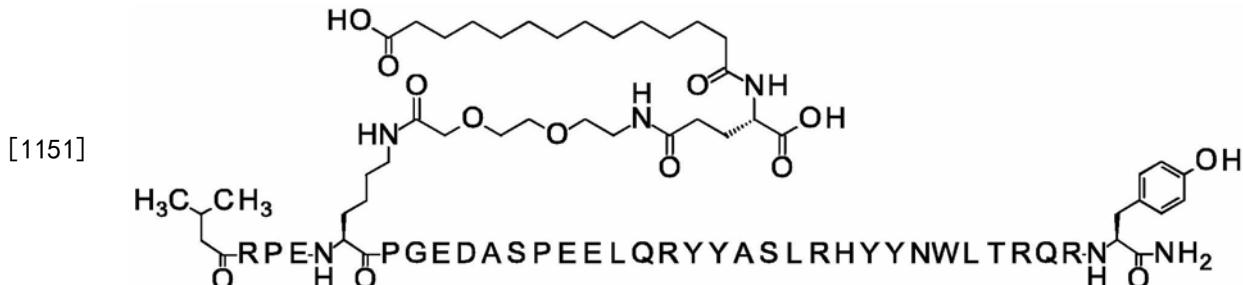
[1146] 计算的MW(平均值): 4984.53g/mol

[1147] 457_LCMS01:实测 [M+4H] 4+: 1246.8; [M+5H] 5+: 997.5

[1148] [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY- (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:5中给出。

[1149] 化合物62

[1150] N{a-4} - (3-甲基丁酰基) - N{ε-7} - [2 - [2 - [2 - [(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基] - [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31] - PYY (4-36)



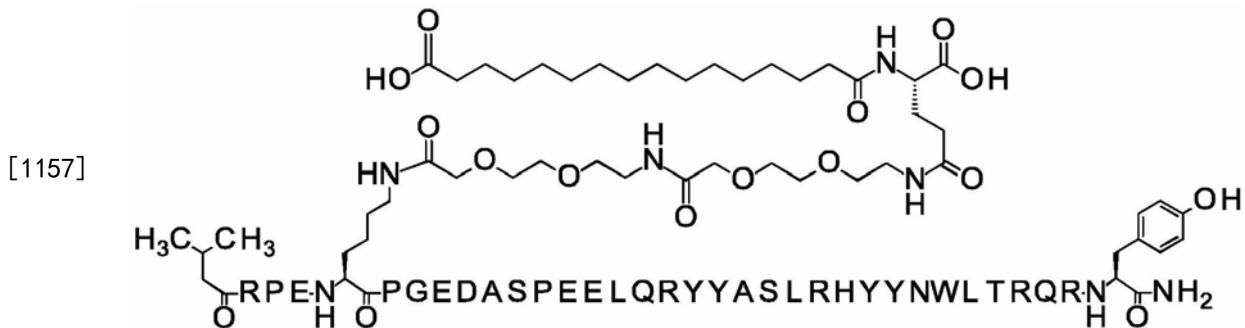
[1152] 计算的MW(平均值): 4771.26 g/mol

[1153] 457 LCMS01:实测 $[M+4H]^{4+}$:1193.57; $[M+5H]^{5+}$:954.84

[1154] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中给出。

[1155] 化合物63

[1156] N{a-4} - (3-甲基丁酰基) -N{ε-7} - [2- [2- [2- [[2- [2- [(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(3-36)



计算的MW(平均值): 4944.47 g/mol

[1158] 457 LCMS01: 实测 [M+4H]⁴⁺: 1236.6; [M+5H]⁵⁺: 989.3

[1159] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(3-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:3中给出。

[1160] 化合物64

[1161] N{a-4} - (3-甲基丁酰基) - [Arg4,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31] - PYY (4-36)

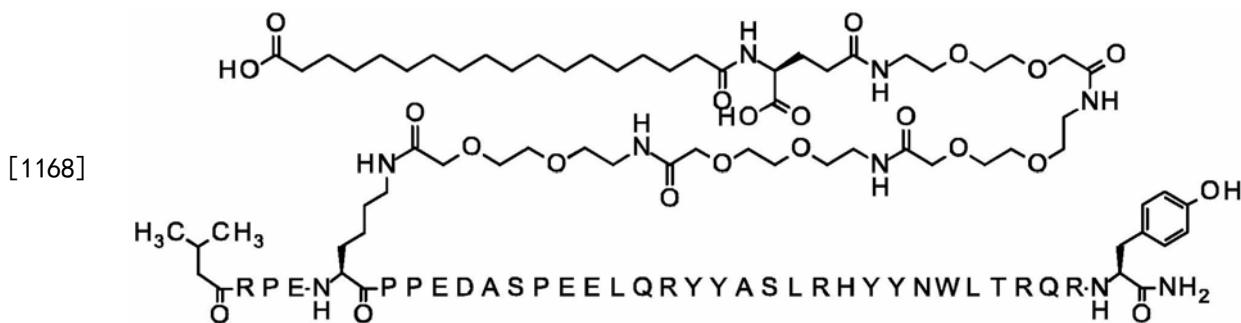


[1163] 计算的MW(平均值): 4199.56g/mol

[1164] 457 LCMS01: 实测 [M+4H]⁴⁺: 1050.9; [M+5H]⁵⁺: 841.1

[1165] [Arg4,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:28中给出。

[1166] 化合物65



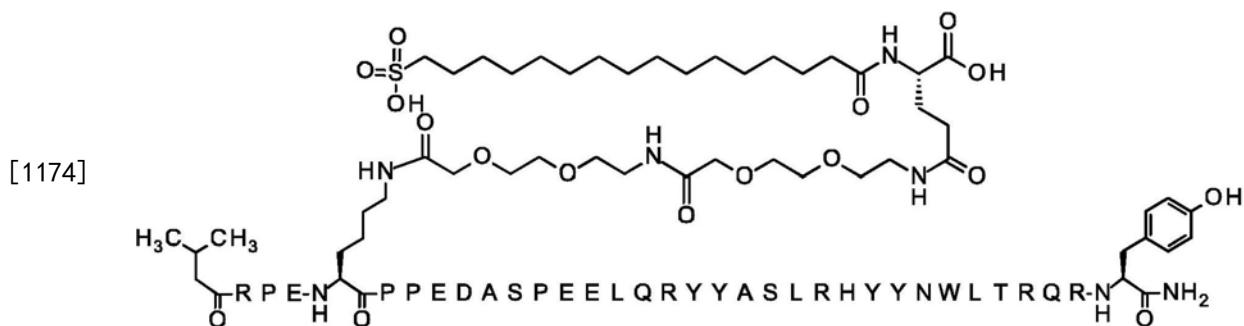
[1169] 计算的MW(平均值): 5302.90g/mol

[1170] 457 LCMS01:实测 $[M+4H]^{4+}$:1326.31; $[M+5H]^{5+}$:1061.05

[1171] [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:5中给出。

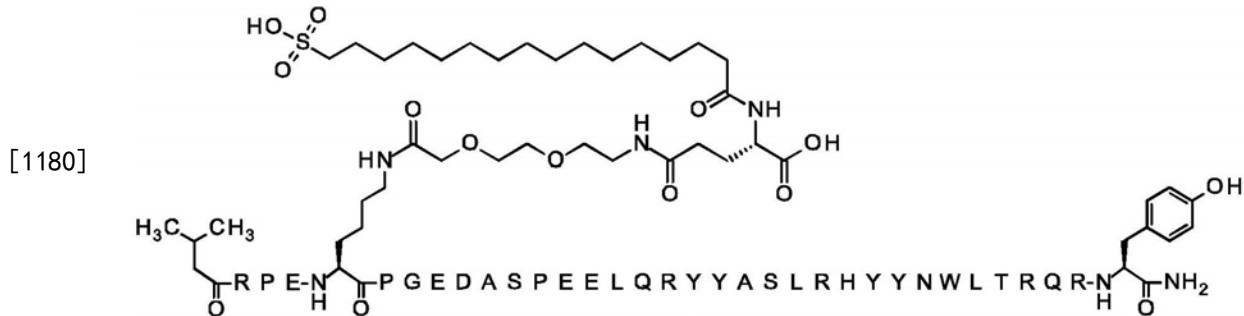
[1172] 化合物66

碘基十六酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY (4-36)



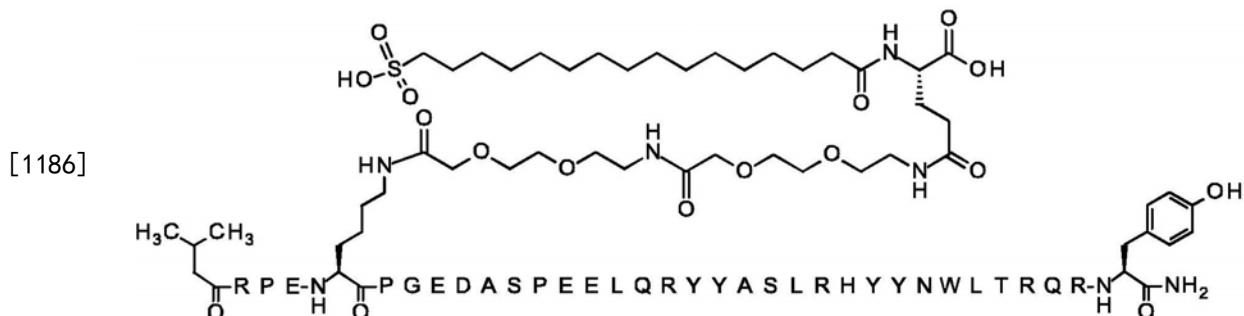
- [1175] 计算的MW(平均值): 5034.61g/mol
[1176] 457_LCMS01: 实测[M+4H]4+: 1259.57; [M+5H]5+: 1007.91
[1177] [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:5中给出。
[1178] 化合物67

[1179] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ε -7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-碘基十六酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY (4-36)



- [1181] 计算的MW(平均值): 4849.39g/mol
[1182] 457_LCMS01: 实测[M+4H]4+: 1213.10; [M+5H]5+: 970.89
[1183] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY (4-36) 的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中给出。
[1184] 化合物68

[1185] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ε -7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-碘基十六酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-氨基]乙氧基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY (4-36)



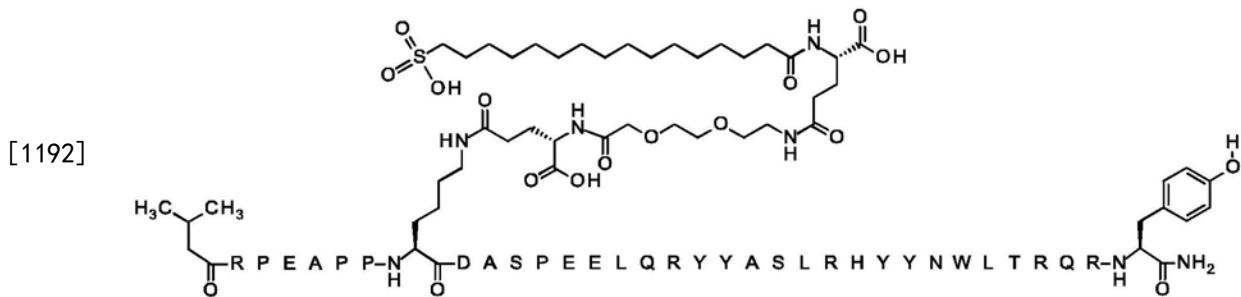
[1187] 计算的MW(平均值):4994.55g/mol

[1188] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1249.40;[M+5H]5+:999.30

[1189] [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中给出。

[1190] 化合物69

[1191] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -10}-(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)



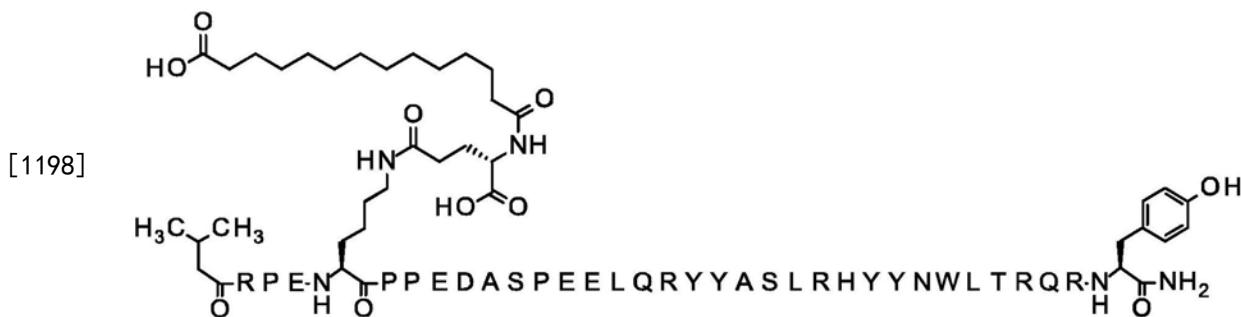
[1193] 计算的MW(平均值):4960.54g/mol

[1194] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1240.87;[M+5H]5+:992.67

[1195] [Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:26中给出。

[1196] 化合物70

[1197] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)



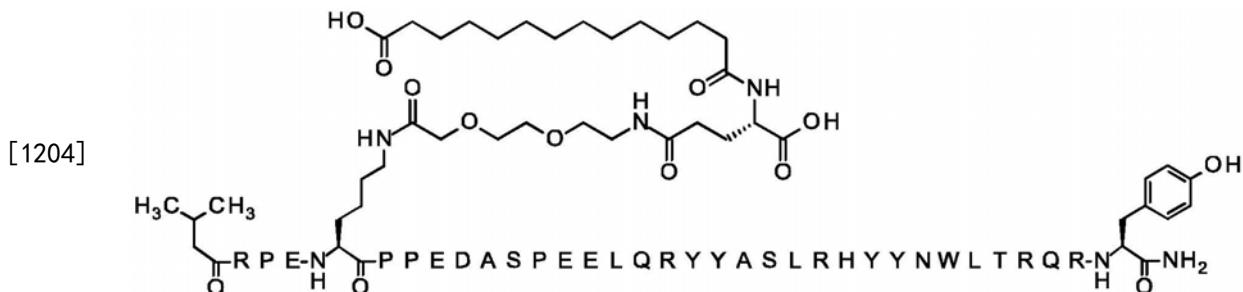
[1199] 计算的MW(平均值):4666.17g/mol

[1200] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1167.32;[M+5H]5+:933.84

[1201] [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:5中给出。

[1202] 化合物71

[1203] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-N{ ϵ -7}-(2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]乙酰基]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)



[1205] 计算的MW(平均值):4811.32g/mol

[1206] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1203.60;[M+5H]5+:963.09

[1207] [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:5中给出。

[1208] 化合物72

[1209] N{ α -4}-(3-甲基丁酰基)-[Arg4,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)



[1211] 计算的MW(平均值):427.61g/mol

[1212] 457_LCMS01:实测[M+4H]4+:1057.27;[M+5H]5+:846.03

[1213] [Arg4,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)的氨基酸序列在SEQ ID NO:29中给出。

[1214] 药理学方法

[1215] 本发明的PYY肽衍生物或其类似物作为药物活性剂在减少哺乳动物(如人类)的体重增加和治疗肥胖症方面以及在治疗糖尿病方面的效用可通过在常规试验和在下文描述的体外及体内试验中的激动剂的活性来证明。

[1216] 这类试验还提供了可将本发明PYY化合物的活性与已知化合物的活性进行比较的方法。

[1217] 实施例2:PYY化合物的受体效力

[1218] 本实施例的目的在于体外测试PYY化合物的活性或效力。在全细胞试验中,Y2体外效力是人Y2受体亚型的活化的量度。

[1219] 采用如下描述的Actone功能效力试验来确定实施例1的PYY化合物的Y2效力。hPYY(3-36)(SEQ ID NO:2)作为参考包括在内。

[1220] Actone功能效力试验

[1221] 神经肽Y(NPY)受体是G_i-偶联的七跨膜受体,其主要通过抑制腺苷酸环化酶活性(导致由ATP产生的cAMP减少)经由cAMP依赖性途径发信号。Actone试验基于改进的钙通道,该通道具有对cAMP的选择性结合,从而导致细胞钙流入,该细胞钙流入通过钙反应性染料来检测。为了测量由NPY受体活化导致的降低的cAMP水平,添加β1/β2-肾上腺素能受体激动剂异丙肾上腺素来激活腺苷酸环化酶并提高细胞中的cAMP水平。反映由NPY受体活化导致的cAMP水平降低的细胞钙浓度降低作为来自该钙敏感性染料的荧光的减少进行检测。

[1222] 将表达cAMP敏感性钙通道和人NPY Y2受体的HEK-293细胞(CodexBiosolution, Gaithersburg, MD, USA)以14,000个细胞/孔(对于Y2细胞为28,000个细胞/孔)的密度接种到用聚赖氨酸包被的384孔板中体积为25 μ l的DMEM培养基中,该DMEM培养基含有10%热灭活的胎牛血清(FCS)、1%青霉素-链霉素、250 μ g/ml氨基糖苷抗生素G418和1 μ g/ml氨基核苷抗生素嘌呤霉素和0.1mM(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酸(或另一种脂肪酸衍生的化合物,其结合对Y受体没有亲和力的白蛋白的脂肪酸结合位点)以供白蛋白的饱和。将细胞在+37℃下在5%CO₂、加湿环境中温育过夜,随后添加25 μ l钙染料缓冲液,该钙染料缓冲液含有:溶解于100ml HBSS缓冲液中的1小瓶Calcium 5染料(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA),该缓冲液含有20mM Hepes、0.1%卵白蛋白、0.005%吐温20、1.5mM丙磺舒、250 μ M PDE-抑制剂4-(3-丁氧基-4-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮和8mM CaCl₂,并将pH调节至7.40。将细胞与钙染料缓冲液一起温育1小时,随后放置在其中液体处理系统同时添加了PYY化合物(在30-0.03nM终浓度的范围内)和异丙肾上腺素(0.05 μ M终浓度)的FLIPR Tetra系统(Molecular Devices)中,随后紧接着是以30秒间隔持续360秒的荧光信号测量(Ex540/Em590)。所有测量均一式两份进行,并且通过采用GraphPad Prism v 5.02(Graph Pad软件, La Jolla, CA, USA)对S形剂量响应曲线的非线性回归分析来计算EC₅₀值。EC₅₀值在表1中示出。

[1223] 表1.体外效力

化合物	Y2 EC50 (nM)	化合物	Y2 EC50 (nM)	化合物	Y2 EC50 (nM)
hPYy(1-36)	0.69	25	1.75	51	0.99
hPYy(3-36)	0.92	26	0.38	52	nd
1	1.04	27	0.40	53	0.77
2	0.65	28	0.28	54	1.6
3	0.55	29	1.42	55	0.24
4	0.57	30	0.31	56	0.54
5	0.67	31	0.76	57	0.15
6	0.39	32	0.33	58	0.43
7	2.20	33	3.20	59	0.96
8	0.47	34	0.86	60	0.67
9	0.24	35	0.46	61	0.28
10	1.69	36	0.23	62	0.20
11	1.14	37	0.53	63	0.28
12	4.35	38	0.21	64	0.17
13	0.27	39	0.37	65	0.81

[1224]

[1225]	14	0.28	40	0.53	66	0.19
	15	0.96	41	0.44	67	0.17
	16	0.35	42	2.10	68	0.29
	17	0.76	43	0.77	69	0.56
	18	1.47	44	1.35	70	0.27
	19	2.05	45	1.05	71	0.50
	20	0.56	46	0.36	72	0.13
	21	0.27	47	0.78		
	22	1.24	48	2.20		
	23	0.47	49	1.07		
	24	0.90	50	0.92		

[1226] 本发明的PYY化合物均显示出优良的Y2效力。

[1227] 实施例3:Y1、Y2、Y4和Y5受体亚型结合

[1228] 本实施例的目的在于测试PYY化合物分别与Y1、Y2、Y4和Y5受体亚型的体外结合。受体结合亲和力是化合物分别对人Y1、Y2、Y4和Y5受体亚型的亲和力的量度。

[1229] 实施例1的PYY化合物的体外结合在如下所述的闪烁迫近分析(SPA)中确定。hPYY(3-36)(实施例X,SEQ ID NO:2)作为参考包括在内。

[1230] 闪烁迫近分析(SPA)

[1231] 表达NPY受体的细胞系。所有细胞在+37℃下在具有5%CO₂的加湿气氛下培养。可诱导表达人Y1受体的BHK-21克隆6-482-8细胞(P25929, NPY1R_HUMAN, Uniprot)在含10%热灭活的胎牛血清(FBS)、1%青霉素-链霉素(P/S)、1mg/ml G418抗生素、1mg/ml潮霉素B抗生素和1%非必需氨基酸的Dulbecco改良Eagle培养基(DMEM)中培养。在收获细胞之前24小时添加1mM异丙基β-D-1-硫代毗喃半乳糖昔(IPTG)以诱导NPY-Y1受体表达。稳定表达人Y2受体的CHO-K1细胞(P49146, NPY2R_HUMAN, Uniprot)在含10%FBS、1%P/S、150μg/ml潮霉素B和10μg/ml嘌呤霉素抗生素的DMEM F-12中培养。稳定表达人Y4受体的CHO-K1细胞(P50391, NPY4R_HUMAN, Uniprot)在含10%FBS、1%P/S、10μg/ml嘌呤霉素的DMEM F-12中培养。稳定表达人Y5受体的HEK-293细胞(Q15761, NPY5R_HUMAN, Uniprot)在含10%FBS、1%青霉素-链霉素、250μg/ml G418和1μg/ml嘌呤霉素的DMEM F-12培养基中培养。

[1232] 膜制备。将培养的细胞通过刮擦机械地分离，并在冰冷的PBS(137mM NaCl、2.7mM KC1、4.3mM Na₂HPo₄、1.47mM KH₂PO₄, pH调节至7.4)中洗涤并转移至管中，并在+4℃下以1000g离心5分钟。将沉淀物重悬于冰冷的均质化缓冲液中；Y1:20mM Hepes、10mM EDTA，具有2片完全无EDTA的蛋白酶抑制剂混合物片/50ml(Roche, Mannheim, Germany), pH 7.4; Y2、Y4:20mM Hepes、5mM MgCl₂、1mg/ml Bacitracin, pH 7.1; Y5:10mM NaCl、20mM Hepes、0.22mM KH₂PO₄、1.26mM CaCl₂、0.81mM MgSO₄, pH 7.4, 随后采用组织匀浆器在中速下均质化30秒。采用超速离心机将匀浆在+4℃下以35000g离心10分钟，弃去上清液，并添加新鲜的均质化缓冲液。沉淀物的均质化总共重复三次。将最终的沉淀物重悬于数毫升的均质化缓

冲液中，并采用Bradford法确定蛋白质浓度，并在酶标仪中在595nm处进行测量。将蛋白质浓度调节至1mg/ml并转移至冷冻管(cryotube)中，并在-80℃下储存。在冷冻前向Y5膜中添加250mM蔗糖。

[1233] 分析。在白色96孔板中以每孔200μl的总体积进行人Y受体SPA结合分析。将含有闪烁液(PerkinElmer,Waltham,MA,USA)的涂覆有麦胚凝集素的珠子在结合缓冲液——Y1、Y2:50mM Hepes、1mM CaCl₂、5mM MgCl₂、0.02%吐温20、0.25%卵白蛋白,pH 7.4;Y4、Y5:20mM Hepes、10mM NaCl、0.22mM KH₂PO₄、1.26mM CaCl₂、0.81mM MgSO₄、0.1%杆菌肽和0.25%卵白蛋白,pH 7.4——中重建，并与膜制剂混合，以得到0.5mg珠子/孔和3μg Y1膜/孔、3μg Y2膜/孔、1μg Y4膜/孔或20μg Y5膜/孔的终浓度。添加每孔50000cpm的放射性配体人[¹²⁵I]-PYY(1-36)，这对应于在Y1、Y2和Y5结合分析中的100pM的浓度。在Y4结合分析中使用对应于100pM浓度的每孔50000cpm的放射性配体人[¹²⁵I]-胰多肽(PP)。

[1234] 将冷冻干燥的类似物溶于80%二甲基亚砜(DMSO)、19%H₂O和1%乙酸(CH₃COOH)中，以产生2000μM(Y1、Y4和Y5)和200μM(Y2)的储备溶液，并在结合缓冲液中进行系列稀释(1:10)，直到终浓度在Y1、Y4和Y5分析中为10000nM到1pM而在Y2分析中为1000nM到0.1pM。将板密封并在设置为400rpm的平板摇床上在+25℃下温育2小时，之后在微板闪烁发光计数器上读取发光之前将板在1500rpm下离心10分钟。在读取前，将Y1 SPA板在室温下静置16小时。放射性配体的置换作为发光的减少来测量，并且通过对S形剂量-响应曲线的非线性回归分析来计算IC₅₀值。通过Cheng-Prusoff公式(Ki = IC50 / (1 + [L]/Kd))获得结合亲和力的Ki值，该公式包括受体特异性Kd值(Y1=0.556nM;Y2=0.275nM;Y4=0.111nM;Y5=0.345nM)、放射性配体浓度和IC₅₀值。

[1235] 表2:Y受体结合亲和力

化合物	Y2 Ki (nM)	Y1 Ki (nM)	Y4 Ki (nM)	Y5 Ki (nM)	Y4/Y2 EC50 值之比	Y5/Y2 EC50 值之 比
hPYY(1-36)	0.36	0.16	1.70	0.61	4.6	1.7
hPYY(3-36)	0.46	41	35	4.5	76	9.7
1	0.31	>10000	2299	67	7416	216
2	0.26	>10000	2949	247	11340	950
3	0.45	>10000	4593	102	10320	229
4	0.34	>10000	4654	221	13688	650
5	3.0	>10000	9708	1087	3272	366
6	0.49	>10000	5293	69	10913	142
7	0.80	>10000	7942	760	9989	956
8	0.40	>10000	6329	115	15823	244

[1236]

[1237]

9	0.70	>10000	4354	67,5	6265	97
10	0.34	>10000	4282	260	12594	764
11	0.67	>10000	5400	208	8120	312
12	1.1	>10000	4926	210	4478	191
13	0.58	>10000	6040	172	10473	297
14	0.53	8815	7814	248	14883	472
15	0.47	>10000	4698	202	10102	433
16	0.37	>10000	5947	158	16292	433
17	0.72	>10000	2730	85	3792	118
18	0.48	>10000	5354	201	11153	419
19	0.68	>10000	5899	340	8739	503
20	0.59	>10000	4730	359	8086	614
21	0.67	>10000	7957	93	11966	139
22	0.37	>10000	4827	135	13046	365
23	0.22	>10000	461	43	2144	202
24	0.26	7123	556	36	2178	143
25	0.30	>10000	443	92	1460	303
26	0.41	8941	970	114	2396	280
27	0.23	>10000	601	82	2613	358
28	1.6	4335	2182	505	1363	316
29	0.52	>10000	2992	260	5809	504
30	1.3	9476	7273	935	5697	732
31	0.30	>10000	2675	166	9068	563
32	0.20	>10000	1894	225	9468	1126
33	0.68	>10000	2579	382	3820	566
34	0.55	>10000	3127	79	5686	144
35	0.37	>10000	3958	132	10697	357
36	0.35	9233	4891	213	13974	609
37	0.80	>10000	8777	518	10971	647

[1238]

38	0.28	>10000	4578	217	16348	773
39	0.49	>10000	6545	762	13495	1571
40	0.32	>10000	4663	173	14803	549
41	0.45	>10000	6217	284	13816	631
42	0.59	>10000	7251	334	12289	565
43	0.49	>10000	6404	509	13203	1050
44	0.33	>10000	6670	470	20212	1423
45	0.35	>10000	4180	228	11943	651
46	0.27	>10000	7209	155	27204	585
47	0.25	>10000	4288	315	17150	1260
48	0.80	>10000	7942	760	9989	956
49	0.42	>10000	3692	377	8789	899
50	3.3	>10000	>10000	122	>3077	37
51	2.3	2405	>10000	116	>4348	50
52	0.66	>10000	5687	182	8617	275
53	1.15	>10000	9289	452	8077	393
54	3.1	2421	5913	254	1907	82
55	0.70	>10000	4355	68	6266	97
56	1.4	>10000	4407	279	3060	193
57	0.34	>10000	7036	102	20694	300
58	0.65	>10000	4458	180	6912	279
59	0.72	>10000	5902	279	8197	387
60	1.6	>10000	3049	299	1906	187
61	0.47	>10000	6999	403	15052	867
62	0.73	7692	6159	250	8437	343
63	0.45	>10000	5771	276	12824	612
64	0.27	1709	1239	48	4588	176
65	0.55	>10000	>10000	275	>18349	505
66	0.47	5902	6214	183	13221	389

[1239]	67	0.76	>10000	3855	108	5106	143
	68	0.44	>10000	3709	274	8430	622
	69	0.94	>10000	5688	146	6051	155
	70	0.76	>10000	4280	141	5669	186
	71	0.51	>10000	2954	264	5791	518
	72	0.195	1039	846	37	4339	189

[1240] 本发明的PYY化合物均显示出优良的Y2结合,但对受体Y1、Y4和Y5的结合亲和力大大降低。

[1241] 实施例4:在小型猪中的药代动力学研究

[1242] 本研究的目的在于确定PYY化合物在向小型猪静脉内施用后的体内半衰期,即,其在体内的时间的延长,由此确定其作用时间的延长。这在药代动力学(PK)研究中完成,在该研究中确定所讨论的衍生物的终末半衰期。所谓终末半衰期通常是指在初始分布期之后测量的,使某个血浆浓度减半所需要的时间。

[1243] 关于在静脉内施用后在*Göttingen* 小型猪中的药代动力学评价的体内研究。

[1244] 动物。购自Ellegaard Minipigs,Denmark的15-25kg的雌性*Göttingen* 小型猪。将动物安置在Animal Unit,Novo Nordisk A/S中,并根据正常程序在Animal Unit中进行饲养和处理。在最少2周的适应后,将两个永久的中心静脉导管植入每只动物的尾腔静脉。手术后,在药代动力学实验期间,动物均在其正常的单独栏圈中。

[1245] 体重。每周对动物称重。在给药前使动物在早上禁食,但可自由饮水;在给药期间供应食物。

[1246] 肽的施用和给药方案。通过中心短导管给予静脉内注射液,在施用后用最少10ml的无菌盐水冲洗该导管。测试物质在0.05ml/kg体积中以15nmol/kg给药,n=3。缓冲液:50mM磷酸钠、70mM氯化钠、0.05%吐温80,pH 7.4,或20mM HEPES、2.2%甘油、0.05%聚山梨酯80,pH6.5。

[1247] 血液样品和分析。根据以下时间表通过中心导管取得血液样品:给药前,5、15、30、45min,1h、1.5h、2h、3h、4h、6h、8h、10h、24h、48h、72h、96h、120h、168h、192h、216h、240h、264h和288h。在第1天,将导管联接至延伸管,该延伸管将在第1天结束时除去。通过该导管取得样品(0.8ml)。将血液收集在含有EDTA缓冲液(8mM)和50μl Val-Pyr缓冲液(添加含有溶解于50ml抑肽酶(Trasylol)中的3.097g K3EDTA和0.5ml 20mM Val-Pyr的稳定化缓冲液。将pH调节至7.4)的试管中。在取得每个血液样品后,用最少5ml的无菌0.9%NaCl和10IE/ml肝素冲洗导管。要求使用无菌技术以避免导管中细菌生长,细菌生长会增加在导管中形成凝块的风险。将样品保持在湿冰上直到离心(10min,4℃,1942g)。之后,将血浆(最少200μl)立即转移到Micronic管中并保持在-20℃下直到分析。通过如下所述的LC/MS对血浆样品进行分析。

[1248] 数据和结果。使用Phoenix(Pharsight Inc.,Mountain View,CA,USA),通过非房室药代动力学分析对血浆浓度-时间曲线进行分析。采用来自每只动物的单独的浓度-时间值进行计算。

[1249] 样品分析

[1250] 血浆样品的定量测定。通过与带有后续质谱检测的液相色谱法耦合的湍流色谱法(TFC/LC/MS)对血浆中的测试物质进行测定。该方法的选择性使得不同化合物能在一个样品中定量,例如,每只动物四种化合物的盒式给药(cassette dosing)。采用作为量的函数的峰面积计算测试物质在未知样品中的浓度。通过回归分析构建基于掺有分析物的血浆样品的校准图。该测定的典型动态范围为1-2,000nmol/1。通过在三个浓度水平下一次两份共同测定质量控制(QC)样品来确保该方法的性能。分析物的储备溶液和工作溶液在血浆中制备并在37°C温育1小时。

[1251] 样品制备。向40.0 μ l EDTA-血浆中添加160 μ l 50%甲醇、1%甲酸,然后涡旋并在4°C下以14300rpm(16457g)离心20分钟。将上清液转移至96孔板(该板已经在37°C下与0.4%BSA预温育半小时)。注射体积为25 μ l。

[1252] 为净化样品,使用来自Thermo Scientific, Franklin, MA, USA的TurboFlow Cyclone柱(0.5x 50mm),并在来自Phenomenex, Torrance, CA, USA的Onyx C18柱(2.0x 50mm)上进行LC分离。洗脱液为甲醇、乙腈、Milli-Q水和甲酸的等度和梯度组合。通过以正模式电离运行的质谱法进行选择性检测。

[1253] 数据处理。使用Phoenix(Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA),通过非房室药代动力学分析对血浆浓度-时间曲线进行分析。采用来自每只动物的单独的浓度-时间值进行计算。

[1254] 表3:半衰期(t1/2)

化合物编号	$t_{1/2}$ (小时)
hPYY(3-36)	
1	69
2	131
3	84
4	122
5	55
6	96
8	101
10	123
11	92
12	118
14	81
16	87
19	110

[1255]

化合物编号	$t_{1/2}$ (小时)
32	60
33	86
36	77
38	61
39	57
40	83
41	79
42	133
48	122
49	100
50	94
55	158
58	39
61	30

20	91
21	102
22	123
23	49
24	36
25	94
26	53
27	105
28	43
30	52

[1256]

62	7
63	30
66	54
67	71
68	58
69	64
70	34
71	9

[1257] 相比于hPYY(3-36)的半衰期，测试的本发明PYY化合物具有非常长的半衰期。

[1258] 实施例5：在db/db小鼠中的药效学研究

[1259] 为了确定在糖尿病情况下PYY化合物对血糖和食物摄取的体内影响,如下所述在肥胖的糖尿病小鼠模型(db/db小鼠)中测试所述化合物。

[1260] 将雄性db/db小鼠安置在正常的昼夜节律下(下午6点到上午6点的暗周期),并提供可自由获取的Altromin饮食。在11-13周龄时,针对血糖以及体重对小鼠进行匹配,并将小鼠分成各9只小鼠的匹配组,且每个笼子容纳3只。在下午4点(时间=0)对小鼠皮下给予指定剂量、体积为2.5ml/kg的指定化合物或媒介物(50mM Na₂HPO₄, pH 7.4, 70mM NaCl, 0.05%吐温80),并且在一些实验中,在时间=23小时时给予第二次注射。在注射后指定的时间点,例如,在注射后23小时(23h)和40小时(40h)测量血糖和食物摄取。从尾静脉取得用于血糖测量的血液样品,将样品放入5μl肝素涂覆的毛细管中,将该毛细管放置在具有Biosen®体系溶液(250μl)的eppendorf管中。立即在Biosen®仪器上分析样品。

[1261] 血糖(BG)测量值被报告为相对于治疗前,媒介物校正的%BG的平均值,并如下计算:

[1262] 100-[%BG(媒介物,平均值)-%BG],其中,

[1263] %BG=100*[BG(时间=t)/BG(治疗前)]

[1264] 且%BG(媒介物,平均值)=相对于处理前的媒介物,在时间=t时媒介物组的%BG值的平均值。

[1265] 食物摄取被报告为对于指定的时间间隔,每个笼子的食物摄取相对于媒介物组的平均食物摄取的百分比的平均值。

[1266] 表4:在db/db小鼠中对血糖的影响。血糖(BG)测量值被报告为相对于治疗前,媒介物校正的%BG的平均值。

[1267]

化合物	剂量 (nmol/kg)	%相对血糖变化	
		0-24 h	24-40 h
26	30	54	55
25	30	37	47
31	10	29	39
31	30	52	53
27	5	105	101
2	5	101	93
32	5	64	75
32	10	34	46
32	30	25	50
18	10	83	85
22	10	72	77
3	10	32	40
3	30	37	52
10	5	106	96
38	10	40	27
49	10	81	85
4	5	74	75

[1268]	4	10	39	30
	4	30	30	24
	40	5	76	79
	40	10	33	38
	40	30	37	37
	18	10	83	85
	22	10	72	77
	8	5	94	82
	8	10	56	51
	8	30	39	52
	21	5	73	54
	21	10	50	46
	21	30	31	25
	61	10	87	81
	66	10	83	77
	69	10	84	79

[1269] 表5:在db/db小鼠中对食物摄取的影响。食物摄取被报告为对于指定的时间间隔，每个笼子的食物摄取相对于媒介物组的平均食物摄取的百分比的平均值。

化合物	剂量 (nmol/kg)	%相对食物摄取	
		0-24 h	24-40 h
26	30	28	17
25	30	29	5
31	10	62	22
31	30	33	7
27	5	63	73
2	5	79	77
32	5	53	34

[1271]

32	10	30	11
32	30	12	2
18	10	57	61
22	10	57	52
3	10	62	35
3	30	43	9
10	5	68	69
38	10	10	12
49	10	51	55
4	5	56	48
4	10	21	21
4	30	29	4
40	5	58	43
40	10	37	29
40	30	25	16
18	10	58	61
22	10	58	52
8	5	69	51
8	10	38	34
8	30	34	8
21	5	55	31
21	10	29	25
21	30	26	10
61	10	64	53
66	10	46	58
69	10	61	62

[1272] 这些数据强有力地支持了本发明PYY化合物的血糖降低效果和对食物摄取的抑制。

[1273] 虽然本文中已阐明并描述了本发明的某些特征,但本领域普通技术人员现在将会想到许多修改、替换、变化和等同方案。因此,应当理解,所附权利要求书旨在涵盖所有这些落入本发明的真实范围内的修改和变化。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 诺和诺德股份有限公司
- [0003] <120> 选择性PYY化合物及其用途
- [0004] <130> 150019CN01
- [0005] <160> 29
- [0006] <170> PatentIn version 3.5
- [0007] <210> 1
- [0008] <211> 36
- [0009] <212> PRT
- [0010] <213> 智人
- [0011] <400> 1
- [0012] Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
- [0013] 1 5 10 15
- [0014] Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
- [0015] 20 25 30
- [0016] Arg Gln Arg Tyr
- [0017] 35
- [0018] <210> 2
- [0019] <211> 34
- [0020] <212> PRT
- [0021] <213> 智人
- [0022] <400> 2
- [0023] Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
- [0024] 1 5 10 15
- [0025] Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
- [0026] 20 25 30
- [0027] Arg Tyr
- [0028] <210> 3
- [0029] <211> 34
- [0030] <212> PRT
- [0031] <213> 人工
- [0032] <220>
- [0033] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
- [0034] <220>
- [0035] <221> MISC_FEATURE
- [0036] <222> (34) .. (34)
- [0037] <223> 酰胺化
- [0038] <400> 3

[0039] Ile Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln
[0040] 1 5 10 15
[0041] Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln
[0042] 20 25 30
[0043] Arg Tyr
[0044] <210> 4
[0045] <211> 33
[0046] <212> PRT
[0047] <213> 人工
[0048] <220>
[0049] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0050] <220>
[0051] <221> MISC_FEATURE
[0052] <222> (33) .. (33)
[0053] <223> 酰胺化
[0054] <400> 4
[0055] Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0056] 1 5 10 15
[0057] Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0058] 20 25 30
[0059] Tyr
[0060] <210> 5
[0061] <211> 33
[0062] <212> PRT
[0063] <213> 人工
[0064] <220>
[0065] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0066] <220>
[0067] <221> MISC_FEATURE
[0068] <222> (33) .. (33)
[0069] <223> 酰胺化
[0070] <400> 5
[0071] Arg Pro Glu Lys Pro Pro Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0072] 1 5 10 15
[0073] Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0074] 20 25 30
[0075] Tyr
[0076] <210> 6
[0077] <211> 33

- [0078] <212> PRT
[0079] <213> 人工
[0080] <220>
[0081] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0082] <220>
[0083] <221> MISC_FEATURE
[0084] <222> (33) .. (33)
[0085] <223> 酰胺化
[0086] <400> 6
[0087] Arg Pro Glu Lys Pro Ser Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0088] 1 5 10 15
[0089] Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0090] 20 25 30
[0091] Tyr
[0092] <210> 7
[0093] <211> 33
[0094] <212> PRT
[0095] <213> 人工
[0096] <220>
[0097] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0098] <220>
[0099] <221> MISC_FEATURE
[0100] <222> (33) .. (33)
[0101] <223> 酰胺化
[0102] <400> 7
[0103] Arg Pro Glu Lys Pro Thr Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0104] 1 5 10 15
[0105] Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0106] 20 25 30
[0107] Tyr
[0108] <210> 8
[0109] <211> 33
[0110] <212> PRT
[0111] <213> 人工
[0112] <220>
[0113] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0114] <220>
[0115] <221> MISC_FEATURE
[0116] <222> (33) .. (33)

- [0117] <223> 酰胺化
- [0118] <400> 8
- [0119] Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Thr Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0120] 1 5 10 15
- [0121] Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0122] 20 25 30
- [0123] Tyr
- [0124] <210> 9
- [0125] <211> 33
- [0126] <212> PRT
- [0127] <213> 人工
- [0128] <220>
- [0129] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
- [0130] <220>
- [0131] <221> MISC_FEATURE
- [0132] <222> (33) .. (33)
- [0133] <223> 酰胺化
- [0134] <400> 9
- [0135] Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0136] 1 5 10 15
- [0137] Tyr Tyr Ala Ser Ala Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0138] 20 25 30
- [0139] Tyr
- [0140] <210> 10
- [0141] <211> 33
- [0142] <212> PRT
- [0143] <213> 人工
- [0144] <220>
- [0145] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
- [0146] <220>
- [0147] <221> MISC_FEATURE
- [0148] <222> (33) .. (33)
- [0149] <223> 酰胺化
- [0150] <400> 10
- [0151] Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0152] 1 5 10 15
- [0153] Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0154] 20 25 30
- [0155] Tyr

- [0156] <210> 11
[0157] <211> 34
[0158] <212> PRT
[0159] <213> 人工
[0160] <220>
[0161] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0162] <220>
[0163] <221> MISC_FEATURE
[0164] <222> (34) .. (34)
[0165] <223> 酰胺化
[0166] <400> 11
[0167] Glx Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln
[0168] 1 5 10 15
[0169] Arg Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln
[0170] 20 25 30
[0171] Arg Tyr
[0172] <210> 12
[0173] <211> 34
[0174] <212> PRT
[0175] <213> 人工
[0176] <220>
[0177] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0178] <220>
[0179] <221> MISC_FEATURE
[0180] <222> (34) .. (34)
[0181] <223> 酰胺化
[0182] <400> 12
[0183] Ile Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln
[0184] 1 5 10 15
[0185] Arg Tyr Tyr Ile Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Trp Leu Thr Arg Gln
[0186] 20 25 30
[0187] Arg Tyr
[0188] <210> 13
[0189] <211> 33
[0190] <212> PRT
[0191] <213> 人工
[0192] <220>
[0193] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0194] <220>

[0195] <221> MISC_FEATURE
[0196] <222> (33) .. (33)
[0197] <223> 酰胺化
[0198] <400> 13
[0199] Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0200] 1 5 10 15
[0201] Tyr Tyr Ile Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0202] 20 25 30
[0203] Tyr
[0204] <210> 14
[0205] <211> 33
[0206] <212> PRT
[0207] <213> 人工
[0208] <220>
[0209] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0210] <220>
[0211] <221> MISC_FEATURE
[0212] <222> (33) .. (33)
[0213] <223> 酰胺化
[0214] <400> 14
[0215] Arg Pro Glu Lys Pro Pro Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0216] 1 5 10 15
[0217] Tyr Tyr Ile Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0218] 20 25 30
[0219] Tyr
[0220] <210> 15
[0221] <211> 33
[0222] <212> PRT
[0223] <213> 人工
[0224] <220>
[0225] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0226] <220>
[0227] <221> MISC_FEATURE
[0228] <222> (33) .. (33)
[0229] <223> 酰胺化
[0230] <400> 15
[0231] Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0232] 1 5 10 15
[0233] Tyr Tyr Ile Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

[0234]	20	25	30
[0235]	Tyr		
[0236]	<210>	16	
[0237]	<211>	33	
[0238]	<212>	PRT	
[0239]	<213>	人工	
[0240]	<220>		
[0241]	<223>	基于人PYY的人工蛋白质	
[0242]	<220>		
[0243]	<221>	MISC_FEATURE	
[0244]	<222>	(33) .. (33)	
[0245]	<223>	酰胺化	
[0246]	<400>	16	
[0247]	Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg		
[0248]	1	5	10
[0249]	Tyr Tyr Ile Ser Ala Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg		
[0250]		20	25
[0251]			30
[0252]	Tyr		
[0253]	<210>	17	
[0254]	<211>	33	
[0255]	<212>	PRT	
[0256]	<213>	人工	
[0257]	<220>		
[0258]	<223>	基于人PYY的人工蛋白质	
[0259]	<220>		
[0260]	<221>	MISC_FEATURE	
[0261]	<222>	(33) .. (33)	
[0262]	<223>	酰胺化	
[0263]	<400>	17	
[0264]	Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg		
[0265]	1	5	10
[0266]	Tyr Tyr Gln Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg		
[0267]		20	25
[0268]			30
[0269]	Tyr		
[0270]	<210>	18	
[0271]	<211>	33	
[0272]	<212>	PRT	
[0273]	<213>	人工	
[0274]	<220>		

- [0273] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0274] <220>
[0275] <221> MISC_FEATURE
[0276] <222> (33) .. (33)
[0277] <223> 酰胺化
[0278] <400> 18
[0279] Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0280] 1 5 10 15
[0281] Tyr Tyr Val Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0282] 20 25 30
[0283] Tyr
[0284] <210> 19
[0285] <211> 33
[0286] <212> PRT
[0287] <213> 人工
[0288] <220>
[0289] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0290] <220>
[0291] <221> MISC_FEATURE
[0292] <222> (33) .. (33)
[0293] <223> 酰胺化
[0294] <400> 19
[0295] Arg Pro Glu Lys Pro Thr Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0296] 1 5 10 15
[0297] Tyr Tyr Gln Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0298] 20 25 30
[0299] Tyr
[0300] <210> 20
[0301] <211> 33
[0302] <212> PRT
[0303] <213> 人工
[0304] <220>
[0305] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0306] <220>
[0307] <221> MISC_FEATURE
[0308] <222> (33) .. (33)
[0309] <223> 酰胺化
[0310] <400> 20
[0311] Arg Pro Glu Lys Pro Thr Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

[0312]	1	5	10	15
[0313]	Tyr Tyr Val Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg			
[0314]		20	25	30
[0315]	Tyr			
[0316]	<210> 21			
[0317]	<211> 33			
[0318]	<212> PRT			
[0319]	<213> 人工			
[0320]	<220>			
[0321]	<223> 基于人PYY的人工蛋白质			
[0322]	<220>			
[0323]	<221> MISC_FEATURE			
[0324]	<222> (33) .. (33)			
[0325]	<223> 酰胺化			
[0326]	<400> 21			
[0327]	Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Thr Pro Glu Glu Leu Gln Arg			
[0328]	1 5 10 15			
[0329]	Tyr Tyr Gln Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg			
[0330]		20	25	30
[0331]	Tyr			
[0332]	<210> 22			
[0333]	<211> 33			
[0334]	<212> PRT			
[0335]	<213> 人工			
[0336]	<220>			
[0337]	<223> 基于人PYY的人工蛋白质			
[0338]	<220>			
[0339]	<221> MISC_FEATURE			
[0340]	<222> (33) .. (33)			
[0341]	<223> 酰胺化			
[0342]	<400> 22			
[0343]	Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Thr Pro Glu Glu Leu Gln Arg			
[0344]	1 5 10 15			
[0345]	Tyr Tyr Val Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg			
[0346]		20	25	30
[0347]	Tyr			
[0348]	<210> 23			
[0349]	<211> 33			
[0350]	<212> PRT			

- [0351] <213> 人工序列
[0352] <220>
[0353] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0354] <220>
[0355] <221> MISC_FEATURE
[0356] <222> (33) .. (33)
[0357] <223> 酰胺化
[0358] <400> 23
[0359] Arg Pro Glu Ala Pro Gly Lys Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0360] 1 5 10 15
[0361] Tyr Tyr Glu Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0362] 20 25 30
[0363] Tyr
[0364] <210> 24
[0365] <211> 33
[0366] <212> PRT
[0367] <213> 人工序列
[0368] <220>
[0369] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0370] <220>
[0371] <221> MISC_FEATURE
[0372] <222> (33) .. (33)
[0373] <223> 酰胺化
[0374] <400> 24
[0375] Arg Pro Glu Ala Pro Gly Lys Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
[0376] 1 5 10 15
[0377] Tyr Tyr Ala Glu Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
[0378] 20 25 30
[0379] Tyr
[0380] <210> 25
[0381] <211> 33
[0382] <212> PRT
[0383] <213> 人工序列
[0384] <220>
[0385] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
[0386] <220>
[0387] <221> MISC_FEATURE
[0388] <222> (33) .. (33)
[0389] <220>

[0390] <221> MOD_RES
 [0391] <222> (33) .. (33)
 [0392] <223> 酰胺化
 [0393] <400> 25
 [0394] Arg Pro Glu Ala Pro Pro Lys Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
 [0395] 1 5 10 15
 [0396] Tyr Tyr Glu Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
 [0397] 20 25 30
 [0398] Tyr
 [0399] <210> 26
 [0400] <211> 33
 [0401] <212> PRT
 [0402] <213> 人工序列
 [0403] <220>
 [0404] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
 [0405] <220>
 [0406] <221> MOD_RES
 [0407] <222> (33) .. (33)
 [0408] <223> 酰胺化
 [0409] <400> 26
 [0410] Arg Pro Glu Ala Pro Pro Lys Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
 [0411] 1 5 10 15
 [0412] Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
 [0413] 20 25 30
 [0414] Tyr
 [0415] <210> 27
 [0416] <211> 33
 [0417] <212> PRT
 [0418] <213> 人工序列
 [0419] <220>
 [0420] <223> 基于人PYY的人工蛋白质
 [0421] <220>
 [0422] <221> MOD_RES
 [0423] <222> (33) .. (33)
 [0424] <223> 酰胺化
 [0425] <400> 27
 [0426] Arg Pro Glu Ala Pro Gly Lys Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
 [0427] 1 5 10 15
 [0428] Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

[0429]	20	25	30	
[0430]	Tyr			
[0431]	<210>	28		
[0432]	<211>	33		
[0433]	<212>	PRT		
[0434]	<213>	人工序列		
[0435]	<220>			
[0436]	<223>	基于人PYY的人工蛋白质		
[0437]	<220>			
[0438]	<221>	MOD_RES		
[0439]	<222>	(33) .. (33)		
[0440]	<223>	酰胺化		
[0441]	<400>	28		
[0442]	Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg			
[0443]	1	5	10	15
[0444]	Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg			
[0445]		20	25	30
[0446]	Tyr			
[0447]	<210>	29		
[0448]	<211>	33		
[0449]	<212>	PRT		
[0450]	<213>	人工序列		
[0451]	<220>			
[0452]	<223>	基于人PYY的人工蛋白质		
[0453]	<220>			
[0454]	<221>	MISC_FEATURE		
[0455]	<222>	(33) .. (33)		
[0456]	<223>	酰胺化		
[0457]	<400>	29		
[0458]	Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg			
[0459]	1	5	10	15
[0460]	Tyr Tyr Val Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg			
[0461]		20	25	30
[0462]	Tyr			