المملكة العربية السعودية
Kingdom of Saudi Arabia

الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

براءة اختراع

إن الرئيس التنفيذي للهيئة السعودية للملكية الفكرية وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/27 وتاريخ 1425/05/29هـ والمعدل بقرار مجلس الوزراء رقم 536 وتاريخ 1439/10/19هـ، ولائحته التنفيذية.
يقرر منح:

نوفو نوردیسك ایه / اس
Novo Nordisk A/S

براءة اختراع رقم: SA 7388

بتـــاريخ: 1442/05/06 هـ
الموافق: 2020/12/21 م

عن الاختراع المسمى:

مركبات ببتيد YY انتقائية واستخداماتها
SELECTIVE PEPTIDE YY COMPOUNDS AND USES THEREOF

وفق ما هو موضح في وصف الاختراع المرفق، ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق النظامية في المملكة العربية السعودية خلال فترة سريان الحماية.

الرئيس التنفيذي

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم

الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

[19] **الهيئة السعودية للملكية الفكرية**
[11] **رقم البراءة:** SA 7388 B

[12] براءة اختراع

[45] **تاريخ المنح:** 1442/05/06 هـ
الموافق: 2020/12/21 م

[21] رقم الطلب: 517390445
[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1439/03/12 هـ
الموافق: 2017/11/30 م
[30] بيانات الأسبقية:
EP 15171785.7 2015/06/12 م
[72] اسم المخترع: سورين اوستيرجارد، كارستين هولت جيسين، بيرجيت شجيليروب ولف، انيكا سانفريدسون
[73] مالك البراءة: نوفو نورديسك ايه / اس
عنوانه: نوفو الي، دي كيه – 2880 باجسفيرد، الدنمارك
جنسيته: دنماركية
[74] الوكيل: شركة الهدف لخدمات العلامات المحدودة

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/EP2016/063429
تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2016/06/13 م
[87] رقم النشر الدولي: WO 2016/198682 A1
تاريخ النشر الدولي: 2016/12/15 م
[51] التصنيف الدولي(IPC8):
C07K 014/047, A61P 003/004
A61K 038/000, C07K 014/575
[56] المراجع:
WO 2015071355, WO 2009138511

Betts et al. ("Betts") (Chapter 14, "Amino Acid Properties and Consequences of Substitutions," Bioinformatics for Geneticists (2003) ed. By Barnes and Gray, John Wiley & Sons, Ltd., 289-31 6).

الفاحص: حصه بنت عمر البيز

[54] اسم الاختراع: مركبات ببتيد YY انتقائية واستخداماتها
SELECTIVE PEPTIDE YY COMPOUNDS AND USES THEREOF

[57] الملخص: يتعلق الأختراع بمركبات ببتيد Peptides YY YY مع تعديلات الحمض الأميني amino acid 7Lys، Trp30، وLeu31، وبالإضافة لذلك، Ile22 و/ أو Tyr28، ومشتقات منها. تكون مركبات الاختراع عبارة عن عوامل مساعدة انتقائية لمستقبل Y2. يتعلق الاختراع أيضاً بتركيبات صيدلانية pharmaceutical compositions تشتمل على تلك المركبات ببتيد YY وسواغات مقبولة صيدلانياً pharmaceutically acceptable excipients، بالإضافة إلى الاستخدام الطبي للمركبات ببتيد YY.

عدد عناصر الحماية (20)

مركبات ببتيد YY انتقائية واستخداماتها

SELECTIVE PEPTIDE YY COMPOUNDS AND USES THEREOF

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بنظائر و/ أو مشـــتقات من ببتيد Peptide YY YY (PYY)، واســـتخدامها الصيدلاني.

تم تكوين إدراج المتوالية، بعنوان "قائمة المتواليات"، هو 13999 بايت، في 10 يونيه 2015 و12 يونيه 2016 وتم تضمينها هنا كمرجع.

يتم إطلاق ببتيد YY أثناء وجبة من من خلايا L-cells L في الأمعاء الدقيقة البعيدة distal small intestine والقولون colon. تكون ببتيد YY معروفة بأن لها تأثيرات طرفية في الجهاز الهضـــمي gastrointestinal (GI) وأيضاً تعمل بشكل رئيسي على هيئة إشارة شبع satiety signal. يتم إفراز ببتيد YY بشكل طبيعي على هيئة 36 ببتيد حمض أمينو 36 amino acid peptide (ببتيد YY(1-36)) بأميد بطرف C-terminal amide C ولكن يتم شقها إلى ببتيد YY(3-36) حيث تكوّن تقريباً 50٪ من تدوير ببتيد YY. يكون الإنزيم enzyme المســـئول عن التدهور هو ببتيداز داي ببتيديل dipeptidyl peptidase IV IV (DPPIV). يتم إزالة ببتيد YY(3-36) بســرعة بواســطة بروتيازات proteases وآليات التخلص clearance mechanisms الأخرى. تم تســـجيل عمر نصـــف ببتيد YY(3-36) ليكون <30 دقيقة في الخنازير. بالتالي، تظهر ببتيد YY خواص حركية دوائية أقل من المستوى الأمثل، مما يعني أن الببتيد يجب إعطاؤه مرتين على الأقل يومياً.

في حين ببتيد YY(1-36) تنشّط مستقبلات Y1، Y2 وY5 بانتقائية منخفضـة جداً ومستقبل Y4 بشـــكل منخفض قليلاً، تظهر ببتيداز داي ببتيديل IV المعالجة ببتيد YY(3-36) انتقائية زائدة للمســـتقبل Y2 عن المســـتقبلات Y1، Y4 وY5، حتى بالرغم من الاحتفاظ ببعض من ألفة Y1 وY5. يكون تنشيط مستقبل Y2 معروف بأنه يخفض الشهية وامتصاص الطعام حيث يؤدي تنشيط مستقبل Y1 وY5 إلى زيادة في الشهية وامتصاص الطعام. علاوة على ذلك، يمكن أن يؤدي تنشيط مستقبل Y1 وY5 إلى زيادة في ضغط الدم.

تم اقتراح ببتيد YY(3-36) للاستخدام في معالجة السمنة والأمراض المرتبطة بناءً على التأثيرات الموضـــحة لنوع معين من تلك الببتيدات في النماذج الحيوانية وفي البشـــر، وفي الحقيقة أن

الأشخاص الذين يعانون من السمنة يكون لديهم مستويات أساسية منخفضة من ببتيد YY بالإضافة إلى استجابات وجبة منخفضة لذلك الببتيد. علاوة على ذلك، تم توضيح عوامل مساعدة Y2 ليكون لها تأثيرات مضادة للإفراز ومعززة للامتصاص في الجهاز المعدي – المعوي gastro-intestinal. تم اقتراح لاستخدام المحتمل لعوامل مساعدة Y2 في معالجة عدد من اضطرابات معدية- معوية gastro-intestinal disorders.

بناءً على التأثيرات الموضحة في على سبيل المثال جرذان Zucker وفئران سمينة مستحثة بنظام غذائي Diet-Induced Obese (DIO) Y2 تكون انتقائية نظائر ببتيد YY(3-36) ذات تأثير موجب على أيض جلوكوز glucose metabolism وتم اقتراح استخدامها لمعالجة السكر diabetes. تتعلق البراءة الدولية 138511/2009 بعوامل مساعدة لمستقبل Y2 و/ أو Y4 طويل التأثير. تتعلق البراءة الدولية 033068/2011 بنظائر ببتيد YY مستقرة ضد تفكك حال للبروتين بطرف C. تتعلق البراءة الدولية 058165/2011 بعوامل مساعدة لمستقبل Y2 ذات خواص حركية دوائية ممتدة.

بالنسبة لمعالجة الحالات المرضية المستقيمة لتعديل مستقل Y مثل السمنة والسكر يمكن أن يكون من الفعّال استخدام نظائر ببتيد YY حيث تكون مخصصة لنوع مستقبل Y الفرعي Y2 وبشكل مهم أيضاً تظهر خواص حركية دوائية ممتدة وحيث يمكن استخدامها في نظام إعطاء جرعة dosing regimen بتكرار منخفض للإعطاء عن ببتيد YY أو ببتيد YY(3-36).

الوصف العام للاختراع

يتعلق الاختراع بمركبات ببتيد YY. في إحدى السمات، يكون بالمركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي i) ليسين lysine عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (hPYY)(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ ii) تريبتوفان tryptophan عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iii) ليوسين leucine عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iv) تيروسين tyrosine عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1) و/ أو أيزو ليوسين isoleucine عند الموقع المقابل للموقع 22 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ و v) مجموعة تعديل modifying group مرتبطة بمجموعة الإبسيلون أمينو epsilon amino من الليسين المذكورة عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-

36) (هوية متوالية رقم: 1)، ويمكن أن تشـــمل حتى 10 تعديلات حمض أميني amino acid بالمقارنة بـ ببتيد YY البشري (3-36) (بتيد YY البشري(3-36)، هوية متوالية رقم: 2).

في سمة أخرى، يكون بالمركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي i) ليسين عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشـــري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ ii) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشـري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iii) ليوسـين عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iv) تيروسـين عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشـــري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ وv) مجموعة تعديل مرتبطة بمجموعة الإبسـيلون أمينو من الليسـين المذكورة عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)، ويمكن أن تشمل حتى 10 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ ببتيد YY البشري (3-36) (بتيد YY البشري(3-36)، هوية متوالية رقم: 2).

في سمة أخرى، يكون بالمركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي i) ليسين عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشـــري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ ii) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشـري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iii) ليوسـين عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iv) تيروسـين عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشـــري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ v) أيزو ليوســـين عند الموقع المقابل للموقع 22 من بتيد YY البشـــري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ وvi) مجموعة تعديل مرتبطة بمجموعة الإبسـيلون أمينو من الليسـين المذكورة عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشـــري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)، ويمكن أن تشـــمل حتى 10 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ ببتيد YY البشري (3-36) (بتيد YY البشري(3-36)، هوية متوالية رقم: 2).

في إحدى السـمات، يتعلق الاختراع أيضـاً بتركيبات صـيدلانية pharmaceutical compositions تشـتمل على تلك المركبات ببتيد YY وسـواغات مقبولة صـيدلانياً pharmaceutically acceptable excipients، بالإضافة إلى الاستخدام الطبي للمركبات ببتيد YY.

أيضـاً أو على نحو بديل، في إحدى السـمات، يتعلق الاختراع بمركبات ببتيد YY تكون عبارة عن عوامل مساعدة لمستقبل Y2.

أيضاً أو على نحو بديل، في إحدى السمات، يتعلق الاختراع بمركبات ببتيد YY تظهر انتقائية نحو نوع مستقبل Y الفرعي Y2 بالمقارنة بأنواع مستقبل Y الفرعية Y1، Y4 وY5.

أيضاً أو على نحو بديل، في إحدى السمات، يتعلق الاختراع بمركبات ببتيد YY ذات عمر نصف أطول من عمر النصف لـ بتيد YY البشري(3-36). أيضاً أو على نحو بديل، في إحدى السمات، يتعلق الاختراع بمركبات ببتيد YY ذات عمر نصف أطول من عمر النصف لـ بتيد YY البشري(1-36).

الوصف التفصيلي:

يتعلق الاختراع بمركبات ببتيد YY. في إحدى السمات، يكون بالمركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي i) ليسين عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ ii) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iii) ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iv) تيروسين عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1) و/ أو أيزو ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 22 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ و v) مجموعة تعديل مرتبطة بمجموعة الإبسيلون أمينو من الليسين المذكورة عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

في سمة أخرى، يكون بالمركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي i) ليسين عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ ii) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iii) ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iv) تيروسين عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ و v) مجموعة تعديل مرتبطة بمجموعة الإبسيلون أمينو من الليسين المذكورة عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

في سمة أخرى، يكون بالمركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي i) ليسين عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ ii) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iii) ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iv) تيروسين عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ v) أيزو ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 22 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ و vi) مجموعة تعديل

مرتبطة بمجموعة الإبسيلون أمينو من الليسين المذكورة عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من ببتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

يمكن أن تشمل المركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي حتى 10 تعديلات حمض أميني بالمقارنة ببتيد YY البشري (3-36) (بتيد YY البشري(3-36)، هوية متوالية رقم: 2).

في إحدى السمات، يتعلق الاختراع بمركبات ببتيد YY تكون عبارة عن عوامل مساعدة لمستقبل Y من النوع الفرعي Y2.

أيضاً أو على نحو بديل، في إحدى السمات، يتعلق الاختراع بمركبات ببتيد YY تظهر انتقائية نحو نوع مستقبل Y الفرعي Y2 بالمقارنة بأنواع مستقبل Y الفرعية Y1، Y4 وY5.

في إحدى السمات تشير الببتيدات التي تكون "انتقائية" لمستقبلات خاصة فوق المستقبلات الأخرى إلى ببتيدات تظهر على الأقل 10 أضعاف، مثل على الأقل 20 ضعف، على الأقل 50 ضعف، أو على الأقل 100 ضعف قوة أعلى لأحد مستقبلات Y فوق مستقبلات Y الأخرى كما تم قياسها في المعمل في تجربة لتحديد وظيفة مستقبل، مثل تجربة قوة وظيفة لـــ Actone، وبالمقارنة بقيم نصف أقصى تركيز فعّال half maximal effective concentration (EC50)، أو تجربة Scintillation Proximity Assay Scintillation Proximity (SPA) لقياس ألفة ارتباط مستقبل receptor binding affinity، وبالمقارنة بقيم Ki.

فيما يلي، يمكن تمثيل الحروف اليونانية بواسطة رموزها أو الاسم المكتوب المقابل، على سبيل المثال: α = ألفا alpha؛ β = بيتا beta؛ ε = إبسيلون epsilon؛ γ = جاما gamma؛ ω = أوميجا omega؛..الخ.

مركبات ببتيد YY

يشير التعبير "بتيد YY البشري(1-36)" على النحو المستخدم في هذه الوثيقة إلى الببتيد YY البشري، تم تضمين متواليتها في قائمة المتوالية بهوية متوالية رقم: 1. يمكن تمييز الببتيد ذو المتوالية بهوية متوالية رقم: 1 أيضاً بـ بتيد YY البشري فطري.

يشير التعبير "مركب ببتيد YY" على النحو المستخدم في هذه الوثيقة إلى ببتيد، أو مركب، حيث يكون عبارة عن متغير من بتيد YY البشري(1-36). يمكن أن يشير التعبير "مركب ببتيد YY" على النحو المستخدم في هذه الوثيقة أيضاً إلى ببتيد، أو مركب، حيث يكون عبارة عن متغير من بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2). يمكن أن يشير التعبير "مركب ببتيد YY" على

النحو المستخدم في هذه الوثيقة أيضاً إلى ببتيد، أو مركب، حيث يكون عبارة عن متغير من بتيد YY البشري(4-36).

يكون الطرف C بالمركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي هو أميد amide، عبارة عن الطرف C بـ بتيد YY البشري(1-36) الفطري (هوية متوالية رقم: 1) وبتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2)، على التوالي.

يمكن أن تكون المركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي عبارة عن نظائر ببتيد YY و/ أو مشتقات derivatives منها.

يتم استخدام التعبير "نظير ببتيد YY" لمركبات ببتيد YY، حيث يوجد تعديل حمض أميني على الأقل في سلسلة الجزيئات.

يتم استخدام التعبير "مشتق ببتيد YY" لمركبات ببتيد YY تشتمل على مجموعة استبدال حمض غير أمينية non-amino acid substituent على الأقل مرتبطة تساهمياً.

يكون مشتق من نظير ببتيد YY بالتالي عبارة عن مركب ببتيد YY يشتمل على تعديل حمض أميني على الأقل ومجموعة استبدال حمض غير أمينية على الأقل مرتبطة تساهمياً.

يمكن أن تشمل المركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي حتى 10 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

يتم استخدام التعبير "تعديل حمض أميني" المستخدم في جميع أنحاء الطلب بمعنى تعديل على حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36). يمكن أن يكون ذلك التعديل عبارة عن نتيجة لحذف حمض أميني، إضافة حمض أميني، أو استبدال حمض أميني بآخر.

في إحدى السمات، تشتمل المركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي على i) ليسين عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ ii) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iii) ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ و iv) تيروسين عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)، مما يعني أن المركبات ببتيد YY من تلك السمة من الاختراع يمكن أن تشمل حتى 6 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) بالإضافة إلى تلك التعديلات في المواضع المقابلة للمواضع 7، 30، 28، و31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

في سمة أخرى، تشتمل المركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي على i) ليسين عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشـــري(1–36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ ii) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشـري(1–36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iii) ليوسـين عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1–36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ iv) تيروسين عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشـــري(1–36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ و v) أيزو ليوســـين عند الموقع المقابل للموقع 22 من بتيد YY البشـــري(1–36) (هوية متوالية رقم: 1)، مما يعني أن المركبات ببتيد YY من تلك الســـمة من الاختراع يمكن أن تشـــمل حتى 5 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـــ بتيد YY البشري(3–36) بالإضافة إلى تلك التعديلات في المواضع المقابلة للمواضع 7، 30، 22، 28، و31 من بتيد YY البشري(1–36) (هوية متوالية رقم: 1).

على سبيل المثال، تشتمل [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(3–36) على 6 مجموعات استبدال حمض أميني بالمقارنة بـــ بتيد YY البشري(3–36). كمثال آخر، تشـــتمل [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشـــري(4–36) على 6 مجموعات استبدال حمض أميني و1 حذف بالمقارنة بـــ بتيد YY البشري(3–36)، مما يعني أن ذلك المركب يكون به 7 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3–36).

يمكن وصف مركبات ببتيد YY أو نظائر ببتيد YY من الاختراع بواسطة الإشارة إلى i) عدد وحدة الحمض الأميني البنائية في بتيد YY البشـــري(1–36) (هوية متوالية رقم: 1) التي تقابل وحدة الحمض الأميني البنائية التي تتغير (أي، الموقع المقابل في بتيد YY البشـري(1–36)، وتقابل ii) التغيير الفعلي.

يتم استخدام التعبيرات "موقع مكافئ لـــ" أو "موقع مقابل" لتمييز موقع تغيير في متغير متوالية ببتيد YY بواسطة الإشارة إلى بتيد YY البشري(1–36).

بصـفة عامة في جميع أنحاء الطلب، عند الإشـارة إلى موقع خاص لنظير ببتيد YY، يكون الموقع المشار إليه هو موقع النظير ببتيد YY المقابل لذلك الموقع الخاص من بتيد YY البشري(1–36). في قائمة المتواليات، يتم تعيين وحدة الحمض الأميني البنائية amino acid residue الأولى بمتوالية معينة برقم 1. يعني ذلك أنه على سـبيل المثال يتم تعيين وحدة الحمض الأميني البنائية الأولى من بتيد YY البشري(3–36)، التي تكون عبارة عن أيزو ليوسين، برقم 3 في قوائم المتوالية. في جميع

أنحاء الطلب مع ذلك، يتم الإشـــارة إلى ذلك الموقع بالموقع المقابل للموقع 3 من بتيد YY البشري(1-36).

يشتمل التعبير المستخدم في جميع أنحاء ذلك الطلب، حيث يشتمل مركب ببتيد YY على حمض أميني معين عند موقع مقابل لموقع معين من بتيد YY البشـــري(1-36)، مما يعني أن الحمض الأميني الأصلي في أن الموقع قد تم استبداله بذلك الحمض الأمين الخاص.

ما يلي يمثل مثال غير حصري لتسمية النظير المناسب.

يشير [Lys7، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(3-36) إلى نظير لـــ ببتيد YY البشري (1-36)، حيث يكون بالألانين alanine طبيعي الظهور في الموقع 7 استبدال باستخدام ليسين، يكون بالليوسين طبيعي الظهور في الموقع 28 استبدال باستخدام تيروسين، يكون بالليوسين طبيعي الظهور في الموقع 30 استبدال باستخدام تريبتوفان، يكون بالڤالين طبيعي الظهور في الموقع 31 استبدال باستخدام ليوسين، ونتم حذف تيروسين وبرولين proline في الموقع 1 و2، على التوالي.

بالمثل، يمكن أن تشير [Lys7، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(3-36) المذكورة أيضاً إلى نظير لببتيد YY البشري (3-36)، حيث يكون بالألانين طبيعي الظهور في الموقع 7 استبدال باستخدام ليسين، يكون بالليوسين طبيعي الظهور في الموقع 28 استبدال باستخدام تيروسين، يكون بالليوســـين طبيعي الظهور في الموقع 30 اســـتبدال باســـتخدام تريبتوفان، ويكون بالڤالين valine طبيعي الظهور في الموقع 31 استبدال باستخدام ليوسين.

ما يلي يمثل مثال غير حصري على التسمية المناسبة لمشتق من نظير ببتيد YY. يشير N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبســـيلون-7}-[(S4)-4-كربوكســـي -4-(17-كربوكســـي هبتا ديكـــانويـــل أمينو) بيوتـــانويـــل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشـــري(4-36) إلى مشـــتق من نظير من بتيد YY البشـــري(4-36)، حيث [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31] يشـــير إلى تغيرات الحمض الأميني بالمقارنة ببتيد YY البشـــري (4-36) مع الأعداد التي تشـــير إلى المواقع المقابلة لببتيد YY(1-36)، وحيث مجموعة الاســـتبدال 3- ميثيل بيوتانويل 3-methylbutanoyl تكون مرتبطة بمجموعة ألفا أمينو alpha amino group بوحدة الحمض الأميني البنائية بطرف N N-terminal amino acid residue، ومجموعة الاستبدال [(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو)

بيوتانويل] substituent [(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl تكون مرتبطة بمجموعة الإبسيلون أمينو من الليسين في الموقع المقابل للموقع 7 في بتيد YY البشري(1-36).

يمكن أن تكون وحدات الحمض الأميني البنائية معرفة بواسطة اسمها الكامل، شفرتها من حرف واحد، و/ أو شفرتها من ثلاثة أحرف. تكون تلك الطرق الثلاثة متكافئة بالكامل.

يمكن أن تشتمل نظائر "تشتمل على" تغييرات معينة خاصة على تغييرات إضافية، بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(1-36). في إحدى السمات، "يكون بـ" النظير التغيير الخاصة.

نظائر ببتيد YY

يكون نظير ببتيد YY هو ببتيد YY حيث به يتم تعديل عدد من وحدات الحمض الأميني البنائية، بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(1-36) أو بتيد YY البشري(3-36). تتضمن تلك التعديلات استبدالات، إدخالات، و/ أو حذوفات، منفردة أو في توليفة.

في سمة معينة، تتضمن نظائر ببتيد YY من الاختراع واحد أو أكثر من تعديلات وحدة حمض أميني بنائية "غير أساسية". في سياق الاختراع، تكون وحدة حمض أميني بنائية "غير أساسية" عبارة عن وحدة بنائية يمكن أن تكون مستبدلة، أي، محذوفة أو بها استبدال في متوالية حمض أميني بشري ببتيد YY بدون إبطاء أو خفض إلى حدٍ كبير نشاط نظير ببتيد YY نحو المستقبل Y2.

الاستبدالات. في إحدى السمات يمكن أن تكون أحماض أمينية amino acids بها استبدال بواسطة استبدال معتدل. يشير التعبير "استبدال معتدل" على النحو المستخدم في هذه الوثيقة إلى أن واحد أو أكثر من أحماض أمينية يتم استبداله بواسطة وحدة بنائية أخرى، مشابهة حيوياً. تتضمن أمثلة استبدال وحدات الحمض الأميني البنائية ذات خصائص متشابهة، على سبيل المثال أحماض أمينية صغيرة، أحماض أمينية حمضية acidic amino acids، أحماض أمينية قطبية polar amino acids، أحماض أمينية قاعدية basic amino acids، أحماض أمينية غير أليفة للماء hydrophobic amino acids وأحماض أمينية عطرية aromatic amino acids.

في إحدى السمات، يمكن أن تشتمل نظائر ببتيد YY من الاختراع على استبدالات واحد أو أكثر من أحماض غير طبيعية و/ أو غير أمينية، على سبيل المثال، محاكيات حمض أميني amino acid mimetics، في متوالية ببتيد YY.

الحذوفات والاقتطاعات. في إحدى السمات، يمكن أن يكون بنظائر ببتيد YY من الاختراع واحد أو أكثر من وحدات الحمض الأميني البنائية المحذوفة من متوالية الحمض الأميني من ببتيد YY البشري، منفرداً أو بالترافق مع واحد أو أكثر من الإدخالات أو الاستبدالات.

الإدخالات. في إحدى الســـمات، يمكن أن يكون بنظائر ببتيد YY من الاختراع واحد أو أكثر من وحدات الحمض الأميني البنائية المدخلة في متوالية الحمض الأميني من ببتيد YY البشري، منفرداً أو بالترافق مع واحد أو أكثر من الحذوفات و/ أو الاستبدالات.

في إحدى الســـمات، يمكن أن تتضـــمن نظائر ببتيد YY من الاختراع إدخالات واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية غير الطبيعية و/ أو أحماض غير أمينية في متوالية ببتيد YY.

يمكن اشـتقاق ببتيد YY من الفقاريات، مثل الإنسـان، الفأر، الخروف، الماعز، بقرة، أو حصـان. يعني التعبير "فقاريات vertebrate" أعضـاء بشـعب الفقاريات subphylum Vertebrata، تقسـيم ابتدائي لشـعبة تشـورداتا phylum Chordata التي تتضـمن السـمك، البرمائيات، الزواحف، الطيور، والثدييات، كل منها يتميز بعمود فقري مجزأ segmented spinal column ورأس متباينة مميزة جيداً. يشـير التعبير "كائن ثديي" إلى البشـر بالإضـافة إلى كل الأعضـاء من ذوات الدم الدافئ warm-blooded members الأخرى من مملكة الحيوانات التي تمتلك آلية تماثل في الفئة الثدييات، على سـبيل المثال، الثدييات المرافقة، ثدييات حديقة الحيوانات، وثدييات مصـدر للطعام. تكون بعض أمثلة الثدييات المرافقة هي النابيات canines (على سـبيل المثال، الكلاب)، الهرة (على سـبيل المثال، القطط) والخيول؛ تكون بعض أمثلة الثدييات مصـدر الطعام هي خنازير، ماشـية، خراف، وما شـابه ذلك. في إحدى السـمات يكون الكائن الثديي هو إنسـان أو كائن ثديي مرافق. في إحدى السمات يكون الكائن الثديي هو إنسان، ذكر أو أنثى.

يشير التعبير "ببتيد"، على سبيل المثال كما هو مستخدم في سياق مركبات ببتيد YY من الاختراع، إلى مركب حيث تشتمل على مجموعة من الأحماض الأمينية المتداخلة بواسطة روابط أميد amide bonds (أو ببتيد).

تمثل الأحماض الأمينية جزيئات تحتوي على مجموعة أمين ومجموعة حمض كربوكسـيليك carboxylic acid، و، اختيارياً، واحدة أو أكثر من المجموعات الإضـافية، المشـار إليها غالباً في صورة سلسلة جانبية.

يتضـــمن التعبير "الحمص الأميني" الأحماض الأمينية المولدة للبروتين Proteinogenic amino acids (أو مشفرة أو الطبيعية) (من ضمن تلك الـــ20 من الأحماض الأمينية القياسية standard amino acids)، بالإضـافة إلى الأحماض الأمينية غير المولدة للبروتين (أو غير المشـفرة أو غير الطبيعية). تعد الأحماض الأمينية المولدة للبروتين هي تلك التي تم تضـمينها بشـكل طبيعي في البروتينات. تمثل الأحماض الأمينية القياسية تلك المشفرة بواسطة الشفرة الوراثية genetic code. لا يتم الحصـــول على الأحماض الأمينية غير المولدة للبروتين في البروتينات، أو لا يتم إنتاجها بواسـطة الآليات الخلوية القياسـية standard cellular machinery (على سـبيل المثال، يمكن أن تكون عرضـة إلى التعديل المرحلي اللاحق). تمثل الأمثلة غير الحصـرية للأحماض الأمينية غير المولدة للبروتين هي أيزومرات D D-isomers من الأحماض الأمينية المولدة للبروتين. يكون أحد أمثلة D- أيزومر D-isomer من حمض أميني مولد للبروتين proteinogenic amino acid عبارة عن D- أيزومر من حمض أسبارتيك proteinogenic amino acid، حيث يمكن كتابتها أيضاً على هيئة D-Asp.

فيما يلي، ليس الغرض من جميع الأحماض الأمينية من مركب ببتيد YY الذي لم يرد له الأيزومير الضوئي optical isomer أن يتم إدراكها على أنها تعني L- أيزومر (ما لم يتم تحديد ما هو خلاف ذلك).

مشتقات ببتيد YY

التعبير "مشتق" على النحو المستخدم في هذه الوثيقة في سياق ببتيد YY أو نظير يعني ببتيد YY معدل كيميائياً، حيث به ترتبط واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال تساهمياً بالببتيد.

في إحدى سمات الاختراع، يمكن أن تكون مجموعة الاستبدال عبارة عن مجموعة استبدال بطرف N.

أيضاً أو على نحو بديل، في إحدى السمات، يمكن أن تكون مجموعة الاستبدال عبارة عن مجموعة تعديل أو على نحو بديل، يشار لها بجزء إطالة protracting moiety.

مجموعة استبدال بطرف N

في إحدى ســمات الاختراع، يشــتمل المركب ببتيد YY على مجموعة اســتبدال ترتبط تســاهمياً بمجموعة الألفا- أمينو alpha-amino group في وحدة الحمض الأميني البنائية في الطرف N بالمركب ببتيد YY. في إحدى الســمات، تكون وحدات الحمض الأميني البنائية في المواضــع

المقابلة للمواضع 1-3 من بتيد YY البشري(1-36) غائبة، وترتبط مجموعة الاستبدال بطرف N تساهمياً بوحدة الحمض الأميني البنائية في الموقع المقابل للموقع 4 من بتيد YY البشري(1-36). في إحدى السمات، مجموعة الاستبدال بطرف N هي مجموعة ألكوكسي alkoxy group. في إحدى السمات، مجموعة الاستبدال بطرف N هي مجموعة ألكوكسي تشتمل ما يصل إلى 12 ذرة كربون. في سمة أخرى، مجموعة الاستبدال بطرف N هي مجموعة ألكوكسي تشتمل ما يصل إلى 6 ذرات كربون.

مجوعة تعديل/ جزء إطالة

في إحدى السمات، يشتمل المركب ببتيد YY على مجموعة استبدال أو مجموعة تعديل ترتبط تساهمياً بوحدة الحمض الأميني البنائية في الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36). في سمة أخرى أيضاً، تكون مجموعة الاستبدال أو مجموعة التعديل قادرة على تشكيل مترافقات غير تساهمية non-covalent conjugates مع بروتينات، بالتالي تعزيز تدوير المشتق derivative باستخدام تيار الدم blood stream، وأيضاً لها تأثير إطالة زمن تأثي المشتق، بسبب حقيقة أن مترافق المشتق ببتيد YY ويتم إزالة الألبومين albumin ببطء فقط بواسطة تخليص كلوي renal clearance. بالتالي، يمكن أن يشار إلى مجموعة الاستبدال، أو مجموعة التعديل، ككل أيضاً بجزء إطالة.

يمكن أن ترتبط مجموعة التعديل تساهمياً بوحدة ليسين بنائية lysine residue من ببتيد YY بواسطة إدخال الأسيل acylation، أي، عن طريق رابطة أميد amide bond مشكلة بين مجموعة حمض كربوكسيليك من مجموعة التعديل ومجموعة الإبسيلون أمينو epsilon amino من وحدة الليسين البنائية. يمكن أن تكون مجموعة الأمينو بالليسين أيضاً مقترنة بألدهيد aldehyde من مجموعة التعديل بواسطة أمينة اختزالية reductive amination. في سمة أخرى يمكن اقتران مجموعة الثويل thiol بالسيستين cysteine بمجموعة ماليميدو maleiimido من مجموعة التعديل بواسطة إضافة Michael أو مقترن بمجموعة الكلورو chloro - أو اليود أسيتيل iodoacetyl بمجموعة التعديل بواسطة الاستبدال الأليف للنواة nucleophilic substitution.

في إحدى السمات، يتم ربط مجموعة التعديل تساهمياً بوحدة ليسين بنائية في موقع مقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) بواسطة إدخال الأسيل، أي، عن طريق رابطة أميد amide bond مشكلة بين مجموعة حمض كربوكسيليك من مجموعة التعديل ومجموعة الإبسيلون أمينو من

وحدة الليسين البنائية.

يمكن أن توجد مشتقات الاختراع في صور تجاسم مختلفة لها نفس الصيغة الجزيئية وتسلسل الذرات المرتبطة bonded atoms، ولكن تختلف فقط في الاتجاه ثلاثي الأبعاد لذراتها في الحيز. يتم الإشارة إلى تجاسم المشتقات الممثلة من الاختراع في القطاع التجريبي، في الأسماء بالإضافة إلى الهياكل، باستخدام التسمية القياسية. ما لم يشار إلى خلاف ذلك يتعلق الاختراع بكل الصور التجاسمية للمشتق المحمي claimed derivative.

في هذه الوثيقة، من المفهوم أن كل الأحماض الأمينية من المركب ببتيد YY التي لم يذكر لها الأيزومر الضوئي تعني أيزومر L (ما لم يشار إلى خلاف ذلك).

أملاح مقبولة صيدلانياً

يمكن أن تكون مركبات ببتيد YY من الاختراع في صورة ملح مقبول صيدلانياً.

تكون الأملاح على سبيل المثال مشكلة بواسطة تفاعل كيميائي بين قاعدة وحمض، على سبيل المثال: $2NH_3 + H_2SO_4 \rightarrow (NH_4)_2SO_4$.

يمكن أن يكون الملح عبار عن ملح قاعدي basic salt، ملح حمضي acidic salt، أو يمكن أن يكون غير ذلك (أي ملح متعادل neutral salt). تنتج الأملاح القاعدية Basic salts أيونات هيدروكسيد hydroxide ions وأملاح حمض acid salts أيونات هيدرونيوم hydronium ions في الماء.

يمكن تشكيل أملاح مشتقات الاختراع باستخدام الكاتيونات cations أو الأنيونات anions المضافة بين مجموعات أنيونية أو كاتيونية، على التوالي. يمكن وضع تلك المجموعات في جزء الببتيد، و/ أو في السلسلة الجانبية لمشتقات الاختراع.

تشتمل الأمثلة غير الحصرية للمجموعات الأنيونية لمشتقات الاختراع على مجموعات كربوكسيليك حرة في السلسلة الجانبية، إن وجد، بالإضافة إلى جزء الببتيد. يشتمل جزء الببتيد في الغالب على مجموعات كربوكسيليك حرة عند وحدات حمض أميني بنائية حمضية داخلية مثل Asp و Glu.

تشتمل الأمثلة غير الحصرية للمجموعات الكاتيونية في جزء الببتيد على مجموعة الأمينو الحرة عند الطرف N، إن وجدت، بالإضافة إلى أي مجموعة أمينو حرة بالوحدات البنائية للحمض الأميني القاعدية basic amino acid residues مثل His، Arg، و Lys.

الخواص الوظيفية

في سمة وظيفية أولى، يكون لمركبات ببتيد YY من الاختراع قوة مستقبل Y2 جيدة. أيضاً، أو على نحو بديل، في سمة ثانية، فإنها ترتبط بشكل جيد جداً بمستقبل Y2. بشكل مفضل تكون عبارة عن عوامل مساعدة كاملة لمستقبل Y2 كما ينعكس بواسطة قابليتها للارتباط بقوة بالمستقبل Y2 التي يرافقها القدرة على التنشيط الكامل المستقبل بالمقارنة بـــ ببتيد YY البشري(1-36) وببتيد YY البشري(3-36).

أيضاً أو على نحو بديل، في سمة وظيفية ثانية، يتعلق الاختراع بمركبات ببتيد YY تظهر انتقائية نحو نوع مستقبل Y الفرعي Y2 بالمقارنة بأنواع مستقبل Y الفرعية Y1، Y4 وY5.

أيضاً، أو على نحو بديل، في سمة وظيفية ثالثة، يكون للمركبات ببتيد YY من الاختراع خواص حركية دوائية محسنة. أيضاً، أو على نحو بديل، في سمة وظيفية رابعة، يكون لمركبات ببتيد YY من الاختراع عمر نصف زائد و/ أو تخلص منخفض. أيضاً، أو على نحو بديل، في سمة وظيفية خامسة، يمكن أن يكون لها التأثير في الجسم الحي لخفض الجلوكوز بالدم. أيضاً، أو على نحو بديل، في سمة وظيفية سادسة، يمكن أن يكون لها التأثير في الجسم الحي لخفض امتصاص الطعام. أيضاً، أو على نحو بديل، في سمة وظيفية سابعة، يمكن أن يكون لها التأثير في الجسم الحي لخفض وزن الجسم.

النشاط الحيوي – القوة في المعمل

وفقاً للسمة الوظيفية الأولى، تكون مركبات ببتيد YY من الاختراع فعّالة حيوياً، أو قوية.

في تجسيد خاص، تشير القوة و/ أو النشاط إلى القوة في المعمل، أي الكفاءة في تجربة مستقبل Y2 وظيفية، بتحديد أكثر إلى القدرة على تنشيط مستقبل Y2 البشري.

يشير التعبير نصف أقصى تركيز فعّال half maximal effective concentration (EC_{50}) بصفة عامة إلى التركيز الذي يحث نصف استجابة بين خط الأساس والحد الأقصى، بالإشارة إلى منحنى الاستجابة للجرعة dose response curve. يتم استخدام نصف أقصى تركيز فعّال في صورة مقياس لقوة المركب وتمثل التركيز حيث يتم ملاحظة 50٪ من الحد الأقصى لفعاليته.

يمكن تحديد القوة في المعمل لمشتقات الاختراع كما تم وصفه في المثال 2، ونصف أقصى تركيز فعّال للمشتق في المشكلة المحددة. كلما انخفضت قيمة نصف أقصى تركيز فعّال، كلما كانت القوة أفضل.

في إحدى سمات الاختراع، يكون لمشتق الاختراع قوة في المعمل محددة باستخدام الطريقة من المثال 2 تقابل نصف أقصى تركيز فعّال عند أو أقل 10 نانو مولار. في إحدى السمات، يكون لمشتق الاختراع قوة في المعمل محددة باستخدام الطريقة من المثال 2 تقابل نصف أقصى تركيز فعّال عند أو أقل 5 نانو مولار. في إحدى السمات، يكون لمشتق الاختراع قوة في المعمل محددة باستخدام الطريقة من المثال 2 تقابل نصف أقصى تركيز فعّال عند أو أقل 1 نانو مولار.

النشاط الحيوي– ارتباط المستقبل في المعمل

وفقاً للسمة الوظيفية الثانية، ترتبط مركبات ببتيد YY من الاختراع بشكل جيد جداً بالمستقبل Y2. يمكن تحديد ذلك كما تم وصفه في المثال 3.

بصفة عامة، يجب أن يكون الارتباط بالمستقبل Y2 جيداً قدر الإمكان، بما يقابل قيمة Ki منخفضة. يتم تحديد قيمة Ki بواسطة معادلة Cheng-Prusoff وهي (Ki=IC50/(1+[L]/Kd)، حيث آى سى 50 IC50 هي نصف أقصى تركيز تثبيطي للعامل المساعد، [L] هي تركيز المركب الترابطي الإشعاعي radioligand وKd هي ثابت تفكك dissociation constant الارتباط.

على سبيل المثال، في سمة خاصة، تكون ألفة ارتباط المستقبل Y2 (Ki) أقل من 10 نانو مولار. في إحدى سمات الاختراع، تكون الفة ارتباط المستقبل Y2 (Ki) أقل من 5 نانو مولار. في إحدى سمات الاختراع، تكون الفة ارتباط المستقبل Y2 (Ki) أقل من 1 نانو مولار.

النشاط الحيوي–العقاقيرية داخل الجسم الحي

في تجسيد خاص آخر تكون مركبات ببتيد YY من الاختراع قوية في الجسم الحي، حيث يمكن تحديدها كما هي معروفة في المجال في أي نموذج حيواني مناسب، بالإضافة إلى التجارب السريرية.

تكون فئران db/db المصابة بالسكر هي أحد أمثلة نموذج حيواني مناسب، ويمكن تحديد تأثير خفض الجلوكوز بالدم في تلك الفئران في الجسم الحي، على سبيل المثال كما تم وصفه في المثال 5.

بالإضافة لذلك، يكون تثبيط امتصاص الطعام في فئران db/db هو نموذج مناسب لتحديد التأثير على امتصاص الطعام ووزن الجسم كما تم وصفه أيضاً في المثال 5.

بصفة عامة، يجب أن يكون تأثير خفض الجلوكوز بجرعة 5، 10 أو 30 نانو مول/ كجم جيداً قدر الإمكان ليقابل مستوى منخفض نسبياً من ٪ جلوكوز.

على سبيل المثال، في سمة خاصة من الاختراع، بعد 23 أو 40 ساعة من إعطاء الجرعة (5، 10 أو 30 نانو مول/ كجم) يكون مستوى ٪ الجلوكوز النسبي أقل من 90٪.

على سبيل المثال، في سمة خاصة من الاختراع، بعد 23 أو 40 ساعة من إعطاء الجرعة 5 نانو مول/ كجم يكون ٪ امتصاص الطعام النسبي أق لمن 75٪. على سبيل المثال، في سمة خاصة من الاختراع، بعد 23 أو 40 ساعة من إعطاء الجرعة 10 نانو مول/ كجم يكون ٪ امتصاص الطعام النسبي أقل من 65٪. على سبيل المثال، في سمة خاصة من الاختراع، بعد 23 أو 40 ساعة من إعطاء الجرعة 5 نانو مول/ كجم) يكون ٪ امتصاص الطعام النسبي أقل من 50٪.

سمة الحركيات الدوائية

وفقاً للسمة الوظيفية الثالثة، يكون لمركبات ببتيد YY من الاختراع خواص حركية دوائية محسنة مثل نصف عمر الانتهاء الزائد، و/ أو تحمل منخفض.

تشير زيادة نصف عمر الانتهاء و/ أو خفض التحمل إلى أن المركب محل الاهتمام يتم إزالته أبطأ من الجسم. بالنسبة لمركبات الاختراع يستلزم ذلك مدة ممتدة للتأثير الدوائي.

يمكن تحديد خواص الحركية الدوائية لمشتقات الاختراع بشكل مناسب في الجسم الحي في دراسات الحركية الدوائية pharmacokinetic (PK). يتم تنفيذ تلك الدراسات لتقييم كيفية امتصاص المركبات الصيدلانية، والتوزين، والإزالة في الجسم، وكيفية تأثير تلك العمليات على تركيز المركب في الجسم، على مدار فترة من الزمن.

في مرحلة الكشف والمرحلة قبل السريرية لتطوير عقار صيدلاني pharmaceutical drug، يمكن استخدام نماذج حيوانية مثل فأر، جرذ، قرد، كلب، أو خنزير، لتنفيذ ذلك التمييز. يمكن استخدام أي من تلك النماذج لاختبار خواص الحركية الدوائية لمشتقات الاختراع.

يكون تقدير نصف عمر الانتهاء و/ أو التفاوت متعلق بتقييم أنظمة الجرعة dosing regimens ومتغير مهم في تطوير العقار، في تطوير مركبات العقار الجديدة.

سمة الحركيات الدوائية – نصف المر في الجسم الحي في خنازير صغيرة

وفقاً للسمة الوظيفية الثالثة، يكون لمشتقات الاختراع خواص حركية دوائية محسنة.

في تجسيد محدد، يمكن تحديد الخواص خواص الحركية الدوائية بنصف عمر الانتهاء terminal half-life ($T_{½}$) في الجسم الحي في خنازير صغيرة بعد الإعطاء في الوريد، على سبيل المثال كما تم وصفه في المثال 4 في هذه الوثيقة.

إنتاج مركبات ببتيد YY

يكون إنتاج ببتيدات مثل المركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي معروف جيداً في المجال.

يمكن إنتاج جزء ببتيد YY بمشتقات الاختراع على سبيل المثال عن طريق تخليق ببتيد تقليدي، على سبيل المثال، تخليق ببتيد بطور صلب solid Phase باستخدام السمات الكيميائية t-Boc أو 9 H- فلورين -9- يل ميثوكسي كربونيل 9 H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl (Fmoc) أو التقنيات المعروفة جيداً الأخرى، انظر، على سبيل المثال، Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dörwald, "Organic Synthesis on solid Phase", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, and "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis"، معدّل بواسطة W.C. Chan and P.D. White, Oxford University Press, 2000.

أيضاً، أو على نحو بديل، يمكن إنتاجها بواسطة طرق إعادة الارتباط الجيني، viz. عن طريق استنبات خلية عائل host cell تحتوي على متوالية حمض نووي ريبوزي منقوص الأكسجين Deoxyribonucleic acid (DNA) تشفر النظير وقادر على التعبير الوراثي عن الببتيد في وسيط غذائي nutrient medium مناسب تحت ظروف تسمح بالتعبير الوراثي عن الببتيد. تكون الأمثلة غير الحصرية لخلايا العائل host cells المناسبة للتعبير الوراثي عن تلك الببتيدات peptides هي: Escherichia coli، Saccharomyces cerevisiae، بالإضافة إلى سلالات خلية cell lines بى اتش كيه BHK أو سى اتش أوه CHO بالثدييات.

يمكن إنتاج مركبات ببتيد YY من الاختراع التي تتضمن أحماض أمينية غير طبيعية و/ أو مجموعات استبدال مرتبطة تساهمياً على سبيل المثال كما تم وصفه في جزء التجارب.

يتم تضمين أمثلة معينة من طرق تحضير عدد من مركبات ببتيد YY من الاختراع في جزء التجارب.

تنقية البروتين

يمكن تنقية المركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي بواسطة مجموعة متنوعة من الإجراءات المعروفة في المجال بما في ذلك، بدون حصر، كروماتوجراف (على سبيل المثال، تبادل أيون، الألفة، عدم الألفة للماء، وكروماتوجراف سائل عالي الكفاءة بطور عكسي reverse-phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC))، إجراءات استشراد كهربي، أو الاستخلاص

(انظر، على سبيل المثال، Protein Purification, J.-C. Janson and Lars Ryden, editors, VCH Publishers, New York, 1989).

نظام الإعطاء

يقصد بالتعبير "معالجة" تضمين كلاً من منع وتقليص المرض، أو الاضطراب، أو الحالة المرضية المشار إليها (أي، يشير "معالجة" إلى كلاً من المعالجة الوقائية والعلاجية لإعطاء مركبات ببتيد YY من الاختراع أو تركيبة تشتمل على مركبات ببتيد YY من الاختراع) ما لم يشار إلى خلاف ذلك أو يناقض السياق ذلك بوضوح.

يمكن أن تكون طريقة الإعطاء عبارة عن أي طريقة حيث تنقل بفعالية مركب من ذلك الاختراع إلى الموقع المرغوب فيه أو الملائم في الجسم، مثل عن طريق غير معوي parenterally، على سبيل المثال، تحت الجلد subcutaneously، داخل العضل intramuscularly أو في الوريد intravenously. على نحو بديل، يمكن إعطاء مركب ذلك الاختراع عبر الفم، عبر الرئة، عبر المستقيم، عبر الجلد، شدقياً، تحت اللسان، أو عبر الأنف.

تركيبات صيدلانية

يمكن تحضير التركيبات القابلة للحقن Injectable compositions التي تشتمل على مركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي باستخدام التقنيات التقليدية للصناعة الصيدلانية التي تتضمن إذابة وخلط المكونات حسب الملائمة للحصول على المنتج النهائي المرغوب فيه. بالتالي، وفقاً لأحد الإجراءات، يتم إذابة مركب ببتيد YY من ذلك الاختراع في محلول منظم buffer مناسب عند pH مناسب حيث يتم تقليص أو تجنب الترسيب. يتم جعل التركيبة القابلة للحقن injectable composition معقمة، على سبيل المثال، بواسطة الترشيح بالتعقيم sterile filtration.

يمكن أن تكون تركيبة عبارة عن صياغة مثبتة. يشير التعبير "صياغة مثبتة" إلى صياغة ذات استقرار مادي و/ أو كيميائي زائد، بشكل مفضل كلاهما. بصفة عامة، يمكن أن تكون صياغة مستقرة أثناء الاستخدام والتخزين (مع الامتثال بظروف الاستخدام والتخزين الموصى بها) حتى الوصول إلى تاريخ الانتهاء.

يشير التعبير "استقرار مادي" إلى ميل البولي ببتيد polypeptide لتشكيل التكتلات المعطلة حيوياً و/ أو غير القابلة للذوبان كنتيجة للتعرض للجهد الحراري-الميكانيكي، و/ أو التداخل مع واجهات وأسطح خلخلة (مثل أسطح غير أليفة للماء hydrophobic surfaces). يمكن تقييم الثبات المادي

لصياغة بولي ببتيد مائية aqueous polypeptide بواسطة فحص بصري، و/ أو بواسطة قياسات العكارة بعد التعرض للضغط الميكانيكي/ المادي (على سبيل المثال إثار) عند درجات حرارة مختلفة لمدد زمنية مختلفة. على نحو بديل، يمكن تقييم الاستقرار المادي باستخدام عامل مطياف spectroscopic agent أو مسبار probe لحالة تكوين البولي ببتيد مثل على سبيل المثال Thioflavin T أو مسبارات "بدفعة غير أليفة للماء" "hydrophobic patch" probes.

يشير التعبير "الاستقرار الكيميائي" إلى تغيرات كيميائية (بالتحديد تساهمية) في بنية البولي ببتيد تؤدي إلى تكوين منتجات التدهور الكيميائي chemical degradation products المحتمل الذي له قوة حيوية منخفضة، و/ أو تأثير مولد للمناعة زائد مقارنةً بالبولي ببتيد السليم. يمكن تقييم الاستقرار الكيميائي عن طريق قياس كمية منتجات التدهور الكيميائي عند نقاط زمنية مختلفة بعد التعرض لظروف بيئية مختلفة، على سبيل المثال بواسطة أس إي سي-اتش بي أل سي SEC-HPLC، و/ أو كروماتوجراف سائل عالي الكفاءة بطور عكسي.

في إحدى السمات، يقدم الاختراع مركبات ببتيد YY ذات استقرار مادي محسن. في إحدى السمات، يقدم الاختراع مركبات ببتيد YY ذات استقرار كيميائي محسّن.

المعالجة المجمعة COMBINATION TREATMENT

يمكن تجميع المعالجة باستخدام مركب ببتيد YY وفقاً للاختراع الحالي أيضاً مع واحدة أو أكثر من المواد الفعّالة عقاقيرياً pharmacologically active substances الإضافية، على سبيل المثال منتقاة من عوامل مضادة للسكر antidiabetic agents، عوامل مضادة للسمنة antiobesity agents، عوامل تنظيم الشهية appetite regulating agents، عوامل خفض الضغط antihypertensive agents، عوامل للمعالجة و/ أو الوقاية من المضاعفات الناتجة من أو المرتبطة بمرض السكر وعوامل للمعالجة و/ أو الوقاية من المضاعفات والاضطرابات الناتجة من أو المرتبطة بالسمنة.

تكون أمثلة تلك المواد الفعّالة عقاقيرياً: عوامل مساعدة للمستقبل جي أل بي-1 GLP-1، إنسولين، مثبطات DPP-IV inhibitors (داي ببتيديل ببتيداز-IV dipeptidyl peptidase-IV)، عوامل مساعد للأميلين amylin agonists وعوامل مساعد لمستقبل ليبتين leptin receptor agonists.

في إحدى سمات الاختراع، يتم تجميع مركب ببتيد YY وفقاً للاختراع الحالي مع عامل مساعد لـ GLP-1. يمكن إمداد المركبات في صورة جرعة واحدة حيث تحتوي صورة الجرعة الواحدة على كلا

المركبين، أو في صورة طاقم من أجزاء يشتمل على تحضير المركب ببتيد YY على هيئة صورة وحدة جرعة أولى وتحضير عامل مساعد لـ GLP-1 على هيئة صورة وحدة جرعة ثانية.

تكون الأمثلة غير الحصرية للعوامل المساعدة لـــ GLP-1 التي سيتم تجميعها مع المركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي هي ليراجلوتيد liraglutide، ســـيماجلوتيد semaglutide، إكســـيناتيد exenatide، دولاجلوتيد dulaglutide، ليكســـيســـيناتيد lixisenatide، تاســـبوجلوتيد taspoglutide، وألبيجلوتيد albiglutide.

تم الكشف عن ليراجلوتايد، مشتق أحادي الأسيل GLP-1 mono-acylated derivative للإعطاء مرة واحدة يومياً حيث يتم تمييزه في 2009 بواســـطة Novo Nordisk A/S، في البراءة الدولية 08871/98.

تكشـــف البراءة الدولية 097537/2006 عن مشـــتق GLP-1 إضـــافي يتضـــمن ســـيماجلوتيد semaglutide، مشتق أحادي الأسيل GLP- للإعطاء مرة واحدة إسبوعياً حيث يكون تحت التطوير بواسطة Novo Nordisk A/S.

يكون اكسيناتيد Exenatide عبارة عن نوع مخلق من إكسيندين-4 exendin-4، هورمون hormone مكتشف في لعاب مسخ saliva of Gila monster Gila. يعرض خواص حيوية مشابه لـ GLP-1.

تكون دولاجلوتيد عبارة عن جزء منشـأ جى أل بى-1-أف ســى GLP-1-Fc (GLP-1 – وصـلة – Fc من IgG4).

يعتمد ليكسيسيناتيد Lixisenatide على إكسيندين-4(1-39) بطرف C معدّل ذو ست وحدات Lys بنائية.

تكون تاسبوجلوتيد Taspoglutide هي مشتق 8-(2- ميثيل ألانين)-35-(2- ميثيل ألانين)-36-L-أرجينين أميد 8-(2-methylalanine)-35-(2-methylalanine)-36-L-argininamide من متوالية الحمض الأميني 7-36 من GLP-1 بشري.

تكون البيجلوتيد Albiglutide هي ألبومين مصـــل بشـــري معاود الارتباط الجيني recombinant human serum albumin من بروتين GLP-1-(HSA) هجين، بالمثل دايمير GLP-1 dimer مندمج بـ ألبومين مصل بشري. يكون جزء المنشأ GLP-1 ببتيد عبارة عن نظير، حيث به Ala عند الموقع 8 يكون بها استبدال بواسطة Gly.

المؤشرات الصيدلانية

يتعلق الاختراع الحالي أيضاً بمركب ببتيد YY من الاختراع، للاستخدام في صورة دواء.

في سمات خاصة من الاختراع، يمكن استخدام المركب ببتيد YY الخاص بالاختراع للمعالجات الطبية التالية:

(i) الوقاية من و/ أو معالجة كل صور مرض السكر، مثل فرط السكر بالدم hyperglycemia، مرض السكر من النوع 2 type 2 diabetes، ضعف تحمل الجلوكوز impaired glucose tolerance، مرض السكر من النوع 1 type 1 diabetes، مرض السكر غير المعتمد على الأنسولين non-insulin dependent diabetes، MODY (مرض السكر البادئ عند البالغين من الشباب maturity onset diabetes of young)، مرض سكر الحمل gestational diabetes، و/ أو لخفض HbA1C؛

(ii) تأخير أو منع تقدم مرض سكري، مثل تقدم مرض السكر من النوع 2، تأخير تقدم ضعف تحمل الجلوكوز impaired glucose tolerance (IGT) لمرض السكر من النوع 2 الذي يتطلب الأنسولين، تأخير أو منع مقاومة الأنسولين، و/ أو تأخير تقدم مرض السكر من النوع 2 الذي لا يتطلب أنسولين لمرض السكر من النوع 2 الذي يتطلب الأنسولين؛

(iii) تحسين وظيفة خلية β، مثل خفض موت خلايا β المبرمج β-cell apoptosis، زيادة وظيفة خلية β و/ أو كتلة خلية β، و/ أو لاستعادة حساسية الجلوكوز لخلايا β؛

(iv) الوقاية من و/ أو معالجة اضطرابات الأكل، مثل السمنة، على سبيل المثال عن طريق خفض امتصاص الطعام، خفض وزن الجسم، كبت الشهية suppressing appetite، حث الشبع inducing satiety؛ علاج أو الوقاية من اضطراب الأكل بشراهة، الشره المرضي العصبي bulimia nervosa، و/ أو السمنة المستحثة عن طريق إعطاء مضاد للذهان antipsychotic أو مركب ستيرويدي steroid؛ خفض حركية المعدة gastric motility؛ تأخير تفريغ المعدة delaying gastric emptying؛ زيادة الحركة البدنية؛ و/ أو الوقاية من و/ أو معالجة الأمراض المصاحبة للسمنة، مثل التهاب المفاصل والعظم osteoarthritis و/ أو سلس البول urine incontinence؛

(v) الوقاية من و/ أو معالجة مضاعفات السكر، مثل اعتلال الأوعية angiopathy؛ اعتلال الأعصاب neuropathy، تتضمن اعتلال الأعصاب الطرفية peripheral neuropathy؛ اعتلال الكلية nephropathy؛ و/ أو اعتلال الشبكية retinopathy؛

(vi) تحسين متغيرات دهنية lipid parameters، مثل الوقاية من و/ أو معالجة خلل الدهون بالدم

dyslipidemia، خفض إجمالي الدهون بمصل الدم total serum lipids؛ زيادة اتش دى أل HDL؛ خفض أل دى أل LDL الصغيرة، الكثيفة؛ خفض فى أل دى أل VLDL؛ خفض تراي جليسريدات triglycerides؛ خفض الكوليسترول cholesterol؛ خفض مستويات البلازما plasma levels بالبروتين الدهني lipoprotein a a ((Lp(a)) في إنسان؛ تثبيط توليد بروتين غير دهني a apolipoprotein a ((apo(a)) في المعمل و/ أو في الجسم الحي؛

(vii) الوقاية من و/ أو معالجة أمراض قلبية وعائية cardiovascular diseases؛ و/ أو

(viii) الوقاية من و/ أو معالجة توقف التنفس أثناء النوم.

(ix) حفظ الوزن بعد فقد وزن ناجح (سواء ناتج عن عقار أو بواسطة نظام غذائي وممارسة الرياضة) – أي الوقاية من اكتساب الوزن بعد فقد وزن ناجح.

تكون المؤشرات التالية مفضلة بالتحديد: السكر من النوع 2، و/ أو السمنة.

في إحدى السمات، تم الكشف عنها عن طريقة لتبديل أيض الطاقة energy metabolism في خاضع. تتضمن الطريقة إعطاء كمية فعّالة علاجياً من مركب ببتيد YY من الاختراع إلى الخاضع، بالتالي تبديل استهلاك الطاقة. يتم حرق الطاقة في كل العمليات الفسيولوجية. يمكن للجسم أن يغير معدل استهلاك الطاقة مباشرةً، من خلال تعديل كفاءة تلك العمليات، أو تغيير عدد وطبيعة العمليات التي تحدث. على سبيل المثال، أثناء الهضم يستهلك الجسم الطاقة لتحريك الطعام خلال الأمعاء، وهضم الطعام، ودخل الخلايا، ويمكن تغيير كفاءة الأيض الخلوي لإنتاج المزيد من الحرارة أو حرارة أقل.

في إحدى السمات تم الكشف عنها عن طريقة لأي وكل تعديلات الدائرة الدقيقة التي تم وصفها في ذلك الطلب، حيث تستبدل امتصاص الطعام بشكل تعاوني وتبديل بالعكس استهلاك الطاقة. يكون استهلاك الطاقة نتيجة للأيض الخلوي cellular metabolism، تخليق بروتين، معدل أيضي metabolic rate، والاستخدام السعري. بالتالي، في ذلك التجسيد، يؤدي الإعطاء الطرفي إلى استهلاك طاقة زائد، وفعالية منخفضة للاستخدام السعري calorie utilization. في إحدى السمات، يتم إعطاء كمية فعّالة علاجياً من مركب ببتيد YY وفقاً للاختراع إلى خاضع، بالتالي زيادة استهلاك الطاقة.

في بعض التجسيدات يتعلق الاختراع بطريقة للتحكم بالوزن. في بعض التجسيدات يتعلق الاختراع بطريقة لخفض الشهية. في بعض التجسيدات يتعلق الاختراع بطريقة لخفض امتصاص الطعام.

بصفة عامة، يتم اعتبار كل الخاضعين الذين يعانون من السمنة أيضاً يعانون من فرط الوزن. في بعض التجسيدات يتعلق الاختراع بطريقة لمعالجة أو الوقاية من السمنة. في بعض التجسيدات يتعلق الاختراع باستخدام المركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي لمعالجة أو الوقاية من السمنة. في بعض التجسيدات يكون الخاضع الذي يعاني من السمنة هو إنسان، مثل إنسان بالغ أو إنسان من الأطفال (بما في ذلك الرضع، الأطفال، والمراهقين). يكون مؤشر كتلة الجسم Body mass index (BMI) عبارة عن مقياس لدهون الجسم يعتمد على الارتفاع والوزن. تكون معادلة الاحتساب هي مؤشر كتلة الجسم = الوزن بالكيلوجرام/(الارتفاع بالمتر)^2. يمكن أن يكون بإنسان خاضع يعاني من السمنة مؤشر كتلة الجسم تبلغ ≥ 30؛ يمكن أن يشار إلى ذلك الخاضع أيضاً ببدين. في بعض التجسيدات يمكن أن يكون بالخاضع الإنسان الذي يعاني من السمنة مؤشر كتلة الجسم ≥ 35 أو مؤشر كتلة الجسم في النطاق ≥ 30 إلى <40. في بعض التجسيدات تكون السمنة هي سمنة شديدة أو سمنة مرضية، حيث يمكن أن يكون بالخاضع الإنسان مؤشر كتلة الجسم ≥ 40.

في بعض التجسيدات يتعلق الاختراع بطريقة لمعالجة أو الوقاية من فرط الوزن، اختيارياً في وجود اعتلال مشترك متعلق بالوزن على الأقل. في بعض التجسيدات يتعلق الاختراع باستخدام المركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي لمعالجة أو الوقاية من فرط الوزن، اختيارياً في وجود اعتلال مشترك متعلق بالوزن على الأقل.

في بعض التجسيدات يكون الخاضع الذي يعاني من فرط الوزن هو إنسان، مثل إنسان بالغ أو إنسان من الأطفال (بما في ذلك الرضع، الأطفال، والمراهقين). في بعض التجسيدات يمكن أن يكون لخاضع إنسان يعاني من فرط الوزن مؤشر كتلة الجسم ≥ 25، مثل مؤشر كتلة الجسم ≥ 27. في بعض التجسيدات يكون بخاضع إنسان يعاني من فرط الوزن مؤشر كتلة الجسم في النطاق 25 إلى <30 أو في النطاق 27 إلى <30. في بعض التجسيدات يتم اختيار الاعتلال المشترك المتعلق بالوزن من المجموعة التي تتكون من ارتفاع ضغط الوزن، السكر (مثل السكر من النوع 2)، عسر شحميات الدم dyslipidaemia، كوليسترول عالي، وتوقف التنفس أثناء النوم المعيق.

في بعض التجسيدات يتعلق الاختراع بطريقة لخفض وزن الجسم. في بعض التجسيدات يتعلق الاختراع باستخدام المركبات ببتيد YY من الاختراع الحالي لخفض وزن الجسم. يمكن أن يكون للإنسان العرضة لخفض وزن الجسم وفقاً للاختراع الحالي مؤشر كتلة الجسم ≥ 25، مثل مؤشر

كتلة الجسم ≤ 27 أو مؤشر كتلة الجسم ≤ 30. في بعض التجسيدات يمكن أن يكون الإنسان العرضة لخفض وزن الجسم وفقاً للاختراع الحالي مؤشر كتلة الجسم ≤ 35 أو مؤشر كتلة الجسم ≤ 40. يمكن أن يتضمن التعبير "اختزال وزن الجسم" معالجة أو الوقاية من السمنة و/ أو فرط الوزن.

التجسيدات الخاصة

يتم وصف الاختراع أيضاً بواسطة التجسيدات غير الحصرية من الاختراع:

1. مركب ببتيد YY به بحد أقصى 10 تعديلات حمض أميني بالمقارنة ببتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2)، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على

i) ليسين عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

ii) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

iii) ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

iv) تيروسين عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1) و/ أو أيزو ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 22 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ و

v) مجموعة تعديل مرتبطة بمجموعة الإبسيلون أمينو من الليسين المذكورة عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)،

حيث يتم تعريف مجموعة التعديل المذكورة بواسطة A-[B]$_r$-C- أو A-[B]$_r$-C-[B]$_w$-، حيث

A- تكون منتقاة من Chem. 1 و Chem. 2

Chem. 1: *-CO-(CH$_2$)$_p$-COOH،

Chem. 2: *-CO-(CH$_2$)$_q$-SO$_3$H

حيث p هي عدد صحيح في النطاق 12-18، وq هي عدد صحيح في النطاق 15-17؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-[CO-(CH$_2$)$_2$-CH(COOH)-NH]-*،

r هي عدد صحيح في النطاق 1-3؛

w هي عدد صحيح في النطاق 1-3؛

و

C- تكون غائبة أو منتقاة من Chem. 4 و Chem. 5

Chem. 4: $*[NH-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_s-O-(CH_2)_t-CO-]_u-*$

Chem. 5: $*[NH-(CH_2)_v-CO-]_x-*$

حيث s هي عدد صحيح في النطاق 1-3، t هي عدد صحيح في النطاق 1-3، u هي عدد صحيح في النطاق 1-4، v هي عدد صحيح في النطاق 3-7، وX هي عدد صحيح في النطاق 1-3؛

حيث * تشير إلى نقطة الارتباط،

حيث A، B، وC تكون متداخلة عن طريق روابط الأميد وفي المتوالية المشار لها عن طريق نقاط الارتباط المذكورة؛ أو ملح مقبول صيدلانياً، أميد، أو إستر من مركب ببتيد YY المذكور؛ وحيث إذا كانت مجموعة التعديل هي A-B-C-B، C لا يمكن أن تكون غائبة.

2. مركب ببتيد YY به بحد أقصى 10 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ ببتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2)، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على

i) ليسين عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

ii) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

iii) ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

iv) تيروسين عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

و

v) مجموعة تعديل مرتبطة بمجموعة الإبسيلون أمينو من الليسين المذكورة عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)،

حيث يتم تعريف مجموعة التعديل المذكورة بواسطة A-$[B]_r$-C- أو -A-$[B]_r$-C-$[B]_w$-، حيث

A- تكون منتقاة من Chem. 1 و Chem. 2

Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_p-CO-*$،

Chem. 2: $HO_3S-(CH_2)_q-CO-*$

حيث p هي عدد صحيح في النطاق 12-18، وq هي عدد صحيح في النطاق 15-17؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-[NH-CH(COOH)-$(CH_2)_2$-CO-]-*،

r هي عدد صحيح في النطاق 1-3؛

w هي عدد صحيح في النطاق 1-3؛

و

C- تكون غائبة أو منتقاة من Chem. 4 و Chem. 5

Chem. 4: *[NH-$(CH_2)_2$-[O-$(CH_2)_2$]$_s$-O-$(CH_2)_t$-CO-]$_u$-*

Chem. 5: *[NH-$(CH_2)_v$-CO-]$_x$-*

حيث s هي عدد صحيح في النطاق 1-3، t هي عدد صحيح في النطاق 1-3، u هي عدد صحيح في النطاق 1-4، v هي عدد صحيح في النطاق 3-7، وX هي عدد صحيح في النطاق 1-3؛

حيث * تشير إلى نقطة الارتباط،

حيث A، B، وC تكون متداخلة عن طريق روابط الأميد وفي المتوالية المشار لها عن طريق نقاط الارتباط المذكورة؛ أو ملح مقبول صيدلانياً، أميد، أو إستر من مركب ببتيد YY المذكور؛ و

حيث إذا كانت مجموعة التعديل هي A-B-C-B، C لا يمكن أن تكون غائبة.

3. مركب ببتيد YY به بحد أقصى 10 تعديلات حمض أميني بالمقارنة ببتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2)، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على

i) ليسين عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

ii) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

iii) ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

iv) تيروسين عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

v) أيزو ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 22 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ و

vi) مجموعة تعديل مرتبطة بمجموعة الإبسيلون أمينو من الليسين المذكورة عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)،

حيث يتم تعريف مجموعة التعديل المذكورة بواسطة A-[B]$_r$-C- أو A-[B]$_r$-C-[B]$_w$-، حيث

A- تكون منتقاة من Chem. 1 و Chem. 2

Chem. 1: *-CO-(CH2)p-COOH،

Chem. 2: *-CO-(CH2)q-HO3S

حيث p هي عدد صحيح في النطاق 12-18، و q هي عدد صحيح في النطاق 15-17؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-[CO-CH(COOH)-(CH2)2-NH]-*،

r هي عدد صحيح في النطاق 1-3؛

w هي عدد صحيح في النطاق 1-3؛

و

C- تكون غائبة أو منتقاة من Chem. 4 و Chem. 5

Chem. 4: *-[CO-(CH2)t-O-(CH2)2]u-[NH-(CH2)2]s-*

Chem. 5: *-[CO-(CH2)v-NH]x-*

حيث s هي عدد صحيح في النطاق 1-3، t هي عدد صحيح في النطاق 1-3، u هي عدد صحيح في النطاق 1-4، v هي عدد صحيح في النطاق 3-7، و X هي عدد صحيح في النطاق 1-3؛

حيث * تشير إلى نقطة الارتباط،

حيث A، B، C و D تكون متداخلة عن طريق روابط الأميد وفي المتوالية المشار لها عن طريق نقاط الارتباط المذكورة؛ أو ملح مقبول صيدلانياً، أميد، أو إستر من مركب ببتيد YY المذكور؛ وحيث إذا كانت مجموعة التعديل هي A-B-C-B، C لا يمكن أن تكون غائبة.

4. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث A- تكون منتقاة من Chem. 1 و Chem. 2

Chem. 1: *-CO-(CH2)p-COOH،

Chem. 2: *-CO-(CH2)q-HO3S

وحيث p هي عدد صحيح في النطاق 16-18، و q هي 15.

5. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث A- هي Chem. 1

Chem. 1: *-CO-(CH2)p-COOH،

وحيث p هي عدد صحيح في النطاق 12-18.

6. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث A- هي Chem. 1

Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_p-CO-*$،

وحيث p هي عدد صحيح في النطاق 14-18.

7. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث A- هي Chem. 1

Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_p-CO-*$،

وحيث p هي عدد صحيح في النطاق 16-18.

8. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث A- هي Chem. 1

Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_p-CO-*$،

وحيث p هي 12.

9. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث A- هي Chem. 1

Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_p-CO-*$،

وحيث p هي 14.

10. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث A- هي Chem. 1

Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_p-CO-*$،

وحيث p هي 16.

11. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث A- هي Chem. 1

Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_p-CO-*$،

وحيث p هي 18.

12. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث A- هي Chem. 2

Chem. 2: $HO_3S-(CH_2)_q-CO-*$

حيث q هي عدد صحيح في النطاق 15-17.

13. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث A- هي Chem. 2

Chem. 2: $HO_3S-(CH_2)_q-CO-*$

حيث q هي 15.

14. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث A- هي Chem. 2

Chem. 2: $HO_3S-(CH_2)_q-CO-*$

حيث q هي 16.

15. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث A- هي Chem. 2

Chem. 2: $HO_3S-(CH_2)_q-CO-*$

حيث q هي 17.

16. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث B- هي Chem. 3

Chem. 3: $*-[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]-*$،

r هي عدد صحيح في النطاق 1-2؛

w هي عدد صحيح في النطاق 1-2.

17. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث B- هي Chem. 3

Chem. 3: $*-[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]-*$،

r هي عدد صحيح في النطاق 1-2.

18. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث B- هي Chem. 3

Chem. 3: $*-[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]-*$،

r هي 1؛ w هي 1.

19. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث B- هي Chem. 3

Chem. 3: $*-[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]-*$،

r هي 1.

20. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث B- هي Chem. 3

Chem. 3: $*-[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]-*$،

r هي 2؛ w هي 2.

21. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث B- هي Chem. 3

Chem. 3: $*-[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]-*$،

r هي 2.

22. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث B- هي Chem. 3

Chem. 3: $*-[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]-*$،

r هي 1؛ w هي 2.

23. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-[NH-CH(COOH)-$(CH_2)_2$-CO-]-*،

r هي 2؛ w هي 1.

24. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث C- تكون غائبة أو منتقاة من Chem. 4a و Chem. 5a

Chem. 4a: *[NH-$(CH_2)_2$-[O-$(CH_2)_2$]$_2$-O-$(CH_2)_2$-CO-]$_u$-*

Chem. 5a: *[NH-$(CH_2)_5$-CO-]$_x$-*

حيث u هي عدد صحيح في النطاق 1-4، وX هي عدد صحيح في النطاق 1-3.

25. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث C- تكون غائبة أو منتقاة من Chem. 4a و Chem. 5a

Chem. 4a: *[NH-$(CH_2)_2$-[O-$(CH_2)_2$]$_2$-O-$(CH_2)_2$-CO-]$_u$-*

Chem. 5a: *[NH-$(CH_2)_5$-CO-]$_x$-*

حيث u هي عدد صحيح في النطاق 1-2، وX هي 1.

26. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث C- تكون غائبة.

27. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث C- هي Chem. 4a

Chem. 4a: *[NH-$(CH_2)_2$-[O-$(CH_2)_2$]$_2$-O-$(CH_2)_2$-CO-]$_u$-*

حيث u هي عدد صحيح في النطاق 1-2.

28. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث C- هي Chem. 4a

Chem. 4a: *[NH-$(CH_2)_2$-[O-$(CH_2)_2$]$_2$-O-$(CH_2)_2$-CO-]$_u$-*

حيث u هي 1.

29. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث C- هي Chem. 4a

Chem. 4a: *[NH-$(CH_2)_2$-[O-$(CH_2)_2$]$_2$-O-$(CH_2)_2$-CO-]$_u$-*

حيث u هي 2.

30. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث C- هي Chem. 5a

Chem. 5a: *[NH-$(CH_2)_5$-CO-]$_x$-*

حيث X هي 1.

31. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث C- هي Chem. 5a

Chem. 5a: $*[NH-(CH_2)_5-CO-]_x-*$

حيث X هي 2.

32. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem. 1

Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_p-CO-*$،

حيث p هي عدد صحيح في النطاق 16-18؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: $*[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]-*$،

r هي 1؛ و

C- تكون غائبة.

33. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem. 1

Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_p-CO-*$،

حيث p هي عدد صحيح في النطاق 16-18؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: $*[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]-*$،

حيث R هي 2؛ و

C- تكون غائبة.

34. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem. 2

Chem. 2: $HO_3S-(CH_2)_q-CO-*$

حيث q هي عدد صحيح في النطاق 15-17؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: $*[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]-*$،

حيث R هي 1؛ و

C- تكون غائبة.

35. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem. 2

Chem. 2: $HO_3S-(CH_2)_q-CO-*$

حيث q هي 15؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-[NH-CH(COOH)-$(CH_2)_2$-CO-]-*،

حيث R هي 1؛ و

C- تكون غائبة.

36. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem. 2

Chem. 2: $HO_3S-(CH_2)_q-CO-*$

حيث q هي 15؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-[NH-CH(COOH)-$(CH_2)_2$-CO-]-*،

حيث R هي 2؛ و

C- تكون غائبة.

37. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem. 1

Chem. 1: $HOOC-(CH_2)_p-CO-*$،

حيث p هي عدد صحيح في النطاق 12-18؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-[NH-CH(COOH)-$(CH_2)_2$-CO-]-*،

حيث R هي عدد صحيح في نطاق 1-3؛ و

C-هي Chem. 4

Chem. 4: $*[NH-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_s-O-(CH_2)_t-CO-]_u-*$

حيث s هي عدد صـــحيح في النطاق 1-3، t هي عدد صـــحيح في النطاق 1-3، u هي عدد صحيح في النطاق 1-4.

38. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem 2: $*-CO-(CH_2)_q-SO_3H$

حيث q هي عدد صحيح في النطاق 15-17؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: $*-[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]-*$،

حيث R هي عدد صحيح في نطاق 1-3؛ و

C-هي Chem. 4

Chem. 4: $*[NH-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_s-O-(CH_2)_t-CO-]_u-*$

حيث s هي عدد صـــحيح في النطاق 1-3، t هي عدد صـــحيح في النطاق 1-3، u هي عدد صحيح في النطاق 1-4.

39. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem. 1

Chem. 1: $*-CO-(CH_2)_p-COOH$،

حيث p هي عدد صحيح في النطاق 12-18؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: $*-[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]-*$،

حيث R هي عدد صحيح في نطاق 1-3؛ و

C-هي Chem. 5

Chem. 5: $*[NH-(CH_2)_v-CO-]_x-*$

حيث v هي عدد صحيح في النطاق 3-7، وX هي عدد صحيح في النطاق 1-3.

40. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem 2: $*-CO-(CH_2)_q-SO_3H$

حيث q هي عدد صحيح في النطاق 15-17؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-[NH-CH(COOH)-$(CH_2)_2$-CO-]-*،

حيث R هي عدد صحيح في نطاق 1-3؛ و

C-هي Chem.5

Chem. 5: *$[NH-(CH_2)_v-CO-]_x$-*

حيث v هي عدد صحيح في النطاق 3-7، وX هي عدد صحيح في النطاق 1-3.

41. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem. 1

Chem. 1: *-HOOC-$(CH_2)_p$-CO-،

وحيث p هي عدد صحيح في النطاق 16-18؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-$[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]_r$-*،

حيث R هي 1؛ و

C- هي Chem. 4a

Chem. 4a: *$[NH-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_2-O-(CH_2)_2-CO-]_u$-*

حيث u هي 1.

42. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem. 1

Chem. 1: *-HOOC-$(CH_2)_p$-CO-،

وحيث p هي عدد صحيح في النطاق 16-18؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-$[NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-]_r$-*،

حيث R هي 1؛ و

C- هي Chem. 4a

Chem. 4a: *$[NH-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_2-O-(CH_2)_2-CO-]_u$-*

حيث u هي 2.

43. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem. 1

Chem. 1: *-CO-$(CH_2)_p$-COOH،

وحيث p هي عدد صحيح في النطاق 16-18؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-$[CO-(CH_2)_2-CH(COOH)-NH]_r$-*،

وحيث R هي 1؛ و

C- هي Chem. 5a

Chem. 5a: *-$[CO-(CH_2)_5-NH]_x$-*

حيث X هي 1.

44. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem 2: *-CO-$(CH_2)_q$-SO_3H

حيث q هي عدد صحيح في النطاق 15-17؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-$[CO-(CH_2)_2-CH(COOH)-NH]_r$-*،

حيث R هي 1؛ و

C- هي Chem. 4a

Chem. 4a: *-$[CO-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_2-NH]_u$-*

حيث u هي 1.

45. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث

A- هي Chem 2: *-CO-$(CH_2)_q$-SO_3H

حيث q هي عدد صحيح في النطاق 15-17؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-$[CO-(CH_2)_2-CH(COOH)-NH]_r$-*،

حيث R هي 1؛ و

و

C- هي Chem. 5a

Chem. 5a: *[NH-$(CH_2)_5$-CO-]$_x$-*

حيث X هي 1.

46. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على جلوتامين عند الموقع المقابل للموقع 18 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

47. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على أرجينين arginine أو جليسين glycine عند الموقع المقابل للموقع 4 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

48. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على أرجينين عند الموقع المقابل للموقع 4 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

49. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على برولين proline، سيرين serine، أو ثريونين threonine عند الموقع المقابل للموقع 9 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

50. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على ثريونين عند الموقع المقابل للموقع 13 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

51. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على حمض جلوتاميك glutamic acid أو ڤالين valine عند الموقع المقابل للموقع 22 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

52. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على حمض جلوتاميك عند الموقع المقابل للموقع 23 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)

53. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على ألانين أو أيزو ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 24 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

54. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث المواضع المقابلة للمواضع 1 و2 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1) تكون غائبة.

55. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث المواضع المقابلة للمواضع 1-3 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1) تكون غائبة.

56. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث المواضع المقابلة للمواضع 1-3 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1) تكون غائبة، وحيث المركب ببتيد YY يشتمل أيضاً على مجموعة استبدال بطرف N، حيث مجموعة الاستبدال بطرف N هي مجموعة ألكوكسي تشتمل ما يصل إلى 12 ذرة كربون.

57. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 56، حيث مجموعة الاستبدال بطرف N هي مجموعة ألكوكسي تشتمل ما يصل إلى 10 ذرات كربون.

58. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 56، حيث مجموعة الاستبدال بطرف N هي مجموعة ألكوكسي تشتمل ما يصل إلى 8 ذرات كربون.

59. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 56، حيث مجموعة الاستبدال بطرف N هي مجموعة ألكوكسي تشتمل ما يصل إلى 6 ذرات كربون.

60. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 56، حيث تكون مجموعة الاستبدال بطرف N هي 3-ميثيل بيوتانويل 3-methylbutanoyl.

61. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 56، حيث تكون مجموعة الاستبدال بطرف N هي أسيتيل acetyl.

62. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أقصى 9 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

63. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أقصى 8 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

64. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أقصى 7 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

65. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أقصى 6 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

66. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أقصى 5 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

67. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 2 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

68. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 3 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

69. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 4 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

70. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 5 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

71. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 6 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

72. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 7 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

73. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 8 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

74. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY في النطاق 4 إلى 10 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

75. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY في النطاق 6 إلى 8 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

76. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY في النطاق 4 إلى 6 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

77. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY 4 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

78. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

79. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

80. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

81. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

82. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة، حيث يكون بالمركب ببتيد YY تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

83. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة منتقى مما يلي:

N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو)- بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)-butanoyl]amino]butanoyl]، Arg4]-Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(3-36) (المركب 1)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]-Arg4]، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 2)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-ethoxy]ethoxy]acetyl]-Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 3)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي
-هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-
N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-
heptadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28،
Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 4)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-
4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]amino]-ethoxy]ethoxy]-
[Arg4-acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]، Gln18، Lys7، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد
YY البشري(4-36) (المركب 5)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(15-كربوكسي -
بنتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
carboxy-4-(15-carboxy-pentadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28،
Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 6)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي -
نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
carboxy-4-(19-carboxy-nonadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28،
Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 7)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[(S4)]-4-كربوكسي -4-(17-
كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-
heptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-[Arg4، Lys7، Gln18،
Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 8)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا
ديكانويل - أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-

،Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(16-sulfohexadecanoyl-amino)butanoyl]
Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 9)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي
-نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)
N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxy-4-(19-carboxy- 5
،Trp30 ،Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-nonadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl
Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 10)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-
كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(17- 10
،Gln18 ،Pro9 ،Lys7 ،Arg4]-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]
Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 11)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-
كربوكسي -4-(19-كربوكسي نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(19- 15
،Gln18 ،Pro9 ،Lys7 ،Arg4]-carboxynonadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]
Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 12)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي
-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2- 20
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-
Leu31، Trp30، Tyr28، Gln18، Ser9، Lys7، Arg4]-ethoxy]ethoxy]acetyl]بتيد YY
البشري(4-36) (المركب 13)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي 25
-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-

[Arg4، Lys7، Thr9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 14)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl] [Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 15)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-[Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 16)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl] [Arg4، Lys7، Gln18، Ala24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 17)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl] [Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 18)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي -نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxy-4-(19-carboxy-nonadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl [Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 19)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 20)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] أسيتيل] -2]-2]-N{Epsilon-7}-N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy heptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 21)؛

N{ألفا-4}- أسيتيل، N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أميـنـو)- بـيـوتـانـويـل] -N{Alpha-4}-acetyl,N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)-butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 22)؛

N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو)- بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)-butanoyl]amino]butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(3-36) (المركب 23)؛

N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[(S4)]]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو)- بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)-butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(3-36) (المركب 24)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-

[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 25)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 26)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 27)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]amino]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 28)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31، Tyr28]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 29)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-

Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]amino]-

،Ile22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]

Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 30)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي

-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو]

إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -2[-2[-2[[-N{Epsilon-7}-N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)

[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-

[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Ile22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]بتيد

YY البشري(4-36) (المركب 31)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي

-هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)

N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-

،Tyr28 ،Ile22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-heptadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl

Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 32)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-

كربوكسي -4-(19-كربوكسي نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-

Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(19-

،Ile22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxynonadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]

Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 33)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -

هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-

،Ile22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]

Ala24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 34)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -

هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-

،Gln22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]
Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 35)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي
-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو]
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -[2-[2-[2-[[2- N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-
[Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl، Lys7، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد
YY البشري(4-36) (المركب 36)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي
-4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]
أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -3)-N{alpha-4}
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-
4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]amino]-
[Arg4]-ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl، Lys7، Gln18، Gln22،
Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 37)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي
-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -[2-[2-[2-[[2- N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-
[Arg4]-ethoxy]ethoxy]acetyl، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY
البشري(4-36) (المركب 38)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي
-4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]-
أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -3)-N{alpha-4}
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-
4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]-

،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 39)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
،Val22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]
Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 40)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-(N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-
كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys7،
Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 41)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-}-(3-Methylbutanoyl)-(N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-
،Tyr28 ،Gln18 ،Thr9 ،Lys7 ،Arg4]-heptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]
Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 42)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
،Gln18 ،Thr9 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]
Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 43)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
،Gln18 ،Thr9 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]
Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 44)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
،Gln18 ،Thr13 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]
Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 45)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-كربوكسي-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-amino]-[Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 46)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(4S)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 47)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(4S)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي -نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(19-carboxy-nonadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 48)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(4S)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 49)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[(4S)-4-carboxy-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]-acetyl]amino]butanoyl]-[Arg4، Lys10، Gln18، Glu22، Tyr28، Trp30، Leu31]- ببتيد YY (4-36) (المركب 50)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي]

أسـيتيل]- أمينو] إيثوكسـي] إيثوكسـي] أسـيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Glu22 ،Gln18 ،Lys10 ،Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]- ببتيد YY (4-36) (المركب 51)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Glu23 ،Gln18 ،Lys10 ،Arg4]-ethoxy]ethoxy]acetyl]- ببتيد YY (4-36) (المركب 52)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[(4S)-4-carboxy-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]-acetyl]amino]butanoyl]-[Arg4، Lys10، Gln18، Glu23، Tyr28، Trp30، Leu31]- ببتيد YY (4-36) (المركب 53)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[(4S)-4-carboxy-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]-acetyl]amino]butanoyl]-[Arg4، Pro9، Lys10، Gln18، Glu22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 54)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-

،Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(16-sulfohexadecanoylamino)butanoyl]
Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 55)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-
[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي]
إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[(4S)-
4-carboxy-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]-acetyl]amino]butanoyl]
[Arg4، Pro9، Lys10، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 56)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-
كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] N{alpha-4}-(3-
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
،Lys7 ،Arg4]-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 57)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(15-
كربوكسي بنتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] N{alpha-4}-(3-
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(15-
carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
،Lys7 ،Arg4]-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 58)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-
[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي]
إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[(4S)-
4-carboxy-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]-acetyl]amino]butanoyl]
[Arg4، Lys10، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36)(المركب 59)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-
كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] N{alpha-4}-(3-
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-

،Lys7 ،Arg4]-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
Gln18، Ala24، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 60)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي
-4-(15-كربوكسي بنتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو]
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -[2-[2-[2-[[2- N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(15-
carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-
Leu31]-ببتيد Trp30، Tyr28، Gln18، Pro9، Lys7، Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
YY-(4-36) (المركب 61)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(13-
كربوكسي تراي ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -3)-N{alpha-4}
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(13-
،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxytridecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 62)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي
-4-(15-كربوكسي بنتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو]
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -[2-[2-[2-[[2- N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(15-
carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-
Leu31]-ببتيد Trp30، Tyr28، Gln18، Lys7، Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
YY(3-36) (المركب 63)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-
[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو]-
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]
أمينو] إيثوكسي] أسيتيل] -[2-[2-[2- N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}
[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]-
ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]e

[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Gln18 ،Pro9 ،Lys7 ،Arg4]-thoxy]ethoxy]acetyl]-ببتيد YY(4-36)(المركب 65)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(16-sulfohexadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Gln18 ،Pro9 ،Lys7 ،Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-ببتيد YY(4-36) (المركب 66)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(16-sulfohexadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]، [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 67)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(16-sulfohexadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-ببتيد YY(4-36) (المركب 68)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي]- إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[(4S)-4-carboxy-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(16-sulfohexadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]-ethoxy]acetyl]amino]butanoyl] [Arg4، Pro9، Lys10، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) (المركب 69)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(4S)-4-كربوكسي -4-(13-كربوكسي تراي ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(13-carboxytridecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) (المركب 70)؛

و

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(13-كربوكسي تراي ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(13-carboxytridecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) (المركب 71).

84. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة منتقى مما يلي:

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 2)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 3)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 4)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 8)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-

إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Thr9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 14)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 16)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي -نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 19)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 21)؛

N{ألفا-4}- أسيتيل، N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو)- بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 22)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 32)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 36)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-

إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 38)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 40)؛

N{ألفا-4}-{-(3- ميثيل بيوتانويل)-(N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 41)؛ و

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي -نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 48).

85. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة منتقى مما يلي:

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 4)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 8)؛

N{ألفا-4}-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[2-[2-[(S4)]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 21)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 32)؛ و

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 40).

86. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 2).

87. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 3).

88. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 4).

89. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 8).

90. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Thr9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 14).

91. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 16).

92. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي -نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 19).

93. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 21).

94. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}- أسيتيل، N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو)- بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 22).

95. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 32).

96. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) (المركب 36).

97. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)]]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 38).

98. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 40).

99. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-}-(3- ميثيل بيوتانويل)-(N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 41).

100. مركب ببتيد YY وفقاً للتجسيد 1، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي -نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) (المركب 48).

101. مركب ببتيد YY به بحد أقصى 10 تغيرات حمض أميني بالمقارنة بـ ببتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2)، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على

i) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من ببتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

ii) ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 31 من ببتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

iii) تيروسين عند الموقع المقابل للموقع 28 من ببتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1) و/ أو أيزو ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 22 من ببتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ أو ملح مقبول صيدلانياً، أميد، أو إستر من مركب ببتيد YY المذكور.

102. مركب ببتيد YY به بحد أقصى 10 تغيرات حمض أميني بالمقارنة بـ ببتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2)، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على

i) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

ii) ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

iii) تيروسين عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

أو ملح مقبول صيدلانياً، أميد، أو إستر من مركب ببتيد YY المذكور.

103. مركب ببتيد YY به بحد أقصى 10 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2)، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على

i) تريبتوفان عند الموقع المقابل للموقع 30 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

ii) ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 31 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

iii) تيروسين عند الموقع المقابل للموقع 28 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

iv) أيزو ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 22 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ أو ملح مقبول صيدلانياً، أميد، أو إستر من مركب ببتيد YY المذكور.

104. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، يشتمل على ليسين عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

105. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على أرجينين arginine عند الموقع المقابل للموقع 4 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

106. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على برولين، سيرين، أو ثريونين عند الموقع المقابل للموقع 9 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

107. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على ثريونين عند الموقع المقابل للموقع 13 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

108. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على جلوتامين عند الموقع المقابل للموقع 18 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

109. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على حمض جلوتاميك أو ڤالين عند الموقع المقابل للموقع 22 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

110. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على حمض جلوتاميك عند الموقع المقابل للموقع 23 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1)

111. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يشتمل المركب ببتيد YY على ألانين أو أيزو ليوسين عند الموقع المقابل للموقع 24 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1).

112. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث المواضع المقابلة للمواضع 1 و2 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1) تكون غائبة.

113. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث المواضع المقابلة للمواضع 1-3 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1) تكون غائبة.

114. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث المواضع المقابلة للمواضع 1-3 من بتيد YY البشري(1-36) (هوية متوالية رقم: 1) تكون غائبة، وحيث المركب ببتيد YY يشتمل أيضاً على مجموعة استبدال بطرف N، حيث مجموعة الاستبدال بطرف N هي مجموعة ألكوكسي تشتمل ما يصل إلى 12 ذرة كربون.

115. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث مجموعة الاستبدال بطرف N هي مجموعة ألكوكسي تشتمل ما يصل إلى 10 ذرات كربون.

116. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث مجموعة الاستبدال بطرف N هي مجموعة ألكوكسي تشتمل ما يصل إلى 8 ذرات كربون.

117. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث مجموعة الاستبدال بطرف N هي مجموعة ألكوكسي تشتمل ما يصل إلى 6 ذرات كربون.

118. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث تكون مجموعة الاستبدال بطرف N هي 3- ميثيل بيوتانويل.

119. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث تكون مجموعة الاستبدال بطرف N هي أسيتيل.

120. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أقصى 9 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

121. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أقصى 8 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

122. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أقصى 7 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

123. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أقصى 6 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

124. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أقصى 5 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

125. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 2 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

126. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 3 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

127. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 4 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

128. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 5 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

129. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 6 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

130. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 7 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

131. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY بحد أدنى 8 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

132. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY في النطاق 4 إلى 10 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

133. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY في النطاق 6 إلى 8 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـــ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

134. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد YY في النطاق 4 إلى 6 تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـــ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

135. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد 4 YY تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

136. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد 5 YY تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

137. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد 6 YY تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

138. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد 7 YY تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

139. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد 8 YY تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

140. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون بالمركب ببتيد 9 YY تعديلات حمض أميني بالمقارنة بـ بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2).

141. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، منتقى مما يلي:

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-[Arg4، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 64)؛ و

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-[Arg4، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) (المركب 72).

142. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجســـيدات 101-103، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-[Arg4، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 64).

143. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 101-103، حيث يكون المركب ببتيد YY عبارة عن N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-[Arg4، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) (المركب 72).

144. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجســيدات الســابقة حيث يكون عبارة عن عامل مســاعد لمستقبل Y2 بشري.

145. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجســيدات الســابقة حيث يكون عبارة عن عامل مســاعد لمستقبل Y2 بشري كامل.

146. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجســيدات الســابقة حيث يكون عبارة عن عامل مســاعد لمستقبل Y2 بشري انتقائي.

147. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجســيدات الســابقة حيث تكون عبارة عن عامل مســاعد لمستقبل Y2 بشري كامل انقائي.

148. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة حيث يكون قادر على تنشيط مستقبل Y2 البشري.

149. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة حيث يكون قادر على تنشيط مستقبل Y2 البشري في تجربة مع خلايا كاملة تعبر وراثياً عن مستقبل Y2 البشري.

150. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة حيث يكون قادر على تنشيط مستقبل Y2 البشري في تجربة القوة الوظيفية Actone من المثال 2.

151. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة حيث يكون قادر على الارتباط بمستقبل Y2 البشري.

152. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة حيث يكون قادر على الارتباط بمستقبل Y2 البشري، حيث يتم قياس الارتباط بمستقبل Y2 البشري في تجربة ارتباط تنافسية، مثل التجربة من المثال 3.

153. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة حيث يكون لها خواص حركيات دوائية محسنة.

154. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة حيث يكون له عمر نصف زائد و/ أو تخلص منخفض.

155. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة حيث يكون لها التأثير في الجسم الحي لخفض الجلوكوز بالدم المحدد في دراسة جرعة واحدة في نموذج فئران db/db.

156. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات السابقة حيث يكون لها التأثير في الجسم الحي لخفض امتصاص الطعام المحدد في دراسة جرعة واحدة في نموذج فئران db/db.

157. تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143، وسواغ مقبول صيدلانياً على الأقل.

158. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143، للاستخدام على هيئة دواء.

159. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143، للاستخدام في معالجة و/ أو الوقاية من كل صور السكر والأمراض ذات الصلة، مثل اضطرابات الأكل، مضاعفات السكري، أمراض قلبية وعائية cardiovascular diseases و/ أو توقف التنفس أثناء النوم؛ و/ أو لتحسين المتغيرات الدهنية، تحسين وظيفة خلية β، و/ أو لتأخير أو الوقاية من تقدم مرض سكري.

160. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143، للاستخدام في معالجة و/ أو الوقاية من السكر.

161. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143، للاستخدام في معالجة و/ أو الوقاية من السكر من النوع 2.

162. استخدام مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143، لتصنيع دواء لمعالجة و/ أو الوقاية من كل صور السكر والأمراض ذات الصلة، مثل اضطرابات الأكل، مضاعفات السكري، أمراض قلبية وعائية و/ أو توقف التنفس أثناء النوم؛ و/ أو لتحسين المتغيرات الدهنية، تحسين وظيفة خلية β، و/ أو لتأخير أو الوقاية من تقدم مرض سكري.

163. استخدام مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143، لتصنيع دواء لمعالجة و/ أو الوقاية من السكر.

164. استخدام مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143، لتصنيع دواء لمعالجة و/ أو الوقاية من السكر من النوع 2.

165. طريقة لمعالجة و/ أو الوقاية من كل صور السكر والأمراض ذات الصلة، مثل اضطرابات الأكل، مضاعفات السكري، أمراض قلبية وعائية و/ أو توقف التنفس أثناء النوم؛ و/ أو لتحسين المتغيرات الدهنية، تحسين وظيفة خلية β، و/ أو لتأخير أو الوقاية من تقدم مرض سكري عن طريق إعطاء كمية فعّالة صيدلانياً من مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143.

166. طريقة لمعالجة و/ أو الوقاية من السكر عن طريق إعطاء كمية فعّالة صيدلانياً من مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143.

167. طريقة لمعالجة و/ أو الوقاية من السكر من النوع 2 عن طريق إعطاء كمية فعّالة صيدلانياً من مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143.

168. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143، للاستخدام في معالجة و/ أو الوقاية من اضطرابات الأكل، مثل السمنة، على سبيل المثال عن طريق خفض امتصاص الطعام، خفض وزن الجسم، كبت الشهية، حث الشبع؛ علاج أو الوقاية من اضطراب الأكل بشراهة، الشره المرضي العصبي، و/ أو السمنة المستحثة عن طريق إعطاء مضاد للذهان أو مركب ستيرويدي؛ خفض حركية المعدة؛ تأخير تفريغ المعدة؛ زيادة الحركة البدنية؛ و/ أو الوقاية من و/ أو معالجة الأمراض المصاحبة للسمنة، مثل التهاب المفاصل والعظم و/ أو سلس البول.

169. مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143، للاستخدام في معالجة و/ أو الوقاية من السمنة.

170. استخدام مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143، في تصنيع دواء لمعالجة و/ أو الوقاية من اضطرابات الأكل، مثل السمنة، على سبيل المثال عن طريق خفض امتصاص الطعام، خفض وزن الجسم، كبت الشهية، حث الشبع؛ علاج أو الوقاية من اضطراب الأكل بشراهة، الشره المرضي العصبي، و/ أو السمنة المستحثة عن طريق إعطاء مضاد للذهان أو مركب ستيرويدي؛ خفض حركية المعدة؛ تأخير تفريغ المعدة؛ زيادة الحركة البدنية؛ و/ أو الوقاية من و/ أو معالجة الأمراض المصاحبة للسمنة، مثل التهاب المفاصل والعظم و/ أو سلس البول.

171. استخدام مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143، في تصنيع دواء لمعالجة و/ أو الوقاية من السمنة.

172. طريقة لمعالجة و/ أو الوقاية من اضطرابات الأكل، مثل السمنة، على سبيل المثال عن طريق خفض امتصاص الطعام، خفض وزن الجسم، كبت الشهية، حث الشبع؛ علاج أو الوقاية من اضطراب الأكل بشراهة، الشره المرضي العصبي، و/ أو السمنة المستحثة عن طريق إعطاء مضاد للذهان أو مركب ستيرويدي؛ خفض حركية المعدة؛ تأخير تفريغ المعدة؛ زيادة الحركة البدنية؛ و/ أو الوقاية من و/ أو معالجة الأمراض المصاحبة للسمنة، مثل التهاب المفاصل والعظم و/ أو سلس البول عن طريق إعطاء كمية فعّالة صيدلانياً من مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143.

173. طريقة لمعالجة و/ أو الوقاية من السمنة، عن طريق إعطاء كمية فعّالة صيدلانياً من مركب ببتيد YY وفقاً لأي من التجسيدات 1-143.

الأمثلة

يبدأ ذلك الجزء التجريبي بقائمة من الاختصارات، ويليها جزء يتضمن الطرق العامة لتخليق وتمييز مركبات الاختراع. يلي ذلك عدد من الأمثلة التي تتعلق بتحضير مركبات ببتيد YY خاصة، وفي النهاية يتم تضمين عدد من الأمثلة تتعلق بنشاط وخواص تلك المركبات (الطرق العقاقيرية بعنوان الجزء).

تعمل الأمثلة على توضيح الاختراع.

قائمة الاختصارات

ACN: أسيتونيتريل acetonitrile

Ahx: حمض 6- أمينو – هكسانويك 6-amino-hexanoic acid

Aib: حمض ألفا- أمينو أيزو بيوتانويك alpha-aminoisobutanoic acid

Boc: تيرت بيوتيل أوكسي كربونيل tert butyloxycarbonyl

CH_3CN: أسيتونيتريل acetonitrile

cpm: عدة بالدقيقة counts per minute

DCM: داي كلورو ميثان dichloromethane

DIC: داي أيزو بروبيل كربو داي إيميد Diisopropylcarbodiimide

DIPEA: داي أيزو بروبيل إيثيل أمين diisopropylethylamine

DMF: N، N-داي ميثيل فورماميد N,N-dimethylformamide

Et2O: داي إيثيل إيثر diethyl ether

Fmoc: 9 H- فلورين -9- يل ميثوكسي كربونيل 9 H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl

HFIP: هكسا فلورو أيزو بروبانول Hexafluoroisopropanol

HMWP: بروتينات بوزن جزيئي عالي High molecular weight proteins

h: ساعات

H_2O: الماء

HOAc: حمض أسيتيك acetic acid

HOBt: 1- هيدروكسي بنزو ترايازول 1-Hydroxybenzotriazole

دقيقة: دقائق

Mtt: 4- ميثيل تريتيل 4-methyltrityl

MW: وزن جزيئي Molecular weight

NMeArg: N(ألفا)- ميثيل -L- أرجينين N(alpha)-methyl-L-arginine

NMF: 1- ميثيل -فورماميد 1-Methyl-formamide

NMP: 1- ميثيل - بيروليدين -2- أون 1-Methyl-pyrrolidin-2-one

OtBu: تيرت بيوتيل إستر tert butyl ester

Pbf: 2، 2، 4، 6، 7-بنتا ميثيل داي هيدرو بنزوفيوران -5- سلفونيل 2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl

PyBOP: بنزو ترايازول -1- يل-أوكسي تراي بيروليدينو فوسفونيوم هكسا فلورو فوسفات benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate

rpm: لفة بالدقيقة rounds per minute

r.t: درجة حرارة الغرفة

tBu: تيرت بيوتيل tert butyl

TFA: حمض تراي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid

TIPS: تراي أيزو بروبيل سيلان triisopropylsilane

Trt: تراي فينيل ميثيل triphenylmethyl

المواد والطرق

طرق التحضير العامة

يتعلق ذلك الجزء بطرق لتخليق الطور الصلب لسلسلة جزيئات ببتيد وتخليق سلسلة جانبية مرتبطة بسلسلة الجزيئات (طرق أس بى بى أس SPPS، بما في ذلك طرق لإقران أحماض أمينية، نزع حماية 9 H- فلورين -9- يل ميثوكسي كربونيل-أحماض أمينية، طرق لشق الببتيد من الراتنج، ولتنقيتها).

1. تخليق سلسلة جزيئات ببتيد محمية مقيدة براتنج

إجراء للتجميع على خطوات الآلي لسلسلة جزيئات الببتيد. تم تخليق راتنج الببتيديل المحمي protected peptidyl resin وفقاً لاستراتيجية 9 H- فلورين -9- يل ميثوكسي كربونيل على مخلق ببتيد peptide synthesiser بطور صلب Prelude (Protein Technologies, Tucson, USA) سواء نطاق 0.25 مللي مول أو نطاق 0.4 مللي مول باستخدام بروتوكولات الماكينة المتوفرة من المصنّع. تكون مشتقات الحمض الأمينية المحمية بـ 9 H- فلورين -9- يل ميثوكسي كربونيل المستخدمة هي المعيار الموصى به: 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، Glu(OtBu)-OH، 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، أو، Fmoc-Val-OH..الخ. متوفر من على سبيل المثال، Bachem، Iris Biotech، Protein Technologies أو Novabiochem. تم شراء حمض Fmoc -8- أمينو -3، 6- داي أوكسا أوكتانويك Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoic acid من بولي ببتيدات Polypeptides. إن لم يتم تحديد أي شيء آخر يتم استخدام صورة L المتعادلة للأحماض الأمينية. تم تنفيذ الإقران باستخدام إقترانات ناتجة عن داي أيزو بروبيل كربو داي إيميد (داي سيكلو هكسيل كربو داي إيميد dicyclohexylcarbodiimide) وOzyma Pure (إيثيل 2- سيانو -2-(هيدروكسي إيمينو)- أسيتات ethyl 2-cyano-2-(hydroxyimino)-acetate، Merck, Novabiochem, Switzerland) في NMP (N- ميثيل بيروليدون N-methyl pyrrolidone). تم تنفيذ إقران حمض 9 H- فلورين -9- يل ميثوكسي كربونيل - أمينو كما تم وصفه أعلاه باستخدام 4-8 مرات زيادة عن الحمض الأميني بالنسبة لاستبدال الراتنج (4-8 مكافئ). يتراوح زمن الاقتران من 1 ساعة حتى 4 ساعات. تم إقران Fmoc-Arg(pbf)-OH باستخدام إجراء اقتران مزدوج (1 ساعة + 1

ســـاعة). يمكن أن يكون الراتنج المســـتخدم لتخليق الببتيد أميدات peptide amides عبارة عن Tentagel RAM (Rapp Polymere, Germany)، راتنج Rink amid ChemMatrix (Matrix Innovation, Canada) راتنج Rink-amid (Merck/Novabiochem). تكون مشـــتقات الحمض الأميني المحمية عبارة عن أحماض أمينية – 9 H– فلورين –9– يل ميثوكســـي كربونيل قياســـية (متوفرة على ســـبيل المثال من Protein Technologies، أو Novabiochem). تم حماية مجموعة الإبســـيلون أمينو من ليســـين التي ســـيتم اشـــتقاقها باســـتخدام 4– ميثيل تريتيل. تم إقران الحمض الأميني بطرف N أو التكوين على هيئة حمض أميني محمي بتيرت بيوتيل أوكســـي كربونيل، على ســـبيل المثال، Boc-Ile. على نحو بديل تم إقران حمض أيزو ڤاليريك isovaleric acid وفقاً لإجراء الإقران الموصـوف أعلاه لـــ 9 H– فلورين –9– يل ميثوكسـي كربونيل – الأحماض الأمينية. تم تنفيذ تجميع الطور الصلب على خطوات على Prelude باستخدام الخطوات التالية: 1) نزع الحماية (إزالة 9 H– فلورين –9– يل ميثوكســـي كربونيل) باســـتخدام 25٪ بيبريدين piperidine في N– ميثيل بيروليدون لمدة 2 × 4 دقائق، الخطوة 2) الغســـل (إزالة بيبريدين) باســـتخدام N– ميثيل بيروليدون وداي كلورو ميثان، الخطوة 3) إقران 9 H– فلورين –9– يل ميثوكســـي كربونيل – حمض أميني (0.3 مولار 9 H– فلورين –9– يل ميثوكســـي كربونيل – حمض أميني في 0.3 مولار Oxyma Pure في N– ميثيل بيروليدون) 4–8 مكافئ زيادة لمدة 1–4 ســـاعات اقتران تبدأ بإضـــافة 10/1 حجم 3 مولار داي أيزو بروبيل كربو داي إيميد في N– ميثيل بيروليدون و 10/1 حجم كوليدين في N– ميثيل بيروليدون. تم تنفيذ الخلط بواســـطة إمرار الفقاعات الدوري باســـتخدام نيتروجين، الخطوة 4) الغسل (إزالة الحمض الأميني الزائد وكواشف reagents باستخدام N– ميثيل بيروليدون وداي كلورو ميثان). تتضـمن الخطوة الأخيرة الغسـل باسـتخدام داي كلورو ميثان الذي يجعل الراتنج جاهزاً لربط مجموعة تعديل على سلسلة ليسين جانبية lysine side chain.

2. ربط مجموعات التعديل بسلسلة جزيئات ببتيد محمية مقيدة براتنج

إجراء لإزالة يدوية لحماية 4– ميثيل تريتيل (ليســـين (4– ميثيل تريتيل)): قبل تخليق مجموعة التعديل، يجب إزالة مجموعة 4– ميثيل تريتيل على موقع الارتباط (ليســـين). تم وضـــع الراتنج في محقنة أو دورق تفاعل والمعالجة باســـتخدام 75٪ هكســـا فلورو أيزو بروبانول + 25٪ داي كلورو ميثان لمدة 2 X 30 دقيقة لإزالة مجموعة 4– ميثيل تريتيل. ثم تم غســـل الراتنج باســـتخدام داي كلورو ميثان و N – ميثيل بيروليدون كما تم وصفها أعلاه والمعادلة باستخدام 5٪ داي أيزو بروبيل

إيثيل أمين (خطوة معادلة) في N- ميثيل بيروليدون أو 25٪ بيبريدين في N- ميثيل بيروليدون يلي ذلك غسل N- ميثيل بيروليدون قبل إقران مجموعة التعديل. على نحو بديل، تم إهمال خطوة المعادلة.

إجراء لإزالة Prelude لحماية 4- ميثيل تريتيل (ليسين (4- ميثيل تريتيل)): على Prelude تمت معالجة الراتنج باستخدام 75٪ هكسا فلورو أيزو بروبانول + 25٪ داي كلورو ميثان لمدة 2 x 2 دقيقة يلي ذلك 2 X 30 دقيقة لإزالة مجموعة 4- ميثيل تريتيل على الليسين. ثم تم غسل الراتنج باستخدام داي كلورو ميثان وN - ميثيل بيروليدون يلي ذلك خطوة معادلة باستخدام 25٪ بيبريدين في N- ميثيل بيروليدون بواسطة 4 دقائق، وبعد ذلك تجهيزه لتخليق مجموعة التعديل.

إجراء لتخليق يدوي لمجموعات التعديل على وحدة ليسين بنائية *lysine residue*:

تم إقران قوالب التكوين حمض Fmoc -8- أمينو -3، 6- داي أوكسا أوكتانويك Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoic acid (CAS No. 166108-71-0)، Fmoc-TTDS-OH (CAS No. 172089-14-4، IRIS Biotech GmbH)، حمض Fmoc -6- أمينو - هكسانويك Fmoc-6-amino-hexanoic acid (Fmoc-Ahx؛ CAS No. 88574-06-5)، Fmoc-L-Glu-OtBu (CAS No. 84793-07-7)، وحمض إيكوسانيدايويك مونو-تيرت- بيوتيل إستر eicosanedioic acid mono-tert-butyl ester (CAS No. 843666-40-0) باستخدام داي أيزو بروبيل كربو داي إيميد وOxyma Pure في 4-8 مكافئ بالنسبة لاستبدال الراتنج. يكون زمن الاقتران 2-16 ساعة عادةً يليه خطوة تغطية باستخدام 1 مولار أنهيدريد أسيتيك acetic anhydride لمدة 15-60 دقيقة. تمت إزالة مجموعة 9H- فلورين -9- يل ميثوكسي كربونيل بواسطة 25٪ بيبريدين في N- ميثيل بيروليدون لمدة 10-30 دقيقة. يلي ذلك الغسل.

تمت إذابة حمض 16- سلفونيك هكسا ديكانويك 16-sulfonic hexadecanoic acid في N- ميثيل بيروليدون أو N- ميثيل فورماميد عند 60 درجة مئوية أو أعلى والتنشيط بواسطة بنزو ترايازول -1- يل-أوكسي تراي بيروليدينو فوسفونيوم هكسا فلورو فوسفات 1 مكافئ بالنسبة لحمض سلفونيك هكسا ديكانويك sulfonic hexadecanoic acid وتمت إضافة 2 مكافئ من داي أيزو بروبيل إيثيل أمين بالنسبة لحمض سلفونيك هكسا ديكانويك أيضاً. تم غسل راتنج الببتيديل باستخدام N- ميثيل بيروليدون ساخن أو N- ميثيل فورماميد مباشرةً قبل إضافة حمض سلفونيك هكسا ديكانويك

منشـــط. تم اســـتخدام كمية زائدة من 3-4 من قالب تكوين الســـلفونيك وترك الإقران ليتقدم > 16 ساعة.

إجراء لتخليق آلي لمجموعات التعديل على وحدة ليسين بنائية:

بالنسـبة لتخليق مجموعات التعديل تم اسـتخدام قوالب التكوين التالية: Fmoc -8- أمينو -3، 6- داي أوكســا أوكتانويك Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoic acid، Fmoc-TTDS-OH)، حمض Fmoc -6- أمينو - هكســـانويك Fmoc-6-amino-hexanoic acid (Fmoc-Ahx؛ CAS No. 88574-06-5)، Fmoc-Glu-OtBu، وحمض إيكوســـانيـدايويـك مونو-تيرت- بيوتيـل إســـتر eicosanedioic acid mono-tert-butyl ester (CAS No. 843666-40-0). تم إقران مجموعـات التعديل باســـتخدام داي أيزو بروبيل كربو داي إيميد وOxyma نقي في 4-8 مكافئ بالنســـبة لاستبدال الراتنج. يكون زمن الاقتران 2-16 ساعة عادةً يلي ذلك خطوة تغطية باستخدام 1 مولار أنهيدريد أســـيتيك لمدة 20 دقيقة. تمت إزالة مجموعة Fmoc- 9 H- فلورين -9- يل ميثوكســـي كربونيل بواسـطة 25٪ بيبريدين في N- ميثيل بيروليدون لمدة 4x2 دقيقة. يلي ذلك الغسـل كما تم وصـفه في SPPS بسلسلة جزيئات الببتيد. تكون كل خطوات التخليق الأخرى متشابهة أيضاً كما تم وصفها أعلاه مع تخليق سـلسـلة الجزيئات. تم تنفيذ إقران حمض 16- سـلفونيك هكسـا ديكانويك بواسـطة الإجراء اليدوي كما تم وصـــفها أعلاه باســـتخدام بنزو ترايازول -1- يل-أوكســـي تراي بيروليدينو فوسفونيوم هكسا فلورو فوسفات على هيئة كاشف إقران coupling reagent.

3. شق ببتيد تقييد الراتنج resin bound peptide مع أو بدون مجموعات تعديل مرتبطة وتنقية

قبل نزع حماية تى أف أيه TFA تم غسل راتنج الببتيديل باستخدام داي كلورو ميثان أو داي إيثيل إيثر diethyl ether والتجفيف. تمت إزالة الببتيد ومجموعاة حماية السلسلة الجانبية بواسطة إضافة 20-40 مل (0.25 مللي مول بالمقياس) 30-60 (0.4 مللي مول بالمقياس) مل 92٪ TFA، 5٪ تى آى بى أس TIPS و3٪ H_2O لمدة 2-4 ساعات. ثم تم ترشيح TFA وفي بعض الحالات تم التركيز بواسطة تيار من أرجون stream of argon وتمت إضافة داي إيثيل إيثر لترسيب الببتيد. تم غسل الببتيد ثلاث-خمس مرات باستخدام داي إيثيل إيثر والتجفيف.

الطرق العامة للكشف والتمييز

يتعلق ذلك الجزء بطرق لكشف وتمييز الببتيدات الناتجة، بما في ذلك طرق أل سى أم أس LCMS، أم أيه أل دى آى MALDI و يو بى أل سى UPLC.

طرق كروماتوجراف سائل Liquid Chromatography –طيف كتلة Mass Spectrometric Detection (LC-MS) (457_LCMS01)

النظام: Agilent 1290 infinity series UPLC

العمود: Eclipse C18+ 50x2.1 مم 1.8 ميكرو

الكاشف: Agilent Technologies LC/MSD TOF 6230 (G6230A)

خطوة الكاشف:

طريقة التأيين: مصدر Agilent Jet Stream

نطاق المسح: m/z أدنى 100، m/z أقصى 3200

نظام العكس الخطي linear reflector mode

نظام موجب

النظام:

التدرج الخطي: 5 ٪ إلى 95 ٪ B

زمن الدورة التدريجية: 6 دقيقة 0–4.5 دقيقة 5–95٪ B، 4.5–5 95٪ B، 5–5.5 95–5٪ B

5.5–6 5٪ B

معدل التفاعل: 0.40 مل/ دقيقة ثابت

درجة حرارة العمود: 40 درجة مئوية

المذيب A: 99.90 ٪ H2O، 0.02٪ TFA

المذيب B: 99.90 ٪ أسيتونيتريل، 0.02٪ TFA

طريقة زمن مج ليزر مساعد بمصفوفة لمطياف كتلة طائر matrix-assisted laser desorption time of flight mass spectroscopy (MALDI-MS)

تم تحديد الأوزان الجزيئية للببتيدات باستخدام زمن مج ليزر مساعد بمصفوفة لمطياف كتلة طائر، مسجل على Microflex (Bruker). تم استخدام مصفوفة من حمض ألفا- سيانو -4- هيدروكسي سيناميك alpha-cyano-4-hydroxy cinnamic acid. تم احتساب الوزن الجزيئي للمنتج بناءً على نتيجة تحليل زمن مج ليزر مساعد بمصفوفة لمطياف كتلة طائر باستخدام البرنامج المتوفر من المصنّع.

تخليق المركبات الوسيطة

تخليق حمض 16- سلفو- هكسا ديكانويك 16-sulfo-hexadecanoic acid

تمت إذابة 16- هكسا ديكانوليد 16-Hexadecanolide (997 جم، 3.92 مول) في ميثانول methanol (15.1 لتر) وتمت إضافة حمض تولوين -4- سلفونيك مونو هيدرات toluene-4-sulfonic acid monohydrate (90.0 جم، 0.473 مول). تم تسخين خليط التفاعل في مفاعل reactor 50 لتر عند 55 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. بعد التبريد تمت إضافة صوديوم هيدروجين كربونات sodium hydrogen carbonate (56.0 جم، 0.67 مول) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة 15 دقيقة. تم تبخير المذيب على مبخر معملي Heidolph rotary evaporator سعة 20 لتر. تمت إضافة أسيتات إيثيل Ethyl acetate (12 لتر) وتم استخلاص الخليط باستخدام 5٪ محلول من صوديوم هيدروجين كربونات (10 لتر). تم فصل الطبقة العضوية Organic layer؛ تم استخلاص طبقة المستحلب emulsion layer باستخدام أسيتات إيثيل (3 x 3 لتر)، تم فصل المادة الملاطية غير القابلة للذوبان insoluble muddy material البيضاء وتم غسل طبقة أسيتات إيثيل مرة أخرى باستخدام 5٪ محلول من صوديوم هيدروجين كربونات (5 لتر). تم تجميع الطبقات العضوية Organic layers وغسلها باستخدام محلول مشبع saturated solution من صوديوم هيدروجين كربونات (5 لتر) وبراين brine (10 لتر). تم تبخير المذيب على مبخر معملي Heidolph سعة 20 لتر. تم بلورة المنتج الخام من مركبات هكسان hexanes (8 لتر). تم عزل المحلول الساخن في مركبات هكسان وبعد ذلك تركه للبلورة في حمام ثلج. تم ترشيح المادة على فريت كبيرة والغسل باستخدام مركبات هكسان باردة (2 لتر). تم تجفيف المادة النقية في وسط مفرّغ.

الحصيلة: 1062.2 جم (95٪). R_F (SiO_2، داي كلورو ميثان/ ميثانول dichloromethane/methanol 95: 5): 0.65.

^{1}H NMR spectrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ_H): 3.67 (s, 3 H); 3.67-3.60 (m, 2 H); 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2 H); 1.67-1.53 (m, 4 H); 1.25 (s, 22 H).

تمت إذابة الإستر أعلاه (957 جم، 3.34 مول) في داي كلورو ميثان (7 لتر) على مبخر معملي Heidolph سعة 20 لتر. تمت إضافة تراي إيثيل أمين Triethylamine (695 مل، 4.98 مول)، تم تبريد خليط التفاعل إلى 0 درجة مئوية (عن طريق الوضع الثلج في حمام مبخر evaporator bath) وتمت إضافة ميثان سلفونيل كلوريد methanesulfonyl chloride (325 مل، 4.19 مول) في داي كلورو ميثان (200 مل) ببطء أثناء 10 دقائق بواسطة أنبوب خارجي باستخدام تفريغ

صغير. بعد ذلك تم تسخين خليط التفاعل إلى 35 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. يظهر تحليل أن أم آر NMR تحويل كامل. تمت إضافة الماء (690 مل) وتم تبخير المذيبات. تمت إضافة أسيتات إيثيل (8 لتر) وتم غسل الخليط باستخدام 1 مولار من حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid (4 لتر) و5٪ محلول من كربونات الصوديوم sodium carbonate (4 لتر). بما أن استخلاص كربونات الصوديوم يشكل مستحلب يتم استخلاص هذه الطبقة باستخدام أسيتات إيثيل (4 لتر) والإضافة إلى الجزء الرئيسي. تم غسل طبقة أسيتات الإيثيل المجمعة باستخدام براين (4 لتر)، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم غير مائية anhydrous sodium sulfate والترشيح. تم تبخير المذيب للحصول على حمض 16- ميثان سلفونيل أوكسي- هكسا ديكانويك ميثيل إستر 16-methanesulfonyloxy-hexadecanoic acid methyl ester على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

الحصيلة: 1225.4 جم (100٪).

^{1}H NMR spectrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ_H): 4.22 (t, J=6.6 Hz, 2 H); 3.66 (s, 3 H); 3.00 (s, 3 H); 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2 H) 1.82-1.67 (m, 2 H); 1.68-1.54 (m, 2 H); 1.36-1.17 (m, 22 H).

تمت إذابة الميسيلات mesylate أعلاه (1.23 كجم، 3.34 مول) في أسيتون (8 لتر) وتمت إضافة ليثيوم بروميد lithium bromide (585 جم، 6.73 مول) وتم تسخين خليط التفاعل على مبخر معملي Heidolph سعة 20 لتر عند 50 درجة مئوية لمدة 12 ساعة. بعد تبخير المذيب المبرد، تمت إضافة أسيتات إيثيل (10 لتر) وتم غسل الخليط باستخدام 5٪ محلول من صوديوم هيدروجين كربونات (3 x 15 لتر) وبراين (8 لتر). تم تبخير المذيب إلى الجفاف للحصول على حمض 16- برومو - هكسا ديكانويك ميثيل إستر 16-bromo-hexadecanoic acid methyl ester على هيئة زيت بلون أصفر باهت حيث يبدأ في التبلور.

الحصيلة: 1219 جم (105٪)؛ تحتوي على أسيتون ومنتج إدخال ألدون أسيتون acetone aldolization.

R_F (SiO_2، مركبات هكسان/ أسيتات إيثيل hexanes/ethyl acetate 9: 1): 0.90.

^{1}H NMR spectrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ_H): 3.65 (s, 3 H); 3.42 (t, J=6.9 Hz, 2 H); 2.32 (t, J=7.5 Hz, 2 H); 1.92-1.77 (m, 2 H) 1.69-1.53 (m, 2 H); 1.50-1.35 (m, 2 H); 1.25 (bs, 10 H).

تم تسخين محاليل من كبريتيت صوديوم sodium sulfite (327 جم، 2.60 مول) في الماء (1.26 لتر) وحمض 16- برومو - هكسا ديكانويك ميثيل إستر 16-bromo-hexadecanoic acid methyl ester (728 جم، 2.00 مول، 96٪ نقاء) في 1- بروبانول 1-propanol (945 مل) وميثانول

(420 مل) إلى الإرجاع في مفاعل سعة 6 لتر مجهز بمقلب ميكانيكي mechanical stirrer لمدة 48 ساعة. تم تبريد خليط التفاعل إلى 27 درجة مئوية والتخفيف باستخدام تتراهيدروفيوران tetrahydrofuran (2 لتر). تم ترشيح خليط التفاعل وتم غسل المادة الصلبة باستخدام تتراهيدروفيوران (3 x 700 مل). تم تبريد ناتج الترشيح إلى 0 درجة مئوية وتم ترسيب جزء آخر من المادة. تم ترشيح ذلك الراسب والغسل باستخدام تتراهيدروفيوران (2 x 200 مل). تم تجميع المواد الصلبة وخلطها مع الماء (8.4 لتر) في قدر سعة 20 لتر. تمت إضافة محلول من هيدروكسيد صوديوم sodium hydroxide (120 جم، 3.00 مول). تم تسخين الخليط إلى الغليان لمدة حوالي 5 ساعات. تمت إضافة محلول من حمض كبريتيك sulfuric acid (430 مل، 8.00 مول) في الماء (500 مل) ببطء في خليط التفاعل (يتم تشكيل كبريت داي أكسيد sulfur dioxide). تم تسخين خليط التفاعل إلى الغليان لمدة 10 دقائق وبعد ذلك تركه ليبرد إلى 15 درجة مئوية (حمام ثلج). تم ترشيح الخليط على قمع Büchner خلال ورق مرشح filter paper Seitz Seitz (مرشح ذو عدة طبقات several layers filter) مع تطبيق تفريغ. يكون ذلك الإجراء بطيء جداً ويستغرق يومين. تم غسل المادة الصلبة عدة مرات باستخدام الماء المقطّر عند رقم هيدروجيني ليكون ناتج الترشيح بين 2 و3. يستغرق ذلك الإجراء حوالي ثلاثة أيام. تم تجفيف المادة البيضاء الموحلة في فرن عند 80 درجة مئوية لإنتاج المنتج المرغوب فيه.

الحصيلة: 510 جم (76٪).

^{1}H NMR spectrum (300 MHz, DMSO-d_6, δ_H): 2.45-2.33 (m, 2 H); 2.18 (t, J=7.3 Hz, 2 H); 1.60-1.40 (m, 4 H); 1.24 (s, 22 H).

MS-ESI (neg، عينة في $NaHCO_3$ + H_2O/MeCN؛ m/z): 335.5 $(M-H)^-$، 357.5 (M-2H+Na)$^-$، 167.3 $(M-2H)^{2-}$

المثال 1: تخليق مركبات ببتيد YY

تم تخليق مركبات ببتيد YY من الاختراع وفقاً للطرق العامة للتحضير كما تم وصفها أعلاه.

ببتيد YY البشري(3-36)

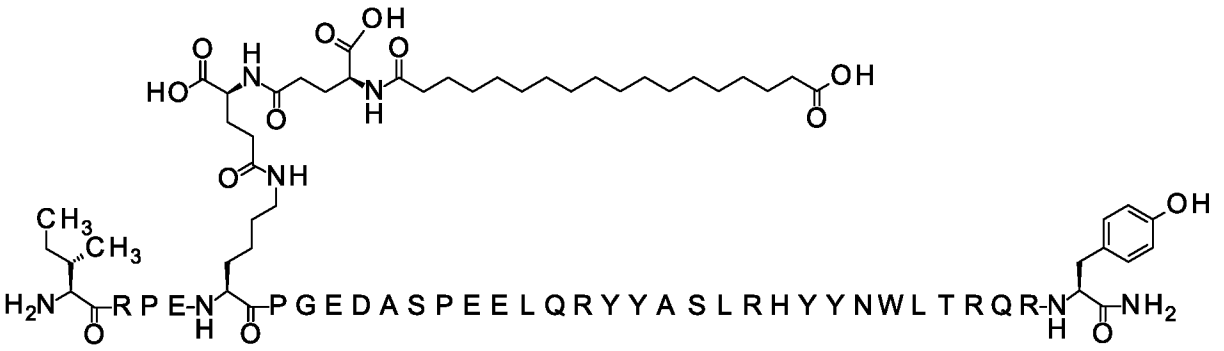
IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNLVTRQRY-NH_2

وزن جزيئي المحتسبة: 4049.6 جم/ مول

زمن مج ليزر مساعد بمصفوفة لمطياف كتلة طائر، المكتشفة: 4048.2 جم/ مول

المركب 1

N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو)- بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(3-36)



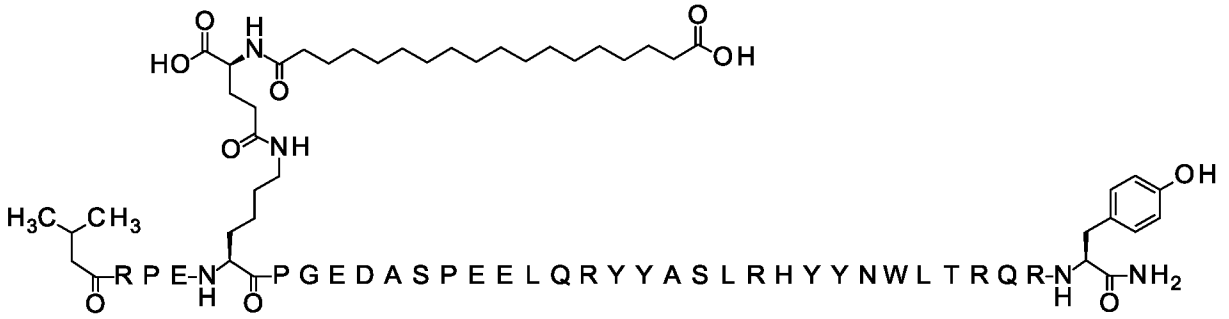
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4840.37 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +[M+5H]5 969.06

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(3-36) في هوية متوالية رقم: 3.

المركب 2

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



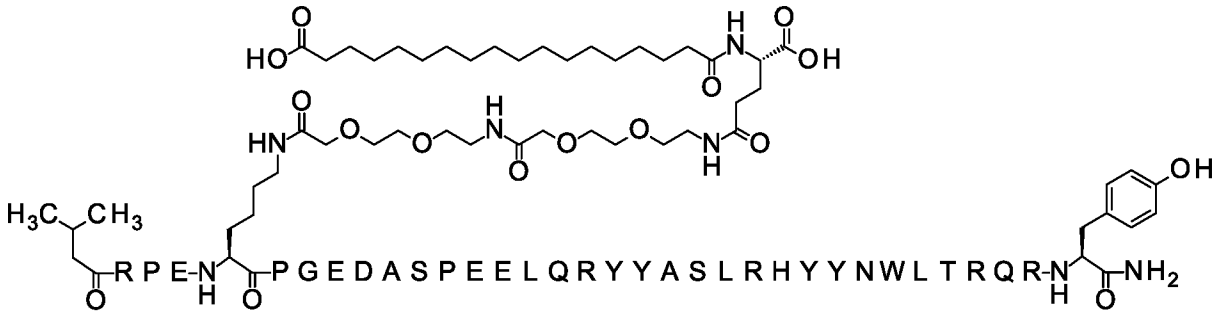
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4682.21 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +[M+4H]4: 1171.36؛ +[M+5H]5 937.28

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 3

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)]]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



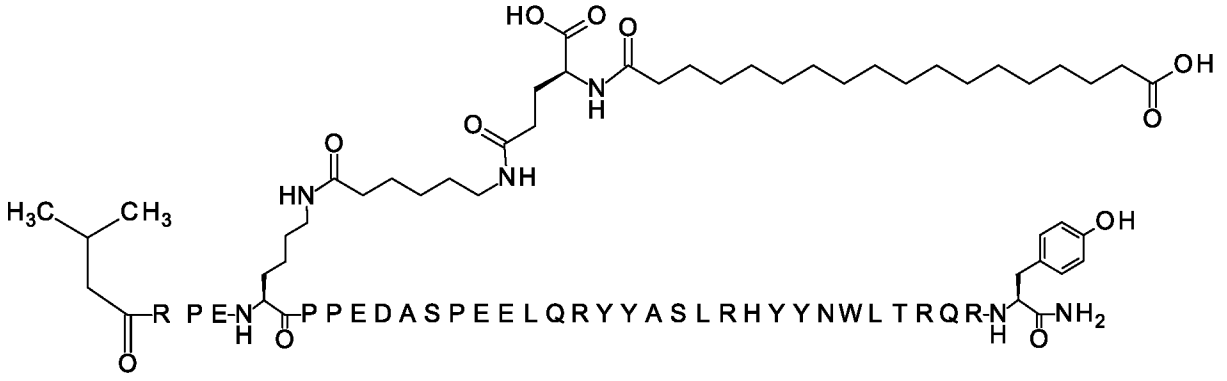
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4972.52 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +[M+4H]4: 1244.14؛

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 4

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



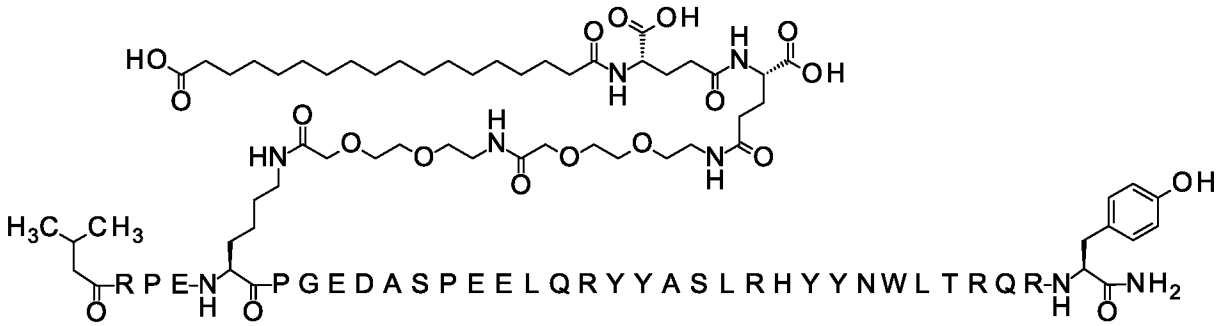
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4835.43 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +[M+4H]4: 1209.62؛ +[M+5H]5: 967.91

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 5.

المركب 5

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)]-4-كربوكسي-4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



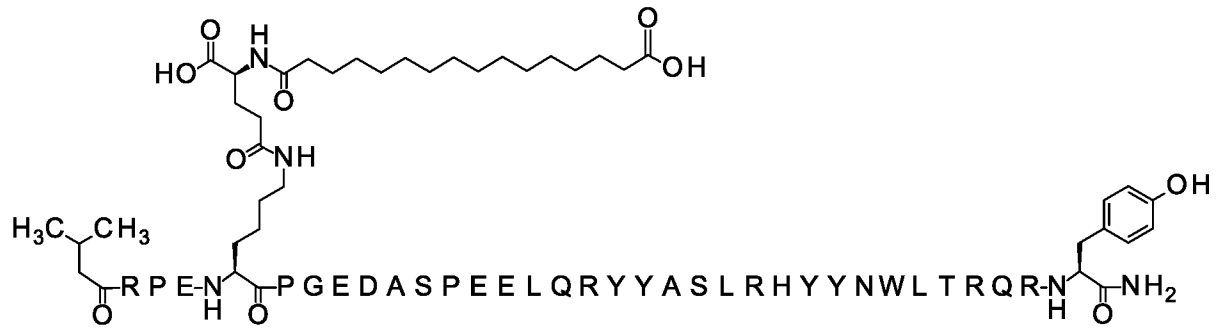
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5101.63 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة [M+4H]4+: 1276.46؛

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 6

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(15-كربوكسي - بنتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



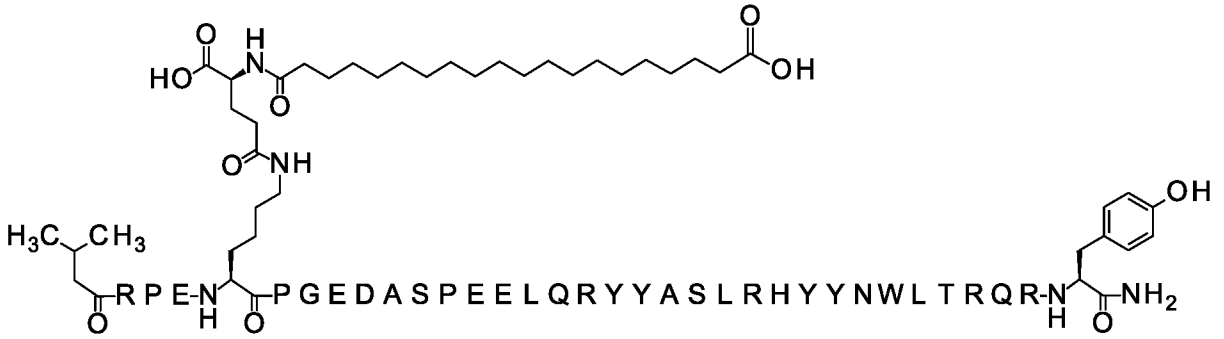
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4654.18 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1164.33؛ المكتشفة +5[M+5H]: 931.67

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 7

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي -نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



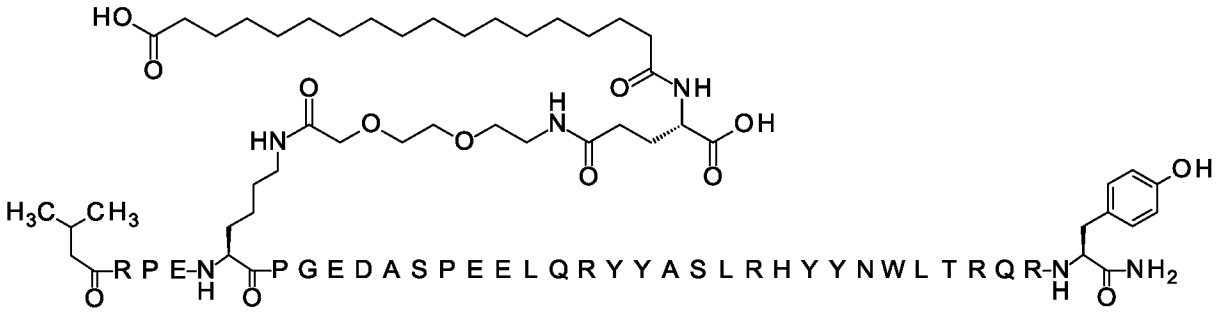
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4710.26 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1178.36؛ المكتشفة +5[M+5H]: 942.89

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 8

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



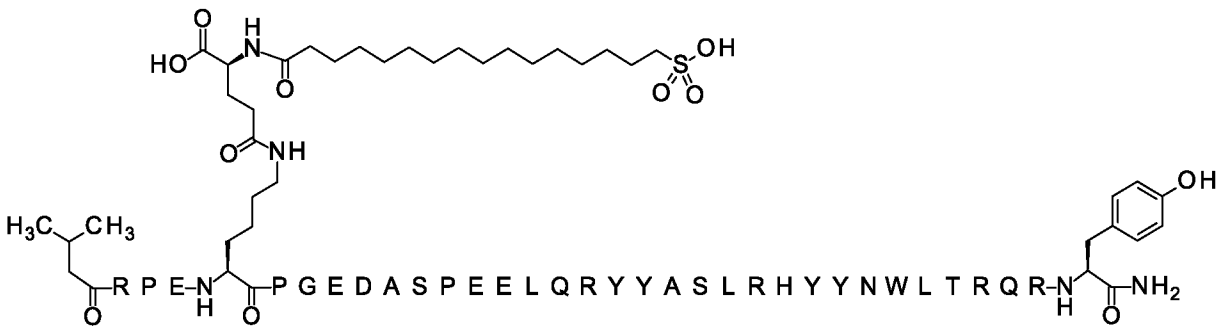
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4827.37 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة [M+4H]4+: 1207.62؛ المكتشفة [M+5H]5+: 966.29

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 9

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا ديكانويل - أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



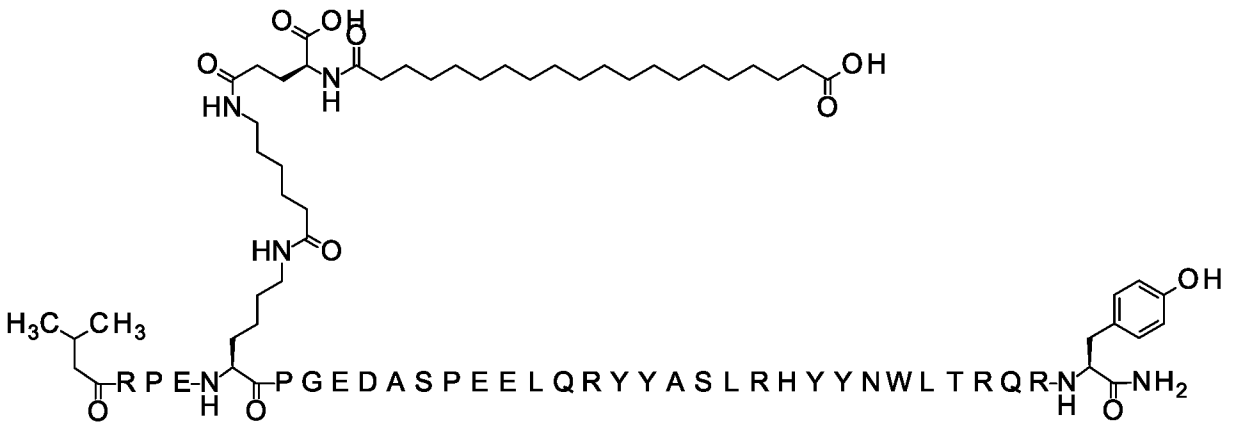
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4827.37 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة [M+4H]4+: 1177.09

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 10

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي -نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو هكسانويل-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



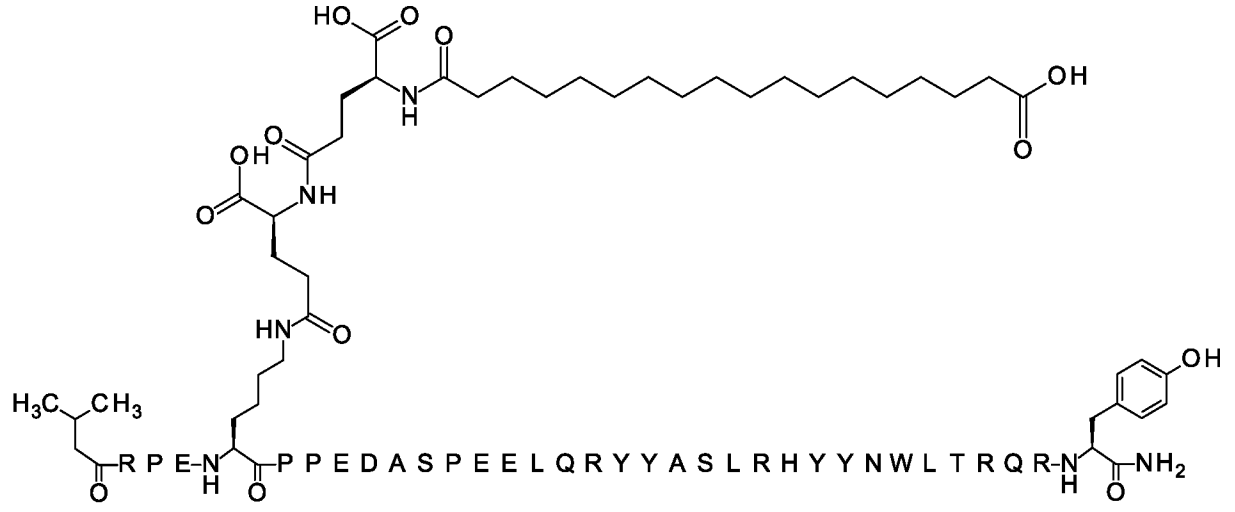
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4823.42 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1206.63

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 11

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



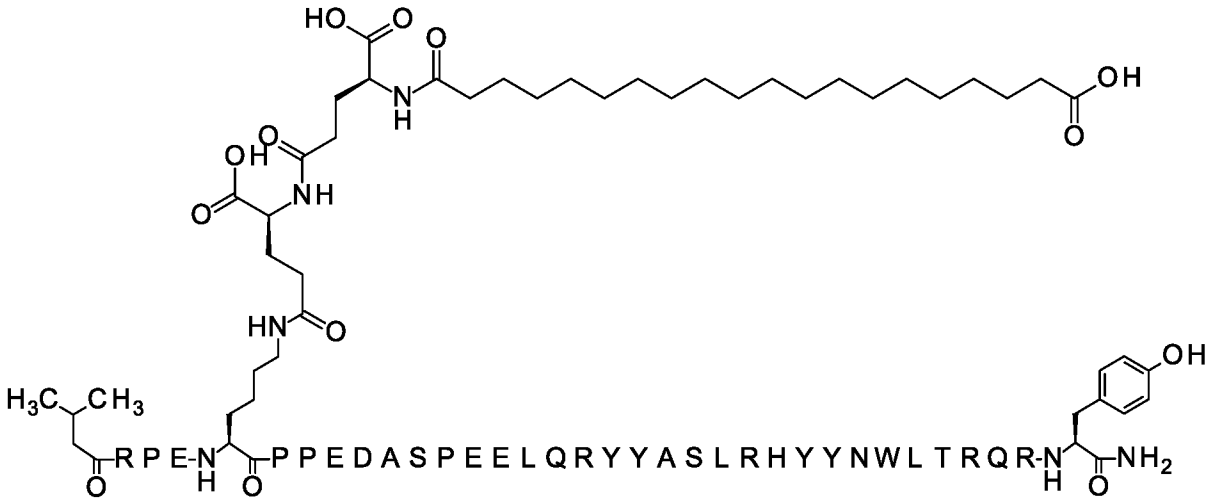
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4851.39 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1213.61

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 5.

المركب 12

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



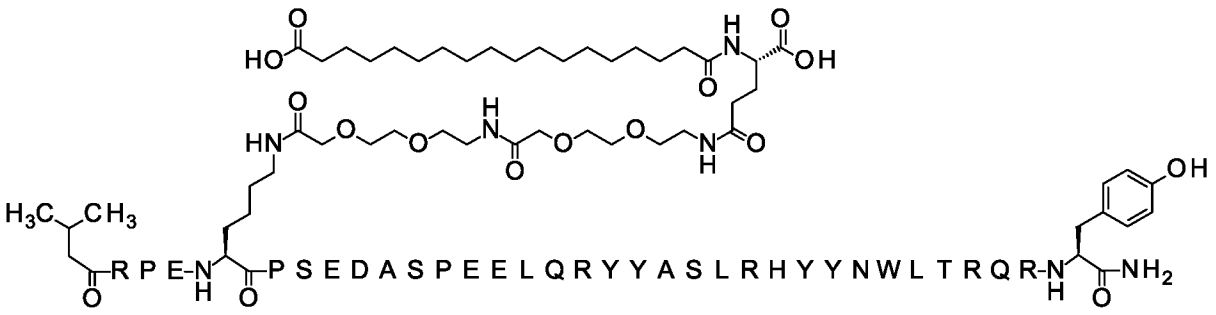
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4879.44 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1220.62

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 5.

المركب 13

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Ser9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



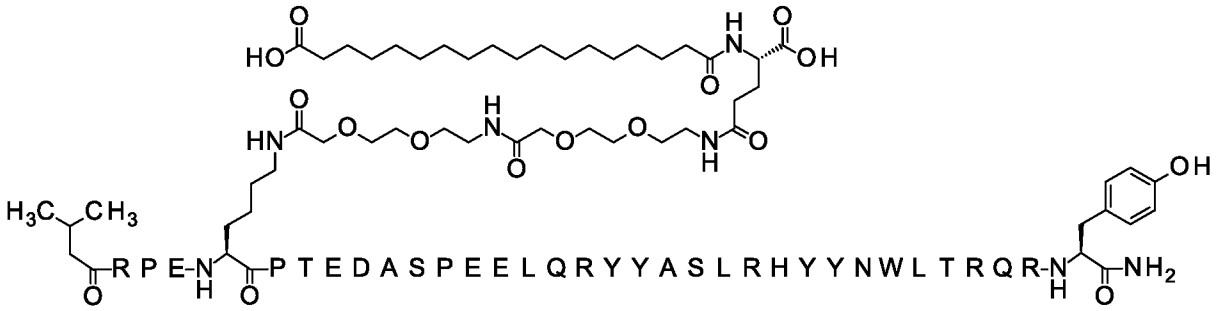
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5002.55 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]4: 1251.75

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Ser9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 6.

المركب 14

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Thr9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



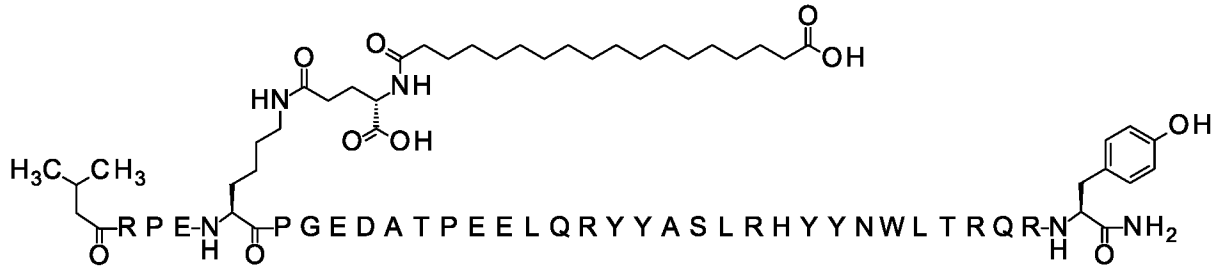
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5016.58 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]4: 1255.19

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Thr9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 7.

المركب 15

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



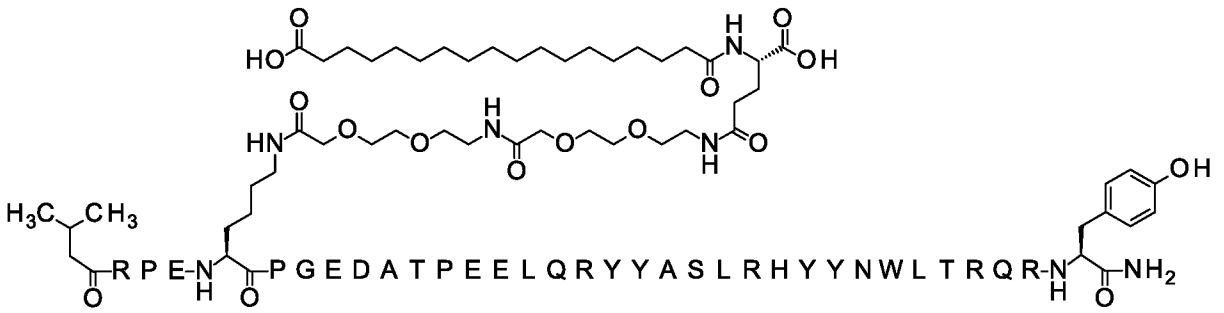
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5016.58 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +[M+4H]4: 1174.85

تم تقـديم متواليــة الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 8.

المركب 16

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسـي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسـي] إيثوكسـي] أسـيتيل] أمينو]-إيثوكسـي] إيثوكسـي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



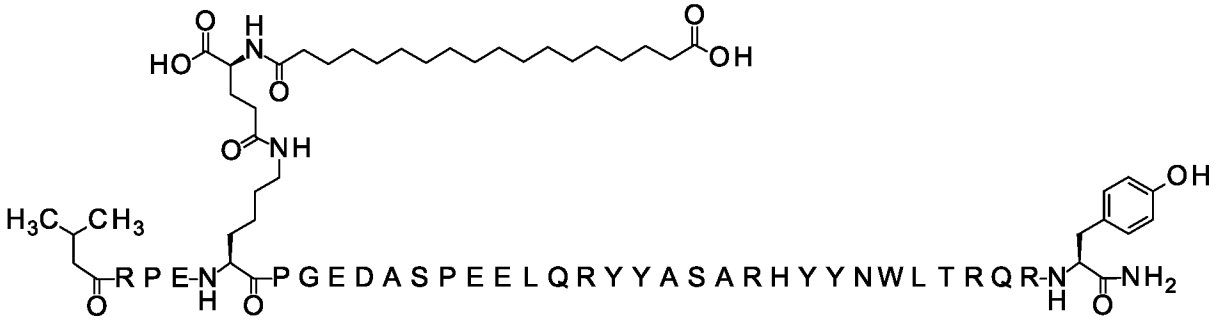
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4986.55 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +[M+4H]4: 1247.70

تم تقـديم متواليــة الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 8.

المركب 17

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسـيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسـي -4-(17-كربوكسـي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ala24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



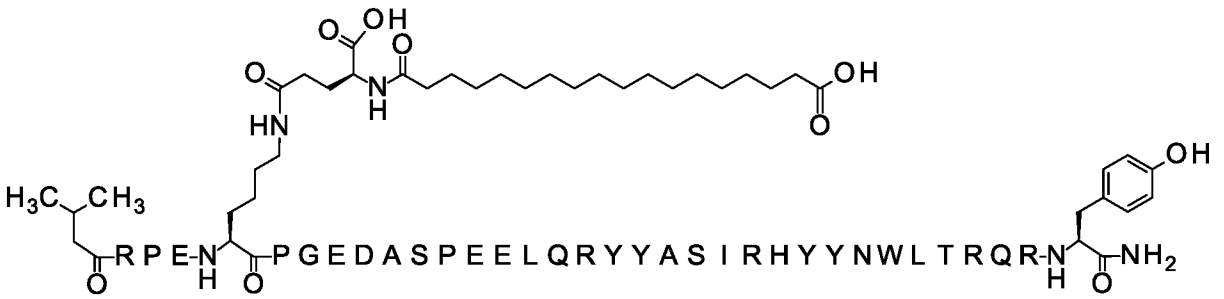
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4640.13 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +[M+4H]4: 1161.08؛ المكتشفة +[M+5H]5: 928.87

تم تقـديم متواليــة الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ala24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 9.

المركب 18

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسـيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسـي -4-(17-كربوكسـي - هبتا ديكـانويل أمينو) بيوتـانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



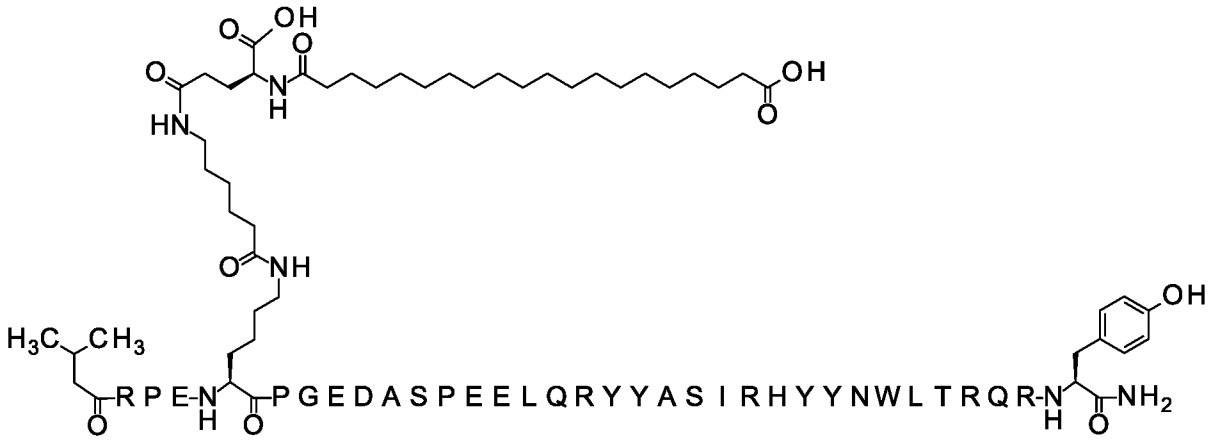
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4682.21 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +[M+4H]4: 1171.36؛

تم تقـديم متواليــة الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 10.

المركب 19

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسـيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسـي -4-(19-كربوكسـي -نونا ديكـانويل أمينو) بيوتـانويل] أمينو] هكســـانويل-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



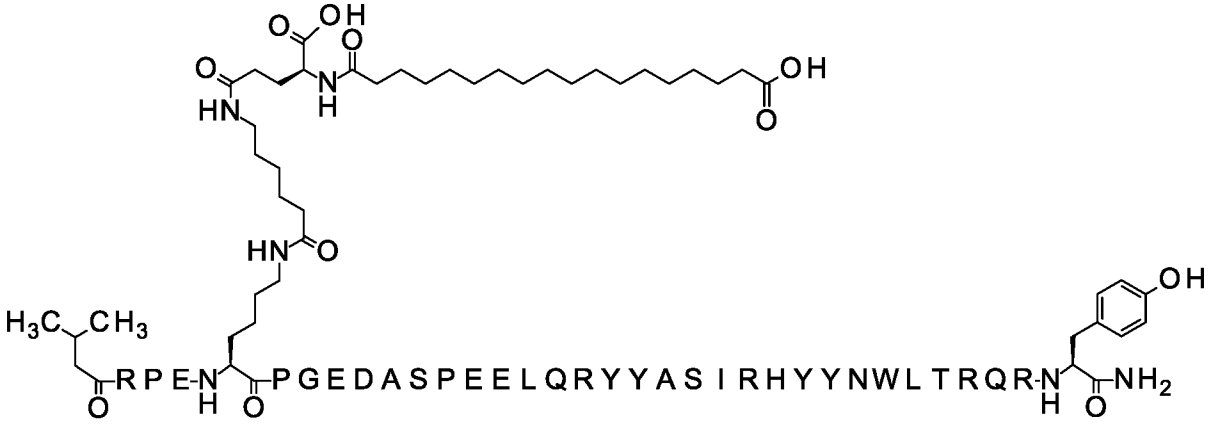
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4823.42 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1206.86؛

تم تقـديم متواليــة الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 10.

المركب 20

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكســـانويل-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



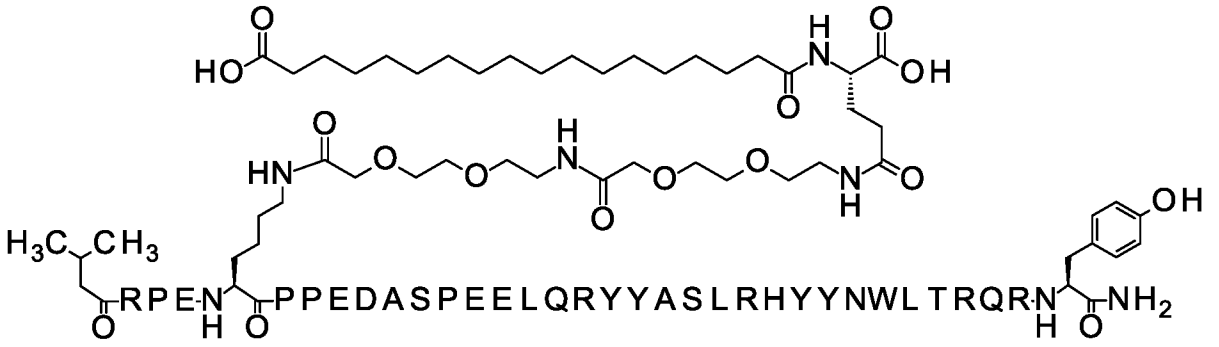
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4795.37 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1199.88؛

تم تقـديم متواليــة الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 10.

المركب 21

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



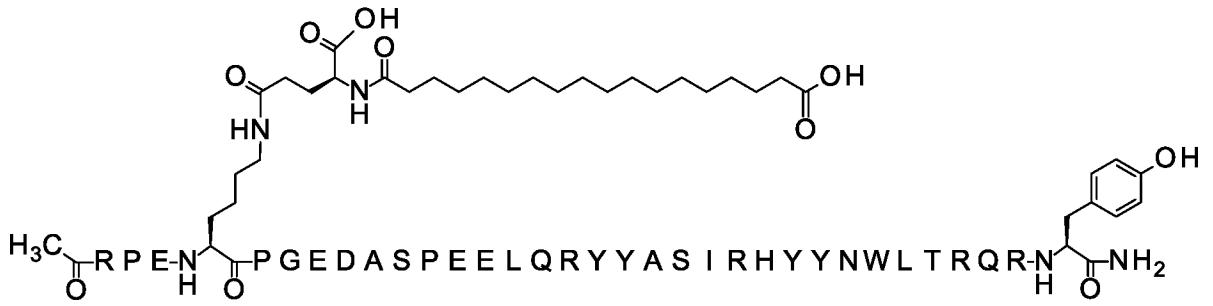
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5012.58 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1254.12

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 5.

المركب 22

N{ألفا-4}- أسيتيل، N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو)- بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



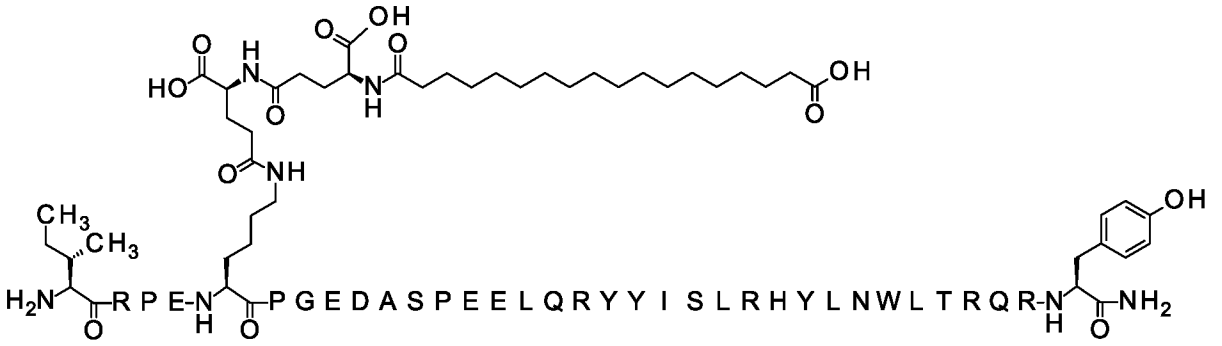
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4640.13 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1161.08؛

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 11.

المركب 23

N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو)- بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(3-36)



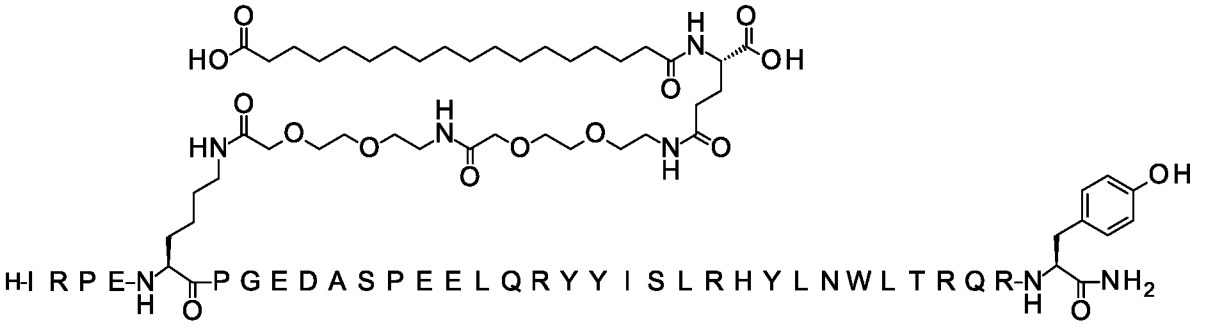
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4832.43 جم/ مول

المكتشفة +4[M+4H]: 1208.90؛ المكتشفة +5[M+5H]: 967.50 :457_LCMS01

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(3-36) في هوية متوالية رقم: 12.

المركب 24

N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو)- بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(3-36)



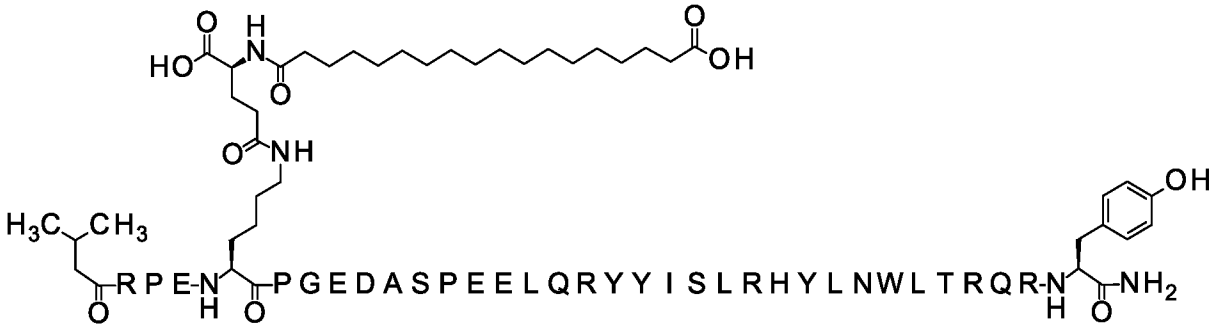
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4993.63 جم/ مول

المكتشفة +4[M+4H]: 1249.41 :457_LCMS01

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(3-36) في هوية متوالية رقم: 12.

المركب 25

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



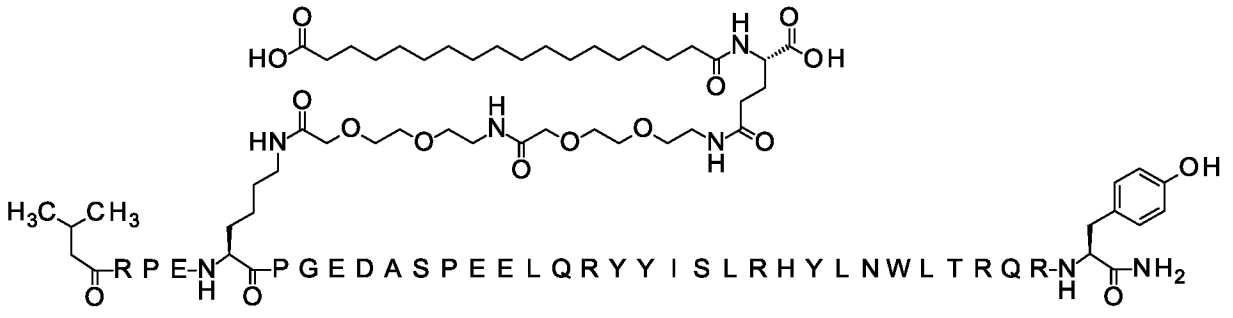
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4674.28 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1169.34؛ المكتشفة +5[M+5H]: 935.66

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 13.

المركب 26

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(S4)]]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



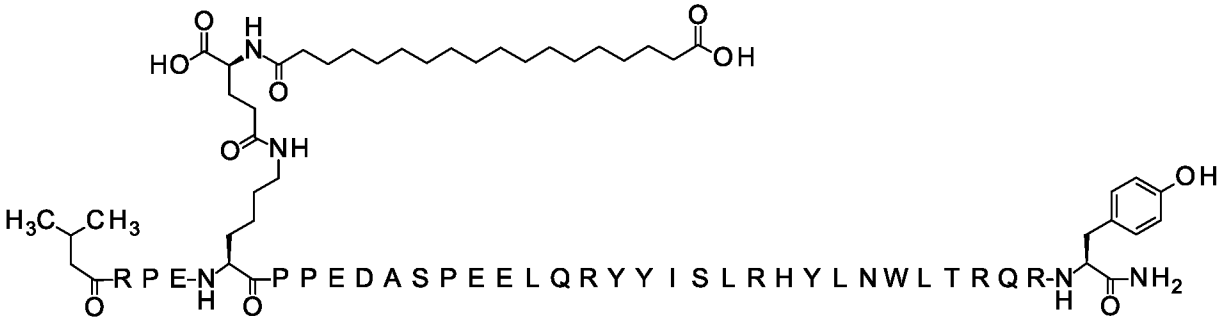
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4964.59 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1241.90

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 13.

المركب 27

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



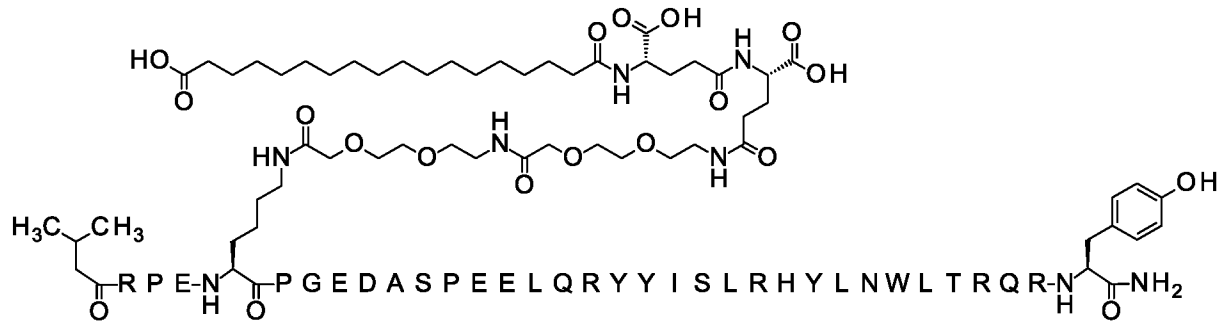
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4714.34 جم/ مول

المكتشفة +4[M+4H]: 1179.63 :457_LCMS01

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 14.

المركب 28

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



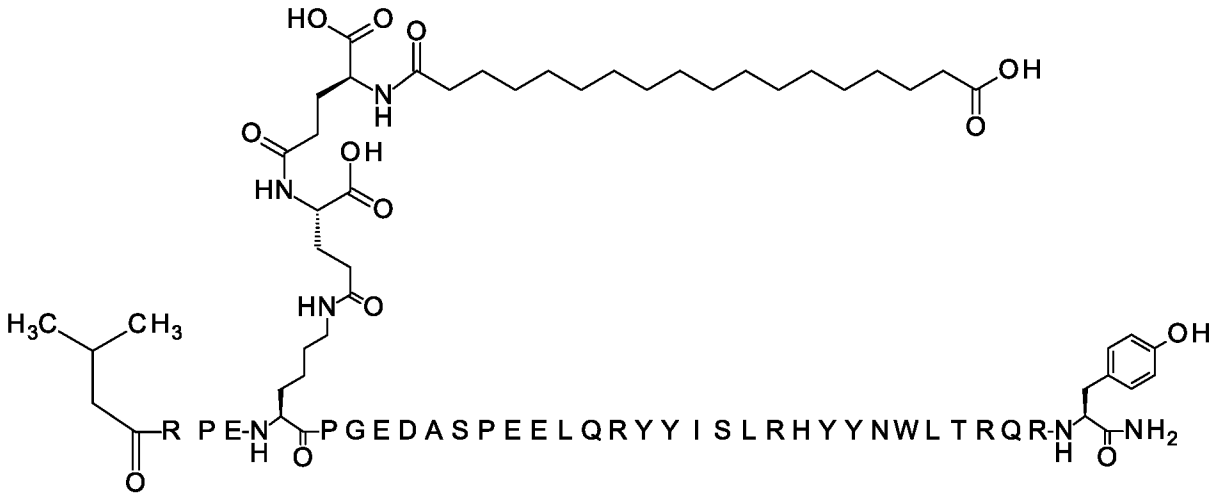
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5093.70 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1274.50

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 13.

المركب 29

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



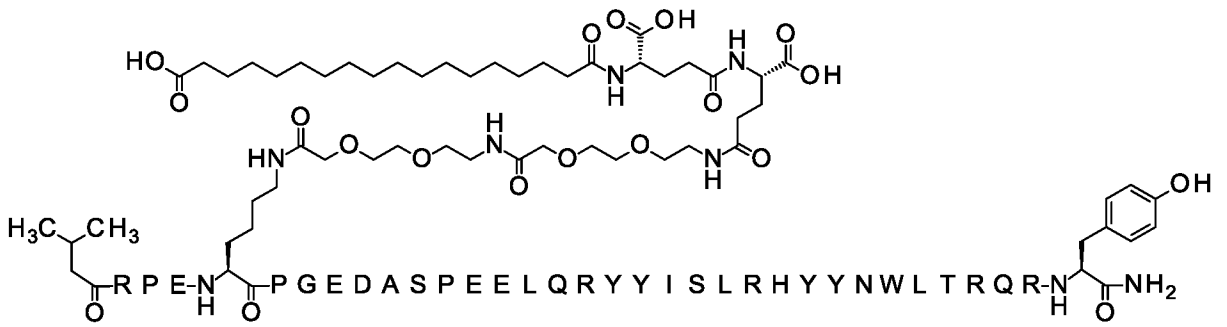
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4853.40 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1214.45

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 15.

المركب 30

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



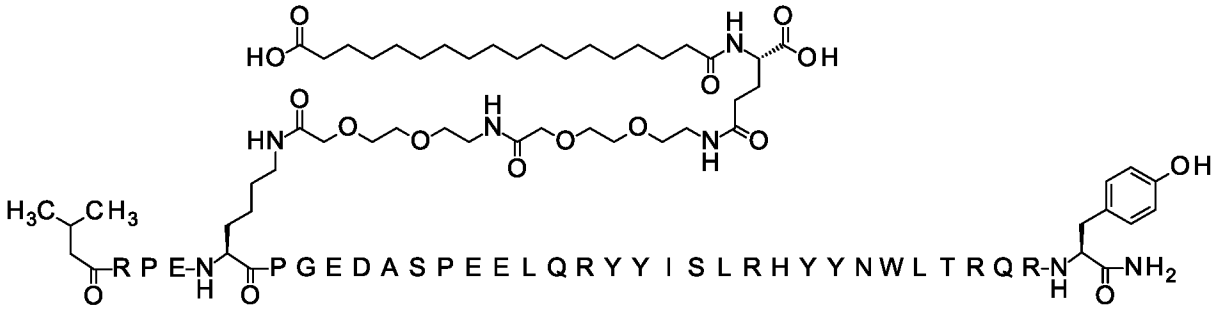
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5143.71 جم/ مول

المكتشفة +4[M+4H]: 1286.98 :457_LCMS01

تم تقـديم متواليــة الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 15.

المركب 31

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(S4)]]-2]-2]-2]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



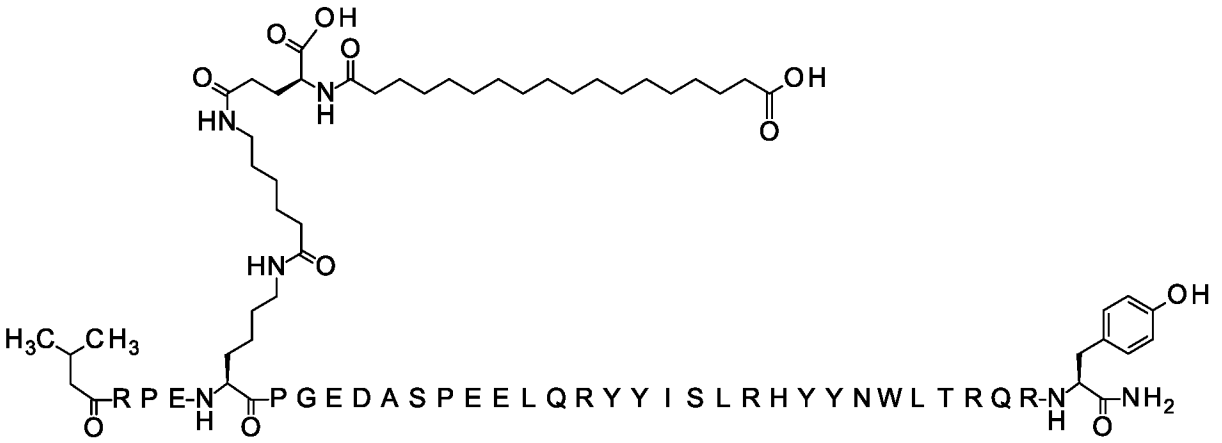
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5014.60 جم/ مول

المكتشفة +4[M+4H]: 1254.42 :457_LCMS01

تم تقـديم متواليــة الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 15.

المركب 32

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



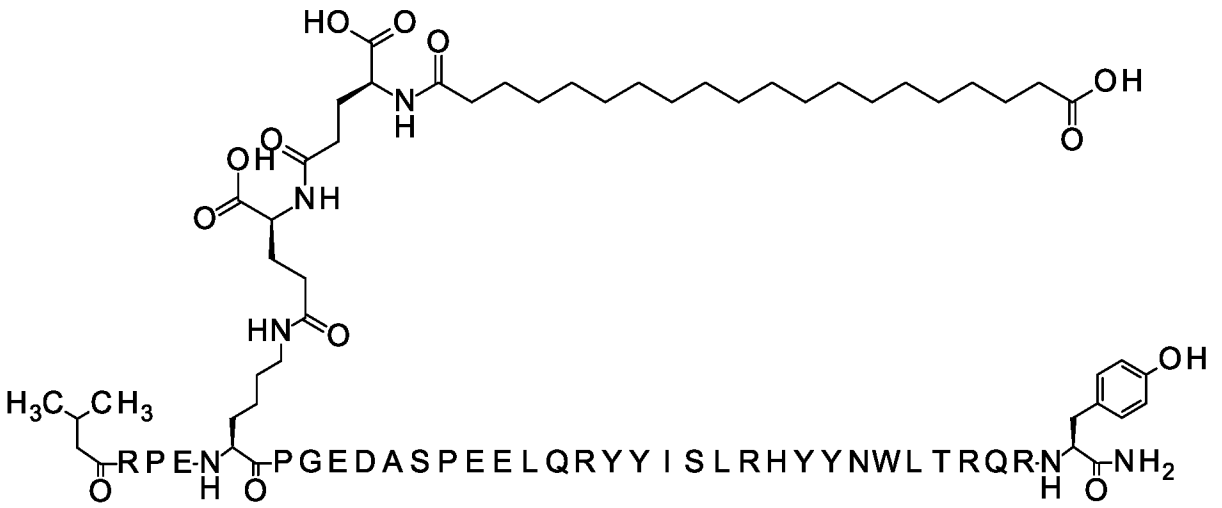
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4837.45 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1210.11

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 15.

المركب 33

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



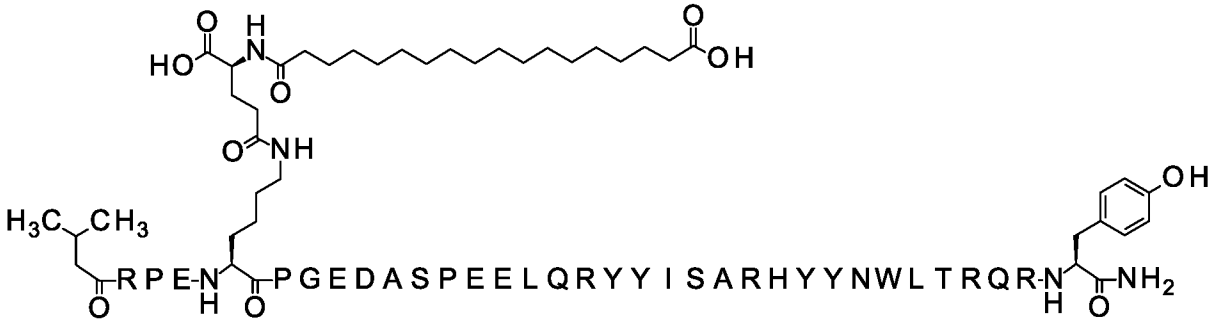
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4881.46 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +[M+4H]4: 1221.13

تم تقـديم متواليـة الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 15.

المركب 34

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Ala24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



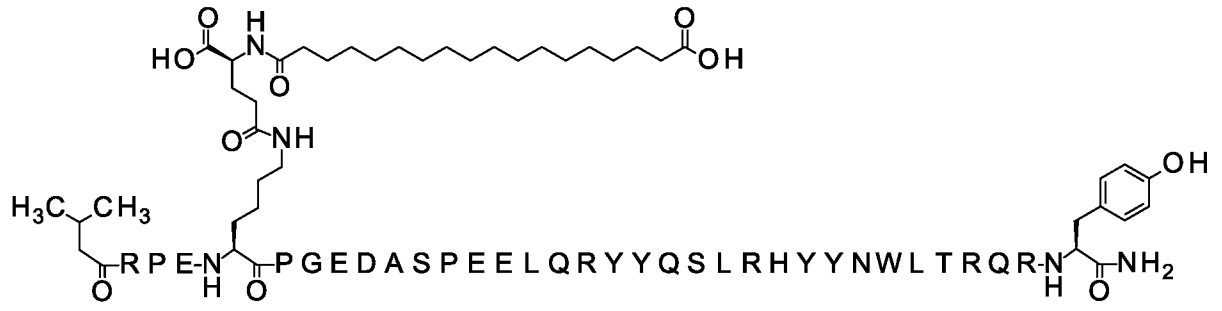
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4682.21 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +[M+5H]5: 937.4

تم تقديم متواليـة الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Ala24، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 16.

المركب 35

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



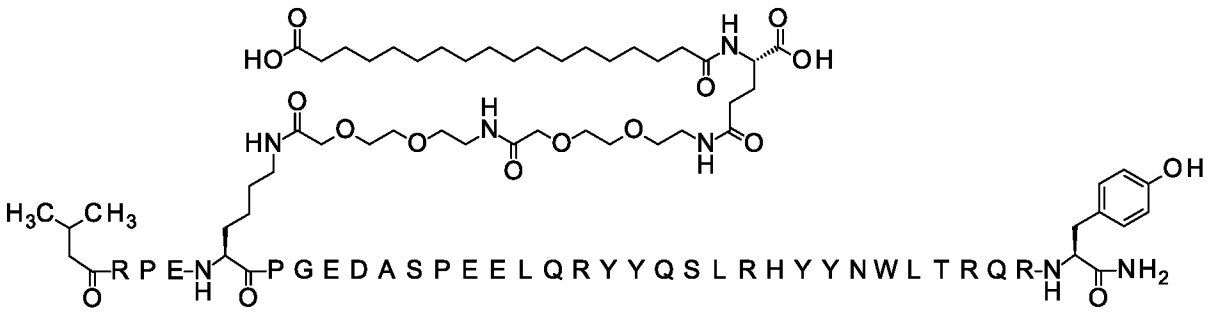
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4739.26 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]4: 1185.70

تم تقـديم متواليــة الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 17.

المركب 36

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسـي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسـي] إيثوكسـي] أسـيتيل]- أمينو] إيثوكسـي] إيثوكسـي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5029.57 جم/ مول

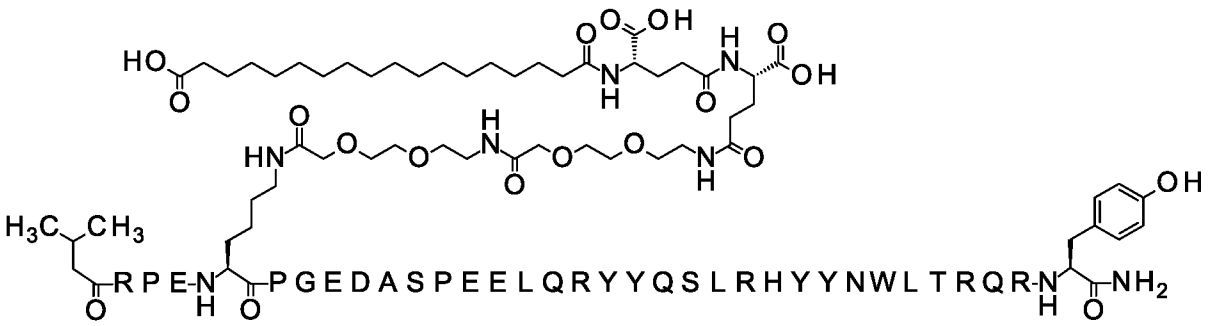
457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]4: 1258.45

تم تقـديم متواليــة الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 17.

المركب 37

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسـي -4-(17-كربوكسـي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18،

Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



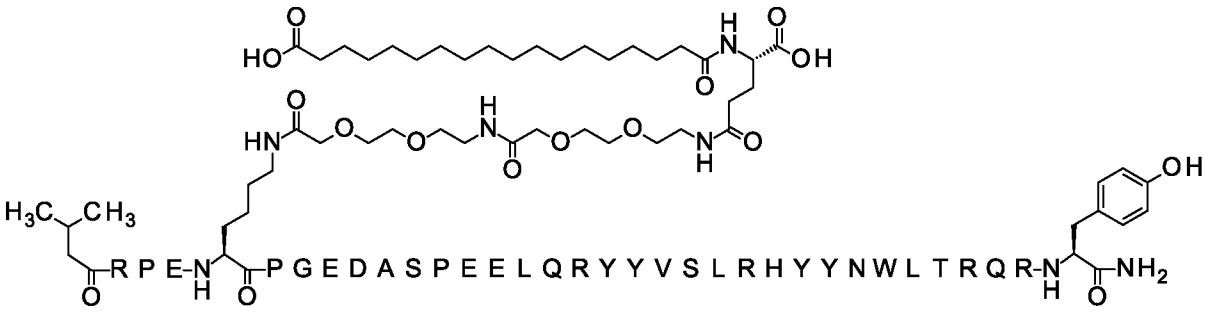
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5158.68 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1290.62

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 17.

المركب 38

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



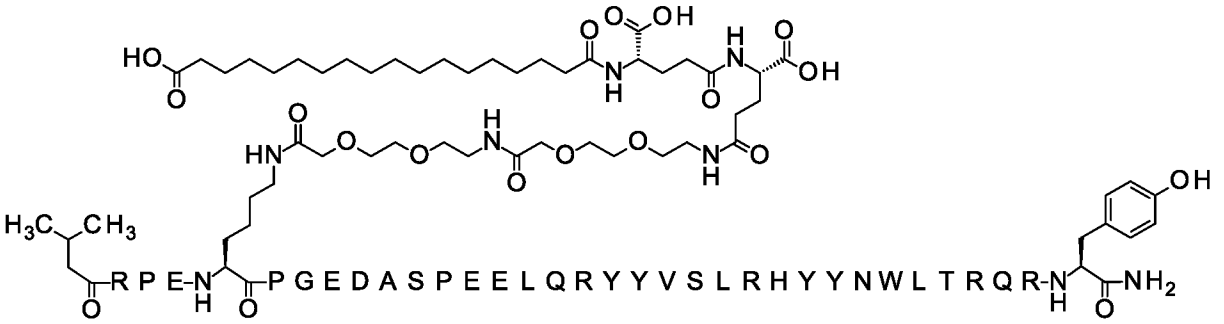
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5000.58 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1251.20

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 18.

المركب 39

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)]-4-كربوكسي-4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]-أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



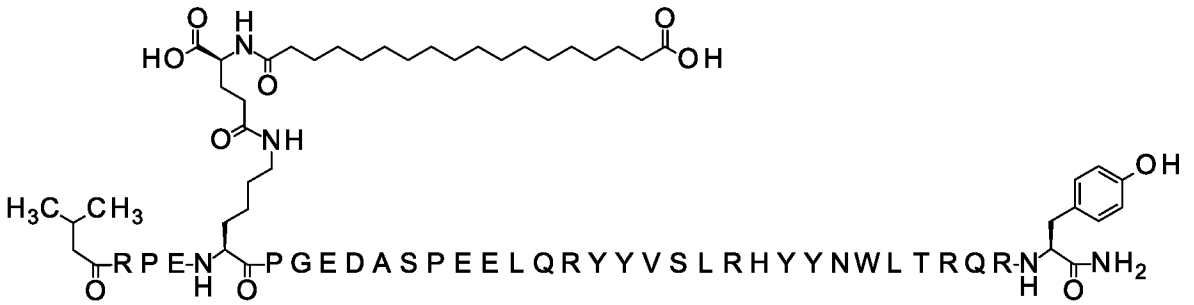
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5129.69 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1283.37

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 18.

المركب 40

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



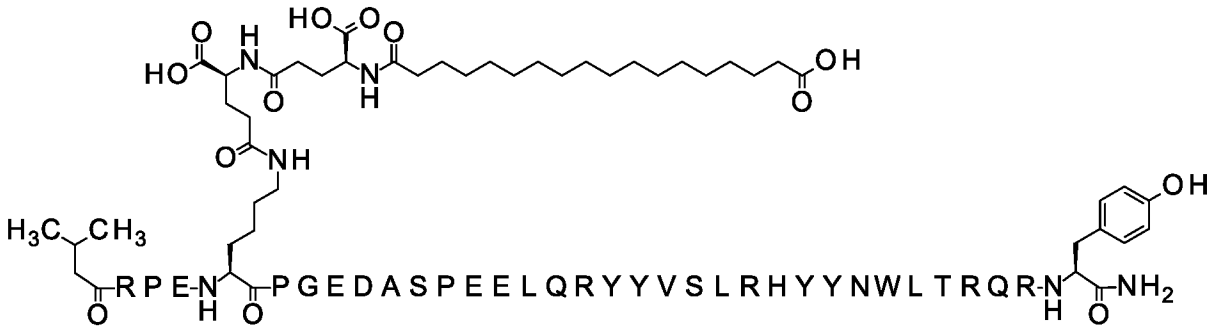
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4710.26 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1178.49

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 18.

المركب 41

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-(N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



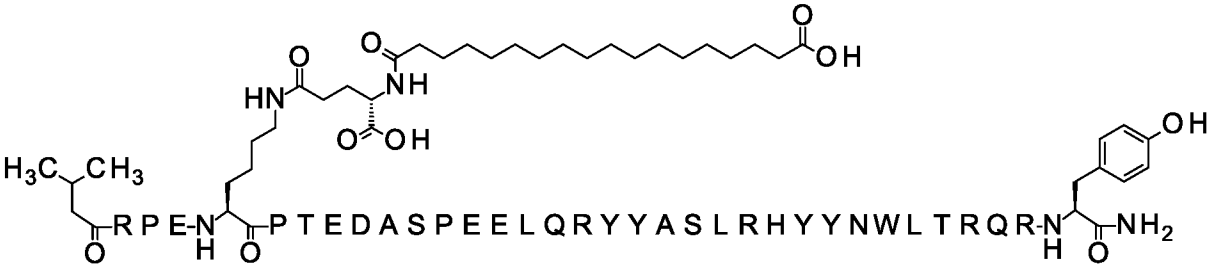
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4839.38 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1210.80

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31] بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 18.

المركب 42

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Thr9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



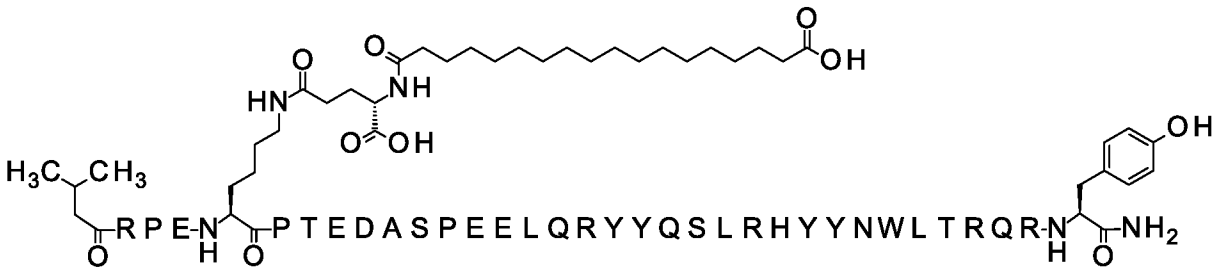
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4726.26 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1182.59

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Thr9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 7.

المركب 43

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Thr9، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



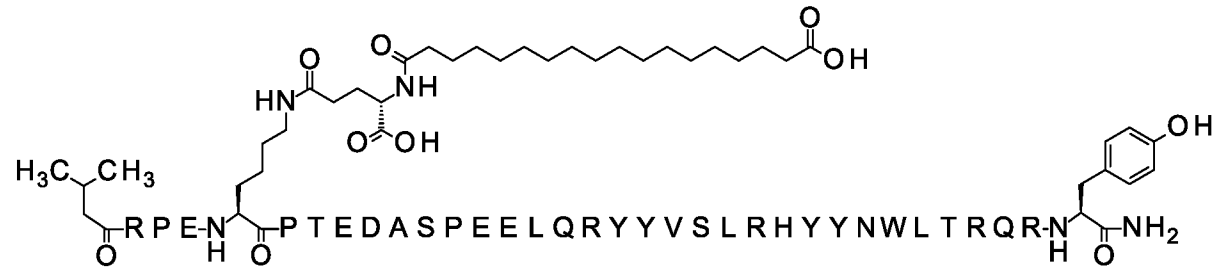
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4783.31 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1196.87

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Thr9، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 19.

المركب 44

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Thr9، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



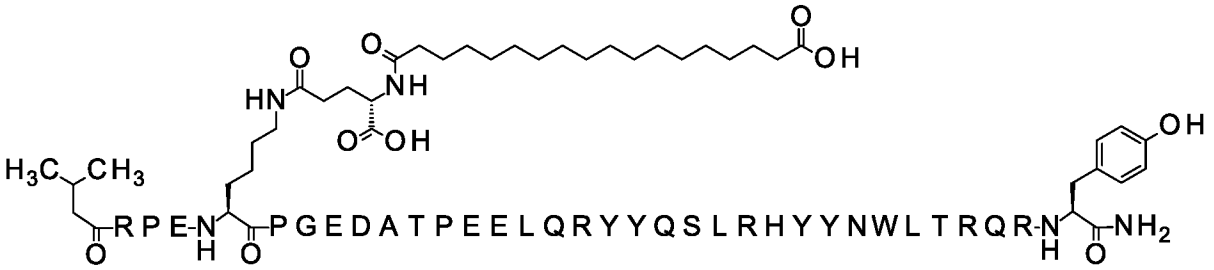
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4754.32 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1189.59

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Thr9، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 20.

المركب 45

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



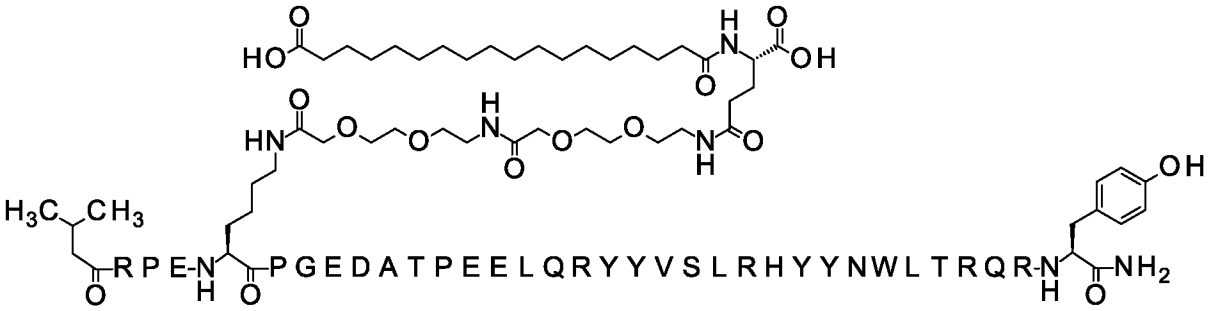
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4753.29 جم/ مول

المكتشفة +4[M+4H]: 1189.35 :457_LCMS01

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 21.

المركب 46

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



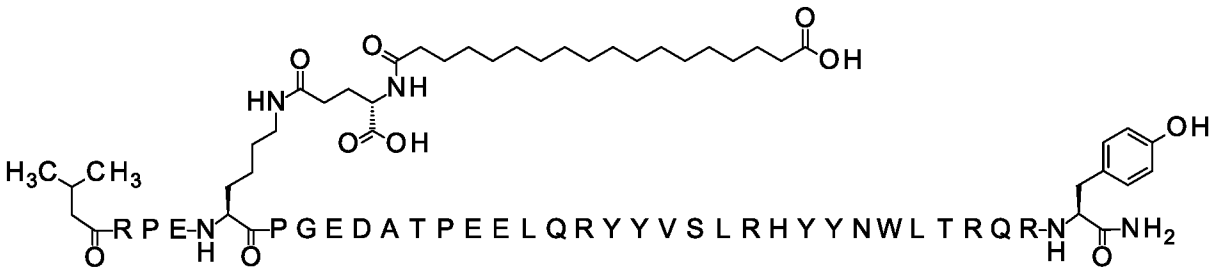
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5014.60 جم/ مول

المكتشفة +4[M+4H]: 1254.56 :457_LCMS01

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 22.

المركب 47

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



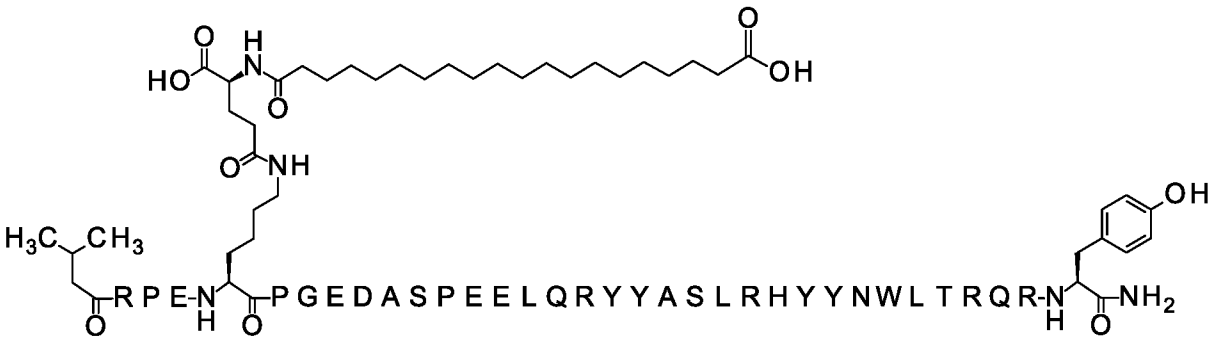
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4724.29 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1182.1

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 22.

المركب 48

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي - نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36)



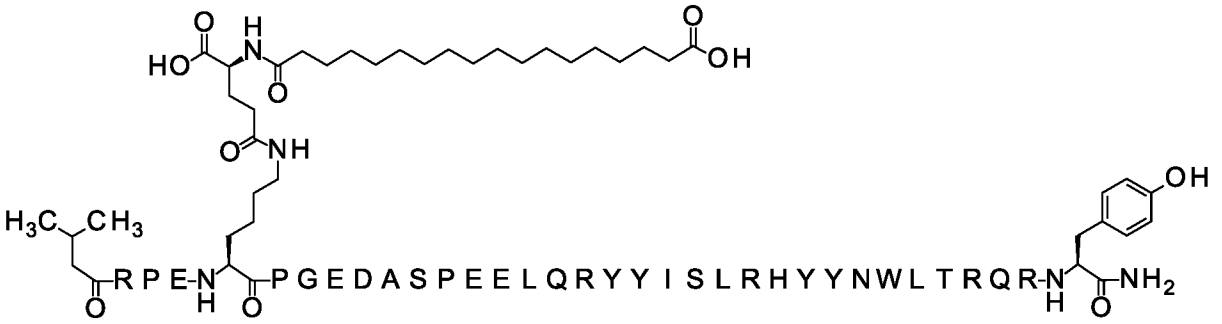
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4710.26 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1178.36؛ +5[M+5H]: 942.89

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]بتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 49

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36)



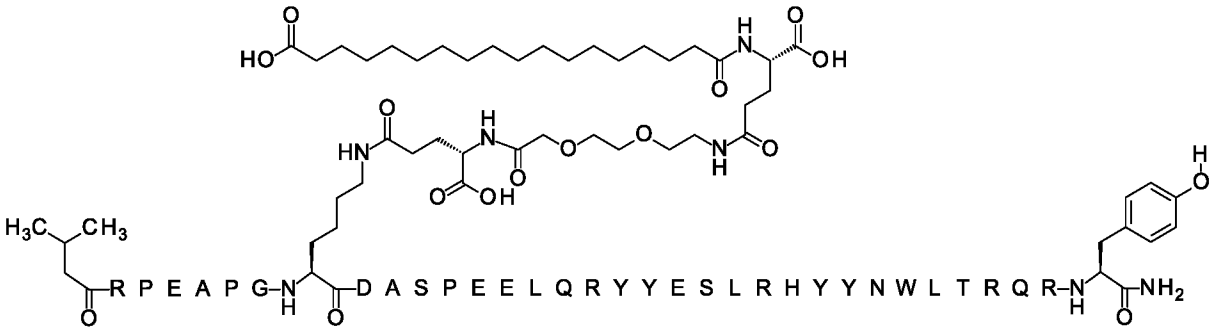
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4724.29 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1182.10

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31]ببتيد YY البشري(4-36) في هوية متوالية رقم: 15.

المركب 50

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys10، Gln18، Glu22، Tyr28، Trp30، Leu31]- ببتيد YY (4-36)



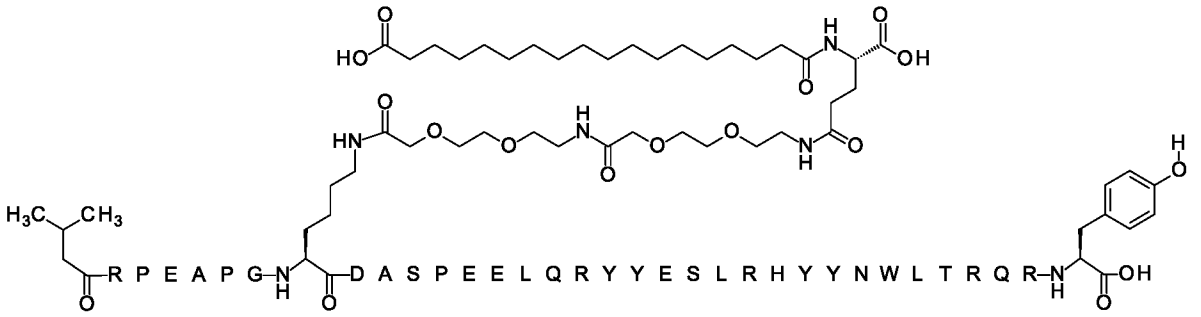
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4956.48 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1240.39

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys10، Gln18، Glu22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 23.

المركب 51

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(S4)]]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys10، Gln18، Glu22، Tyr28، Trp30، Leu31]- ببتيد YY (4-36)



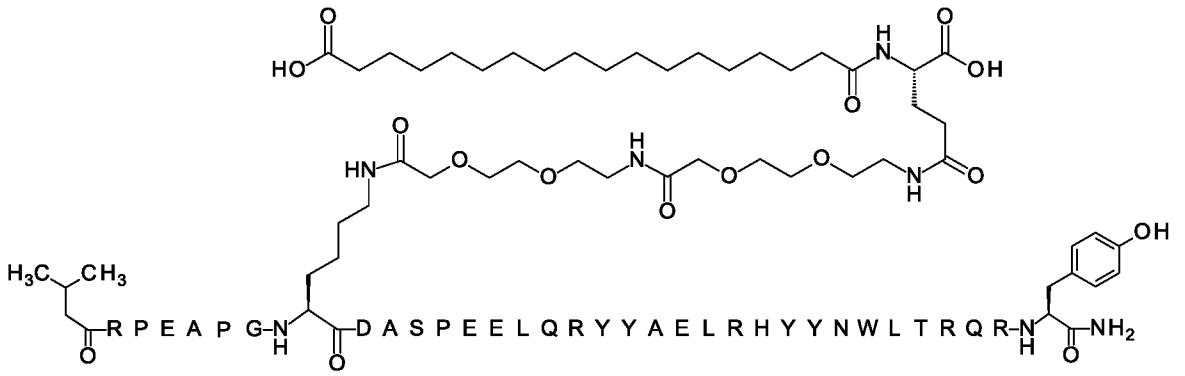
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4973.51 جم/ مول

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

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys10، Gln18، Glu22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 23.

المركب 52

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(S4)]]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys10، Gln18، Glu23، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4956.52 جم/ مول

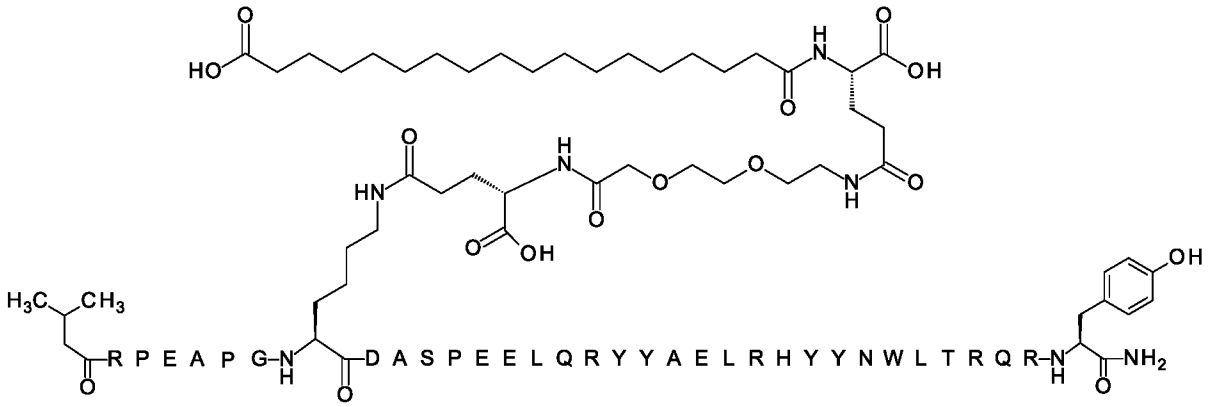
457_LCMS01: المكتشفة +3[M+3H]: 1653.21 +4[M+4H]: 1240.16

تم تقـديم متواليــة الحمض الأميني من Arg4، Lys10، Gln18، Glu23، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)

في هوية متوالية رقم: 24.

المركب 53

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبســـيلون-10}-[(S4)-4-كربوكســـي -4-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكســـي -4-(17-كربوكســـي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكســـي] إيثوكســـي]- أســـيتيل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys10، Gln18، Glu23، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



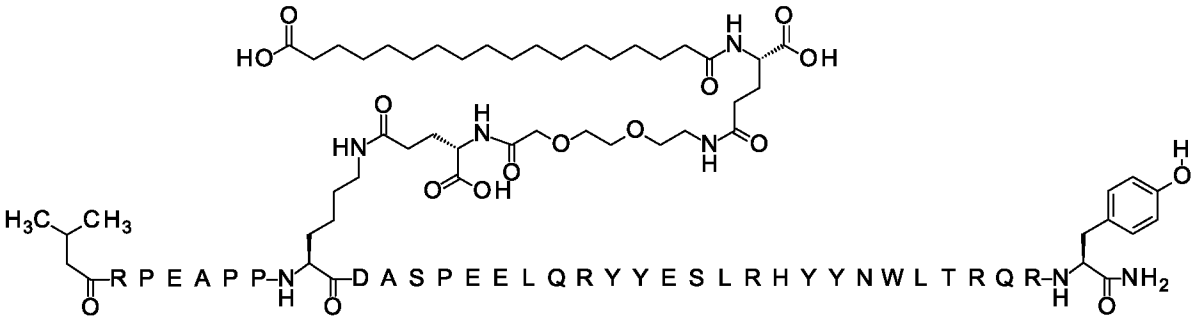
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4940.48 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشـــفة [M+3H]3+: 1647.85؛ [M+4H]4+: 1236.14؛ [M+5H]5+: 989.11

تم تقـديم متواليــة الحمض الأميني من [Arg4، Lys10، Gln18، Glu23، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 24.

المركب 54

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبســـيلون-10}-[(S4)-4-كربوكســـي -4-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكســـي -4-(17-كربوكســـي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكســـي] إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Pro9، Lys10، Gln18، Glu22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



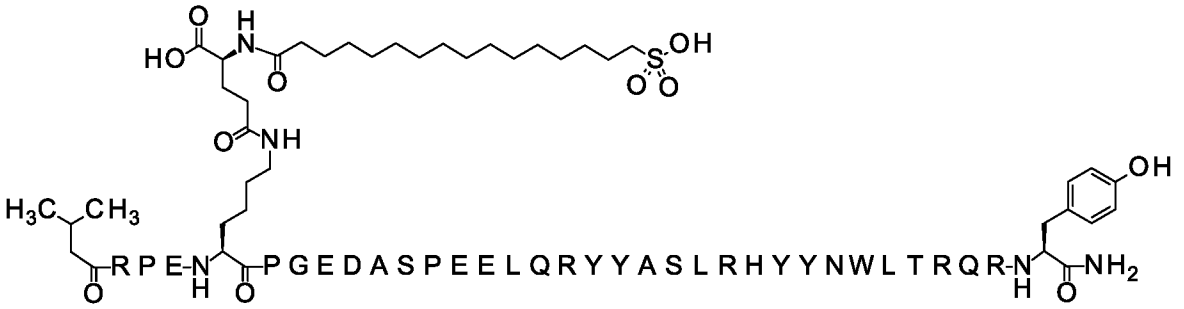
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4996.54 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1249.9؛ +5[M+5H]: 1000.1

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Pro9، Lys10، Gln18، Glu22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 25.

المركب 55

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



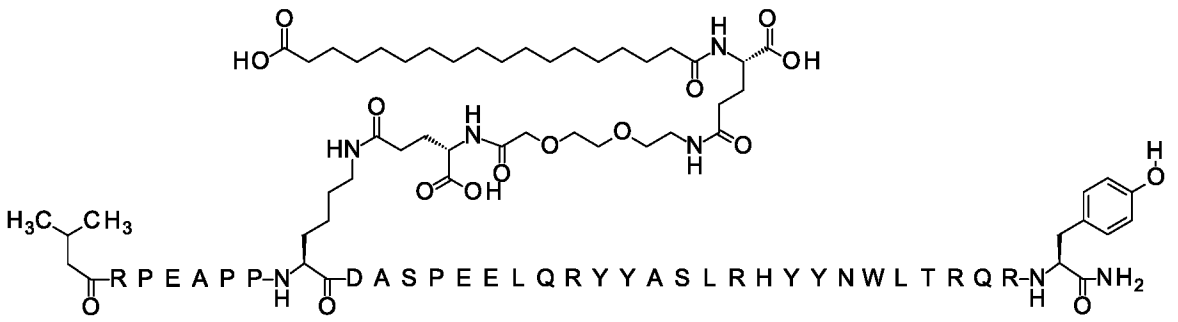
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4704.24 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1177.09

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 56

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Pro9، Lys10، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



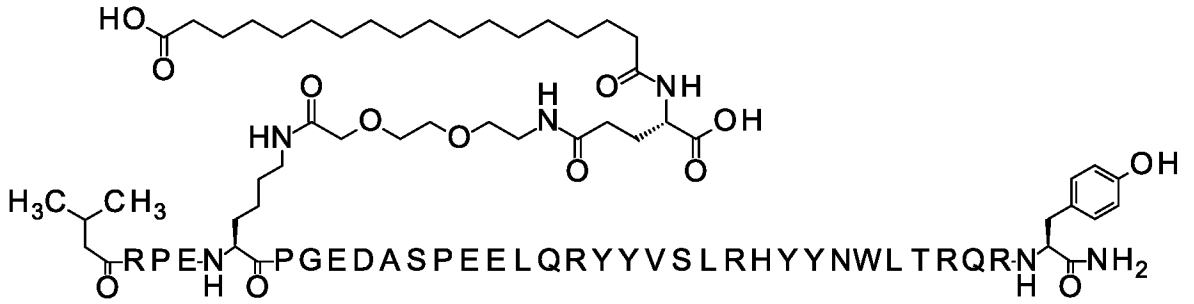
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4938.51 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1235.38؛ +5[M+5H]: 988.72

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Pro9، Lys10، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 26.

المركب 57

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[(S4)]]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



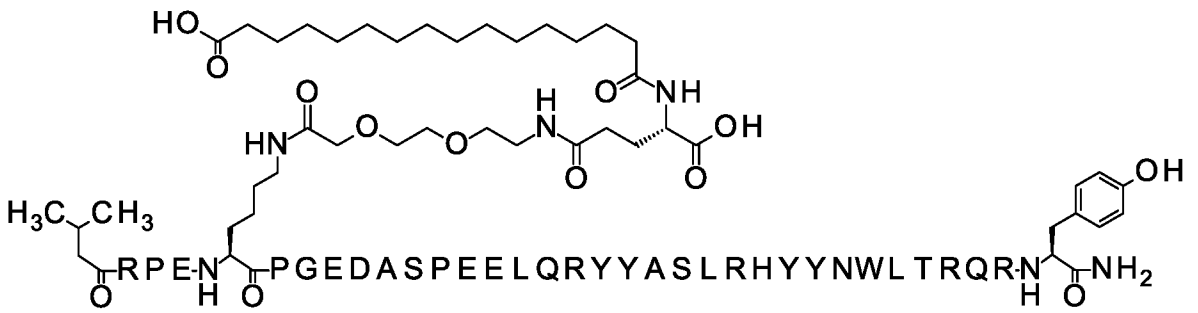
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4855.42 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +3[M+3H]: 1619.50؛ +4[M+4H]: 1214.88؛ +5[M+5H]: 972.10

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 18.

المركب 58

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[(S4)]]-4-كربوكسي -4-(15-كربوكسي بنتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



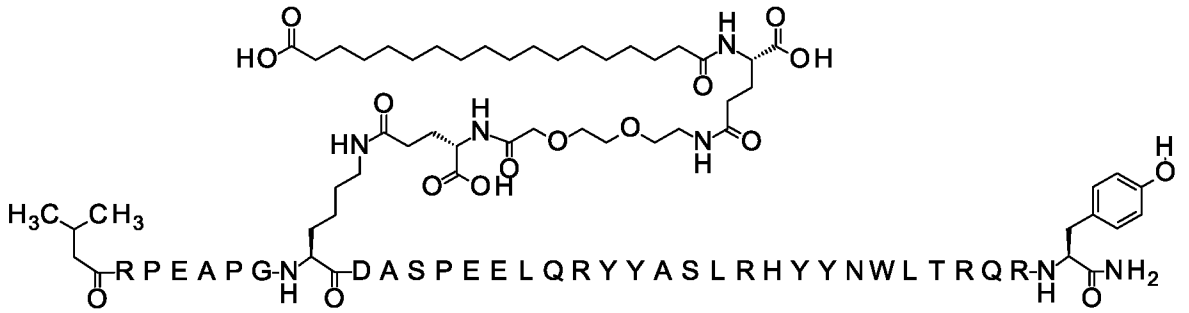
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4799.31 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1200.70؛ +5[M+5H]: 960.76

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 59

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Lys10، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36)



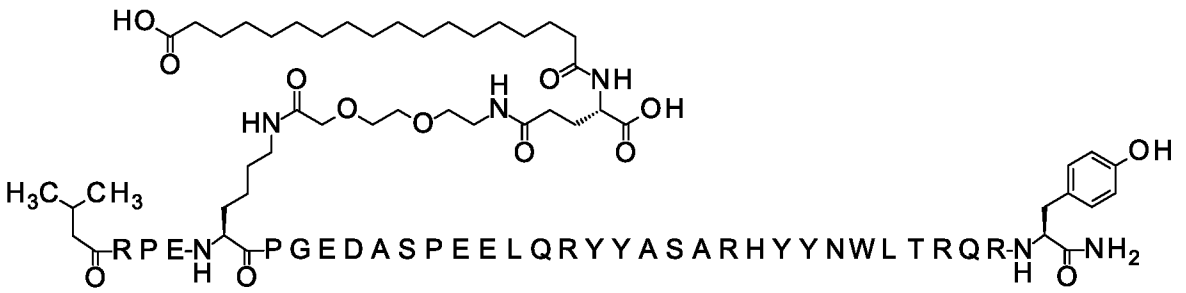
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4898.45 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1225.39؛ +5[M+5H]: 980.70

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys10، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) في هوية متوالية رقم: 27.

المركب 60

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ala24، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



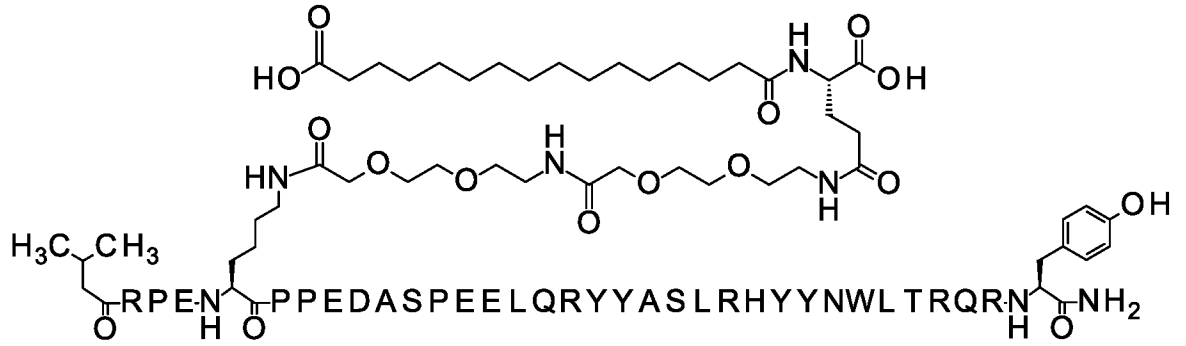
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4785.29 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1197.13؛ +5[M+5H]: 957.89

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Ala24، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 9.

المركب 61

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)]-4-كربوكسي -4-(15-كربوكسي بنتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36)



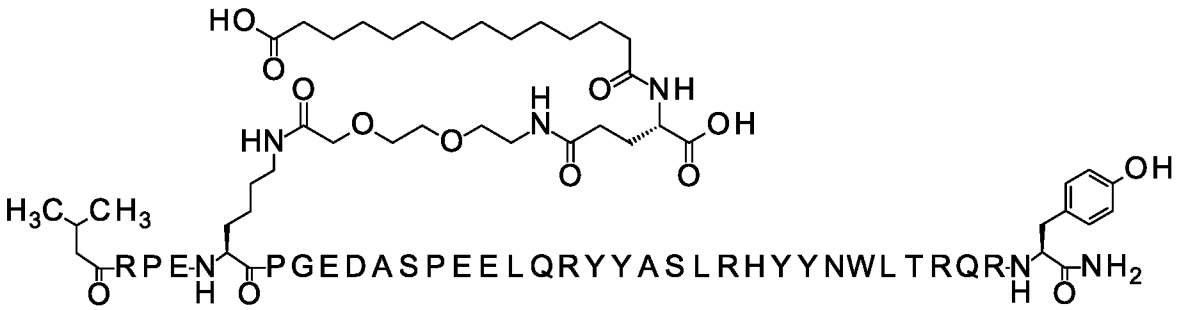
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4984.53 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1246.8؛ +5[M+5H]: 997.5

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) في هوية متوالية رقم: 5.

المركب 62

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(13-كربوكسي تراي ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



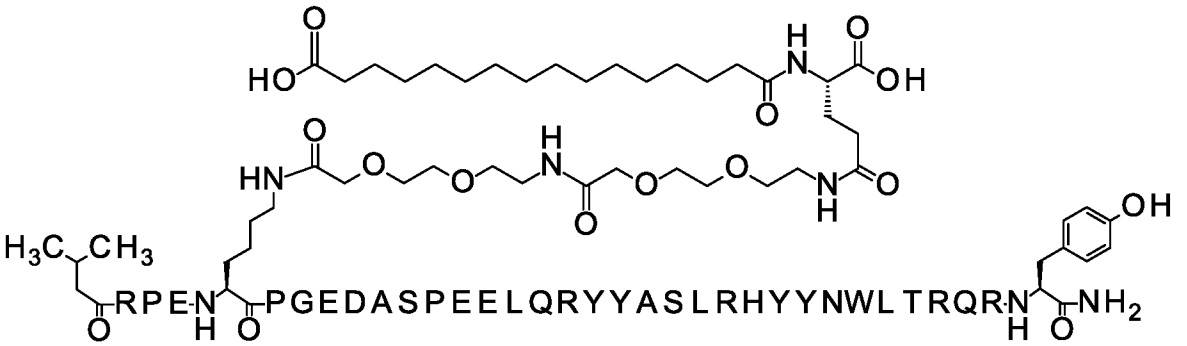
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4771.26 جم/ مول

المكتشفة 457_LCMS01: [M+4H]4+: 1193.57؛ [M+5H]5+: 954.84

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 63

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(15-كربوكسي بنتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(3-36)



وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4944.47 جم/ مول

المكتشفة 457_LCMS01: [M+4H]4+: 1236.6؛ [M+5H]5+: 989.3

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(3-36) في هوية متوالية رقم: 3.

المركب 64

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-[Arg4، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)

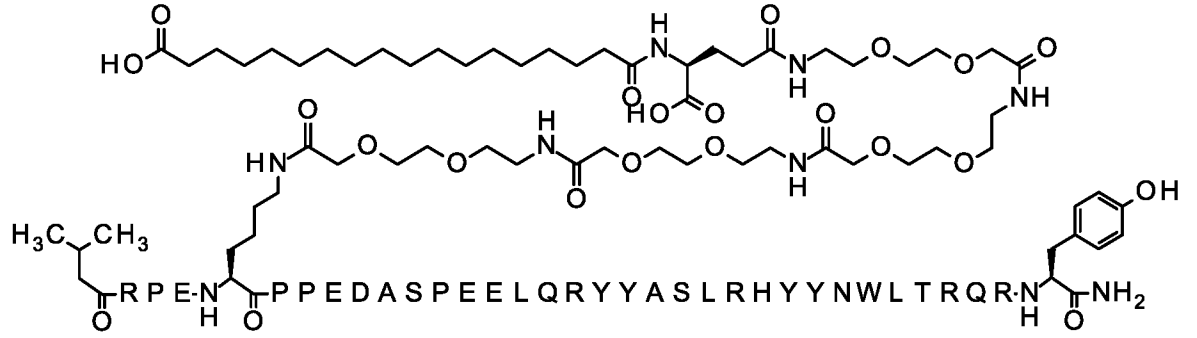
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4199.56 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1050.9؛ +5[M+5H]: 841.1

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 28.

المركب 65

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[2]]-2]-2]-2]-2]-2]-2]-[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



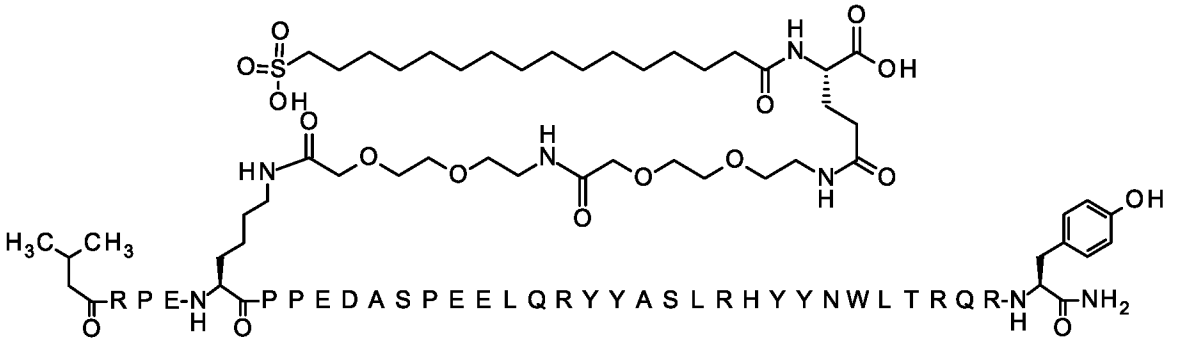
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5302.90 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1326.31؛ +5[M+5H]: 1061.05

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 5.

المركب 66

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



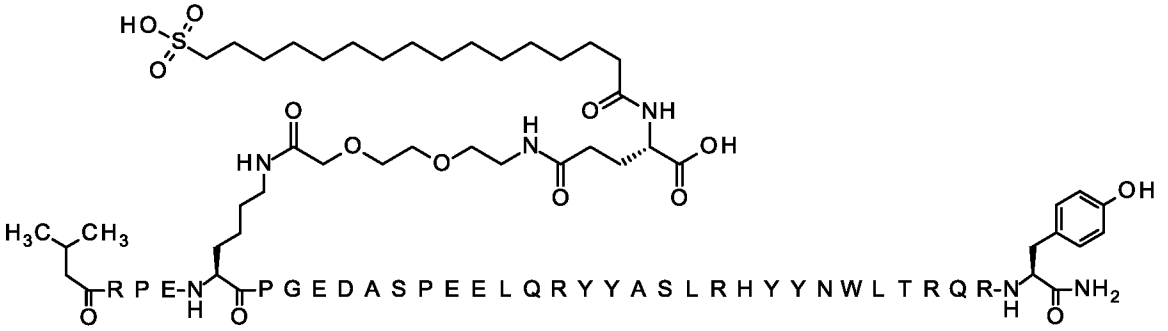
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 5034.61 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1259.57؛ +5[M+5H]: 1007.91

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 5.

المركب 67

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



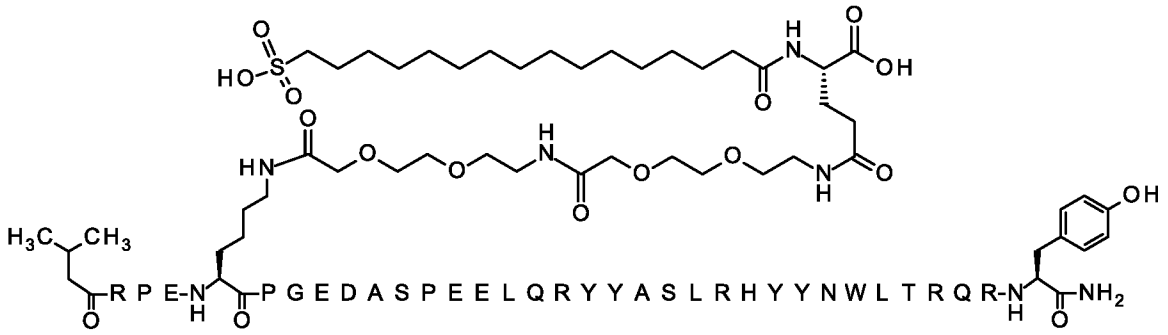
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4849.39 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1213.10؛ +5[M+5H]: 970.89

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 68

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36)



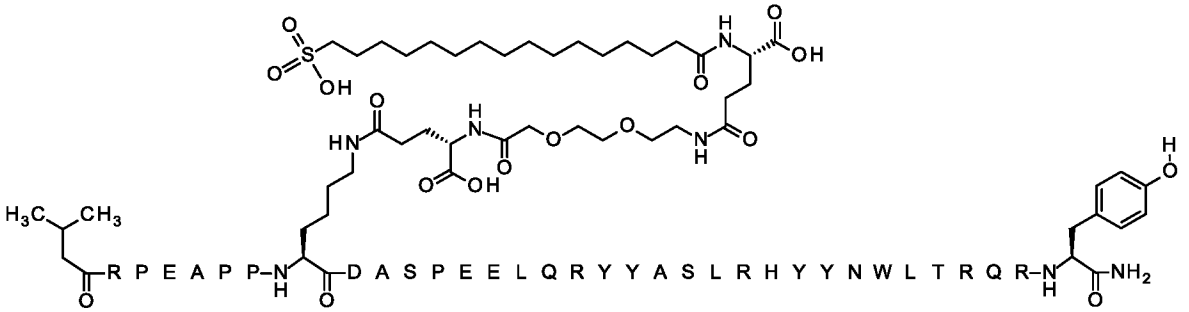
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4994.55 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1249.40؛ +5[M+5H]: 999.30

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) في هوية متوالية رقم: 4.

المركب 69

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي]- إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] بيوتانويل]-[Arg4، Pro9، Lys10، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36)



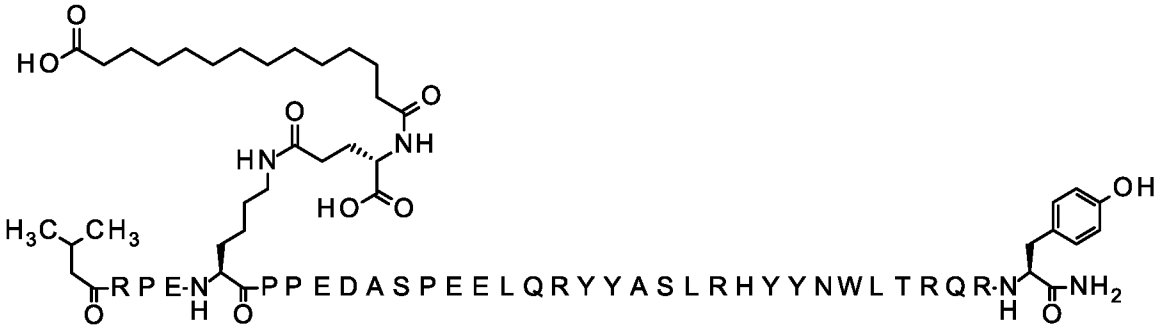
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4960.54 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1240.87؛ +5[M+5H]: 992.67

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Pro9، Lys10، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) في هوية متوالية رقم: 26.

المركب 70

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(13-كربوكسي تراي ديكانويل أمينو) بيوتانويل]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36)



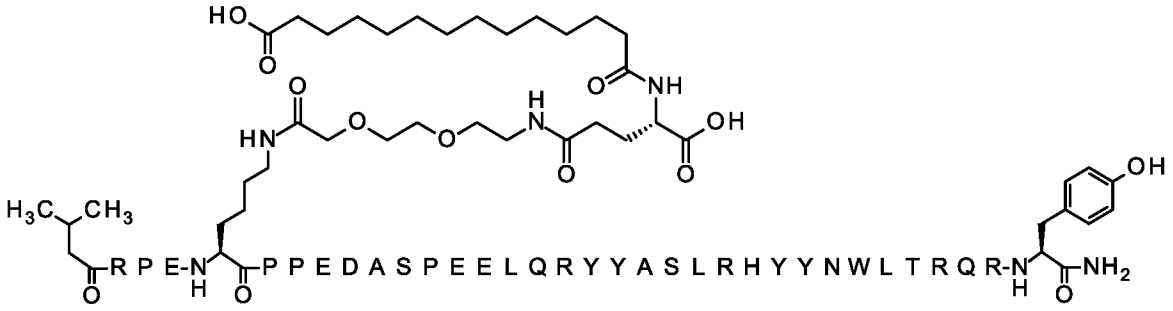
وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4666.17 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1167.32؛ +5[M+5H]: 933.84

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) في هوية متوالية رقم: 5.

المركب 71

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[-2-[-2-[-2-[(S4)-4-كربوكسي -4-(13-كربوكسي تراي ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36)



وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 4811.32 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة +4[M+4H]: 1203.60؛ +5[M+5H]: 963.09

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) في هوية متوالية رقم: 5.

المركب 72

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-[Arg4، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36)

وزن جزيئي (متوسط) محتسب: 427.61 جم/ مول

457_LCMS01: المكتشفة [M+4H]4+: 1057.27؛ [M+5H]5+: 846.03

تم تقديم متوالية الحمض الأميني من [Arg4، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) في هوية متوالية رقم: 29.

الطرق العقاقيرية

يمكن توضيح استخدام مشتقات ببتيد YY ببتيد أو نظائرها من الاختراع الحالي على هيئة عوامل فعّالة صيدلانياً في خفض اكتساب الوزن ومعالجة السمنة في الثدييات (مثل البشر)، ولمعالجة السكر بواسطة نشاط العوامل المساعدة في التجارب التقليدية وفي التجارب في المعمل وفي الجسم الحي الموصوفة أدناه.

توفر تلك التجارب أيضاً وسيلة بواسطتها يمكن مقارنة أنشطة المركبات ببتيد YY من ذلك الاختراع مع أنشطة المركبات المعروفة.

المثال 2: قوة المستقبل بمركبات ببتيد YY

يتمثل غرض ذلك المثال في اختبار النشـــاط، أو القوة، للمركبات ببتيد YY في المعمل. تكون قوة Y2 في المعمل هي قياس لتنشيط نوع فرعي من مستقبل Y2 البشري في تجربة خلية كاملة.

تم تحديد قوة Y2 بالمركبات ببتيد YY من المثال 1 باستخدام تجربة القوة الوظيفية Actone كما تم وصفه أدناه. تم تضمين بتيد YY البشري(3-36) (هوية متوالية رقم: 2) كمرجع.

تجربة قوة وظيفية Actone

تكون مستقبلات الببتيد العصبي Y Neuropeptide Y (NPY) هي سبع مستقبلات عابرة للغشاء مقترنة بـــ G_i حيث بشكل أساسي ترسل إشالة خلال مسار معتمد على cAMP عن طيق تثبيط نشاط سيكلاز أدينيلات adenylate cyclase حيث تؤدي إلى انخفاض في إنتاج cAMP من أيه تى بى ATP. تعتمد تجربة Actone على قناة كالســـيوم calcium channel معدلة التي لها ارتباط انتقائي لـــ cAMP، مما ينتج فيض كالسيوم خلوي cellular calcium influx، مكتشب بواسطة صبغة كالسيوم مستجيبة calcium responsive dye. حتى يتم قياس المستويات المنخفضة من cAMP، كنتيجة لتنشيط مستقبل الببتيد العصبي Y، يتم إضافة عامل مساعد لمستقبل أدرينية β1/β2-adrenoreceptor agonist β2/β1، أيزو بروتيرينول isoproterenol، إلى سيكلاز أدينيلات نشطة وزيادة مستويات cAMP في الخلية. يتم كشف تركيزات الكالسيوم الخلوي المنخفضة، التي تعكس انخفاض في مستويات cAMP بسبب تنشيط مستقبل الببتيد العصبي Y، على هيئة انخفاض في التفلور من الصبغة الحساسة للكالسيوم.

تم نشر خلايا اتش إى كيه-293 HEK-293 293 تعبر وراثياً عن قناة الكالسيوم الحساسة لـــ cAMP ومستقبل الببتيد العصبي Y Y2 البشري (CodexBiosolution, Gaithersburg, MD, USA) في أطباق مطلية ببولي ليسين poly lysine ذات 384 عين عند كثافة 14،000 خلية/ عين (28،000 خلية/ عين للخلايا Y2) في حجم 25 ميكرو لتر في وســـط Eagle معدّل بـــــ Dulbecco fetal يحتوي على 10٪ مصـــل جنين عجل (DMEM) Dulbecco's Modified Eagle Medium calf serum معطّل بالحرارة (FCS)، 1٪ بنســيلين- ســتربيتوميســين Penicillin-Streptomycin، 250 ميكرو جم/ مل أمينو جلوكوسيد aminoglycoside جى 418 G418 مضاد حيوياً antibiotic و1 ميكرو جم/ مل أمينو نيوكليوســيد بيوروميســين مضــاد حيوياً aminonucleoside antibiotic puromycin و0.1 مللي مولار حمض (S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويك -(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(19-carboxynonadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoic acid (أو مركب مشـــتق من حمض دهني fatty acid آخر يرتبط بمواقع ارتباط حمض دهني fatty acid derived compound بألبومين بدون ألفة بالمســتقبلات Y (للتشــبع بألبومين. تم احتضــان الخلايا طوال الليل عند +37 درجة مئوية في بيئة مرطبة في 5٪ CO_2 يلي ذلك إضافة 25 ميكرو لتر كالسيوم محلول منظم للصبغة calcium dye buffer يحتوي على: 1 دورق صبغة كالسيوم 5 (Molecular

HBSS أس أس بى إتش منظم محلول مل 100 في منحل (Devices, Sunnyvale, CA, USA يحتوي على 20 مللي مولار Hepes، 0.1٪ ألبومين البيض Ovalbumin، 0.005٪ Tween 20، 1.5 مللي مولار بروبينيسيد probenecid، 250 ميكرو مولار مثبط inhibitor بى دى إى PDE 4-(3- بيوتوكسي -4- ميثوكسي بنزيل) إيميدازوليدين-2- أون 4-(3-Butoxy-4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one و8 مللي مولار $CaCl_2$ وتم تعديل الرقم الهيدروجيني إلى 7.40. تم احتضان الخلايا لمدة 1 ساعة مع محلول الكالسيوم المنظم للصبغة وبعد ذلك وضعه في FLIPR Tetra System (Molecular Devices) حيث يضيف نظام مناولة السائل المركب ببتيد YY (تتراوح من 30-0.03 نانو مولار تركيز نهائي) وأيزو بروتيرينول isoproterenol (0.05 ميكرو مولار تركيز نهائي) في نفس الوقت مباشرةً يلي ذلك قياس إشارة تفلور fluorescence signal (Ex540/Em590) لمدة 360 ثانية مع فترات فاصلة 30 ثانية. تم تنفيذ كل القياسات في صور مزدوجة وتم تقييم قيم نصف أقصى تركيز فعّال بواسطة تحليل انحدار غير خطي nonlinear regression analysis لمنحنيات استجابة response curves جيب تمام الجرعة باستخدام برنامج GraphPad Prism v 5.02 (Graph Pad software, La Jolla, CA, USA). تم عرض قيم نصف أقصى تركيز فعّال في الجدول 1.

الجدول 1. القوة في المعمل

المركب	نصف أقصى تركيز فعّال Y2 (نانو مولار)	المركب	نصف أقصى تركيز فعّال Y2 (نانو مولار)	المركب	نصف أقصى تركيز فعّال Y2 (نانو مولار)
ببتيد YY البشري(1-36)	0.69	25	1.75	51	0.99
ببتيد YY البشري(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
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		

تظهر كل مركبات ببتيد YY من الاختراع قوة Y2 جيدة.

المثال 3: ارتباط نوع فرعي من مستقبل Y1، Y2، Y4 وY5

يتمثل غرض ذلك المثال في اختبار الارتباط في المعمل للمركبات ببتيد YY بالأنواع الفرعية من مســـتقبل Y1، Y2، Y4 وY5، على التوالي. تكون ألفة ارتباط المســـتقبل هي قياس لألفة مركب 5 لأنواع فرعية لمستقبل Y1، Y2، Y4 وY5 بشرية، على التوالي.

يتم تحديد الارتباط في المعمل للمركبات ببتيد YY من المثال 1 في تجربة تقارب تلألؤ كما تم وصفه أدناه. تم تضمين بتيد YY البشري(3-36) (المثال X، هوية متوالية رقم: 2) كمرجع.

تجربة تقارب التلألؤ

سلالات خلية تعبر وراثياً عن مستقبل الببتيد العصبي Y. تم استزراع كل الخلايا عند +37 درجة مئوية في جو رطب باستخدام 5٪ CO_2. تم استزراع نسيلة بى اتش كيه-21 BHK من 6-8-482 خلية ذات تعبير وراثي قابل للحث لمستقبل Y1 البشري (P25929، NPY1R_HUMAN، Uniprot) في وسط Eagle معدّل بـــ Dulbecco باستخدام 10٪ مصل جنين بقري fetal bovine serum معطل بالحرارة (FBS)، 1٪ بنسيلين- ستريبتوميسين Penicillin-Streptomycin (P/S)، 1 مجم/ مل G418 مضاد حيوياً، 1 مجم/ مل مضادات حيوية Hygromycin B و1٪ أحماض أمينية غير أساسية. تمت إضافة 1 مللي مولار أيزو بروبيل β-D-1- ثيو جالاكتو بيرانوسيد Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranoside (IPTG) قبل 24 ساعة من تجميع الخلايا لحث تعبير وراثي لمستقبل أن بى واى-واى 1 NPY-Y1. تم استنبات استقرار خلايا سى اتش أوه-كيه 1 CHO-K1 تعبر وراثياً عن مستقبل Y2 البشري (P49146، NPY2R_HUMAN، Uniprot) في وسط Eagle معدّل بـــ Dulbecco أف-12 F-12 باستخدام 10٪ مصل جنين بقري، 1٪ بنسيلين-ستريبتوميسين، 150 ميكرو جم/ مل Hygromycin B و10 ميكرو جم/ مل مضاد حيوي بوروميسين Puromycin antibiotic. تم استنزراع استقرار خلايا CHO-K1 تعبر وراثياً عن مستقبل Y4 البشري (P50391، NPY4R_HUMAN، Uniprot) في وسط Eagle معدّل بـــ F- Dulbecco 12 باستخدام 10٪ مصل جنين بقري، 1٪ بنسيلين- ستريبتوميسين، 10 ميكرو جم/ مل بوروميسين. تم استزراع خلايا HEK-293 تعبر وراثياً بشكل مستقر عن مستقبل Y5 البشري (Q15761، NPY5R_HUMAN، Uniprot) في وسط وسط Eagle معدّل بـــ F-12 Dulbecco يحتوي على 10٪ مصل جنين بقري، 1٪ بنسيلين- ستريبتوميسين، 250 ميكرو جم/ مل 418G و1 ميكرو جم/ مل بوروميسين puromycin.

تحضير الغشاء. تم فصل الخلايا المستنبتة Cultured cells بشكل ميكانيكي عن طريق التجريد والغسل في PBS مبرّد بالثلج (137 مللي مولار NaCl، 2.7 مللي مولار KCl، 4.3 مللي مولار Na_2HPO_4، 1.47 مللي مولار KH_2PO_4 ذو pH معدّل إلى 7.4) ونقلها إلى الأنابيب وفصلها بالطرد المركزي لمدة 5 دقائق عند 1000 جم عند +4 درجة مئوية. تم إعادة تعليق الحبات في محلول منظم للتجانس homogenization buffer مبرّد بالثلج؛ Y1: 20 مللي مولار Hepes، 10 مم إى دى تى أيه EDTA، باستخدام 2 قرص من خليط مثبط بروتياز protease inhibitor خالي من EDTA كامل/50 مل (Roche, Mannheim, Germany) pH 7.4)؛ Y2، Y4: 20 مللي

مولار Hepes، 5 مللي مولار $MgCl_2$، 1 مجم/ مل باسيتراسين Bacitracin، pH 7.1؛ Y5: 10 مللي مولار NaCl، 20 مللي مولار Hepes، 0.22 مللي مولار KH_2PO_4، 1.26 مللي مولار $CaCl_2$، 0.81 مللي مولار $MgSO_4$، pH 7.4 وبعد ذلك التجانس لمدة 30 ثانية باستخدام مجانس نسيج tissue homogenizer عند سرعة متوسطة. تم فصل ناتج التجانس homogenate بالطرد المركزي عند 35000 جم باستخدام وحدة طرد مركزي فائق ultracentrifuge لمدة 10 دقائق عند +4 درجة مئوية وتم عزل المادة الطافية supernatant وإضافة محلول منظم للتجانس جديد. تم تكرار مجانسة الحبات لإجمالي ثلاث مرات. تم إعادة تعليق الحبة النهائية في ملليمترات قليلة من محلول منظم للتجانس وتم تحديد تركيز البروتين باستخدام طريقة Bradford وقياسها عند 595 نانو متر في قارئ طبق صغير. تم تعديل تركيز البروتين إلى 1 مجم/ مل ونقلها إلى أنابيب تبريد cryotubes وتخزينها عند −80 درجة مئوية. تمت إضافة 250 مللي مولار سكروز إلى أغشية Y5 membranes قبل التجميد.

التجربة. تم تنفيذ تجربة ارتباط تجربة Scintillation Proximity لمستقبل Y البشري في أطباق بيضاء ذات 96 عين بحجم إجمالي 200 ميكرو لتر لكل عين. تم إعادة تكوين كريات مطلية من جرثومة القمح الراصة تحتوي على سائل تلألؤ (PerkinElmer, Waltham, MA, USA) في محلول منظم للارتباط؛ Y1، Y2: 50 مللي مولار Hepes، 1 مللي مولار $CaCl_2$، 5 مللي مولار $MgCl_2$، 0.02٪ tween 20، 0.25٪ ألبومين البيض pH 7.4؛ Y4، Y5: 20 مللي مولار Hepes، 10 مللي مولار NaCl، 0.22 مللي مولار KH_2PO_4، 1.26 مللي مولار $CaCl_2$، 0.81 مللي مولار $MgSO_4$، 0.1٪ باسيتراسين bacitracin و0.25٪ ألبومين البيض pH 7.4 والخلط مع مستحضر الغشاء للحصول على تركيز نهائي 0.5 مجم كرية/ عين و3 ميكرو جم من أغشية Y1/ عين، 3 ميكرو جم من أغشية Y2/ عين، 1 ميكرو جم من أغشية Y4/ عين أو 20 ميكرو جم من أغشية Y5/ عين. تمت إضافة 50000 دورة بالدقيقة لكل عين من $[^{125}I]$-ببتيد YY(1-36) بشري ترابطي إشعاعي يقابل تركيز 100 بيكو مولار في تجارب ارتباط Y1، Y2 وY5. تمت إضافة 50000 دورة بالدقيقة لكل من $[^{125}I]$- بشري ترابطي إشعاعي تم استخدام بولي ببتيد بنكرياسي Pancreatic Polypeptide (PP) يقابل تركيز 100 بيكومولار في تجربة ارتباط Y4.

تمت إذابة النظائر المجففة بالتجميد في 80٪ داي ميثيل سلفوكسيد dimethyl sulfoxide (DMSO)، 19٪ H_2O و1٪ حمض أسيتيك acetic acid (CH_3COOH) لتخزين محاليل من

2000 ميكرو مولار (Y1، Y4 وY5) و200 ميكرو مولار (Y2) وتم تنفيذ تخفيفات مسلسلة (1: 10) في محلول منظم للارتباط بتركيزات نهائية تتراوح من 10000 نانو مولار إلى 1 بيكومولار في تجارب Y1، Y4 وY5 و1000 نانو مولار إلى 0.1 بيكومولار في التجربة Y2. تم إحكام الأطباق والاحتضان عند +25 درجة مئوية لمدة 2 ساعة في هزاز ذو لوح مضبوط plate shaker عند 400 عدة بالدقيقة وبعد ذلك الفصل بالطرد المركزي عند 1500 عدة بالدقيقة لمدة 10 دقائق قبل قراءة التلألؤ على إضاءة لوح صغير وعداد تلألؤ luminescence counter. تم ترك ألواح تجربة Y1 Scintillation Proximity لتستقر في درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة قبل القراءة. تم قياس إزاحة المركب الترابطي الإشعاعي radioligand كانخفاض في التلألؤ وتم احتساب قيم IC_{50} بواسطة تحليل انحدار غير خطي لمنحنيات استجابة الجرعة الجيبية sigmoidal dose. تم الحصول على قيم Ki لتحديد ألفة الارتباط بواسطة معادلة Cheng-Prusoff (Ki=IC50/(1+[L]/Kd) بما في ذلك قيم Kd مخصصة لمستقبل (Y1=0.556 نانو مولار؛ Y2=0.275 نانو مولار؛ Y4=0.111 نانو مولار؛ Y5=0.345 نانو مولار)، تركيز مركب ترابطي إشعاعي وقيم IC50.

الجدول 2: ألفة ارتباط مستقبل Y

المركب	Y2 Ki (نانو مولار)	Y1 Ki (نانو مولار)	Y4 Ki (نانو مولار)	Y5 Ki (نانو مولار)	نسبة قيم نصف أقصى تركيز فعّال لـ Y4/Y2	نسبة قيم نصف أقصى تركيز فعّال لـ Y5/Y2
بتيد YY البشري(1-36)	0.36	0.16	1.70	0.61	4.6	1.7

9.7	76	4.5	35	41	0.46	بـــتـــيـــد YY البشري(3-36)
216	7416	67	2299	10000<	0.31	1
950	11340	247	2949	10000<	0.26	2
229	10320	102	4593	10000<	0.45	3
650	13688	221	4654	10000<	0.34	4
366	3272	1087	9708	10000<	3.0	5
142	10913	69	5293	10000<	0.49	6
956	9989	760	7942	10000<	0.80	7
244	15823	115	6329	10000<	0.40	8
97	6265	5 ،67	4354	10000<	0.70	9
764	12594	260	4282	10000<	0.34	10
312	8120	208	5400	10000<	0.67	11
191	4478	210	4926	10000<	1.1	12
297	10473	172	6040	10000<	0.58	13
472	14883	248	7814	8815	0.53	14
433	10102	202	4698	10000<	0.47	15
433	16292	158	5947	10000<	0.37	16
118	3792	85	2730	10000<	0.72	17
419	11153	201	5354	10000<	0.48	18
503	8739	340	5899	10000<	0.68	19

614	8086	359	4730	10000<	0.59	20
139	11966	93	7957	10000<	0.67	21
365	13046	135	4827	10000<	0.37	22
202	2144	43	461	10000<	0.22	23
143	2178	36	556	7123	0.26	24
303	1460	92	443	10000<	0.30	25
280	2396	114	970	8941	0.41	26
358	2613	82	601	10000<	0.23	27
316	1363	505	2182	4335	1.6	28
504	5809	260	2992	10000<	0.52	29
732	5697	935	7273	9476	1.3	30
563	9068	166	2675	10000<	0.30	31
1126	9468	225	1894	10000<	0.20	32
566	3820	382	2579	10000<	0.68	33
144	5686	79	3127	10000<	0.55	34
357	10697	132	3958	10000<	0.37	35
609	13974	213	4891	9233	0.35	36
647	10971	518	8777	10000<	0.80	37
773	16348	217	4578	10000<	0.28	38
1571	13495	762	6545	10000<	0.49	39
549	14803	173	4663	10000<	0.32	40
631	13816	284	6217	10000<	0.45	41

565	12289	334	7251	10000<	0.59	42
1050	13203	509	6404	10000<	0.49	43
1423	20212	470	6670	10000<	0.33	44
651	11943	228	4180	10000<	0.35	45
585	27204	155	7209	10000<	0.27	46
1260	17150	315	4288	10000<	0.25	47
956	9989	760	7942	10000<	0.80	48
899	8789	377	3692	10000<	0.42	49
37	307<7	122	10000<	10000<	3.3	50
50	434<8	116	10000<	2405	2.3	51
275	8617	182	5687	10000<	0.66	52
393	8077	452	9289	10000<	1.15	53
82	1907	254	5913	2421	3.1	54
97	6266	68	4355	10000<	0.70	55
193	3060	279	4407	10000<	1.4	56
300	20694	102	7036	10000<	0.34	57
279	6912	180	4458	10000<	0.65	58
387	8197	279	5902	10000<	0.72	59
187	1906	299	3049	10000<	1.6	60
867	150052	403	6999	10000<	0.47	61
343	8437	250	6159	7692	0.73	62

612	12824	276	5771	10000<	0.45	63
176	4588	48	1239	1709	0.27	64
505	183<49	275	10000<	10000<	0.55	65
389	13221	183	6214	5902	0.47	66
143	5106	108	3855	10000<	0.76	67
622	8430	274	3709	10000<	0.44	68
155	6051	146	5688	10000<	0.94	69
186	5669	141	4280	10000<	0.76	70
518	5791	264	2954	10000<	0.51	71
189	4339	37	846	1039	0.195	72

تعرض كل مركبات ببتيد YY من الاختراع ارتباط Y2 جيد في حين ألفة الارتباط على المستقبلات Y1، Y4 و Y5 تنخفض بشكل كبير.

المثال 4: دراسة الحركية الدوائية في الخنازير الصغيرة

يتمثل غرض هذه الدراسة في تحديد عمر النصف في الجسم الحي للمركبات ببتيد YY بعد الإعطاء في الوريد إلى الخنازير الصغيرة، أي إطالة مدتها داخل الجسم وبالتالي مدة تأثيرها. يتم تنفيذ ذلك في دراسة حركية دوائية، حيث يتم تحديد عمر النصف النهائي للمشتق محل الاهتمام. بواسطة التعبير عمر النصف النهائي يعني بصفة عامة الفترة الزمنية التي تستغرقه إلى نصف تركيز بلازما معين، مقاس بعد طور التوزيع المبدئي initial distribution phase.

الدراسات في الجسم الحي على تقييم الحركية الدوائية في خنازير صغيرة Göttingen بعد الإعطاء داخل الوريد.

الحيوانات. خنازير صغيرة Göttingen إناث، 15-25 كجم، مشتراه من Ellegaard Minipigs, Denmark. تم تبييت الحيوانات في Animal Unit, Novo Nordisk A/S وتم الحفظ والتداول وفقاً للإجراء الطبيعي في Animal Unit. بعد الحد الأدنى 2 أسبوع من التأقلم تم إدخال قسطرتين وريديتين مركزيتين central venous catheters في الوريد الأجوف الذنبي vena cava caudalis في

كل حيوان. بعد الجراحة تكون الحيوانات في حظيراتها المستقلة الطبيعية أثناء تجرب الحركية الدوائية.

وزن الجسم. تم وزن الحيوانات اسبوعياً. تم منع الطعام عن الحيوانات في الصباح قبل إعطاءها الجرعة ولكن يكون لها وصول بلا قيد إلى الماء؛ تم إمداد الطعام أثناء إعطاء الجرعة.

إعطاء الببتيدات ومحاليل الجرعة dosing solutions. تم إعطاء حقنات في الوريد Intravenous injections خلال القسطرة القصيرة المركزية central short catheter، حيث يتم كسحها باستخدام حد أدنى 10 مل من محلول ملحي معقم sterile saline بعد الإعطاء. تم إعطاء جرعة من مادو الاختبار عند 15 نانو مول/ كجم، n = 3، في حجم 0.05 مل/ كجم. المحلول المنظم: 50 مللي مولار صوديوم فوسفات sodium phosphate، 70 مللي مولار كلوريد صوديوم sodium chloride، 0.05٪ Tween 80، pH 7.4 أو 20 مللي مولار اتس إى بى إى أس HEPES، 2.2٪ جليسرول glycerol، 0.05٪ بولي سوربات Polysorbate 80، pH 6.5.

عينات الدم والتحليل. تم سحب عينات الدم من خلال القسطرة المركزية وفقاً للجدول التالي: جرعة أولية، 5، 15، 30، 45 دقيقة، 1 ساعة، 1.5 ساعة، 2 ساعة، 3 ساعات، 4 ساعات، 6 ساعات، 8 ساعات، 10 ساعات، 24 ساعة، 48 ساعة، 72 ساعة، 96 ساعة، 120 ساعة، 168 ساعة، 192 ساعة، 216 ساعة، 240 ساعة، 264 ساعة و288 ساعة. في اليوم 1 تم إقران القسطرات إلى أنابيب التمدد extension tubes، حيث سوف يتم إزالتها عند نهاية اليوم 1. تم سحب العينات (0.8 مل) من خلال القسطرة. تم تجميع الدم في أنابيب الاختبار التي تحتوي على محلول منظم EDTA (8 مللي مولار) و50 ميكرو لتر محلول منظم Val-Pyr (محلول منظم للتثبيت تحتوي على 3.097 جم K3EDTA مذابة في 50 مل Trasylol وتمت إضافة 0.5 مل 20 مللي مولار Val-Pyr. تم إعادة تنظيم pH إلى 7.4). بعد كل عينة دم تم غسل القسطرة بحد أدنى 5 مل من معقم 0.9 ٪ NaCl و10 آى إى IE/ مل هيبارين heparin. تم طلب تقنية تعقيم لتجنب نمو بكتيري في القسطرة التي تزيد عن خطر تكوين تجلط في القسطرة. تم حفظ العينات على ثلج رطب حتى الطرد المركزي (10 دقائق، 4 درجة مئوية، 1942 جم). بعد ذلك، تم نقل البلازما (حد أدنى 200 ميكرو لتر) فوراً إلى أنواع Micronic والحفظ عند −20 درجة مئوية حتى التحليل. تم تحليل عينات البلازما بواسطة كروماتوجراف سائل Liquid Chromatography/كشف طيف كتلة Mass Spectrometric Detection (LC/MS) كما تم وصفه أدناه.

البيانات والنتائج. تم تحليل سمات تركيز البلازما- الزمن بواسطة تحليل الحركيات الدوائية بدون غرفة باستخدام Phoenix (Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA). تم تنفيذ الاحتسابات باستخدام قيم التركيز - الزمن المستقلة من كل حيوان.

تحليل العينات

تجربة كمية لعينات البلازما. تم تقييم مواد الاختبار في البلازما بواسطة كروماتوجراف تدفق مضطرب Turbulent Flow Chromatography مقترن بكروماتوجراف سائل Liquid Chromatography باستخدام كشف طيف كتلة Mass Spectrometric Detection تالي (TFC/LC/MS). تسمح انتقائية الطريقة بمركبات مختلفة سيتم تحديد كميتها في إحدى العينات، على سبيل المثال شريط جرعات cassette dosing من أربعة مركبات لكل حيوان. تم احتساب تركيزات مادة الاختبار في عينات غير معروفة باستخدام مسحة القمة كدالة من الكمية. تم تكوين رسوم معايرة تعتمد على عينات البلازما مرتفعة باستخدام ناتج التحليل بواسطة تحليل انحدار. يكون النطاق الديناميكي النمطي للتجربة هو 1 - 2،000 نانو مول/ لتر. تم ضمان كفاءة الطريقة بواسطة التقييم المشترك لعينات مقارنة للجودة quality control (QC) في صور مزدوجة عند ثلاث مستويات من التركيز. تم تحضير محاليل الخام والتشغيل من نواتج التحليل في البلازما والاحتضان بواسطة 37 درجة مئوية لمدة 1 ساعة.

فصل العينة. تمت إضافة 40.0 ميكرو لتر EDTA- بلازما 160 ميكرو لتر 50٪ ميثانول، 1٪ حمض فورميك formic acid، ثم التدوير والفصل بالطرد المركزي عند 14300 عدة بالدقيقة (16457 جم) عند 4 درجة مئوية لمدة 20 دقيقة. تم نقل المادة الطافية إلى طبق ذو 96 عين، (تم احتضان الأطباق مسبقاً مع 0.4٪ بى أس أيه BSA، 37 درجة مئوية لمدة نصف ساعة). كان حجم الحقن هو 25 ميكرو لتر.

بالنسبة لتنظيف العينة تم استخدام عمود TurboFlow Cyclone (0.5 × 50 مم) من Thermo Scientific, Franklin, MA, USA، وتم تنفيذ فصل كروماتوجراف سائل إما على عمود Onyx C18 (2.0 × 50 مم) من Phenomenex, Torrance, CA, USA. تكون مواد التصفية Eluents متساوية التأثير وتوليفات تدريجية من ميثانول، أسيتونيتريل، Milli-Q الماء وحمض فورميك. تم تنفيذ كشف انتقائي بواسطة مقياس طيف كتلة يعمل في تأيين بنموذج موجب.

تداول البيانات. تم تحليل ســـمات تركيز البلازما- الزمن بواســـطة تحليل الحركيات الدوائية بدون غرفة باسـتخدام Phoenix (Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA). تم تنفيذ الاحتسـابات باستخدام قيم التركيز - الزمن المستقلة من كل حيوان.

الجدول 3: عمر النصف (نصف عمر الانتهاء)

رقم المركب	عمر النصف (ساعات)
بـــتـــيـــد YY البشري(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
20	91
21	102
22	123
23	49
24	36
25	94
26	53
27	105
28	43
30	52

رقم المركب	عمر النصف (ساعات)
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
62	7
63	30
66	54
67	71
68	58
69	64
70	34
71	9

5

يكون لمركبات ببتيد YY من الاختراع المختبرة أعمار نصف طويلة جداً بالمقارنة بعمر النصف لـ ببتيد YY البشري(3-36).

المثال 5: دراسات الديناميكية الدوائية في فئران db/db

حتى يتم تحديد التأثيرات في الجسم الحي للمركبات ببتيد YY على جلوكوز الدم وامتصاص الطعام في إعداد سكري، تم اختبار المركبات في نموذج فأري للسمنة، سكري (فئران db/db) كما تم وصفه أدناه.

تم تبييت فئران db/db ذكور بإيقاع يومي عادي (دورة ظلام 6 مساءاً إلى 6 صباحاً) وتوفر وصول بلا قيد للنظام الغذائي Altromin. عند عمر 11-13 أسابيع تم مطابقة الفئران لتحديد جلوكوز الدم بالإضافة إلى وزن الجسم والتقسيم على مجموعات متطابقة من 9 فئران وتبيتها 3 لكل قفص. تم إعطاء الفئران جرعة تحت الجلد باستخدام المركب المشار إليه أو المادة الناقلة (50 مللي مولار Na2HPO4، pH 7، 4،70 مللي مولار NaCl، 0.05٪ Tween 80) عند حجم 2.5 مل/ كجم عند الجرعات المشار إليها عند 4 مساءاً (الزمن =0) وفي بعض التجارب تم إعطاء حقن ثاني عند الزمن =23 ساعة. تم قياس جلوكوز الدم وامتصاص طعام عند نقاط الزمن المشار إليها بعد الحقن، على سبيل المثال عند 23 ساعة (23 س) و40 ساعة (40 س) بعد الحقن. تم سحب عينات الدم لجلوكوز الدم من وريد الذيل، في أنبوب شعري مطلي coated capillary tube بـ 5 ميكرو لتر هيبارين حيث يتم وضعها في أنبوب Eppendorf باستخدام محلول نظام Biosen® (250 ميكرو لتر). تم تحليل العينات على معدة Biosen® مباشرةً.

تم تسجيل قياسات جلوكوز الدم Blood glucose (BG) كمتوسط المادة الناقلة المعدلة ٪ جلوكوز الدم بالنسبة للمعالجة الأولية والاحتساب كما يلي:

100-[٪جلوكوز الدم(مادة ناقلة، متوسط)-٪جلوكوز الدم] حيث،

٪جلوكوز الدم=100*[جلوكوز الدم(الزمن=t)/جلوكوز الدم(المعالجة الأولية)]

و ٪جلوكوز الدم(مادة ناقلة، متوسط)= متوسط ٪ قيم جلوكوز الدم للمجموعة الناقلة عند الزمن =t بالنسبة للمعالجة الأولية بالمادة الناقلة.

تم تسجيل امتصاص الطعام كمتوسط امتصاص الطعام لكل قفص كنسبة مئوية لمتوسط امتصاص الطعام للمجموعة الناقلة للفترة الزمنية المشار إليها.

الجدول 4: التأثير على جلوكوز الدم في فئران db/db. تم تسجيل قياسات جلوكوز الدم كمتوسط المادة الناقلة المعدلة ٪ جلوكوز الدم بالنسبة للمعالجة الأولية

المركب	الجرعة (نانو مول/ كجم)	٪ التغير النسبي في جلوكوز الدم 0-24 ساعة	h 40-24
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
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

الجدول 5: التأثير على امتصاص الطعام في فئران db/db. تم تسجيل امتصاص الطعام كمتوسط امتصاص الطعام لكل قفص كنسبة مئوية لمتوسط امتصاص الطعام للمجموعة الناقلة للفترة الزمنية المشار إليها.

المركب	الجرعة (نانو مول/ كجم)	٪ امتصاص الطعام النسبي	
		0-24 ساعة	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
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	34	30	8
31	55	5	21
25	29	10	21
10	26	30	21
53	64	10	61
58	46	10	66
62	61	10	69

تدعم تلك البيانات بشكل قوي تأثير خفض الجلوكوز بالدم وتثبيط امتصاص الطعام لمركبات ببتيد YY من الاختراع.

قائمة التتابع

<110> NOVO NORDISK A/S

<120> SELECTIVE PYY COMPOUNDS AND USES THEREOF

<130> 150019WO01

<160> 29

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 36

<212> PRT

<213> HOMO SAPIENS

<400> 1

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 2

<211> 34

<212> PRT

<213> HOMO SAPIENS

<400> 2

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn

1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln

20 25 30

Arg Tyr

<210> 3

<211> 34

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> AMIDATION

<400> 3

Ile Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln

1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln

20 25 30

Arg Tyr 5

<210> 4

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220> 10

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION 15

<400> 4

Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 5

<211> 33

<212> PRT 5

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE 10

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 5

Arg Pro Glu Lys Pro Pro Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15 15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 6

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 6

Arg Pro Glu Lys Pro Ser Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
20 25 30

Tyr

<210> 7

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 7

Arg Pro Glu Lys Pro Thr Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 8

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 8

Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Thr Pro Glu Glu Leu Gln Arg 5

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 9 10

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY 15

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 9

Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Ser Ala Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 10

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 10

Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 11

<211> 34

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> AMIDATION

<400> 11

Glx Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln

1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln

20 25 30

Arg Tyr

<210> 12

<211> 34

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> AMIDATION

<400> 12

Ile Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln

1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ile Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Trp Leu Thr Arg Gln

20 25 30

Arg Tyr

<210> 13

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 13

Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
1 5 10 15

Tyr Tyr Ile Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
20 25 30

Tyr

<210> 14

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 14

Arg Pro Glu Lys Pro Pro Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Ile Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 15

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 15

Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
1 5 10 15

Tyr Tyr Ile Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
20 25 30

Tyr

<210> 16

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 16

Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Ile Ser Ala Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 17

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 17

Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Gln Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 18

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 18

Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Val Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 19

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220> 5

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION 10

<400> 19

Arg Pro Glu Lys Pro Thr Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Gln Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30 15

Tyr

<210> 20

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 20

Arg Pro Glu Lys Pro Thr Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg
1 5 10 15

Tyr Tyr Val Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg
20 25 30

Tyr

<210> 21

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 21

Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Thr Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Gln Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 22

<211> 33

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 22

Arg Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Thr Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Val Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 23

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> Amidation

<400> 23

Arg Pro Glu Ala Pro Gly Lys Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Glu Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr 5

<210> 24

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220> 10

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> Amidation 15

<400> 24

Arg Pro Glu Ala Pro Gly Lys Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Glu Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 25

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 25

Arg Pro Glu Ala Pro Pro Lys Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Glu Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 26

<211> 33

<212> PRT 5

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MOD_RES 10

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 26

Arg Pro Glu Ala Pro Pro Lys Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15 15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 27

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 27

Arg Pro Glu Ala Pro Gly Lys Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 28

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 28

Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

<210> 29

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificial protein based on human PYY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 29

Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Gln Arg 5

1 5 10 15

Tyr Tyr Val Ser Leu Arg His Tyr Tyr Asn Trp Leu Thr Arg Gln Arg

20 25 30

Tyr

عناصر الحماية

1- مركب ببتيد Peptide YY YY (PYY) به بحد أقصى 10 تعديلات حمض أميني amino acid بالمقارنة ببتيد YY البشري human Peptide YY .(hPYY)(3-36) (هوية متوالية رقم: 2)، حيث يشتمل المركب ببتيد Peptide YY YY على

i) ليسين lysine عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

ii) تريبتوفان tryptophan عند الموقع المقابل للموقع 30 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

iii) ليوسين leucine عند الموقع المقابل للموقع 31 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛

iv) تيروسين tyrosine عند الموقع المقابل للموقع 28 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (هوية متوالية رقم: 1) و/ أو أيزو ليوسين isoleucine عند الموقع المقابل للموقع 22 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (هوية متوالية رقم: 1)؛ و

v) مجموعة تعديل modifying group مرتبطة بمجموعة الإبسيلون أمينو epsilon amino من الليسين lysine المذكورة عند الموقع المقابل للموقع 7 أو 10 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (هوية متوالية رقم: 1)،

حيث يتم تعريف مجموعة التعديل modifying group المذكورة بواسطة A-$[B]_r$-C- أو -A-$[B]_r$-C أو $[B]_w$، حيث

A- تكون منتقاة من Chem. 1 و Chem. 2

Chem. 1: *-CO-$(CH_2)_p$-COOH،

Chem. 2: *-CO-$(CH_2)_q$-HO_3S

حيث p هي عدد صحيح في النطاق 14-18، و q هي عدد صحيح في النطاق 15-17؛

B- هي Chem. 3

Chem. 3: *-[CO-$(CH_2)_2$-CH(COOH)-NH]-*،

r هي عدد صحيح في النطاق 1-3؛

w هي عدد صحيح في النطاق 1-3؛ و

C- تكون غائبة أو منتقاة من Chem. 4 و Chem. 5

Chem. 4: *[NH-$(CH_2)_2$-[O-$(CH_2)_2$]$_s$-O-$(CH_2)_t$-CO-]$_u$-*

Chem. 5: *[NH-$(CH_2)_v$-CO-]$_x$-*

حيث s هي عدد صحيح في النطاق 1-3، t هي عدد صحيح في النطاق 1-3، u هي عدد صحيح في النطاق 1-4، v هي عدد صحيح في النطاق 3-7، وX هي عدد صحيح في النطاق 1-3؛

حيث * تشير إلى نقطة الارتباط، وحيث A، B، وC تكون متداخلة عن طريق روابط الأميد amide bonds وفي المتوالية المشار لها عن طريق نقاط الارتباط المذكورة؛ أو ملح مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable salt، أميد amide، أو إستر ester من مركب ببتيد Peptide YY YY المذكور؛ وحيث إذا كانت مجموعة التعديل modifying group هي A-B-C-B، C لا يمكن أن تكون غائبة.

2- مركب ببتيد Peptide YY YY وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث A- تكون منتقاة من Chem. 1 و Chem. 2

Chem. 1: *-CO-$(CH_2)_p$-COOH،

Chem. 2: *-CO-$(CH_2)_q$-SO_3H

وحيث p هي عدد صحيح في النطاق 16-18، وq هي 15.

3- مركب ببتيد Peptide YY YY وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث A- هي Chem. 1

Chem. 1: *-CO-$(CH_2)_p$-COOH،

وحيث p هي عدد صحيح في النطاق 14-18.

4- مركب ببتيد Peptide YY YY وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث A- هي Chem. 1

Chem. 1: *-CO-$(CH_2)_p$-COOH،

وحيث p هي عدد صحيح في النطاق 16-18.

5- مركب ببتيد YY وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث B- هي Chem. 3

Chem. 3: *[NH-CH(COOH)-$(CH_2)_2$-CO-]-*،

r هي عدد صحيح في النطاق 1-2؛

w هي عدد صحيح في النطاق 1-2.

6- مركب ببتيد Peptide YY YY وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث C- تكون غائبة أو منتقاة من Chem. 4a و Chem. 5a

Chem. 4a: *[NH-$(CH_2)_2$-[O-$(CH_2)_2$]$_2$-O-$(CH_2)_2$-CO-]$_u$-*

Chem. 5a: *[NH-$(CH_2)_5$-CO-]$_x$-*

حيث u هي عدد صحيح في النطاق 1-4، وX هي عدد صحيح في النطاق 1-3.

7- مركب ببتيد Peptide YY YY وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث المواضع المقابلة للمواضع 1 و2 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (هوية متوالية رقم: 1) تكون غائبة.

8- مركب ببتيد Peptide YY YY وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث المواضع المقابلة للمواضع 1-3 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (هوية متوالية رقم: 1) تكون غائبة.

9- مركب ببتيد Peptide YY YY وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث المواضع المقابلة للمواضع 1-3 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (هوية متوالية رقم: 1) تكون غائبة، وحيث المركب ببتيد Peptide YY YY يشتمل أيضاً على مجموعة استبدال بطرف N N-terminal substituent، حيث مجموعة الاستبدال بطرف N N-terminal substituent هي مجموعة ألكوكسي alkoxy تشتمل ما يصل إلى 12 ذرة كربون carbon.

10- مركب ببتيد Peptide YY YY وفقاً لعنصر الحماية 1 منتقى مما يلي:

N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو)- بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-N{Epsilon-7}

،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)-butanoyl]amino]butanoyl]
Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشـــري human Peptide YY (3-36) (المركب
1)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسـيلون-7}-[(4S)-4-كربوكسـي -4-(17-كربوكسـي -
هبتـا ديكـانويـل أمينو) بيوتـانويـل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
،Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]
Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 2)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي
-4-(17-كربوكسـي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسـي] إيثوكسـي] أسـيتيل] أمينو]-
إيثوكسـي] إيثوكسـي] أسـيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-
(4-36)hPYY[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-ethoxy]ethoxy]acetyl]
(المركب 3)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسـيلون-7}-6-[[(S4)]-4-كربوكسـي -4-(17-كربوكسـي
-هبتـا ديكـانويـل أمينو) بيوتـانويـل] أمينو] هكســـانويـل -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-
N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-
،Tyr28 ،Gln18 ،Pro9 ،Lys7 ،Arg4]-heptadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl
Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 4)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي
-4-[[(S4)-4-كربوكسـي -4-(17-كربوكسـي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]
أمينو]- إيثوكسـي] إيثوكسـي]- أسـيتيل] أمينو] إيثوكسـي] إيثوكسـي] أسـيتيل] -N{alpha-4}-(3-
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-
4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]amino]-ethoxy]ethoxy]-
،Lys7 ،Arg4]-acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl] ببتيد
Trp30، Tyr28، Gln18، Leu31] YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 5)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسـيلون-7}-[(4S)-4-كربوكسـي -4-(15-كربوكسـي -
بنتـا ديكـانويـل أمينو) بيوتـانويـل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-

،Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(15-carboxy-pentadecanoylamino)butanoyl]
،Trp30 ،Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 6)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي -
نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
،Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(19-carboxy-nonadecanoylamino)butanoyl] 5
،Trp30 ،Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 7)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[(S4)]-4-كربوكسي -4-(17-
كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-
،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-heptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl] 10
،Tyr28 ،Trp30 ،Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 8)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا
ديكانويل - أمينو) بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
،Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(16-sulfohexadecanoyl-amino)butanoyl]
،Trp30 ،Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 9)؛ 15
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[(S4)]-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي
-نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-
N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxy-4-(19-carboxy-
،Trp30 ،Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]- nonadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl
،Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 10)؛ 20
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[(S4)]-4-
كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
،Gln18 ،Pro9 ،Lys7 ،Arg4]-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]
،Tyr28 ،Trp30 ،Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 11)؛ 25
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[(S4)]-4-
كربوكسي -4-(19-كربوكسي نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-

Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(19-carboxynonadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 12)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(S4)]]-4-كربوكسي-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-ethoxy]ethoxy]acetyl[-Arg4، Lys7، Ser9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 13)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(S4)]]-4-كربوكسي-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-ethoxy]ethoxy]acetyl[-Arg4، Lys7، Thr9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 14)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 15)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(S4)]]-4-كربوكسي-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-ethoxy]ethoxy]acetyl[-Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 16)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(4S)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ala24،
Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 17)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(4S)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24،
Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 18)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(4S)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي
-نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-
N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxy-4-(19-carboxy-
nonadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28،
Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 19)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(4S)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي
-هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-
N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-
heptadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28،
Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 20)؛

N{ألفا-4}-{-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2]]-2]-2]-2]-2]-[[(S4)-4-
كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي]
أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-
7}-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-
heptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl
-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide
YY (4-36) (المركب 21)؛

N{ألفا-4}- أسيتيل، N{إبسيلون-7}-[(4S)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل
أمينو)- بيوتانويل] -N{Alpha-4}-acetyl,N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-

،Trp30 ،Tyr28 ،Ile24 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxyheptadecanoylamino)-butanoyl]
Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 22)؛
N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا
ديكانويل أمينو)- بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-
5 Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)-butanoyl]amino]butanoyl]
Gln18، Ile22، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (3-36) (المركب
23)؛
N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(S4)]]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل
أمينو)- بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]
10 N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)-
Lys7 ،Arg4]-butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
Gln18، Ile22، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (3-36) (المركب
24)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
15 هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
Ile22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]
Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 25)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(S4)]]-4-كربوكسي
-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]-
20 إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-
Arg4]-ethoxy]ethoxy]acetyl، Lys7، Gln18، Ile22، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري
human Peptide YY(4-36) (المركب 26)؛
25 N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-

،Gln18 ،Pro9 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]
Ile22، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 27)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)]-4-كربوكسي
-4-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]
أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -3)-N{alpha-4}
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-
4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]amino]-
،Ile22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
Leu31 ،Trp30] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 28)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[(S4)-4-
كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -3)-N{alpha-4}
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
،Ile22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]
Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 29)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)]-4-كربوكسي
-4-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل]
أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -3)-N{alpha-4}
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-
4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]amino]-
،Ile22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 30)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)]-4-كربوكسي
-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو]
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -2]-2]-2]-[2-[2-[2-[[2- N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-
Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Ile22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl] ببتيد
YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 31)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-6-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] هكسانويل -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 32)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(19-carboxynonadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 33)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Tyr28، Ala24، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 34)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 35)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-[Arg4-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]، Gln18، Lys7، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 36)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-كربوكسي-4-(S4)]]-2]-2]-2]]-2]-2]-2]-[2-[2-[[(4S)-4-كربوكسي-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -3)-{N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]amino]-[Arg4]-ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]، Lys7، Gln18، Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 37)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-كربوكسي-4-(S4)]]-2]-2]-2]]-2]-2]-2]-[2-[2-[[(4S)-4-كربوكسي-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -2]]-2]-2]-[2-[2-[[-{N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-[Arg4]-ethoxy]ethoxy]acetyl]، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 38)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-كربوكسي-4-(S4)]]-2]-2]-2]]-2]-2]-2]-[2-[2-[[(4S)-4-كربوكسي-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -3)-{N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]-[Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 39)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -4-(4S)-{N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]-[Arg4]، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 40)؛

N{ألفا-4}-{-(3- ميثيل بيوتانويل)-(N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] بيوتانويل] -}-N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-(N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-

،Tyr28 ،Val22 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-heptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]
Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 41)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
5 ،Gln18 ،Thr9 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]
Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 42)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
[Arg4، Lys7، Thr9، Gln18]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl
10 Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب
43)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
[Arg4، Lys7، Thr9، Gln18]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl
15 Val22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب
44)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي -
هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-
[Arg4، Lys7، Thr13، Gln18]-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl
20 Gln22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب
45)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي
-4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو]-
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-
25 [2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-amino]-

[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Val22 ،Gln18 ،Thr13 ،Lys7 ،Arg4]-ethoxy]ethoxy]acetyl] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 46)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl] [Arg4، Lys7، Thr13، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 47)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(19-كربوكسي - نونا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(19-carboxy-nonadecanoylamino)butanoyl] [Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 48)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي - هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl] [Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري human Peptide YY (4-36) (المركب 49)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] بيوتانويل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[(4S)-4-carboxy-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]-acetyl]amino]butanoyl] [Arg4، Lys10، Gln18، Glu22، Tyr28، Trp30، Leu31]- ببتيد YY (4-36) (المركب 50)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] أسيتيل] N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-

-[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Glu22 ،Gln18 ،Lys10 ،Arg4-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
ببتيد YY(4-36) (المركب 51)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(S4)-4-
كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]
أمينو]- إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[2-[2
[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]-
ببتيد-Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Glu23 ،Gln18 ،Lys10 ،Arg4-ethoxy]ethoxy]acetyl]
YY(4-36) (المركب 52)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-
[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي]
إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[(4S)
4-carboxy-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]-acetyl]amino]butanoyl]
[Arg4، Lys10، Gln18، Glu23، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 53)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-
[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي]
إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[(4S)
4-carboxy-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]-acetyl]amino]butanoyl]
[Arg4، Pro9، Lys10، Gln18، Glu22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب
54)؛
N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا
ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4
carboxy-4-(16-sulfohexadecanoylamino)butanoyl] ،Arg4]-carboxy-4-(16-sulfohexadecanoylamino)butanoyl]
Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxy-4-(16-sulfohexadecanoylamino)butanoyl]
Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 55)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[(4S)-4-carboxy-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]-acetyl]amino]butanoyl]-[Arg4، Pro9، Lys10، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 56)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Val22، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 57)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(15-كربوكسي بنتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(15-carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 58)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي]- أسيتيل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[(4S)-4-carboxy-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]-acetyl]amino]butanoyl]-[Arg4، Lys10، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) (المركب 59)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[[(S4)-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-[Arg4، Lys7، Gln18، Ala24، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 60)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي
-4-(15-كربوكسي بنتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو]
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -2]]-2]-2]-2]-[2-[Epsilon-7}-N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(15-
carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-
[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Gln18 ،Pro9 ،Lys7 ،Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-ببتيد
YY-(4-36) (المركب 61)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي -4-(13-
كربوكسي تراي ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -3-{alpha-4}N
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(13-
،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-carboxytridecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 62)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي
-4-(15-كربوكسي بنتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو]
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -2]]-2]-2]-2]-[2-[Epsilon-7}-N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(15-
carboxypentadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-
[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-ببتيد
YY(3-36) (المركب 63)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي -4-(17-كربوكسي هبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو]-
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]
أمينو] إيثوكسي] أسيتيل] -2]-2]-2]-[2-[Epsilon-7}-N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-
[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-
carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]-
ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]amino]e
[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Gln18 ،Pro9 ،Lys7 ،Arg4]-thoxy]ethoxy]acetyl]-ببتيد
YY(4-36) (المركب 65)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي
-4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو]
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(16-
sulfohexadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-
ببتيد-[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Gln18 ،Pro9 ،Lys7 ،Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
YY(4-36) (المركب 66)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي -4-(16-
سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -3-{N{alpha-4}-
Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(16-
،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-sulfohexadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY(4-36) (المركب 67)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(S4)]-4-كربوكسي
-4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل]- أمينو]
إيثوكسي] إيثوكسي] أسيتيل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-
[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(16-
sulfohexadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-
ببتيد-[Leu31 ،Trp30 ،Tyr28 ،Gln18 ،Lys7 ،Arg4]-amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]
YY(4-36) (المركب 68)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-10}-[(S4)-4-كربوكسي -4-[[2-[2-
[[(S4)-4-كربوكسي -4-(16-سلفوهكسا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو] إيثوكسي]- إيثوكسي]
أسيتيل] أمينو] بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-10}-[(4S)-4-
carboxy-4-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(16-
sulfohexadecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]-ethoxy]acetyl]amino]butanoyl]
[Arg4، Pro9، Lys10، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-ببتيد YY-(4-36) (المركب 69)؛

N{ألفا-4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{إبسيلون-7}-[(S4)-4-كربوكسي -4-(13-كربوكسي تراي
ديكانويل أمينو) بيوتانويل] -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[(4S)-4-

[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]- و

NN{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxy-4-(13-carboxytridecanoylamino)butanoyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31]-

11. تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب ببتيد Peptide YY YY طبقاً لعنصر الحماية 1، وسواغ excipient مقبول صيدلانياً أو سواغات excipient مقبولة صيدلانياً.

12. تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب ببتيد Peptide YY YY طبقاً لعنصر الحماية 10، وسواغ excipient مقبول صيدلانياً أو سواغات excipients مقبولة صيدلانياً.

13. مركب ببتيد Peptide YY YY طبقاً لعنصر الحماية 1 المشتمل على عدد عند الحد الأقصى له من 10 تعديلات على الحمض الأميني بالمقارنة مع ببتيد YY البشري human Peptide YY (3- 36) (المتوالية بهوية رقم2)، حيث يشتمل المركب ببتيد Peptide YY YY على

i) لايسين leucine عند الموضع المناظر للموضع 7 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (متوالية بهوية رقم: 1)؛

ii) تربتوفان tryptophan عند الموضع المناظر للموضع 30 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (متوالية بهوية رقم: 1)؛

iii) ليوسين leucine عند الموضع المناظر للموضع 31 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (متوالية بهوية رقم: 1)؛

iv) تيروسين tyrosine عند الموضع المناظر للموضع 28 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (متوالية بهوية رقم: 1)؛ و

v) مجموعة معدلة مرتبطة مع مجموعة أمينية من إبسيلون epsilon amino group من اللايسين lysine المذكور عند موضع مناظر للموضع 7 من ببتيد YY البشري human Peptide YY (1-36) (متوالية بهوية رقم: 1)،

حيث يتم تعريف المجموعة المعدلة من خلال A-[B]r-C-، حيث

A- هي Chem. 1

Chem. 1: HOOC-(CH2)p-CO-*

وحيث p عبارة عن عدد صحيح في مدى من 14-18؛

B- عبارة عن Chem. 3

Chem. 3: *[NH-CH(COOH)-(CH2)2-CO-]-*

وحيث r عبارة عن عدد صحيح في مدى من 1-3؛ و

C- تم اختيارها من Chem. 5

Chem. 5: *[NH-(CH2)v-CO-]x-*

حيث تكون v عبارة عن عدد صحيح في مدى من 4-6، وتكون x عبارة عن عدد صحيح في مدى من 1-3؛

حيث تشير * إلى نقاط الربط، وحيث أن A، B، و C مرتبطة بصورة داخلية من خلال روابط أميد amide bonds وفي المتوالية الموضحة من خلال النقطة المذكورة للربط؛ أو الملح المقبول صيدلانياً أو الأميد amide أو الإستر ester من مركب ببتيد YY Peptide YY المذكور.

14. مركب ببتيد Peptide YY YYمن N{ ألفا -4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{ إبسيلون -7}-6-[[(4S)-4- كربوكسي -4-(17- كربوكسي -S)-44)] أمينو] بيوتانويل) أمينو هيكسانويل -[Arg4، Lys7، Pro9، Gln18، Tyr28، Trp30، Leu31] ببتيد YY البشري

N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4- (human Peptide YY carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28, Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (المركب 4).

15. مركب ببتيد Peptide YY YYمن N{ ألفا -4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{ إبسيلون -7}-6-[[(4S)-4-كربوكسي -4-(17- كربوكسي - هيبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو هيكسانويل -[Arg4، Lys7، Gln18، Ile24، Tyr28، Trp30 (Leu31]hPYY(4-36 -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28, Trp30,Leu31]hPYY (المركب 20).

16. مركب ببتيد Peptide YY YYمن N{ ألفا -4}-(3- ميثيل بيوتانويل)-N{ إبسيلون -7}-6-[[(4S)-4-كربوكسي -4-(17- كربوكسي - هيبتا ديكانويل أمينو) بيوتانويل] أمينو هيكسانويل -[Arg4، Lys7، Gln18، Ile22، Tyr28، Trp30 (Leu31]hPYY(4-36 -N{alpha-4}-(3-Methylbutanoyl)-N{Epsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)butanoyl]amino]hexanoyl-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28, Trp30,Leu31]hPYY (المركب 32).

17. تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب ببتيد Peptide YY YYطبقاً لعنصر الحماية 13، وسواغ excipient مقبول صيدلانياً أو سواغات excipients مقبولة صيدلانياً.

18. تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب ببتيد Peptide YY YY طبقاً لعنصر الحماية 14، وسواغ excipient مقبول صيدلانياً أو سواغات excipients مقبولة صيدلانياً.

19. تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب ببتيد Peptide YY YY طبقاً لعنصر الحماية 15، وسواغ excipient مقبول صيدلانياً أو سواغات excipients مقبولة صيدلانياً.

20. تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب ببتيد Peptide YY YY طبقاً لعنصر الحماية 16، وسواغ excipient مقبول صيدلانياً أو سواغات excipients مقبولة صيدلانياً.

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشـرط تسـديد المقابل المالي السـنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سـقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA