(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110099692 B
(45)授权公告日 2024.03.12

(21)申请号 201780066841.4
(22)申请日 2017.10.26
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110099692 A
(43)申请公布日 2019.08.06
(30)优先权数据
62/413586 2016.10.27 US
62/413613 2016.10.27 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/058451 2017.10.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/081367 EN 2018.05.03
(73)专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号
(72)发明人 M.马希尔拉格 R.J.帕奇 张瑞
M.A.凯斯 M.沃尔 章越梅
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 初明明 李志强
(51)Int.Cl.
A61K 38/12(2006.01)
A61K 38/22(2006.01)
A61K 38/17(2006.01)
C07K 14/575(2006.01)
C07K 14/46(2006.01)
(56)对比文件
WO 2005089789 A2,2005.09.29
US 2007244041 A1,2007.10.18
US 2006135747 A1,2006.06.22
US 2009186817 A1,2009.07.23
审查员 邵文博

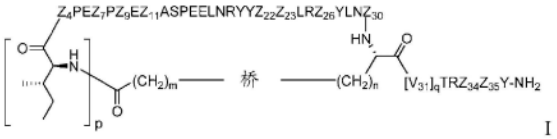
权利要求书12页 说明书141页
序列表68页

(54)发明名称

作为神经肽y受体调节剂的环状肽酪氨酸酪氨酸化合物

(57)摘要

本发明包括式I的化合物，

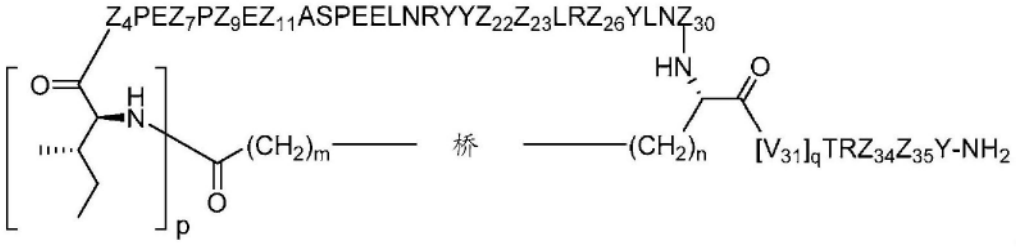


I

其中：Z_4、Z_7、Z_9、Z_{11}、Z_{22}、Z_{23}、Z_{26}、Z_{30}、Z_{34}、Z_{35}、p、m、n、q和桥在说明书中定义。本发明还涉及药物组合物及其使用方法。该新型化合物可用于预防、治疗或改善诸如肥胖症、2型糖尿病、代谢综合征、胰岛素抵抗和血脂异常等等的疾病和障碍。

CN 110099692 B

1.一种式I的化合物：



式I

其中

p为0或1；

m为0、1、2、3、4或5；

n为1、2、3或4；

q为0或1；前提条件是仅当Z_{30}不存在时，q为1；

桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH_2C(O)NH-、-$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-；

Z_4为K、A、E、S或R；

Z_7为A或K；

Z_9为G或K；

Z_{11}为D或K；

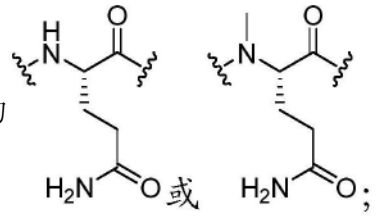
Z_{22}为A或K；

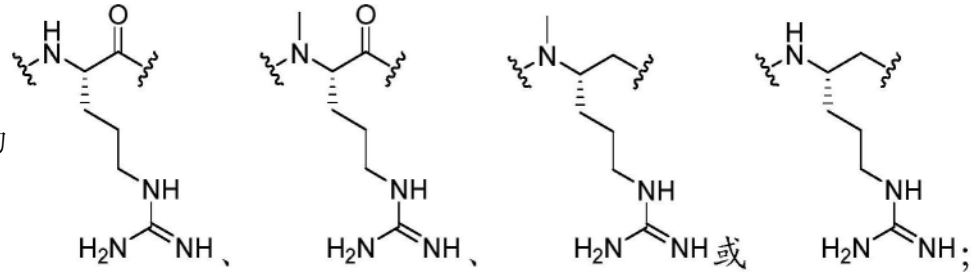
Z_{23}为S或K；

Z_{26}为A或H；

Z_{30}为L、W、不存在或K；

前提条件是仅当q为1时，Z_{30}不存在；

Z_{34}为  或 ；

Z_{35}为 

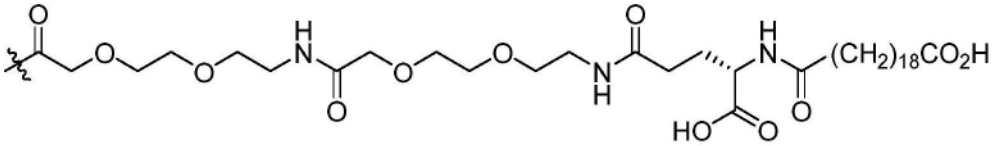
或其衍生物；其中所述衍生物为通过一种或多种方法修饰的式I的化合物，所述方法包括酰胺化、糖基化、氨甲酰化、硫酸化、磷酸化、脂化或聚乙二醇化；或其药学上可接受的盐。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式I的化合物或通过一种或多种方法修饰的式I的化合物，所述方法包括酰胺化、脂化或聚乙二醇化；或其药学上可接受的盐。

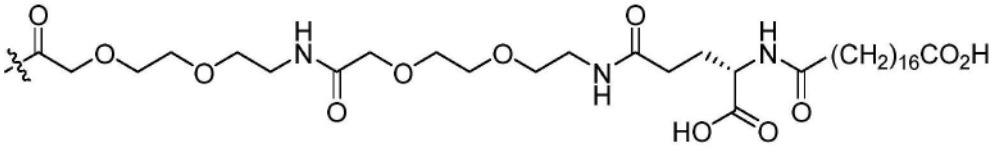
3.根据权利要求2所述的化合物，其中

桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH_2C(O)NH-、
-$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-；

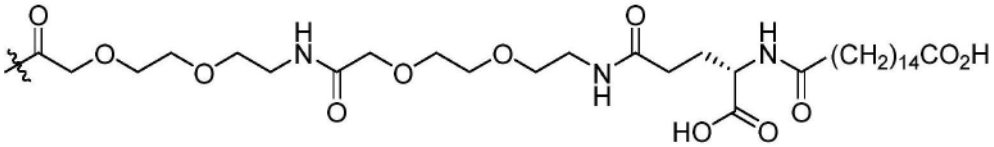
Z_7为A或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代：



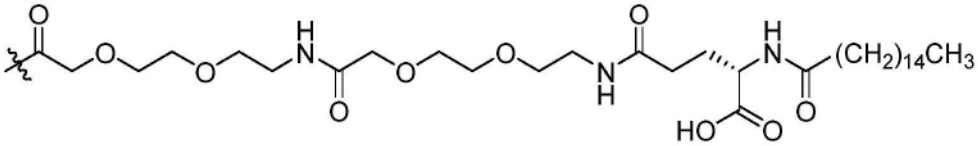
、



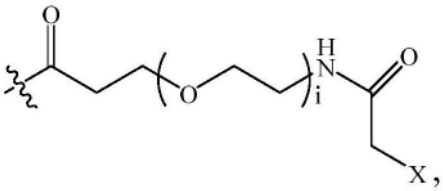
、



、

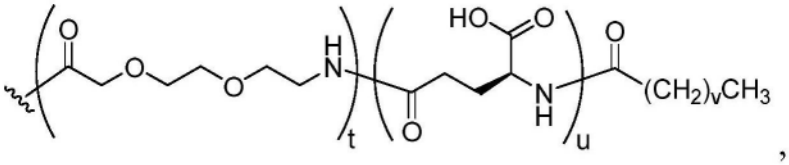


、



其中i为0至24的整数,并且X＝Br、I或Cl,-C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl；

Z_9为G或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代：

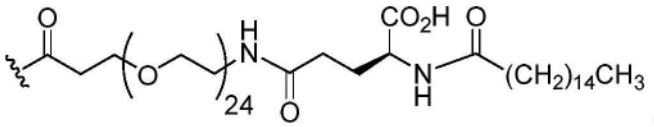


,

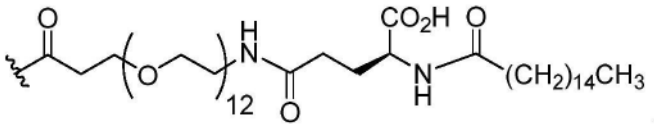
其中t为0、1或2；

u为0或1;并且

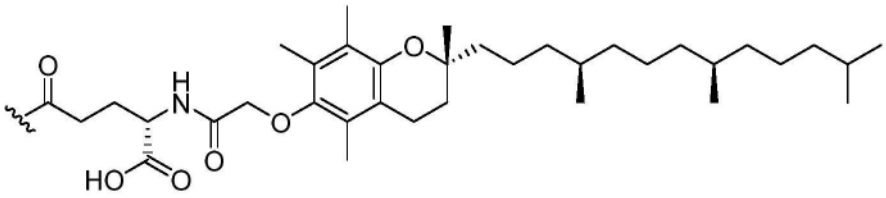
v为14、16或18；



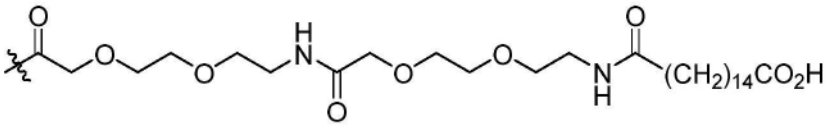
、



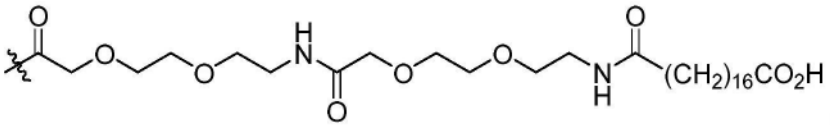
、



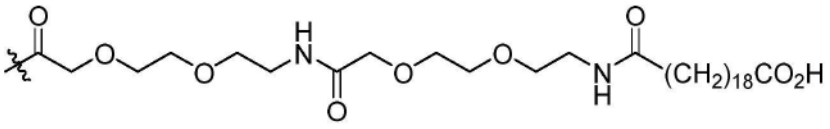
、



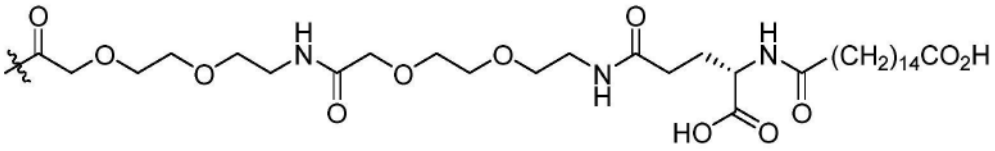
、



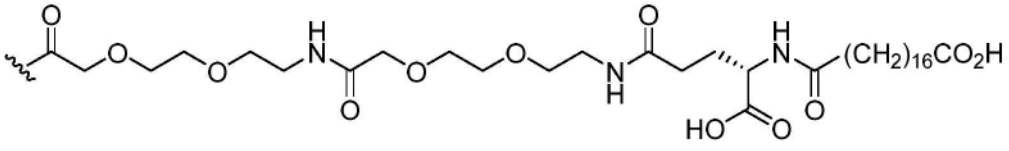
、



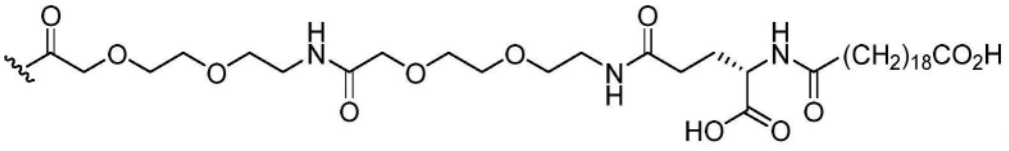
、



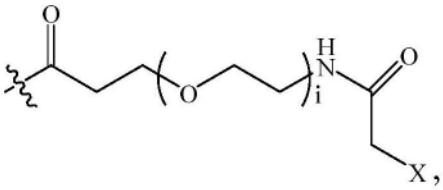
、



、

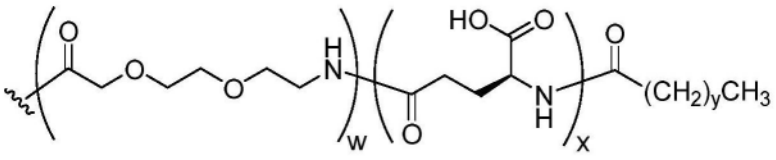


、



其中i为0至24的整数,并且X＝Br、I或Cl,-C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl;

Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代:

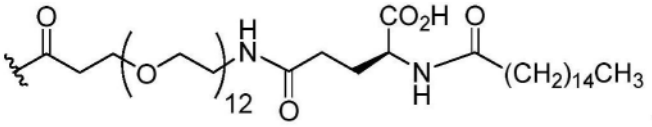


,

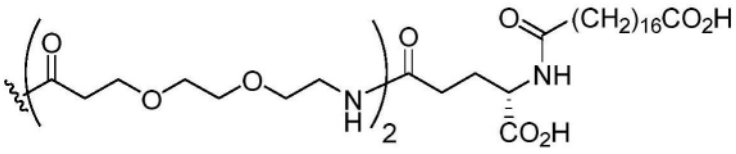
其中w为0、1、2或4；

x为0或1；并且

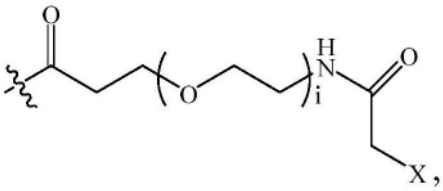
y为14、16或18；



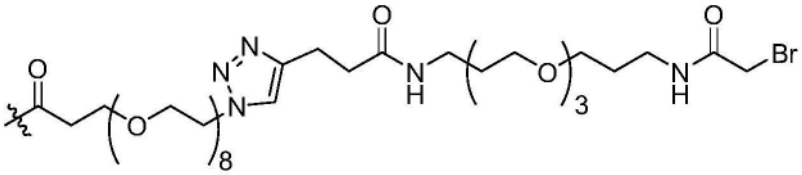
、



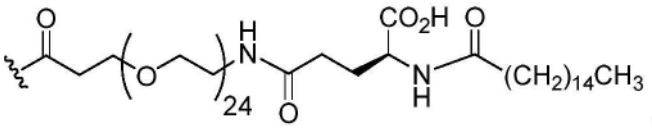
、



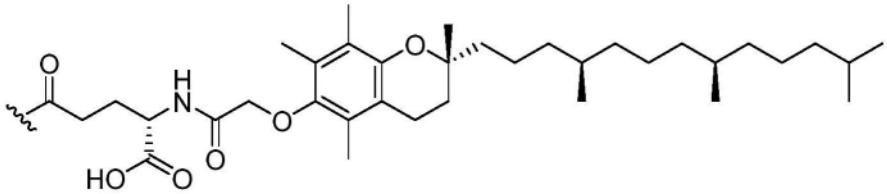
其中i为0至24的整数，并且X＝Br、I或Cl，



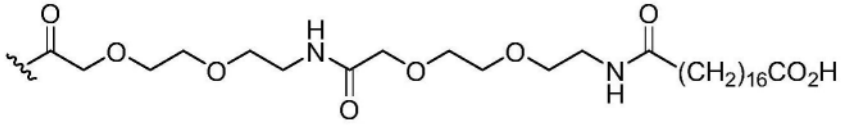
、



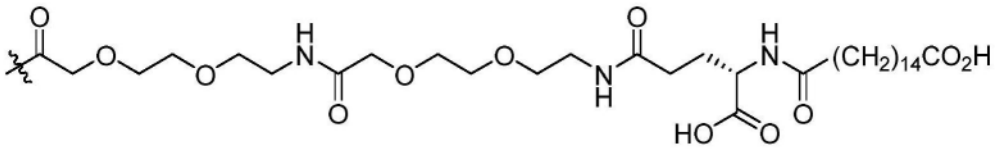
、



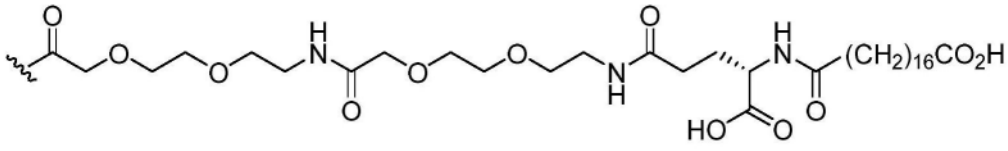
、



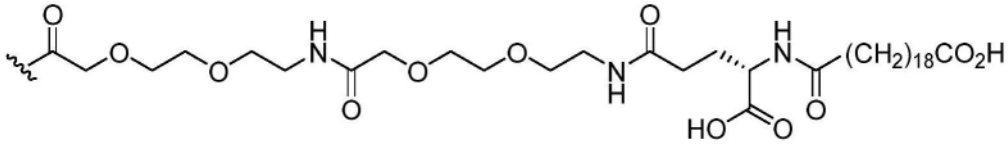
、



、



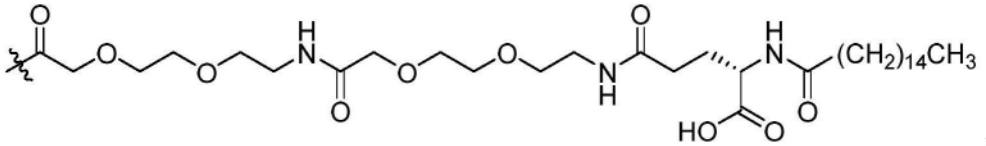
、



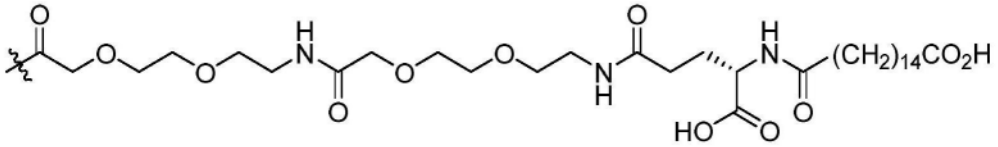
、

-C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl；

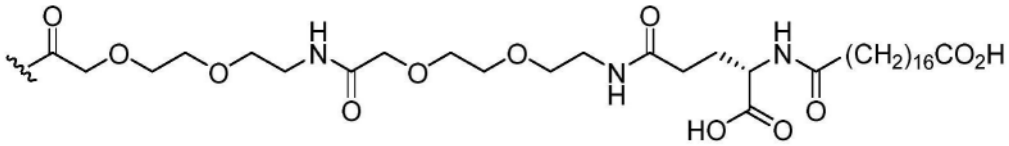
Z_{22}为A或K，其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代：



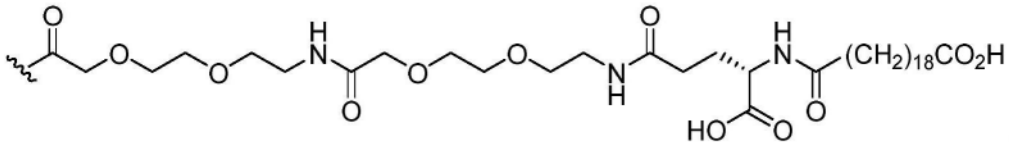
、



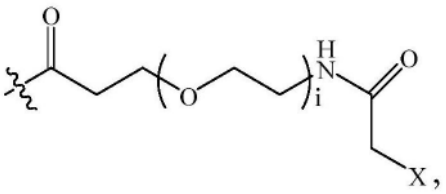
、



、

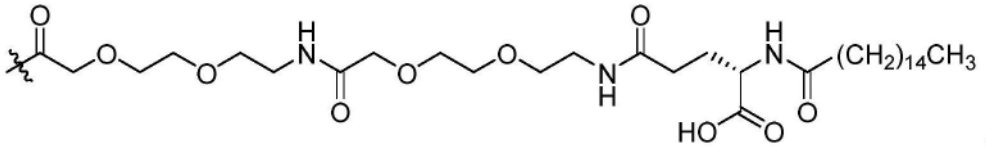


、

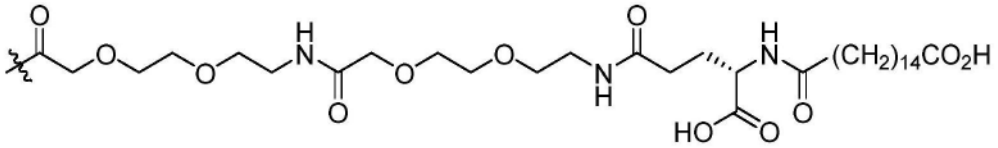


其中i为0至24的整数，并且X＝Br、I或Cl，-C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl；

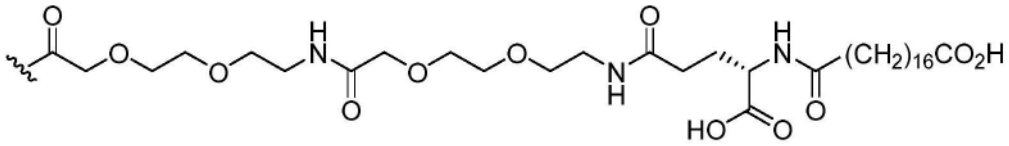
Z_{23}为S或K，其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代：



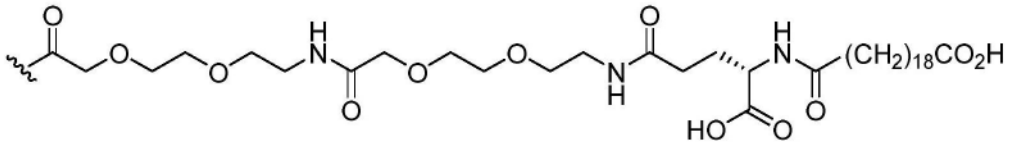
、



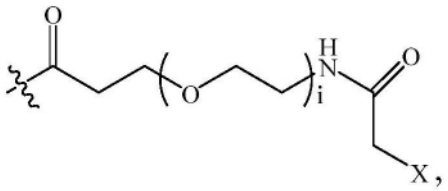
、



、

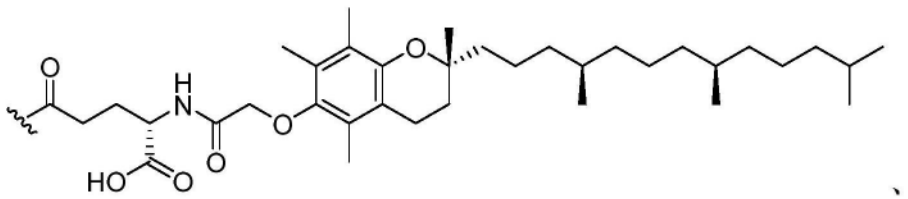


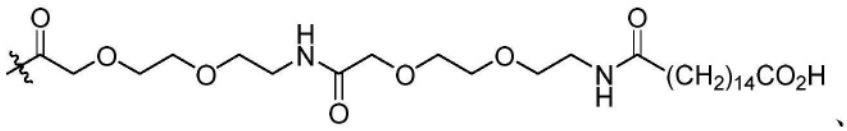
、

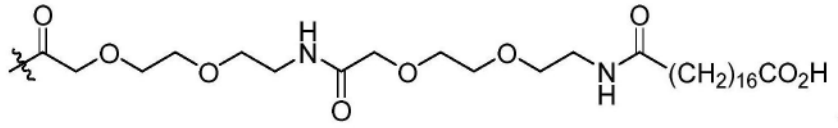


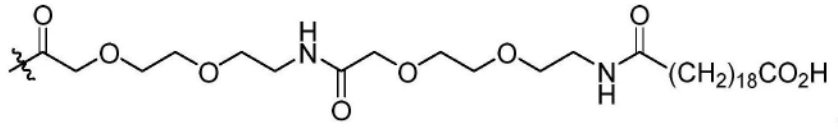
其中i为0至24的整数,并且X＝Br、I或Cl,-C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl;

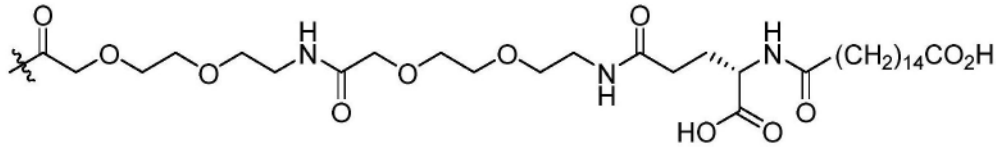
Z_{30}为L、W、不存在或K,前提条件是仅当q为1时,Z_{30}不存在,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代:

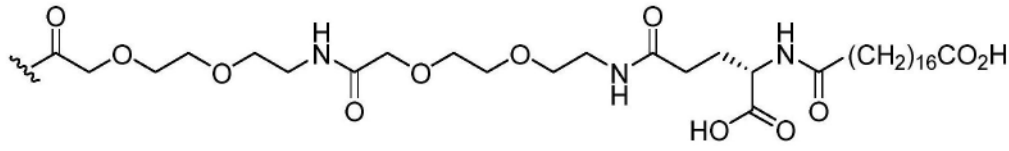


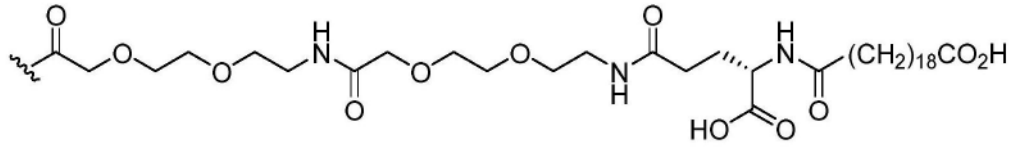


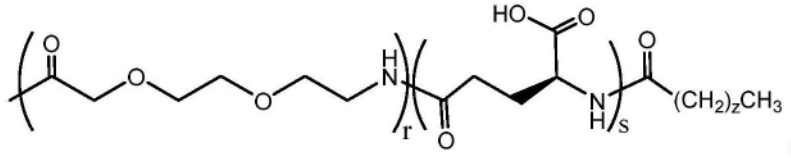






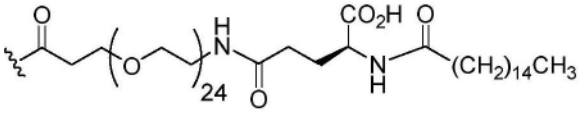


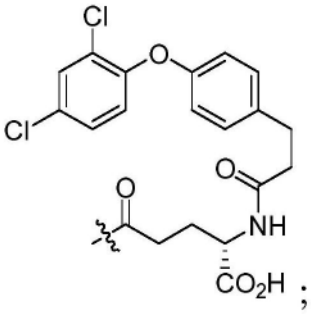
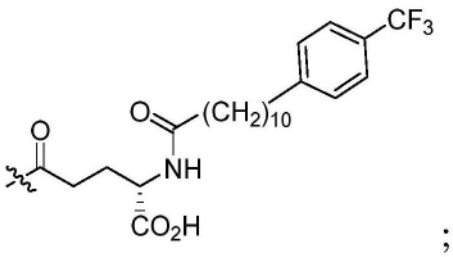
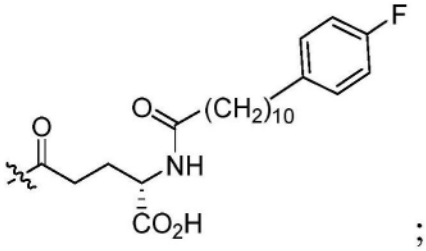
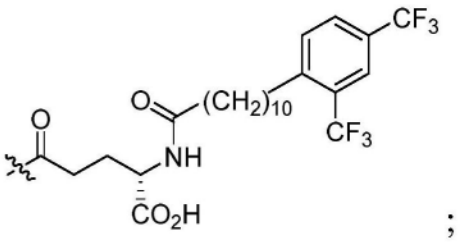
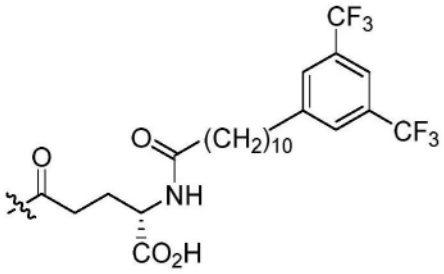
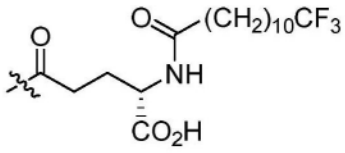
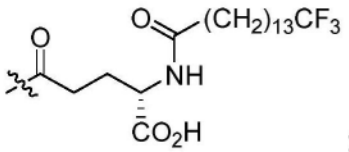
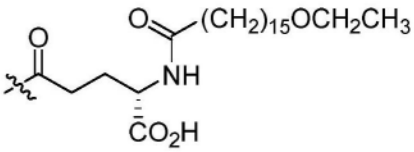
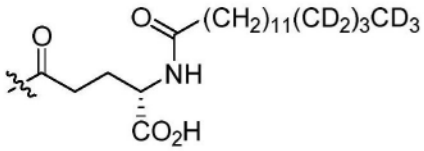
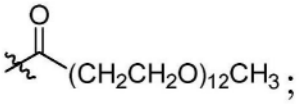
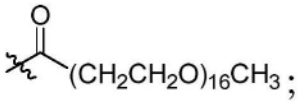
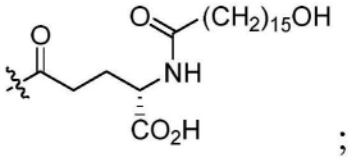




其中r为0、1或2;s为0或1;并且

z为14、16或18;或


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

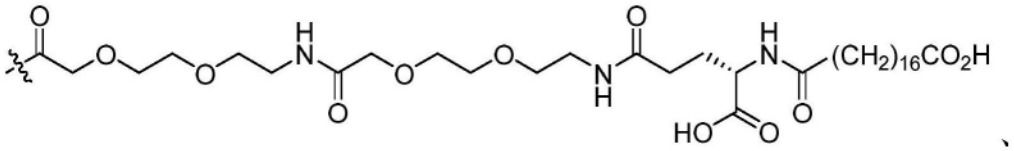
或其药学上可接受的盐。

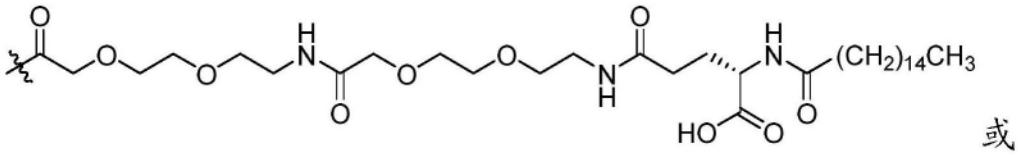
4.根据权利要求3所述的化合物,其中

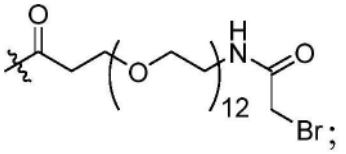
m为0、1、2、3或5;

n为1、2或4;

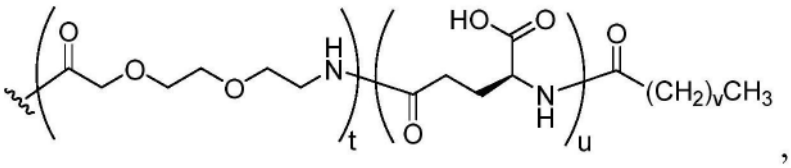
Z_7为A或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代:


、


或


;

Z_9为G或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代:

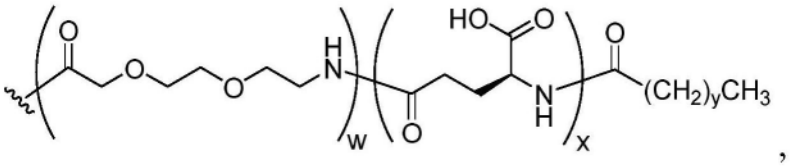

,

其中t为0;

u为1;并且

v为14;

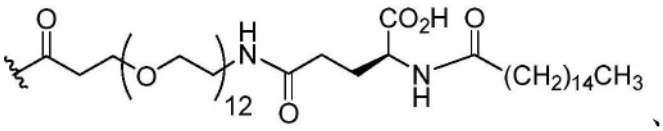
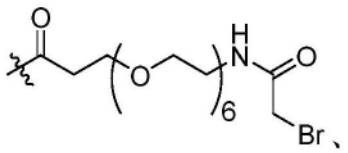
Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代:

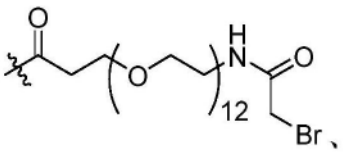
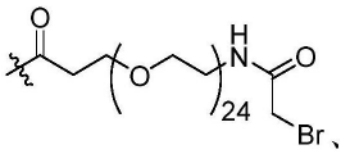

,

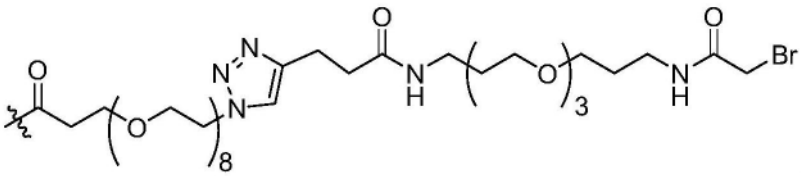
其中w为0或4;

x为1;并且

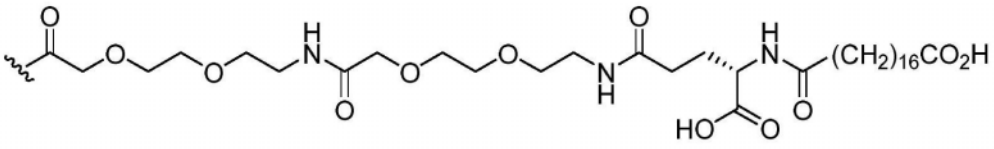
y为14;

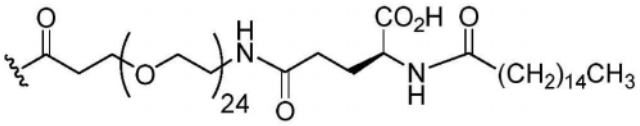

、 
、

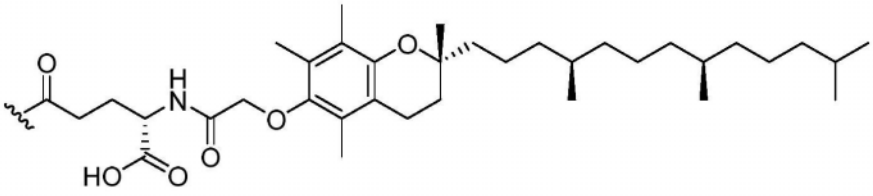

、 
、


-C(O)CH_2Br、

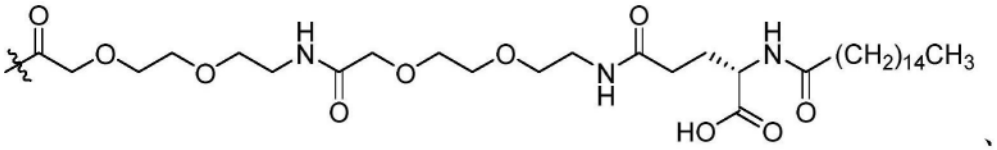
、

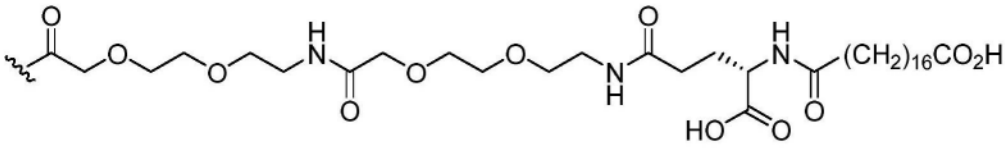

、

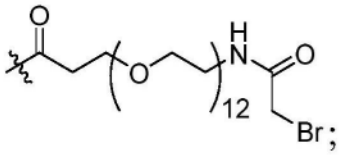

或


，

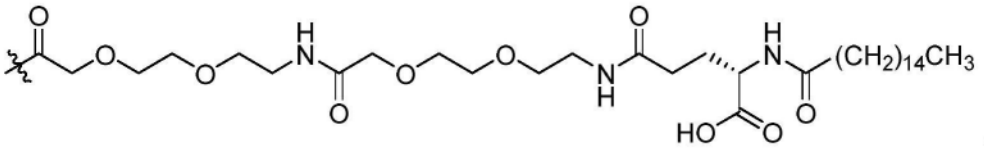
Z_{22}为A或K，其中所述K的氨基侧链被以下取代：

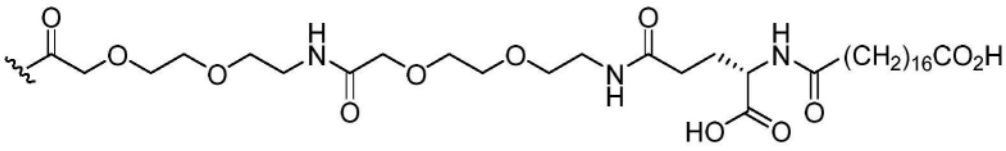

、

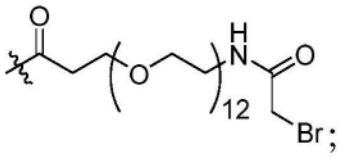

或


；

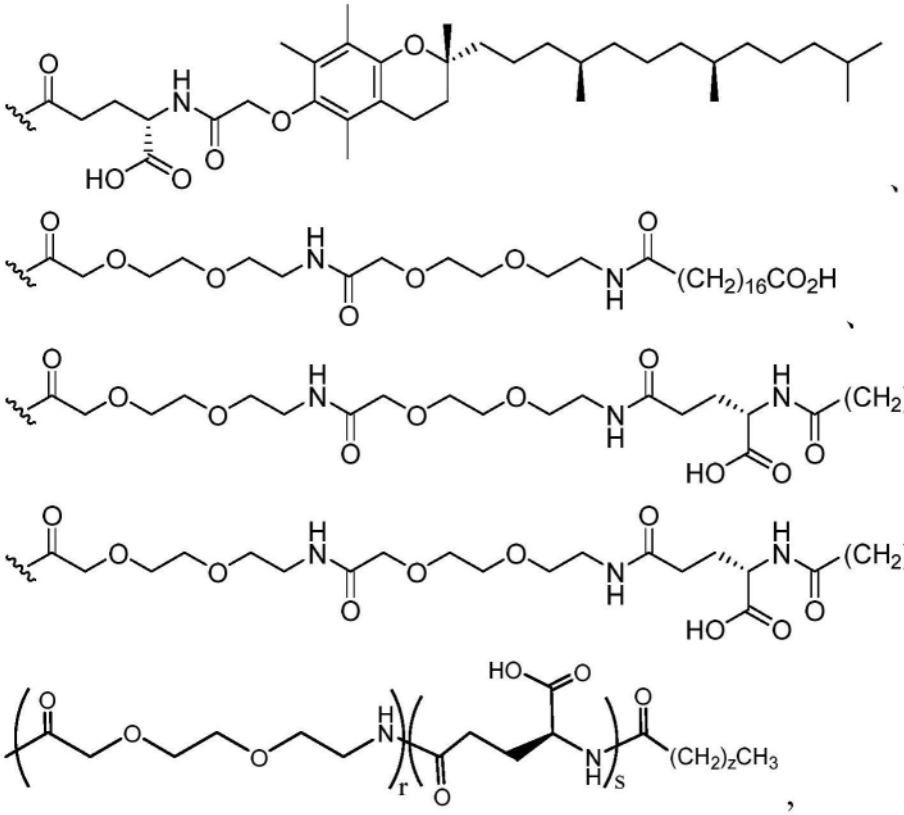
Z_{23}为S或K，其中所述K的氨基侧链被以下取代：


、


或


；

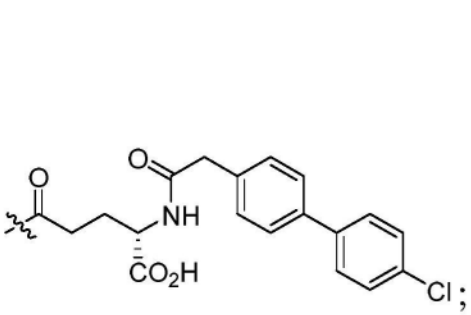
Z_{30}为L、W、不存在或K，前提条件是仅当q为1时，Z_{30}不存在，其中所述K的氨基侧链被以下取代：



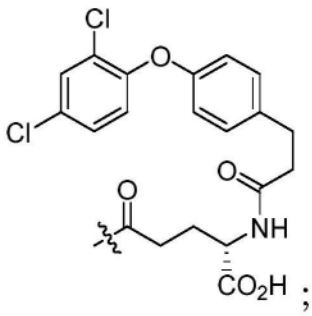
其中r为0或2;

s为1;并且

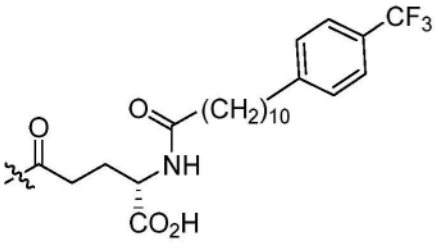
z为14、16或18;或



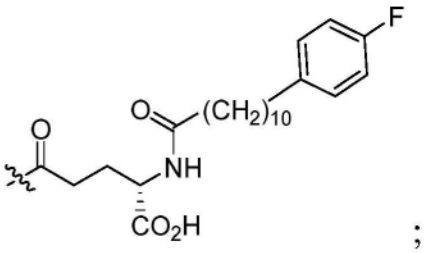
;



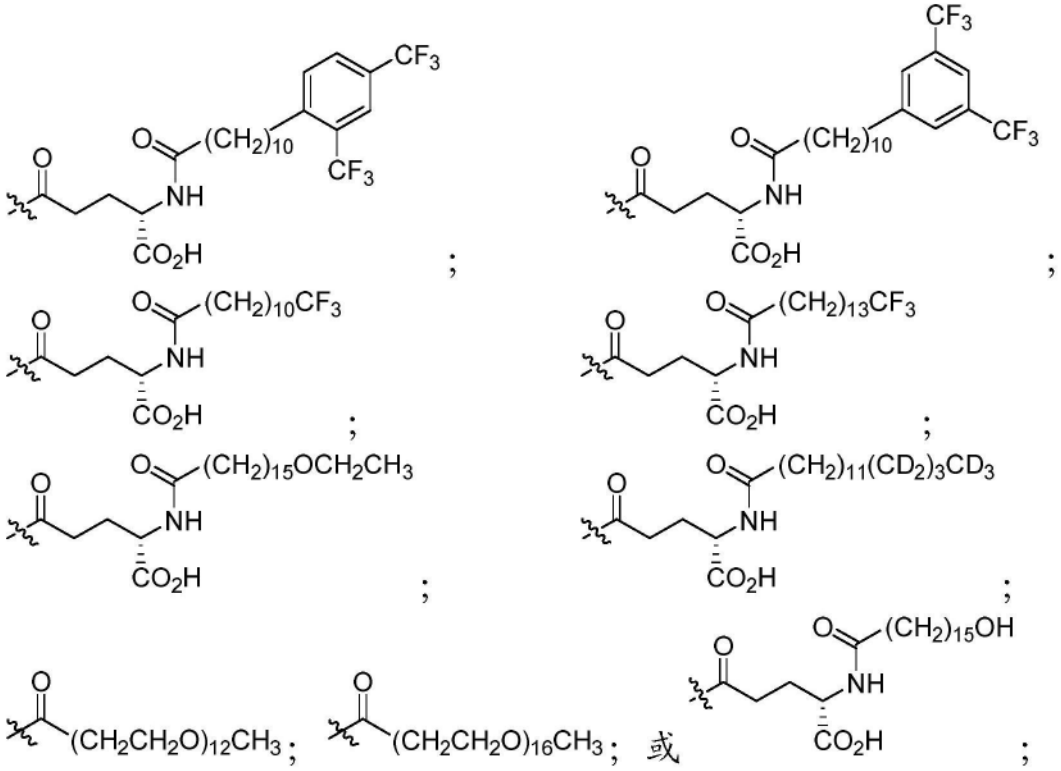
;



;



;



或其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求1的化合物,所述化合物选自SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:110,或其药学上可接受的盐。

6.一种缀合物,所述缀合物包含根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,和与其缀合的半衰期延长部分。

7.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或根据权利要求6所述的缀合物,以及药学上可接受的载体。

8.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或根据权利要求6所述的缀合物在制备用于预防、治疗或改善肥胖症的药物中的用途。

9.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或根据权利要求6所述的缀合物在制备用于预防、治疗或改善代谢综合征的药物中的用途。

10.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或根据权利要求6所述的缀合物在制备用于预防、治疗或改善2型糖尿病的药物中的用途。

11.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或根据权利要求6所述的缀合物在制备用于预防、治疗或改善胰岛素抵抗的药物中的用途。

12.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或根据权利要求6所述的缀合物在制备用于预防、治疗或改善血脂异常的药物中的用途。

13.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或根据权利要求6所述的缀合物在制备用于减少食物摄取的药物中的用途。

14.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或根据权利要求6所述的缀合物在制备用于调节Y2受体活性的药物中的用途。

15.根据权利要求8至14中任一项所述的用途,其中所述药物与至少一种抗糖尿病剂组

合。

16.根据权利要求15所述的用途,其中所述抗糖尿病剂为胰高血糖素样肽-1受体调节剂。

17.一种制备药物组合物的方法,所述方法包括将根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或根据权利要求6所述的缀合物与药学上可接受的载体组合。

作为神经肽y受体调节剂的环状肽酪氨酸酪氨酸化合物

技术领域

[0001] 本发明整体涉及新型环状肽酪氨酸酪氨酸(PYY)化合物,其为神经肽Y2受体的调节剂。本发明还涉及药物组合物及其使用方法。该新型化合物可用于预防、治疗或改善诸如肥胖症、2型糖尿病、代谢综合征、胰岛素抵抗和血脂异常等等的疾病和障碍。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本专利申请要求提交于2016年10月27日的美国临时专利申请号62/413,613和提交于2016年10月27日的美国临时专利申请号62/413,586的优先权。每份公开全文以引用方式并入本文。

[0004] 以电子方式提交的参考序列表

[0005] 本专利申请包含序列表,其以电子方式通过EFS Web作为ASCII格式化序列表提交,具有“PRD3411顺序列表”的文件名,和2017年10月23日的创建日期,并具有96kb的大小。通过EFS-Web提交的该序列表是本说明书的一部分并且全文以引用方式并入本文。对于SEQ ID NO:1-111的结构,万一在介于本文所述的信息和经由EFS-Web,以具有文件名“PRD3411序列表”以电子方式提交的序列表之间有任何不一致性,则以本文的信息为准。

背景技术

[0006] 神经肽Y(NPY)受体由一组紧密相关的被称为“NPY家族”的肽激动剂活化,其对每个受体亚型具有不同的亲和性。NPY,肽酪氨酸-酪氨酸(PYY)和胰多肽(PP),所有36个氨基酸的长度,为NPY受体家族的激动剂。NPY是神经递质,与去甲肾上腺素和肾上腺素合成、共储存和释放。NPY是人类和啮齿动物的中枢神经系统(CNS)中最丰富和广泛分布的肽之一,并且在大脑中与摄食和压力相关的区域表达。在外周神经系统中,包含NPY的神经元主要是交感神经。PYY主要通过肠内分泌细胞合成和释放。通过内皮丝氨酸蛋白酶、二肽基肽酶IV(DPP-IV)裂解NPY和PYY产生NPY_{3-36}和PYY_{3-36},其为NPY受体家族的Y2和Y5亚型的选择性配体。PP主要存在于胰岛细胞中,该细胞不同于储存胰岛素、胰高血糖素或生长激素抑素的那些。

[0007] 迄今已发现五种不同的NPY受体,其中四种被理解为与人类生理机能相关。受体Y1、Y2和Y5优先地结合NPY和PYY,而Y4受体优先结合PP。Y2和Y5受体也通过NPY3-36和PYY3-36有效地活化。一般来讲,NPY家族的配体对NPY受体亚型中的每一种具有可变选择性,以前据报道PYY3-36对Y2亚型具有适度至稳健的选择性。这些受体中的每一个通过百日咳毒素敏感的Gαi偶联以抑制腺苷酸环化酶。

[0008] PYY从内分泌L-细胞分泌以响应食物,并且尤其是在摄取脂肪之后。PYY_{1-36}在空腹状态下占主导,具有PYY_{3-36}是在人类膳食后存在的主要形式,具有血浆浓度与消耗的卡路里数负相关。已证实PYY_{3-36}降低了人类、猴子、大鼠、兔和小鼠的食物摄入(Batterham RL等人的《自然》,2002年,8月8日;第418(6898)卷:第650-4页(Nature 2002Aug 8;418(6898):650-4);Batterham RL等人的《新英格兰医学期刊》,2003年9月4日,第349(10)卷:第941-8页(N Engl J Med 2003Sep 4;349(10):941-8);Challis BG等人的《生物化学与生物物理

研究通讯》,2003年,11月28日;第311(4)卷:第915-9页(Biochem Biophys Res Commun 2003Nov 28;311(4):915-9))。PYY_{3-36}的厌食效应被认为是Y2-介导的,基于在该受体中的优先结合以及在Y2-缺乏的小鼠中丧失摄食功能(Batterham RL等人的《自然》,2002年,8月8日;第418(6898)卷:第650-4页(Nature 2002Aug 8;418(6898):650-4))。PYY3-36的弓形内注射减少了大鼠和小鼠的食物摄取(Batterham等人的《自然》,2002年,8月8日;第418(6898)卷:第650-4页(Nature 2002Aug 8;418(6898):650-4)),暗示下丘脑Y2受体的参与可能介导这些效应。对摄食的急性影响也已显示为转化成在ob/ob小鼠、DIO小鼠和Zuckerfa/fa小鼠中对体重的剂量依赖性效应(Pittner RA等人的《国际肥胖和相关代谢紊乱杂志》,2004年8月;第28(8)卷:第963-71页(Int J Obes relat Metab Disord 2004Aug;28(8):963-71))。此外,PYY_{3-36}也已显示改善了在DIO啮齿动物中胰岛素介导的葡萄糖处置和胰岛素敏感性(Vrang N等人的《美国生理调节综合与比较生理学杂志》,8月;第291(2)卷:第R367-75页(Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol Aug;291(2):R367-75)。减肥外科手术导致循环PYY-免疫性反应增加(le Roux Cw等人的《外科学年鉴》,2006年1月;第243(1)卷;第108-14页,(Ann Surg 2006Jan;243(1);108-14)),其似乎在手术后体重减轻中发挥作用。

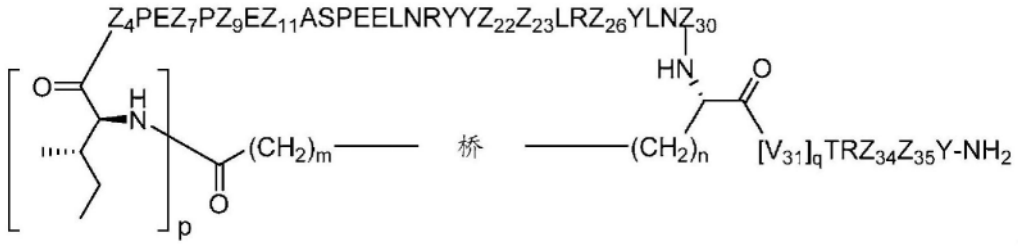
[0009] 鉴于其在哺乳动物胃肠道中控制食欲和食物摄取以及其抗分泌和促吸收效应的作用,PYY_{3-36}可有效地治疗肥胖症和相关病症以及许多胃肠紊乱。然而,PYY_{3-36}自身作为处理剂的治疗效用受到其快速代谢和所得的短循环半衰期的限制(Torang等人的《美国生理学杂志·调节、综合和比较生理学》,第310卷:R866-R874(2016年)(Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.310:R866-R874(2016)))。

[0010] 因此,期望获得相对于PYY3-36具有改善的代谢稳定性和药代动力学类型的PYY类似物或其衍生物。具有在体内持久的半衰期的此类衍生物,将提供具有更大的作用持续时间的Y2受体调节,使得它们适用作需要此类调节的受试者的治疗剂。

[0011] 提出上述讨论仅仅是为了提供更好地理解本领域所面对的问题的性质,并且不应以任何方式理解为对现有技术的认可,并且本文的任何参考文献的引用均不应理解为承认此类参考构成本专利申请的"现有技术"。

发明内容

[0012] 本发明的一个一般方面涉及式I的化合物:

[0013] 

式I

[0014] 其中

[0015] p为0或1;

[0016] m为0、1、2、3、4或5;

[0017] n为1、2、3或4;

[0018] q为0或1;前提条件是仅当Z_{30}不存在时,q为1;

[0019] 桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH_2C(O)NH-、-$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-;

[0020] Z_4为K、A、E、S或R;

[0021] Z_7为A或K;

[0022] Z_9为G或K;

[0023] Z_{11}为D或K;

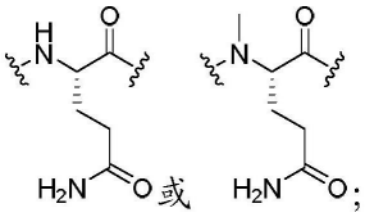
[0024] Z_{22}为A或K;

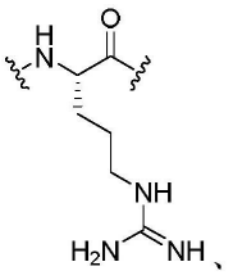
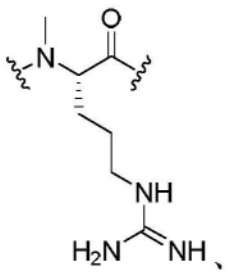
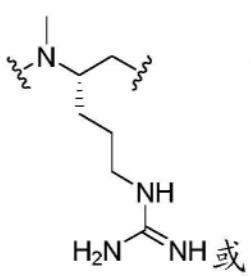
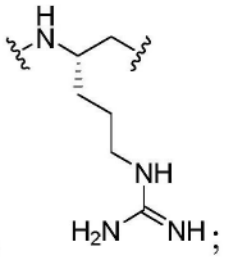
[0025] Z_{23}为S或K;

[0026] Z_{26}为A或H;

[0027] Z_{30}为L、W、不存在或K;

[0028] 前提条件是仅当q为1时,Z_{30}不存在;

[0029] Z_{34}为  或 ;

[0030] Z_{35}为  、  、  或  ;

[0031] 或其衍生物;其中所述衍生物为通过一种或多种方法修饰的式I的化合物,所述方法包括酰胺化、糖基化、氨甲酰化、硫酸化、磷酸化、环化、脂化或聚乙二醇化;或其药学上可接受的盐。

[0032] 本发明还提供了预防、治疗、延缓发作或改善综合征、障碍或疾病,或所述综合征、障碍或疾病的任何一种或多种症状的方法,其中所述综合征、障碍或疾病选自:肥胖症、2型糖尿病、代谢综合征(即,X综合症)、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量减低(例如,葡萄糖耐受不良)、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、血脂异常、动脉粥样硬化、糖尿病型肾病、和其他心血管危险因素,诸如高血压和与非托管胆固醇和/或脂质水平相关的心血管危险因素、骨质疏松症、炎症和湿疹,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式I的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或其形式、组合物或药物,或本文所述的任何组合。

[0033] 本发明还设想用联合疗法预防、治疗、延缓发作或改善本文所述的任何疾病、障碍、综合征、症状,所述联合治法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式I的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或其形式、组合物或药物,与任何下列附加的化合物中的一者或多者的组合:二肽肽酶-4(DPP-4)抑制剂(例如,西他列汀、沙格列汀、利拉利汀、阿格列汀等);GLP-1受体激动剂(例如,短效GLP-1受体激动剂,诸如艾塞那肽和利西拉肽;中效GLP-1受体激动剂,诸如利拉鲁肽;长效GLP-1受体激动剂,诸如缓释艾塞那肽、阿必鲁泰、度拉糖

肽);钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂(例如,坎格列净(canaglifozin)、达格列净(dapaglifozin)、恩格列净(empaglifozin));胆汁酸多价螯合剂(例如,考来维仑等);和多巴胺受体激动剂(例如,速释的溴麦角环肽)。在一些实施方案中,当与式I的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐组合提供时,附加化合物的剂量降低。在一些实施方案中,当与式I的化合物组合使用时,该附加化合物可以比当各自单独使用时更低的剂量使用。

[0034] 本发明设想用联合疗法预防、治疗、延缓发作或改善本文所述的任何障碍、病症、综合征、症状,具有所述联合疗法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式I的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或其形式、组合物或药物,与任何下列附加的化合物中的一者或多者的组合:双胍(例如,二甲双胍等);胰岛素;胃泌酸调节素;磺酰脲类(例如,氯环丙脲、格列美脲、格列吡嗪、优降糖、格列本脲、格列波脲、格列派特、格列吡脲、甲磺吖庚脲、甲苯磺丁脲、乙酰苯磺酰环己脲、氨磺丁脲等);和噻唑烷二酮类(例如;吡格列酮、罗格列酮、洛贝格列酮、环格列酮、达格列酮、恩格列酮,奈格列酮、利格列酮、曲格列酮等)。在一些实施方案中,当与式I的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐组合使用时,该附加化合物可以比当各自单独使用时更低的剂量使用。

[0035] 在其他实施方案中,本发明设想用联合疗法预防、治疗、延缓发作或改善本文所述的任何疾病、障碍、综合征、症状,所述联合疗法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式I的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或其形式、组合物或药物,与外科疗法的组合,诸如减肥手术(例如,胃旁路术外科手术,诸如胆管空肠胃旁路术外科手术;袖状胃减容术;可调式胃束带手术;胆胰分流十二指肠转位术;内置胃气球;胃折叠术;以及它们的组合)。

[0036] 根据阅读以下对本发明和权利要求的详细描述,将更好地理解本发明的其他方面、特征和优点。

具体实施方式

[0037] 背景以及说明书全篇中引用或描述了各种出版物、文章和专利;这些参考文献中的每一者全文均以引用方式并入本文。本说明书中包括的对文件、行为、物质、设备、文章等的讨论旨在为本发明提供上下文。此类讨论并不是承认这些事项中的任一事项或全部事项均相对于所公开或受权利要求书保护的任何发明形成现有技术的一部分。

[0038] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语的含义与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同。否则,本文所用的某些术语具有本说明书中所述的含义。

[0039] 应该注意的是,除非上下文清楚地指明,否则本文和所附权利要求中所用的单数形式“一个/一种”和“所述/该”包括复数引用物。

[0040] 除非另有说明,否则任何数值,例如本文所述的浓度或浓度范围,应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。因此,数值通常包括所述值±10%。例如,1mg/mL的浓度包括0.9mg/mL至1.1mg/mL。同样,1%至10%(w/v)的浓度范围包括0.9%(w/v)至11%(w/v)。除非上下文另有明确表示,如本文所用,使用的数值范围明确地包括所有可能的子范围、该范围内的所有单个数值,包括此类范围内的整数和该范围内的分数。

[0041] 除非另有说明,否则在一系列元素之前的术语“至少”应理解为指代系列中的每个

元素。本领域的技术人员将会认识到、或仅使用常规实验就能够确定本文所述发明的具体实施方案的多种等同物。此类等同物旨在由本发明所涵盖。

[0042] 如本文所用,术语“包含”、“包括”、“具有”或“含有”或其任何其他变型应被理解为是指包括指定的整数或整数组,但不排除任何其他整数或整数组,并且是非排他性的或开放式的。例如,包含元素列表的组合物、混合物、过程、方法、制品或设备不一定仅限于那些元素,而是可以包括这些组合物、混合物、过程、方法、制品或设备未明确列出或固有的其他元素。此外,除非明确地指明相反,否则“或”是指包括性的“或”而不是排他性的“或”。例如,条件A或B由以下任一项满足:A为真(或存在)而B为假(或不存在),A为假(或不存在)而B为真(或存在),以及A和B均为真(或存在)。

[0043] 还应当理解,当提及优选发明的部件的尺寸或特性时,本文使用的“约”、“大约”、“大致”、“基本上”和类似的术语表示所描述的尺寸/特性不是严格的边界或参数,并且不排除在功能上相同或相似的微小变化,如本领域普通技术人员所理解的。至少,包括数值参数的这种参考将包括使用本领域已接受的数学和工业原理(例如,舍入、测量或其他系统误差、制造公差等)的变化,不会改变最低有效数字。

[0044] 在两个或更多个核酸或多肽序列(例如,环状PYY_{3-36}多肽序列)的上下文中,术语“相同”或“百分比同一性”是指两个或更多个序列或子序列,当对于最大一致性比较和比对时,使用下列序列比较算法之一或通过使用本领域已知的方法,根据本公开进行测量相同或具有相同的指定百分比的氨基酸残基或核苷酸。

[0045] 对于序列比对,通常将一个序列作为参考序列,将测试序列与其进行对比。当使用序列比对算法时,将测试序列和参考序列输入计算机中,指定子序列坐标(如果必要的话),并指定序列算法的程序参数。然后,序列比较算法基于指定的程序参数来计算对于测试序列相对于参考序列的序列同一性百分比。

[0046] 用于比较的序列的最佳比对可例如通过Smith&Waterman的局部同源性算法进行,《高等应用数学》第2卷:第482页(1981年)(Adv.Appl.Math.2:482(1981)),通过使用Needleman&Wunsch的同源比对算法进行,《分子生物学杂志》,第48卷:第443页(1970年)(J Mol.Biol.48:443(1970)),通过搜索Pearson&Lipman的相似性方法进行,《美国国家科学院院刊》,第85卷:第2444页(1988年)(Proc.Nat'l.Acad.Sci.USA 85:2444(1988)),通过这些算法(GAP,BESTFIT,FASTA和TFASTA,在威斯康星州遗传学软件包,遗传学计算小组,威斯康辛州,麦迪逊,科学街区575号(575Science Dr.,Madison,WI)计算机化实施,或通过目测(大体参见,《分子生物学实验室指南》(Current Protocols in Molecular Biology),F.M.Ausubel等人编辑,《实验室指南》,格林尼出版协会和约翰威利父子公司的合资企业(1995年增补版)(Ausubel))。

[0047] 适用于确定序列同一性百分比和序列相似性的算法的示例为BLAST和BLAST 2.0算法,其分别描述于Altschul等人的(1990年)《分子生物学杂志》,第215卷,第403-410页(J.Mol.Biol.215:403-410)和Altschul等人的(1997年)核酸研究第25卷:第3389-3402页(Nucleic Acids Res.25:3389-3402)。用于执行BLAST分析的软件可通过国家生物技术信息中心公开获得。

[0048] 两个核酸序列或多肽基本上相同的另一个指示是通过第一核酸编码的多肽与通过第二核酸编码的多肽免疫地交叉反应,如下所述。因此,多肽通常与第二多肽基本上相

同,例如,其中两个肽仅通过保守取代而不同。两个核酸序列基本上相同的另一个指示是,两个分子在严格条件下彼此杂交,如下所述。

[0049] 如本文所用,“受试者”是指任何动物,优选哺乳动物,最优选人。如本文所用,术语“哺乳动物”涵盖任何哺乳动物。哺乳动物的示例包括但不限于奶牛、马、绵羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、猴子、人等,更优选地包括人。

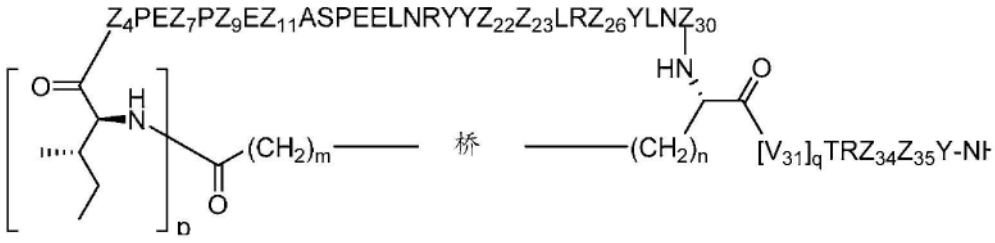
[0050] 就本发明方法而言,术语“施用”意指通过使用任选地缀合至半衰期延长部分的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,或其形式、组合物或药物来治疗性地或预防性地预防、治疗或改善本文所述的综合症、病症或疾病的方法。这种方法包括在治疗过程中的不同时间施用有效量的所述化合物、化合物形式、组合物或药物,或者以组合形式同时施用。本发明的方法应理解为涵盖所有已知的治疗性处理方案。

[0051] 术语“有效量”意指在组织系统、动物或人中引起生物学反应或药物反应的活性化合物或药剂的量,而所述生物学反应或药物反应正是研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的,包括预防、治疗或改善正被治疗的综合征、障碍或疾病或正被治疗的综合征、障碍或疾病的症状。

[0052] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0053] 化合物

[0054] 在一个一般方面,本发明包括式I的化合物:

[0055] 

式 I

[0056] 其中

[0057] p为0或1;

[0058] m为0、1、2、3、4或5;

[0059] n为1、2、3或4;

[0060] q为0或1;前提条件是仅当Z_{30}不存在时,q为1;

[0061] 桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH_2C(O)NH-、-$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-;

[0062] Z_4为K、A、E、S或R;

[0063] Z_7为A或K;

[0064] Z_9为G或K;

[0065] Z_{11}为D或K;

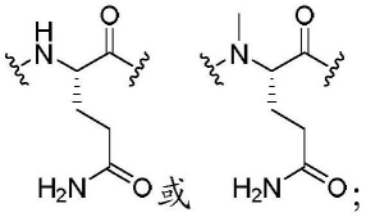
[0066] Z_{22}为A或K;

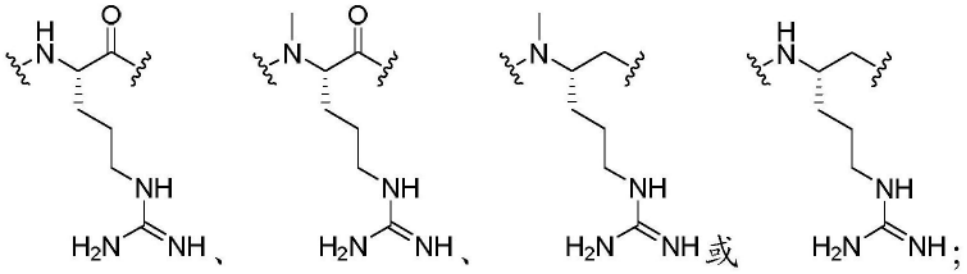
[0067] Z_{23}为S或K;

[0068] Z_{26}为A或H;

[0069] Z_{30}为L、W、不存在或K;

[0070] 前提条件是仅当q为1时,Z_{30}不存在;

[0071] Z_{34}为  或；

[0072] Z_{35}为 

[0073] 或其衍生物;其中所述衍生物为通过一种或多种方法修饰的式I的化合物,所述方法包括酰胺化、糖基化、氨甲酰化、硫酸化、磷酸化、环化、脂化或聚乙二醇化;或其药学上可接受的盐。

[0074] 在一个实施方案中,本发明包括根据权利要求1所述的化合物或其衍生物,其中所述衍生物为通过一种或多种方法修饰的式I的化合物,所述方法包括酰胺化、脂化或聚乙二醇化;或其药学上可接受的盐。

[0075] 在另一个实施方案中,本发明包括式I的化合物或其衍生物,其中:p为0或1;

[0076] m为0、1、2、3、4或5;

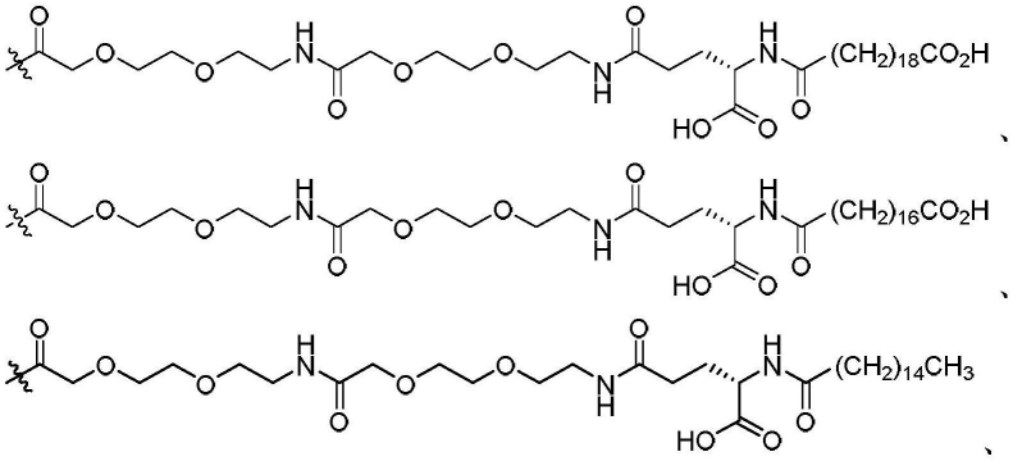
[0077] n为1、2、3或4;

[0078] q为0或1;前提条件是仅当Z_{30}不存在时,q为1;

[0079] 桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH2C(O)NH-、-$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-;

[0080] Z_4为K、A、E、S或R;

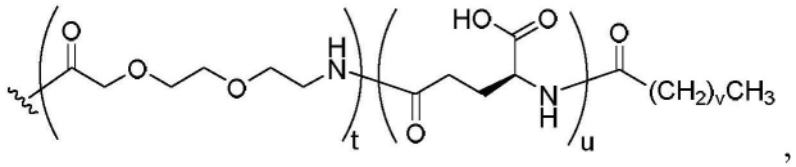
[0081] Z_7为A或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代:

[0082] 

其中i为0至24的整数,并且X=Br、I或Cl,-C(O)

CH_2Br、$-C(O)CH_2I$或$-C(O)CH_2Cl$；

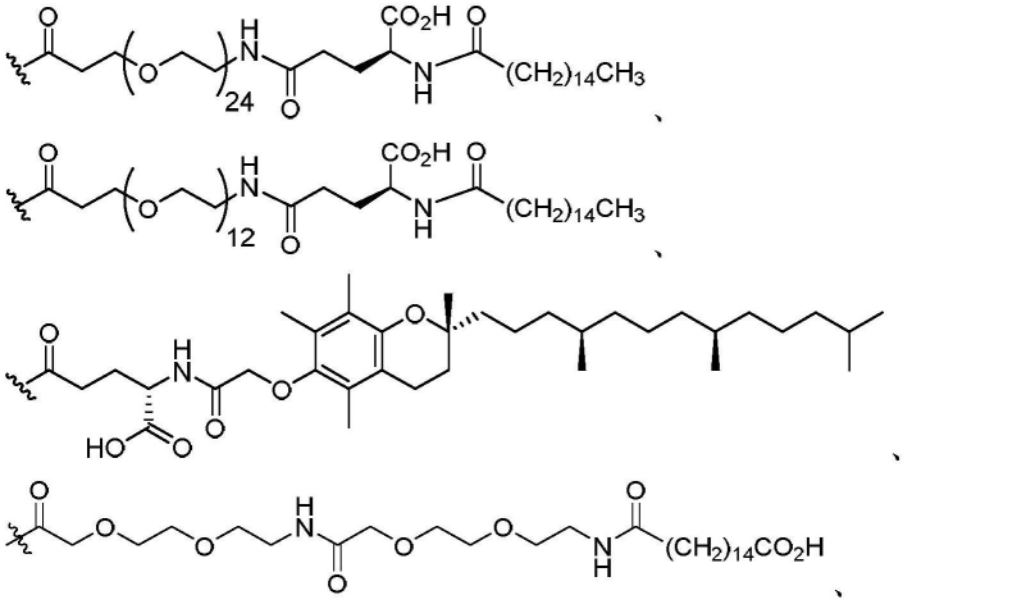
[0083] Z_9为G或K，其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代：

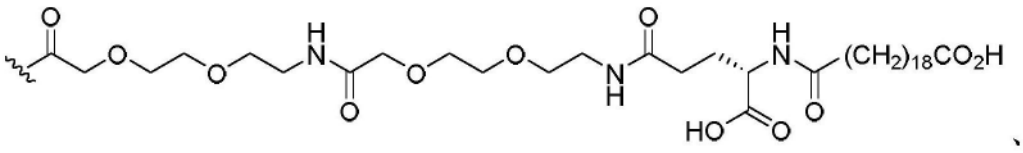
[0084] 

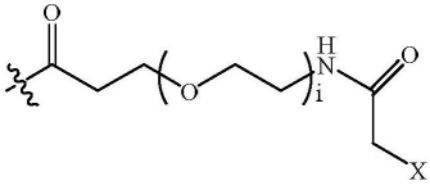
[0085] 其中t为0、1或2；

[0086] u为0或1；并且

[0087] v为14、16或18；

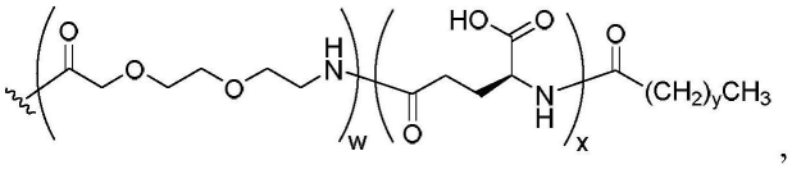
[0088] 

[0089] 



其中i为0至24的整数,并且X＝Br、I或Cl,-C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl;

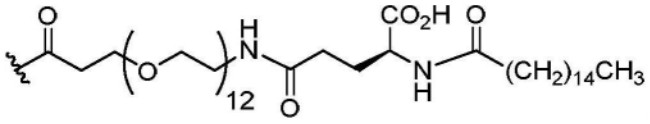
[0090] Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代:

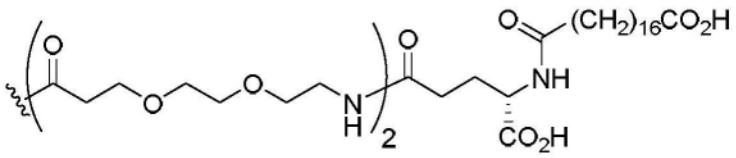
[0091] 

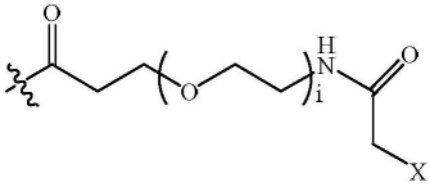
[0092] 其中w为0、1、2或4;

[0093] x为0或1;并且

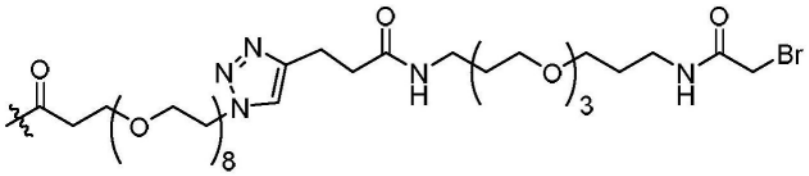
[0094] y为14、16或18;

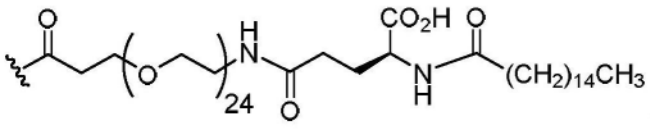


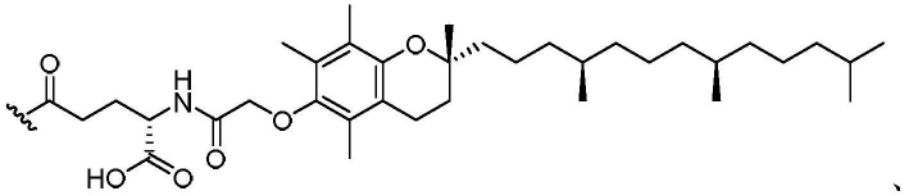
[0095] 

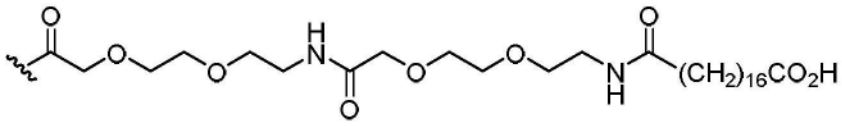


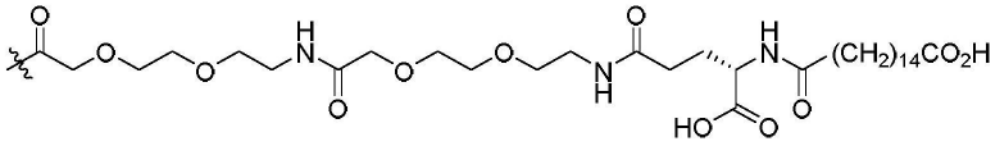
其中i为0至24的整数,并且X＝Br、I或Cl、

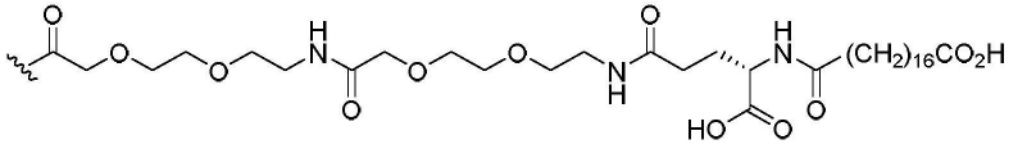


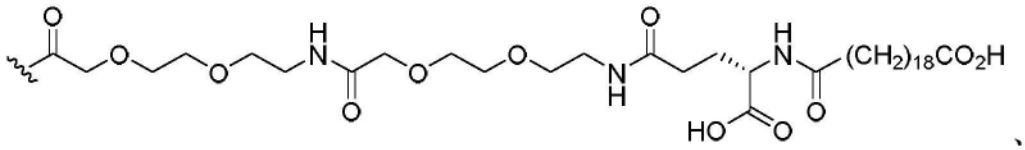






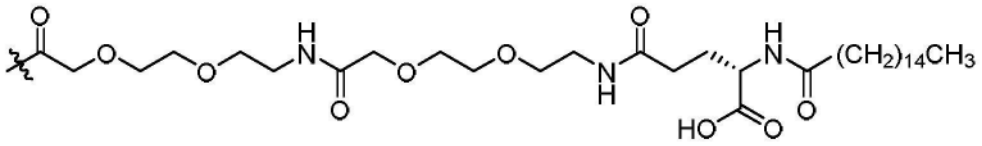


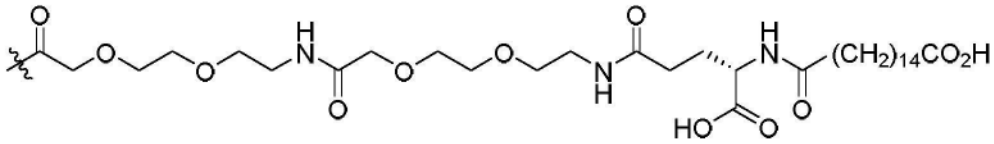




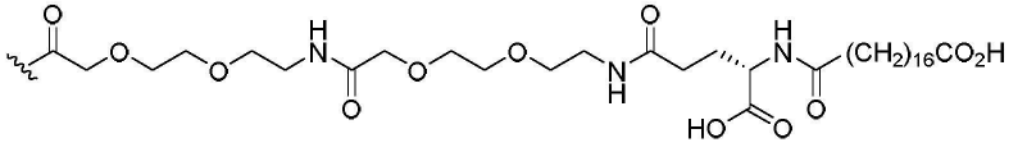
[0096] -C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl；

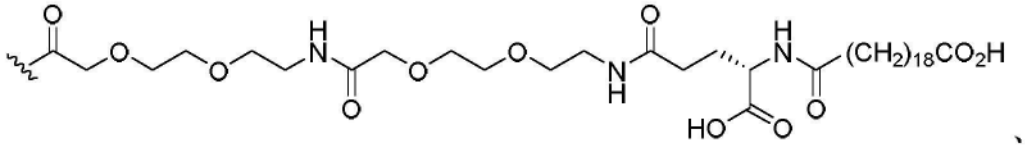
[0097] Z_{22}为A或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代：

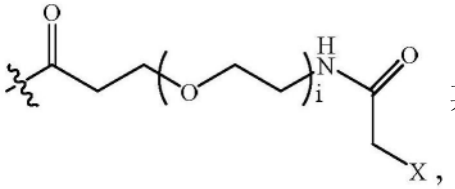




[0098]

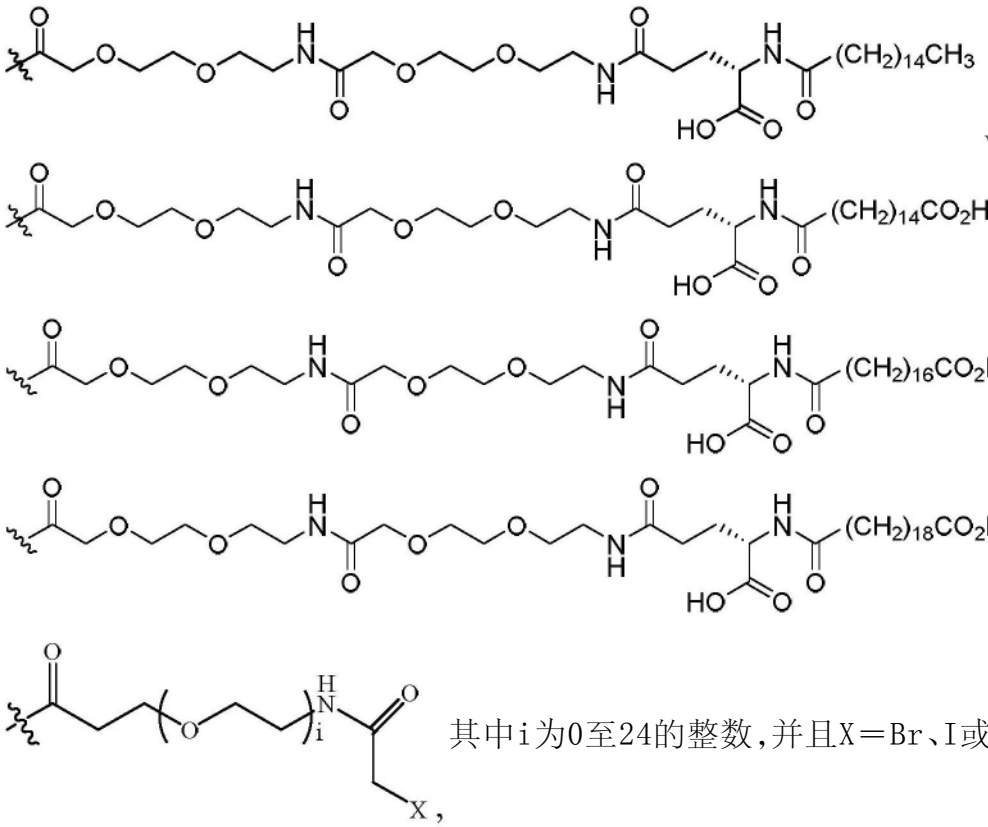






其中i为0至24的整数,并且X＝Br、I或Cl,-C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl；

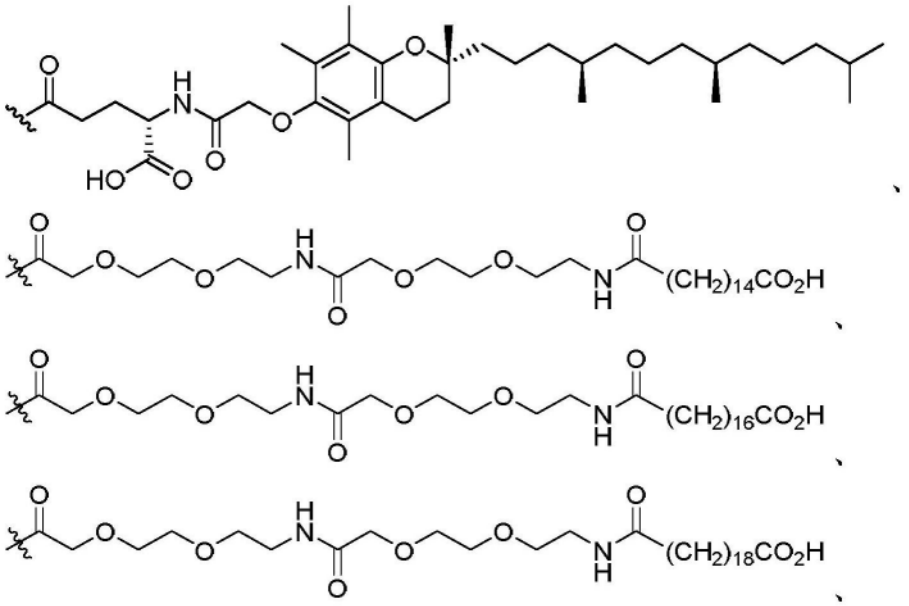
[0099] Z_{23}为S或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代：

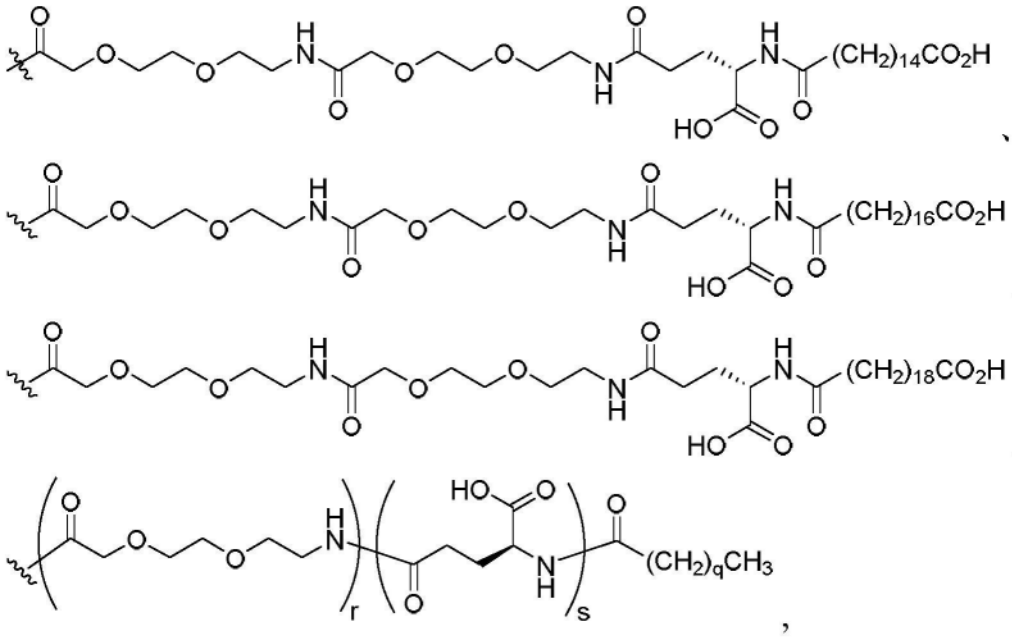
[0100] 

其中i为0至24的整数,并且X＝Br、I或Cl、C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl

[0101] Z_{26}为A或H;

[0102] Z_{30}为L、W、不存在或K,前提条件是仅当q为1时,Z_{30}不存在,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代:

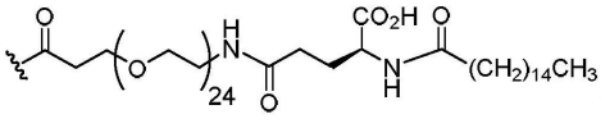
[0103] 

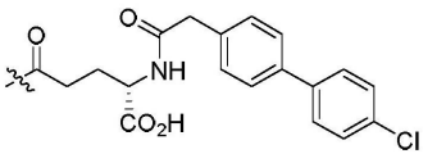
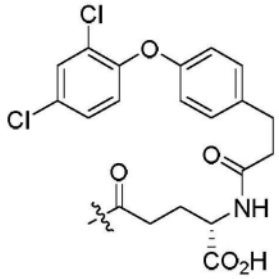
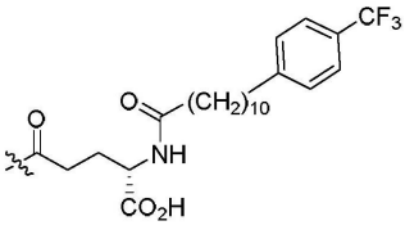
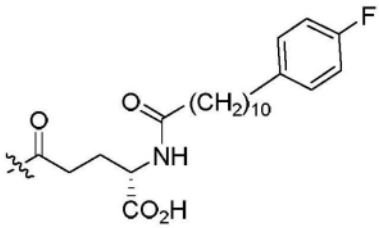
[0104] 

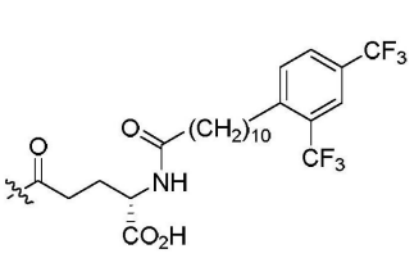
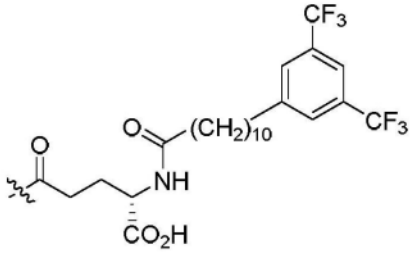
[0105] 其中r为0、1或2;

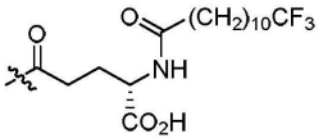
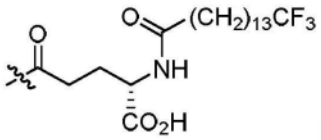
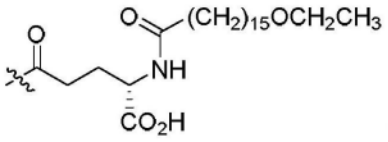
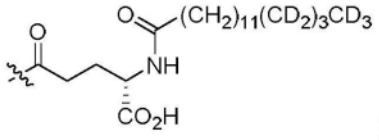
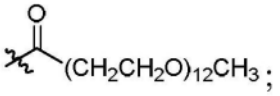
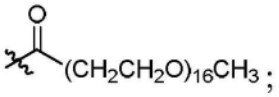
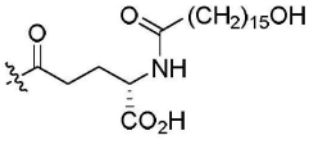
[0106] s为0或1;并且

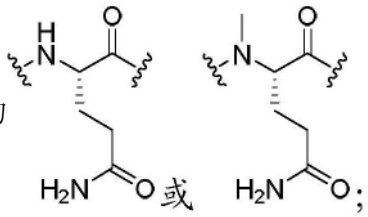
[0107] q为14、16或18;或

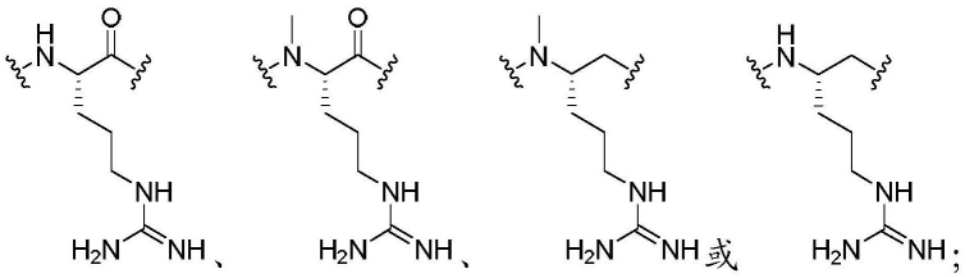


[0108] 




[0109]








[0110] Z_{34}为


[0111] Z_{35}为


[0112] 或其药学上可接受的盐。

[0113] 在另一个实施方案中,本发明包括式I的化合物或其衍生物,其中:p为0或1;

[0114] m为0、1、2、3或5;

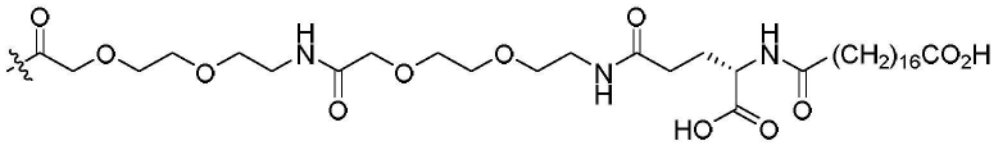
[0115] N为1、2或4;

[0116] q为0或1;前提条件是仅当Z_{30}不存在时,q为1;

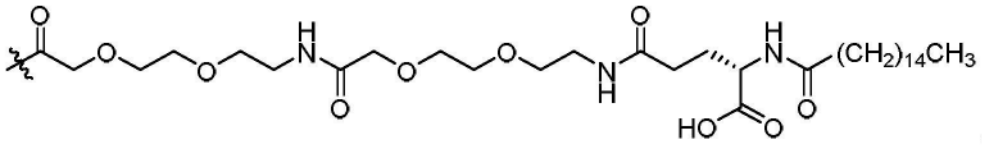
[0117] 桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-;

[0118] Z_4为K、A、E、S或R;

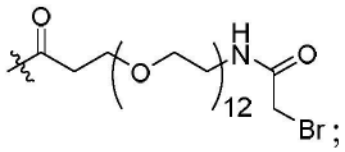
[0119] Z_7为A或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代:



、

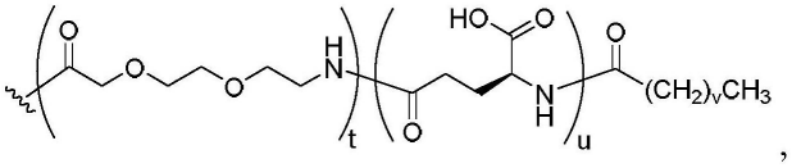
[0120] 

或



;

[0121] Z_9为G或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代

[0122] 

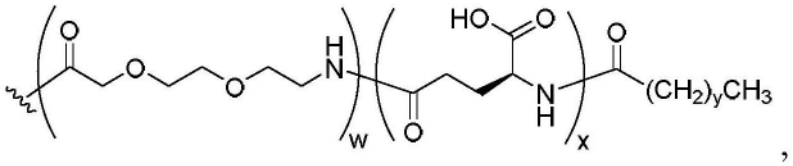
,

[0123] 其中t为0;

[0124] u为1;并且

[0125] v为14;

[0126] Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代:

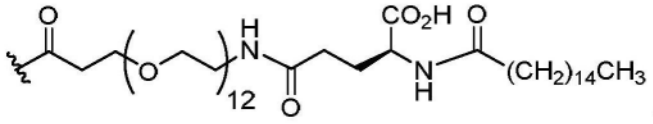
[0127] 

,

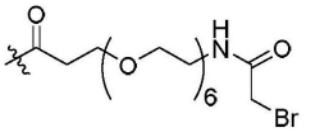
[0128] 其中w为0或4;

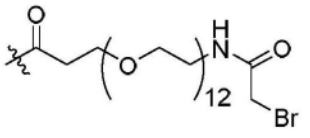
[0129] x为1;并且

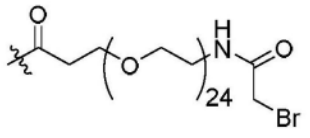
[0130] y为14;

[0131] 

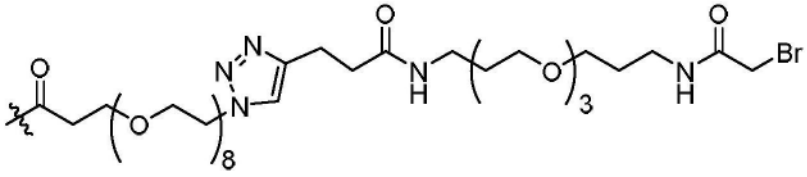
、

[0132] 

、 

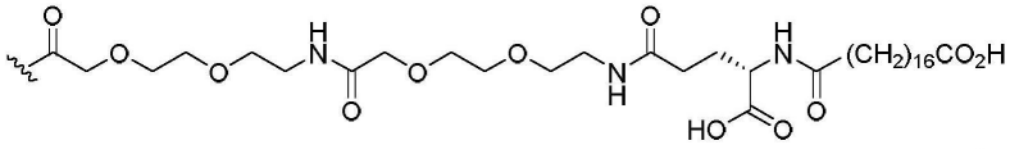
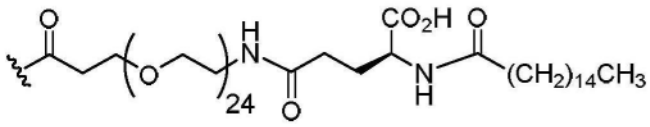
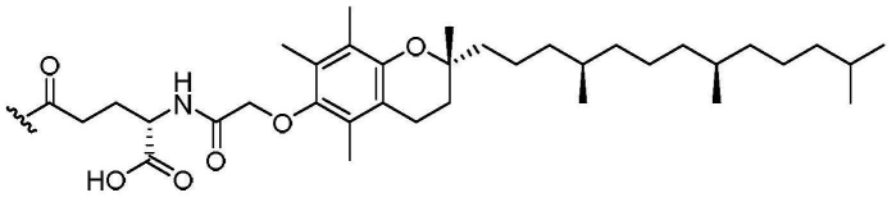
、 

、

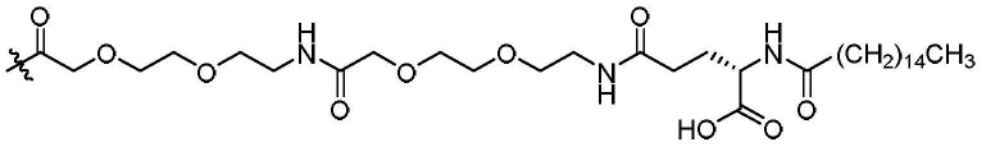
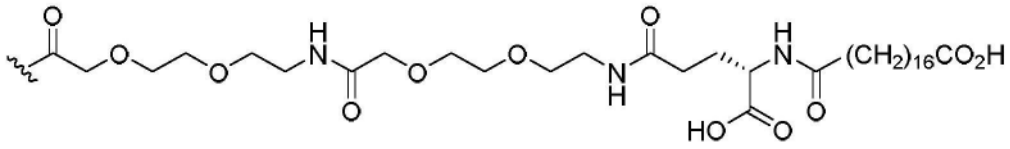
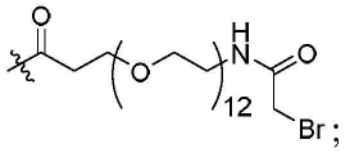


-C(O)CH_2Br、

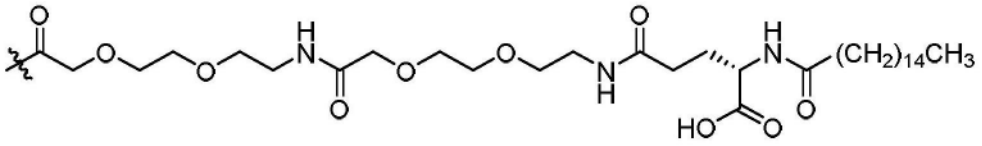
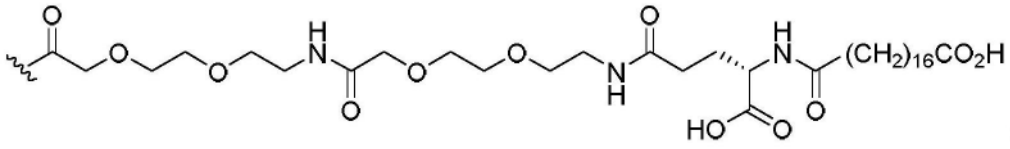
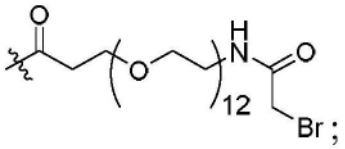
、



或


[0133] Z_{22}为A或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代：

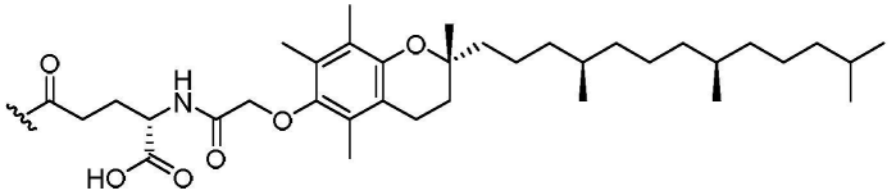


[0134]


[0135] Z_{23}为S或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代：

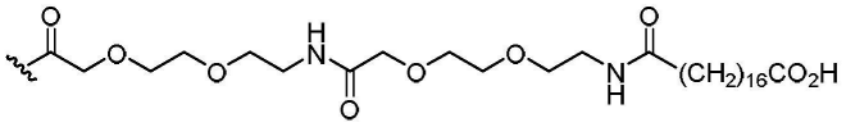

[0136]

或


[0137] Z_{26}为A或H;

[0138] Z_{30}为L、W、不存在或K,前提条件是仅当q为1时,Z_{30}不存在,其中所述K的氨基侧链被以下取代

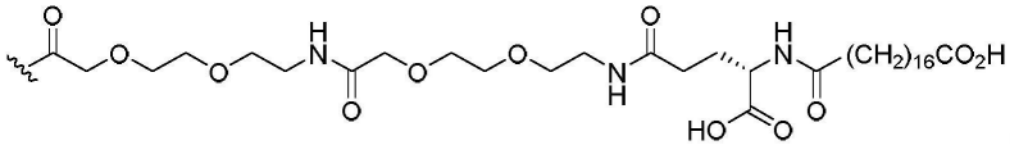


、

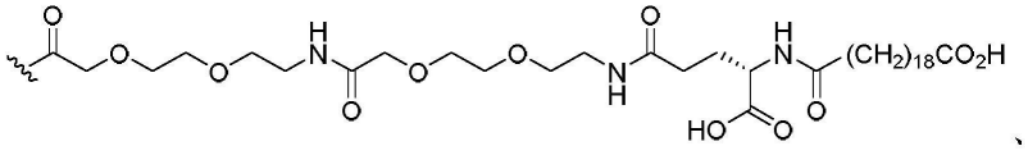


、

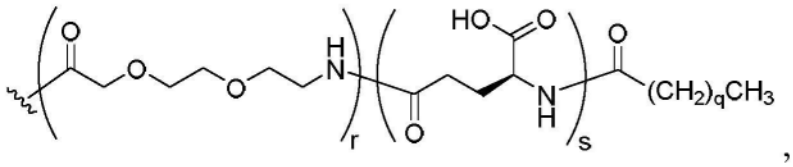
[0139]



、



、



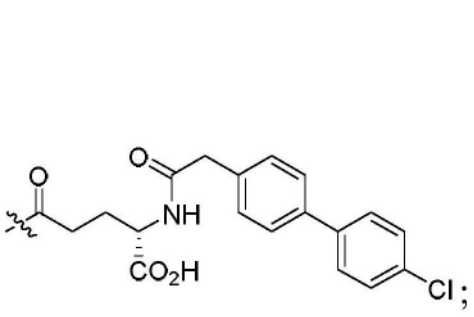
，

[0140] 其中r为0或2；

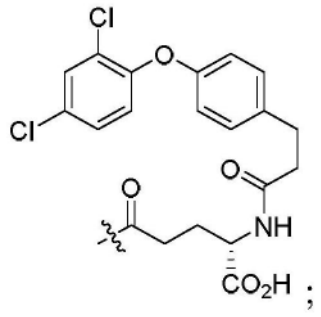
[0141] s为1；并且

[0142] q为14、16或18；或

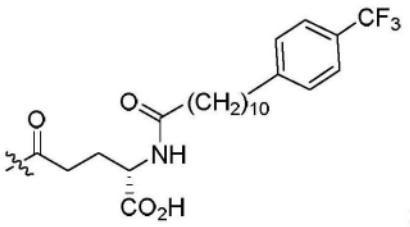
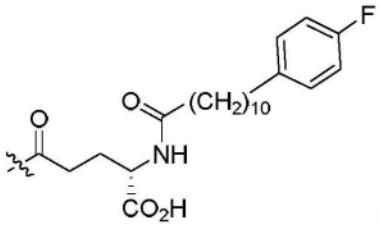
[0143]



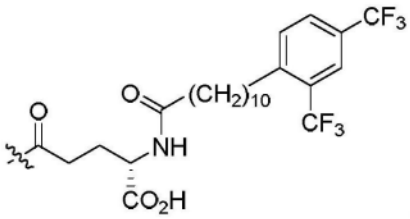
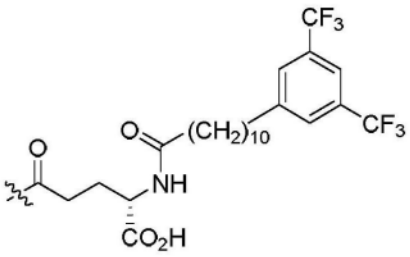
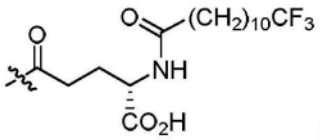
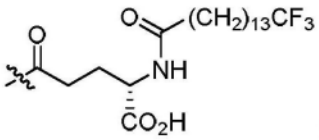
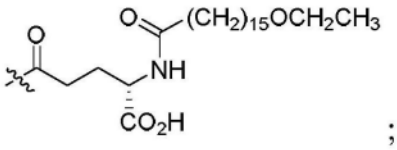
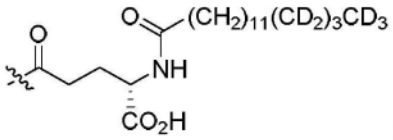
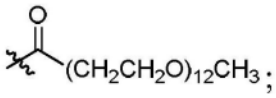
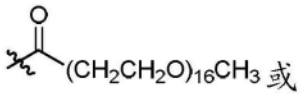
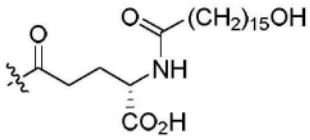
；



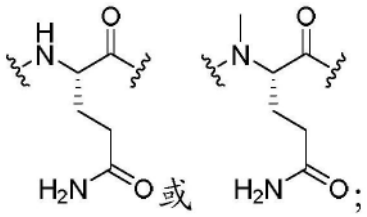
；

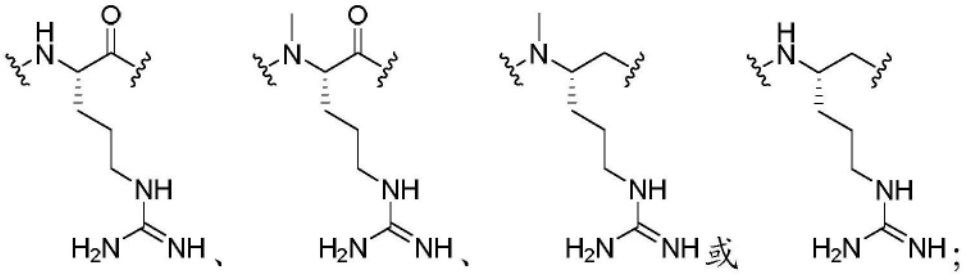
[0144]

[0145] Z_{34}为



[0146] Z_{35}为



[0147] 或其药学上可接受的盐。

[0148] 在另一个实施方案中,本发明包括式I的化合物或其衍生物,其中:p为0或1;

[0149] M为0、1、2、3或5;

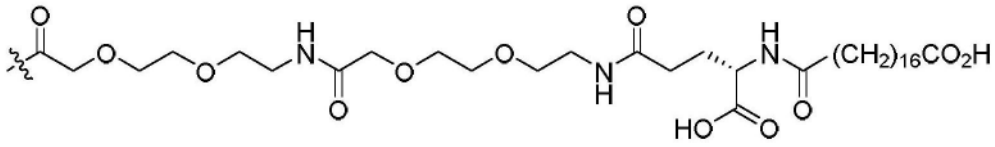
[0150] N为1、2或4;

[0151] q为0或1;前提条件是仅当Z_{30}不存在时,q为1;

[0152] 桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-;

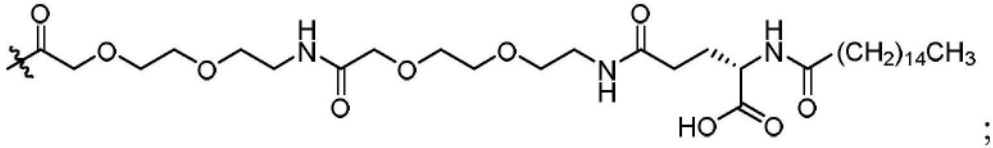
[0153] Z_4为K、A、E、S或R;

[0154] Z_7为A或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代:



、或

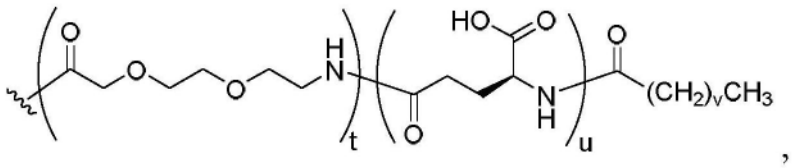
[0155]



;

[0156] Z_9为G或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代:

[0157]



,

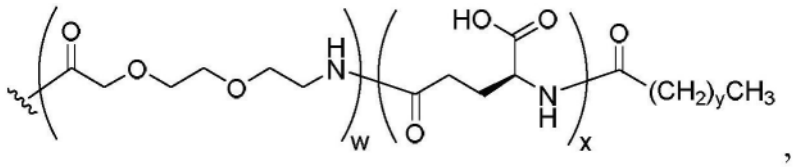
[0158] 其中t为0;

[0159] u为1;并且

[0160] v为14;

[0161] Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代:

[0162]

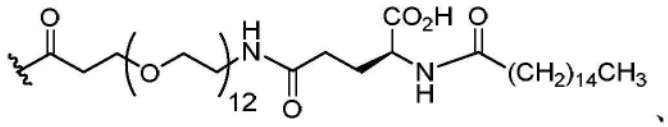


,

[0163] 其中w为0或4;

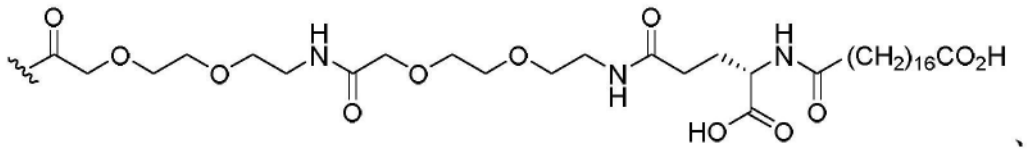
[0164] x为1;并且

[0165] y为14;

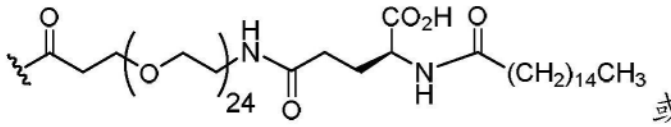


、

[0166]

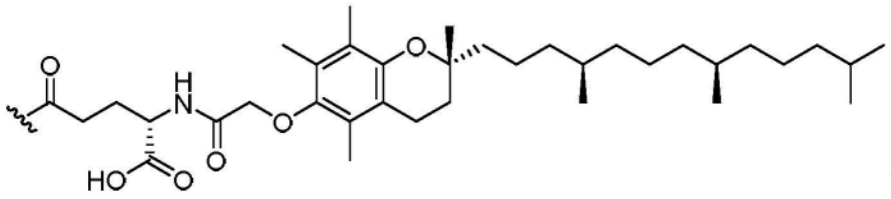


、



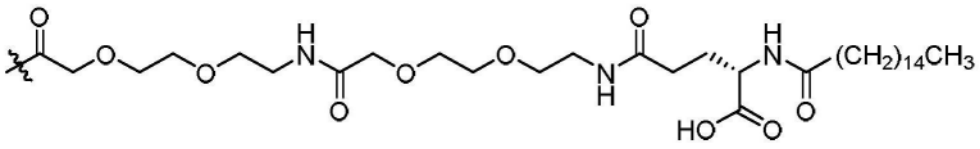
或

[0167]

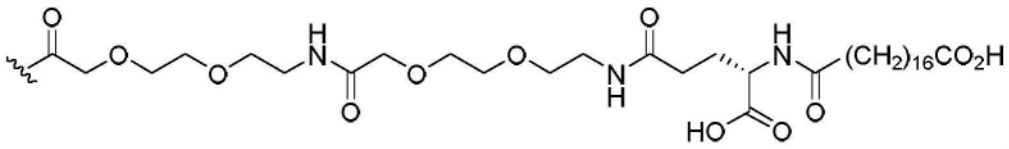


;

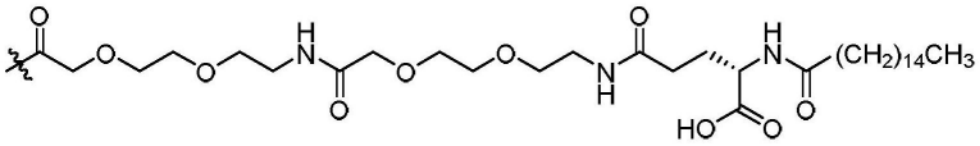
[0168] Z_{22}为A或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代:


、或

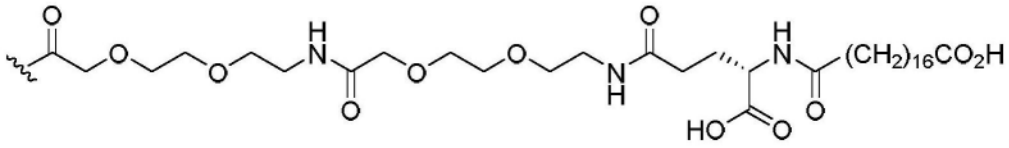
[0169]


;

[0170] Z_{23}为S或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代:

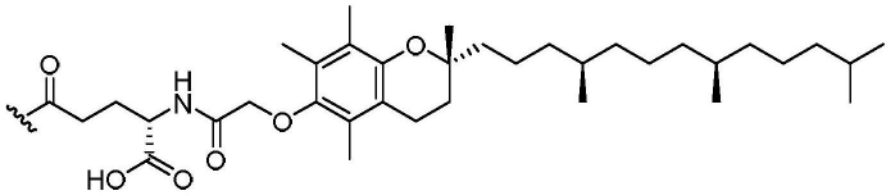

、或

[0171]

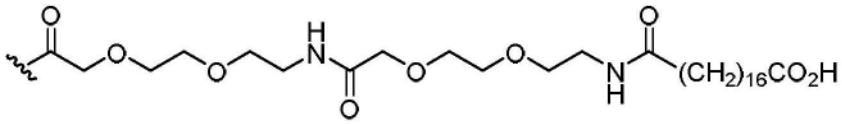

;

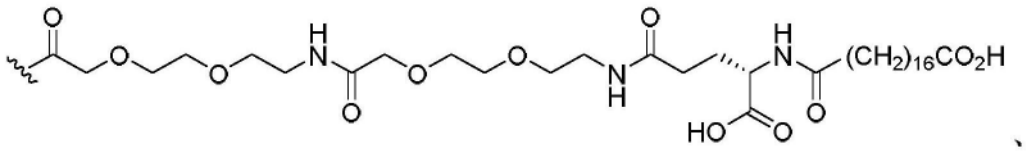
[0172] Z_{26}为A或H;

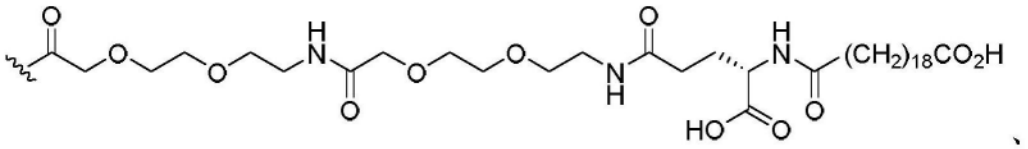
[0173] Z_{30}为L、W、不存在或K,前提条件是仅当q为1时,Z_{30}不存在,其中所述K的氨基侧链被以下取代:


、

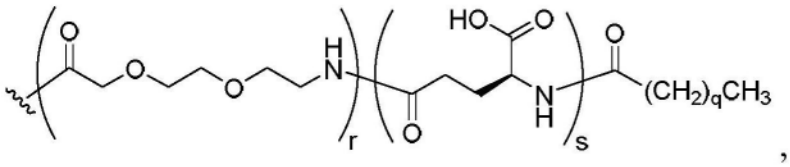
[0174]


、


、

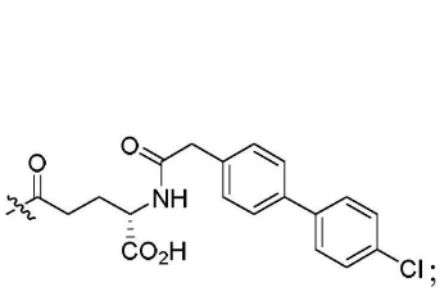
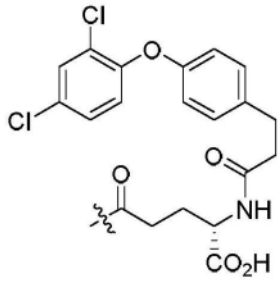

、

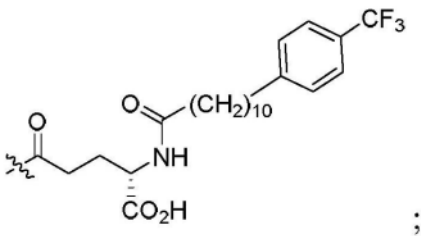
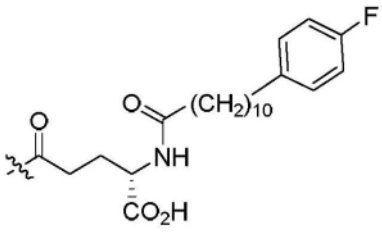
[0175]

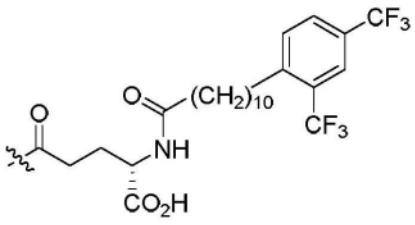
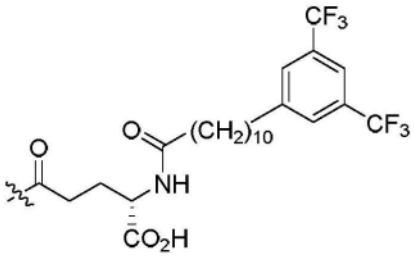

,

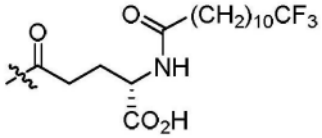
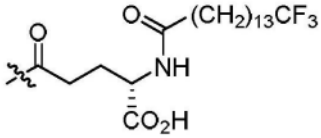
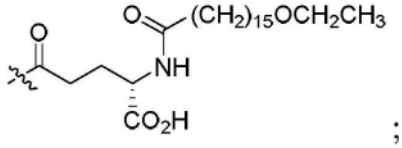
[0176] 其中r为0或2;

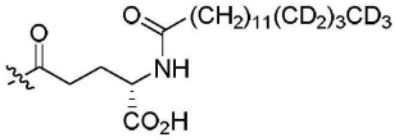
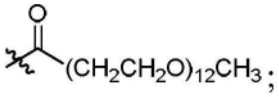
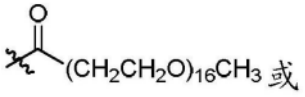
[0177] s为1;并且q为14、16或18;或

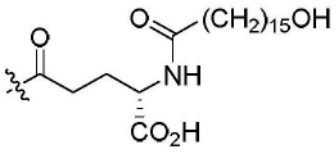

;

;

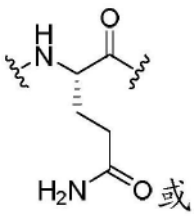
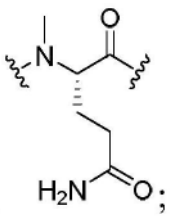

;

;

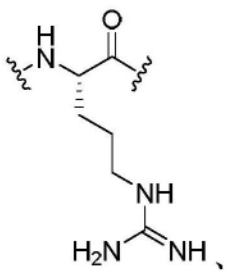
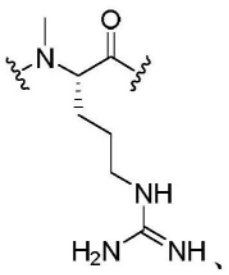
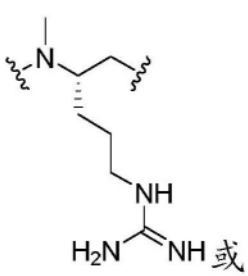
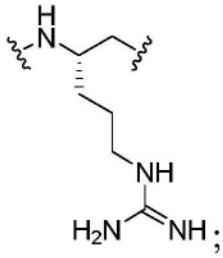
[0178]

;

;


;

;

;


;

;

或


;

[0179] Z_{34}为

或

;

[0180] Z_{35}为

、

、

或

;
或其药学上可接受的盐。

[0181] 本发明的另一个实施方案为式I的化合物或其衍生物,其选自:SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:110,或其药学上可接受的盐。

[0182] 本发明的另一个实施方案为式I的化合物或其衍生物,其选自:SEQ ID NO:2至SEQ ID NO:72,或其药学上可接受的盐。

[0183] 本发明的另一个一般方面涉及缀合物,其包含式I的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐以及缀合至其的半衰期延长部分。如本文所用,术语"缀合"是指本发明的化合物直接或经由连接基共价键合或共价连接到半衰期延长部分。在本公开中,相对于式I的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,短语"包含化合物和缀合至其的半衰期延长部分的缀合物"与短语"化合物缀合至半衰期延长部分"互换使用。

[0184] 如本文所用,术语"连接基"是指包含将本发明的化合物共价地连接至半衰期延长部分的共价键或原子链的化学模块。连接基可例如,包括但不限于肽连接基、烃连接基、聚乙二醇(PEG)连接基、聚丙二醇(PPG)连接基,多糖连接基、聚酯连接基、由PEG和嵌入的杂环组成的混合连接基以及烃链。例如,连接基可首先共价地连接到本发明的化合物,然后共价连接到半衰期延长部分。

[0185] 如本文所用,"半衰期延伸部分"与术语"半衰期延长部分"可交换地使用。示例性的半衰期延长部分包括但不限于单克隆抗体或其片段、白蛋白、白蛋白变体、白蛋白结合蛋白和/或结构域、转铁蛋白及其片段和类似物。可掺入到本发明缀合物的附加的半衰期延长部分包括例如,聚乙二醇(PEG)分子,诸如PEG5000或PEG20,000、α-生育酚、不同链长的脂肪酸和脂肪酸酯,例如月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、硬脂酸酯、花生酸酯、二十二烷酸酯、油酸酯、花生四烯酸、辛二酸、十四烷二酸、十八烷二酸、二十二烷二酸等、聚赖氨酸、辛烷、碳水化合物(右旋糖酐、纤维素、寡糖或多糖),以便获得期望的特性。

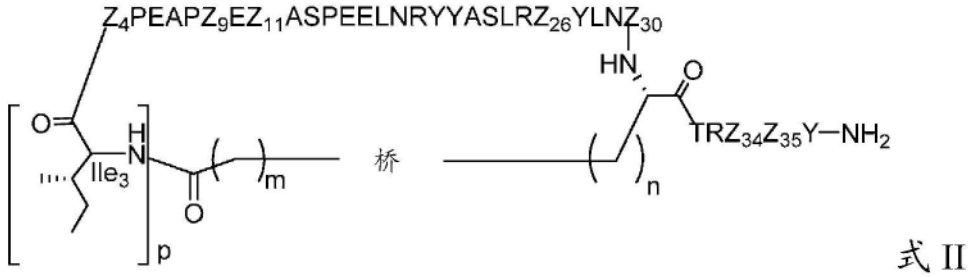
[0186] 根据本公开,本发明的化合物可使用本领域已知的方法共价连接至一个或多个半衰期延长部分。例如,通过以下示例所示,通过将半胱氨酸或赖氨酸残基掺入分子并使用熟知的方法将半衰期延长部分附接到半胱氨酸或赖氨酸来将半衰期延长部分,诸如PEG部分或亲脂部分添加到本发明的肽分子中。与作为半衰期延长部分的单克隆抗体缀合的本发明化合物的示例也描述于2016年10月27日提交的美国临时专利申请62/413,586和与本专利申请同一天以代理人案卷号PRD3436提交,名称为"作为神经肽受体调节剂的抗体偶联的环状肽酪氨酸酪氨酸化合物"的美国专利申请号15/794,171,两个专利申请的内容全文以引用方式并入本文。

[0187] 根据本发明的实施方案,将亲电体引入到本发明的环状PYY的侧链中,诸如溴代乙酰胺或马来酰亚胺,其与工程化到半衰期延长部分,诸如单克隆抗体或其片段中的Cys残基的巯基基团特定地位点反应,从而在介于环状PYY肽和半衰期延长部分之间产生共价键。本发明的化合物可直接或通过连接基共价连接至一个或多个半衰期延长部分。可用于本发明的连接基包括但不限于肽连接基、烃连接基、聚乙二醇(PEG)连接基、聚丙二醇(PPG)连接基、多糖连接基、聚酯连接基或由PEG和嵌入的杂环组成的混合连接基。在某些实施方案中,使用本领域已知的方法,具有连接基的半衰期延长部分可以在环状PYY的一个或多个氨基酸位置处,诸如PYY的氨基酸残基4、7、9、10、11、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、26、30或31处缀合至本发明的化合物。在某些实施方案中,使用本领域已知的方法,不具有连接基的半衰期延长部分可以在环状PYY的一个或多个氨基酸位置处,诸如PYY的氨基酸残

基4、7、9、10、11、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、26、30或31处缀合至本发明的化合物。氨基酸残基编号遵循$hPYY_{3-36}$的编号。本发明的任何化合物，包括但不限于SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:110，可通过连接基直接或间接地缀合至半衰期延长部分。根据本发明的实施方案，选自：SEQ ID NO:74、95、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109和110的化合物，或其药学上可接受的盐可经由连接基共价连接至半衰期延长部分，诸如单克隆抗体或其片段。

[0188] 根据本发明，本发明的肽分子、或包含共价地连接至一个或多个半衰期延长部分的肽分子的缀合物可通过已知的测定法测定功能性。例如，本发明的肽分子单独或在根据本发明的缀合物中的生物或药代动力学活性可使用已知的体外或体内测定法测定并比较。

[0189] 在一个实施方案中，本发明包括式II的化合物

[0190] 

式 II

[0191] 其中

[0192] p为0或1；

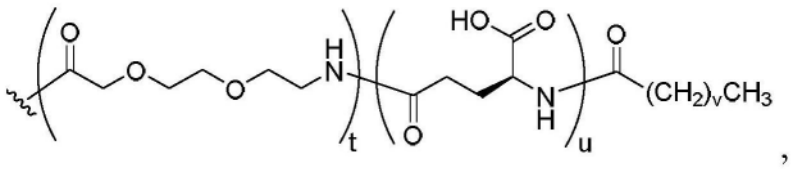
[0193] m为0、1、2、3、4或5；

[0194] n为1、2、3或4；

[0195] 桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-或-NHC(O)CH_2S-；

[0196] Z_4为K、A、E或S；

[0197] Z_9为G或K，其中所述K的氨基侧链被以下取代：

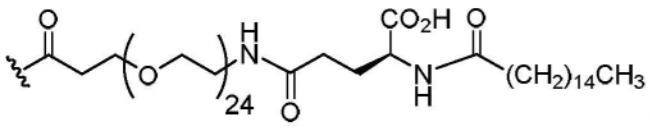
[0198] 

，

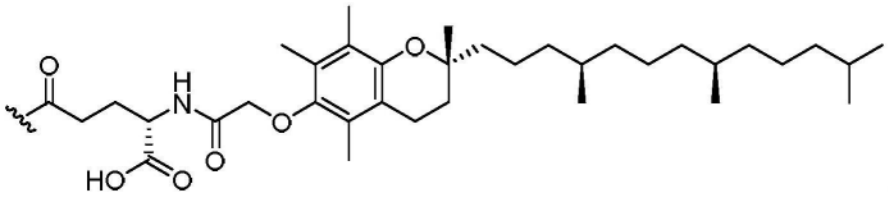
[0199] 其中t为0、1或2；

[0200] u为0或1；并且

[0201] v为14、16或18；

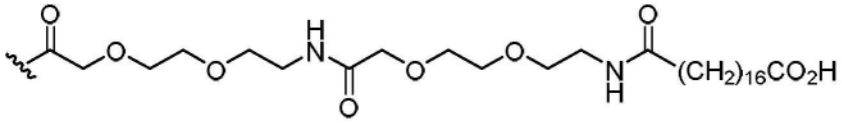


、

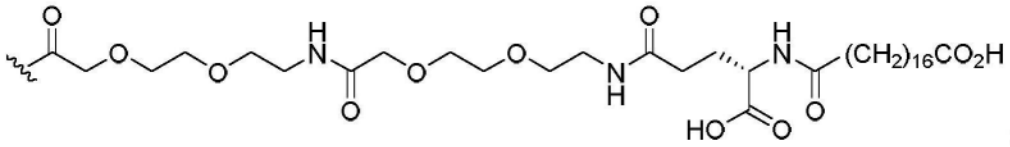


、

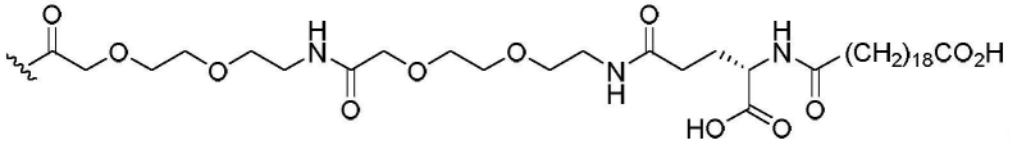
[0202]



、



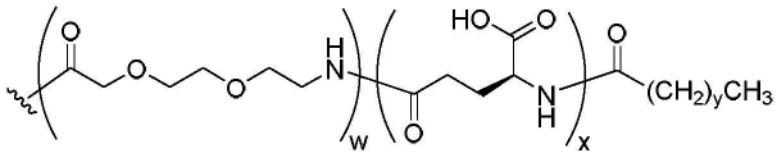
或



；

[0203] Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代：

[0204]

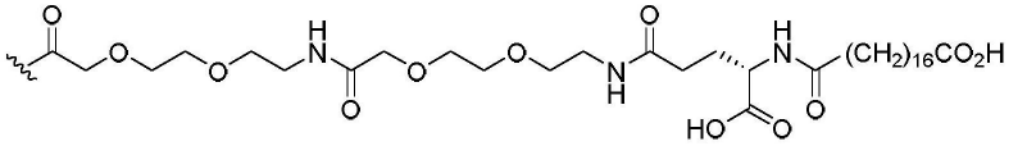


，

[0205] 其中w为0、1或2；

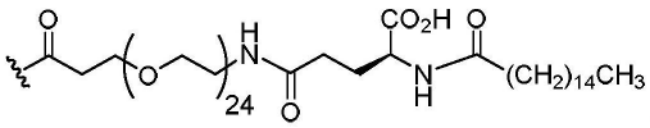
[0206] x为0或1；并且

[0207] y为14、16或18；

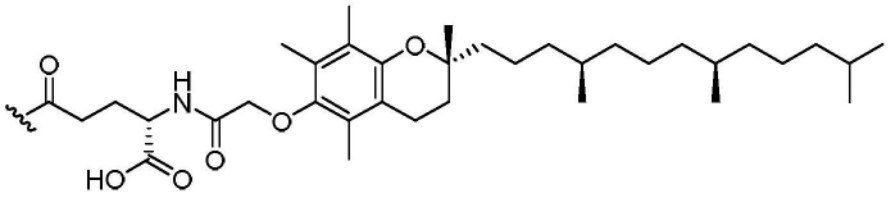


、

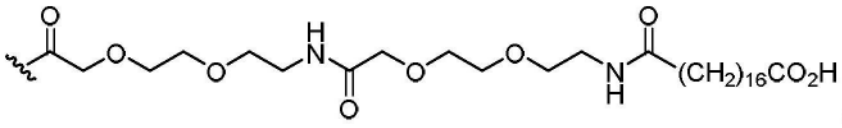
[0208]

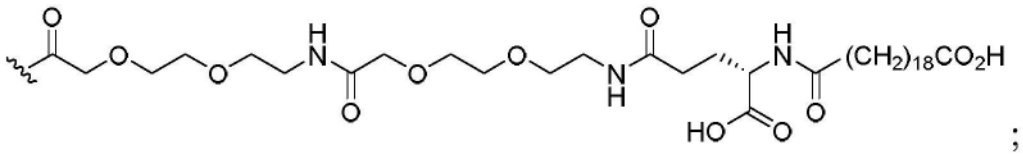


、



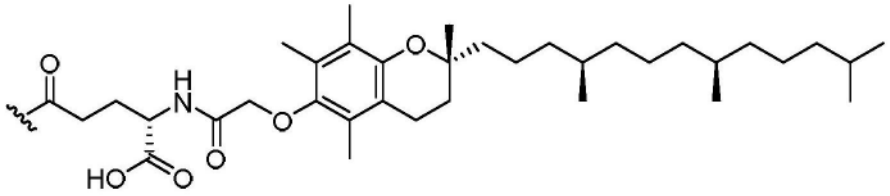
、

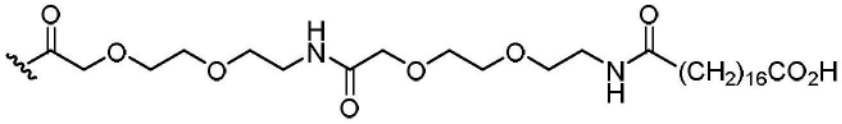

或

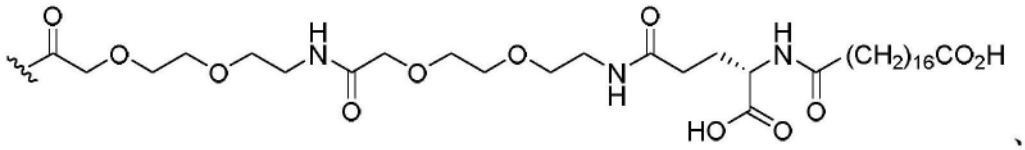
[0209] 
;

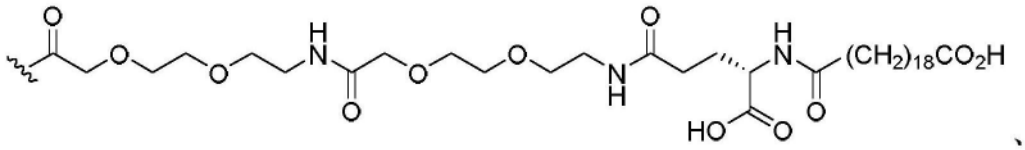
[0210] Z_{26}为A或H;

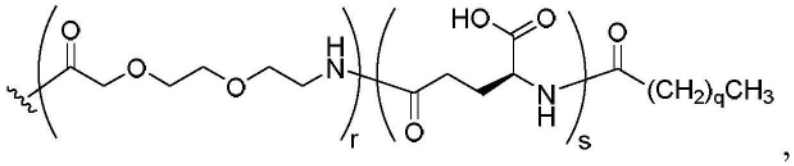
[0211] Z_{30}为L或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代:


、


、

[0212] 
、

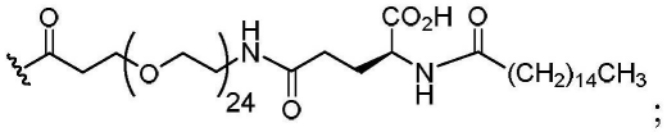

、

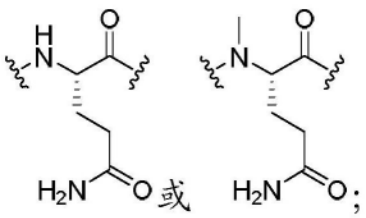

,

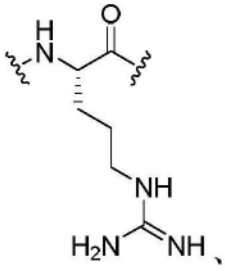
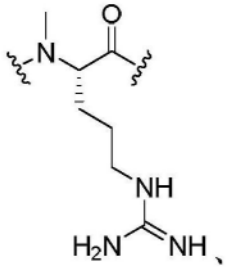
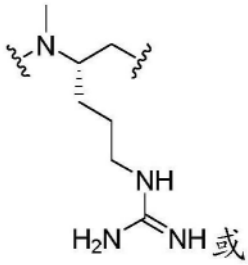
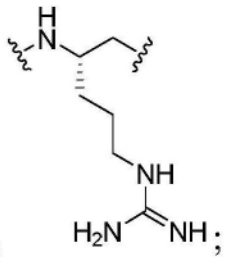
[0213] 其中r为0、1或2;

[0214] s为0或1;并且

[0215] q为14、16或18;或

[0216] 
;

[0217] Z_{34}为 
;

[0218] Z_{35}为  、  、  或  ；或其药学上可接受的盐。

[0219] 在另一个实施方案中,本发明包括式II的化合物,其中：

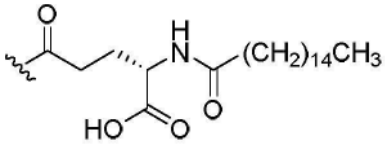
[0220] p为0或1；

[0221] m为0、2、3或5；

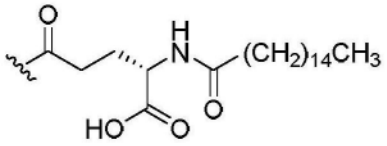
[0222] N为1、2或4；

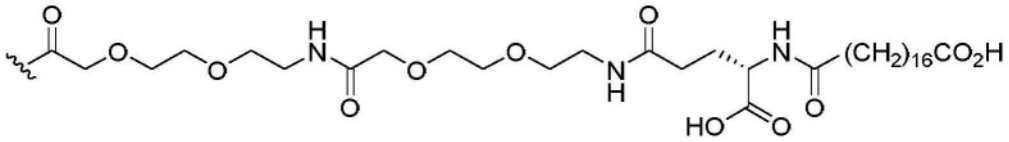
[0223] 桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-或-NHC(O)CH_2S-；

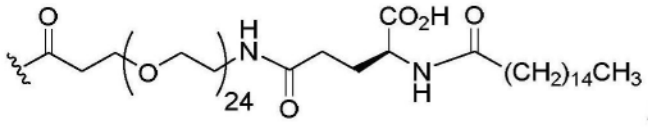
[0224] Z_4为K、A、E或S；

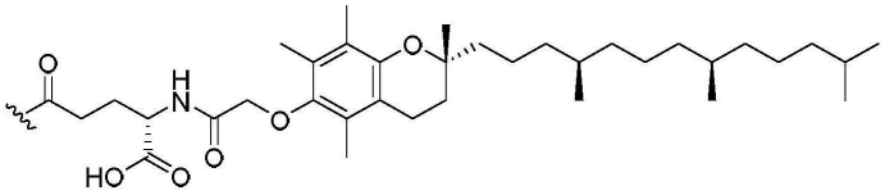
[0225] Z_9为G或K,其中所述K的氨基侧链被  取代；

[0226] Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代：

 、

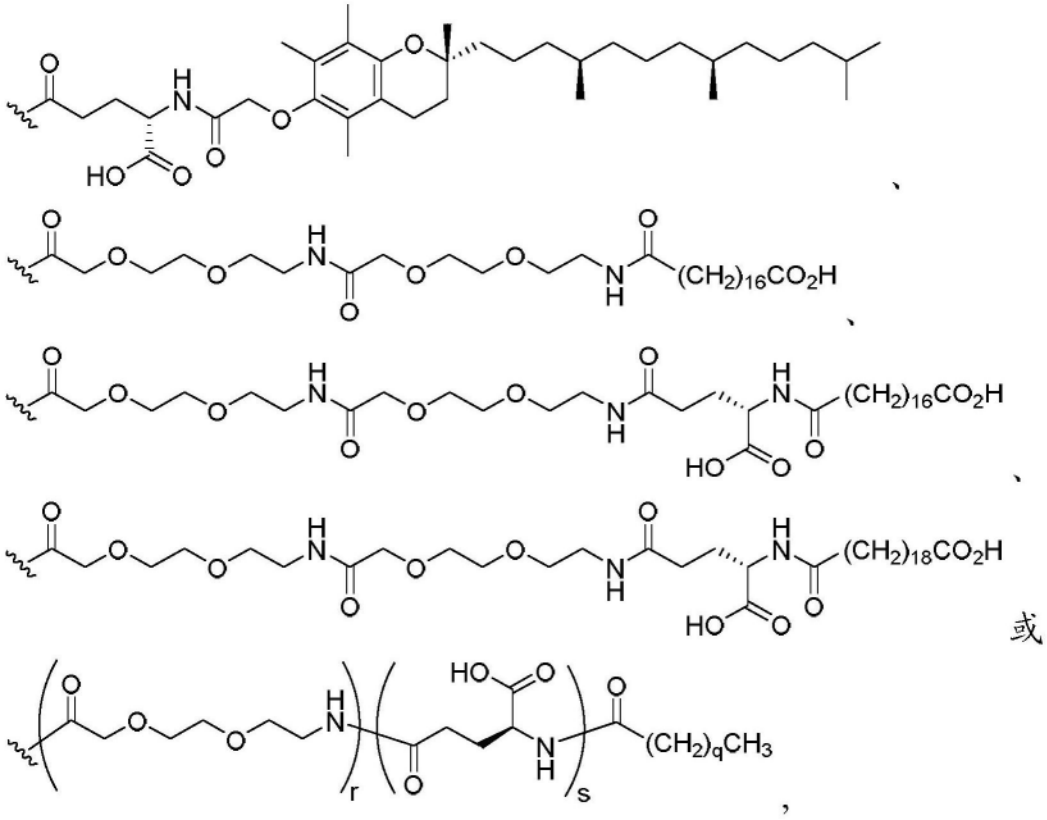
[0227]  、

 或

 取代；

[0228] Z_{26}为A或H；

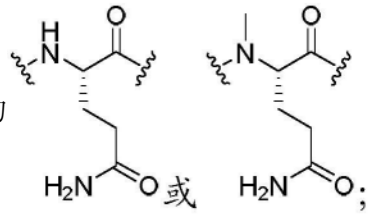
[0229] Z_{30}为L或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代：

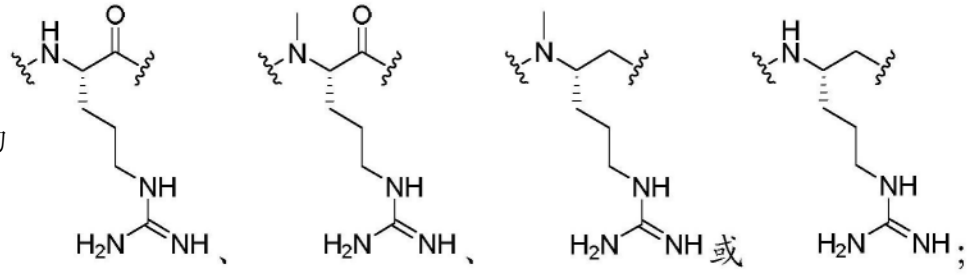
[0230] 

[0231] 其中r为0或2;

[0232] s为0或1;并且

[0233] q为14、16或18;

[0234] Z_{34}为 

[0235] Z_{35}为 

[0236] 或其药学上可接受的盐。

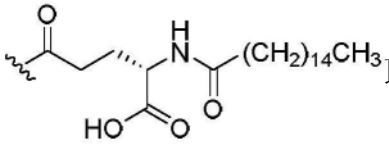
[0237] 在另一个实施方案中,本发明包括式II的化合物,其中p为0或1;

[0238] m为0、2、3或5;

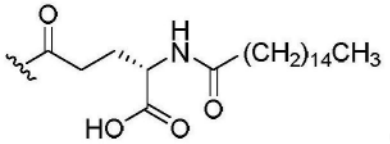
[0239] N为1、2或4;

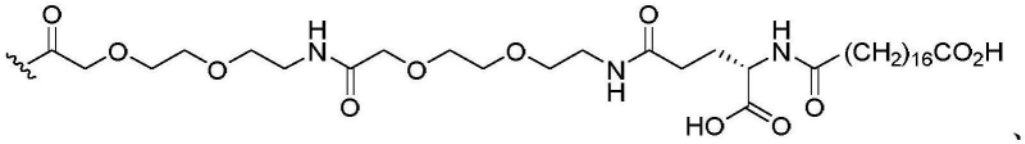
[0240] 桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-或-NHC(O)CH_2S-;

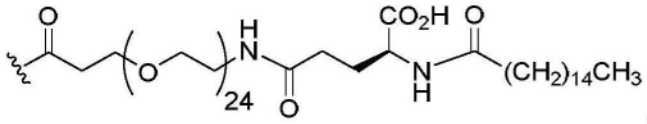
[0241] Z_4为K、A、E或S;

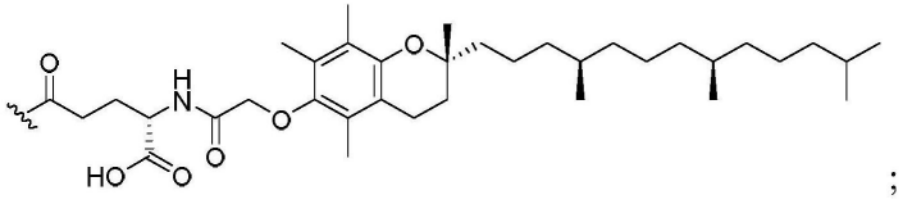
[0242] Z_9为G或K,其中所述K的氨基侧链被  取代;

[0243] Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代:

 、

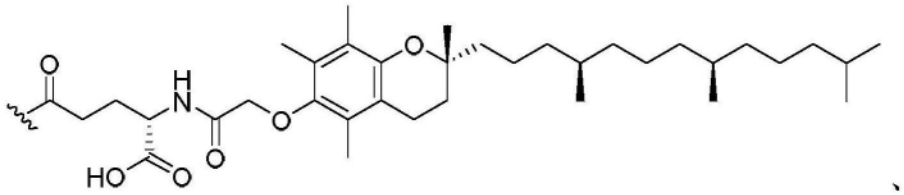
 、

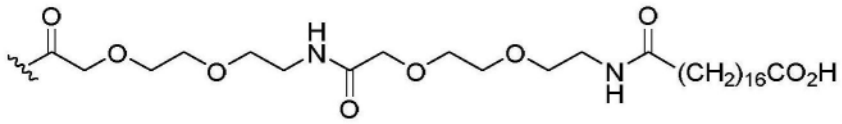
[0244]  或

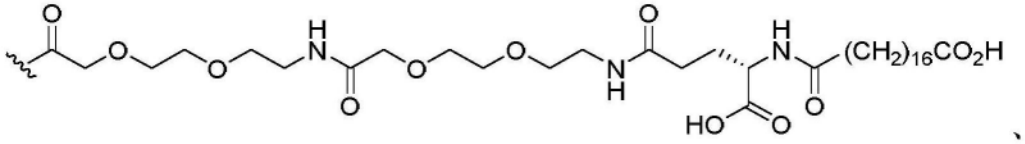
 ;

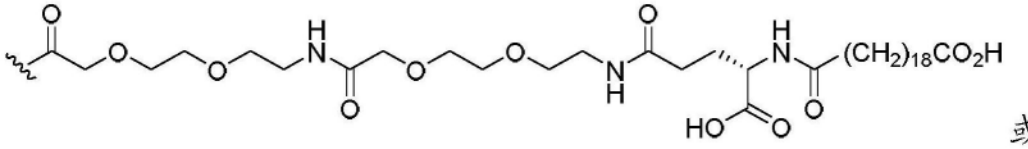
[0245] Z_{26}为A或H;

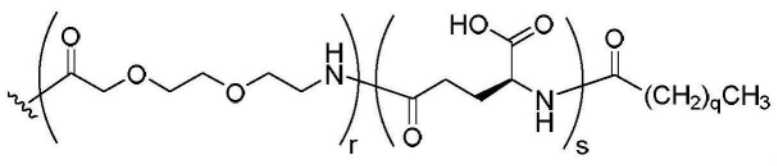
[0246] Z_{30}为L或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代:

 、

[0247]  、

 、

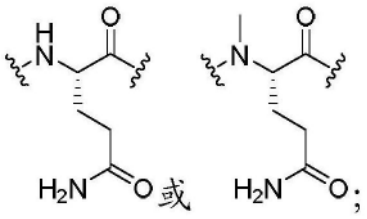
 或

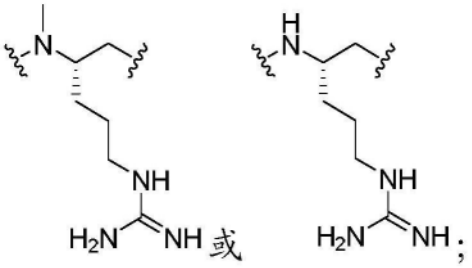
[0248]  ,

[0249] 其中r为0或2;

[0250] s为0或1;并且

[0251] q为14、16或18;

[0252] Z_{34}为  ;

[0253] Z_{35}为  ;

[0254] 或其药学上可接受的盐。

[0255] 在另一个实施方案中,本发明包括式II的化合物,其中:

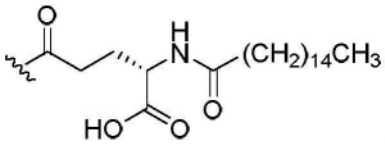
[0256] p为0或1;

[0257] m为0、2、3或5;

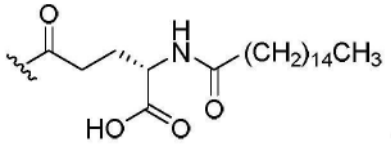
[0258] N为1、2或4;

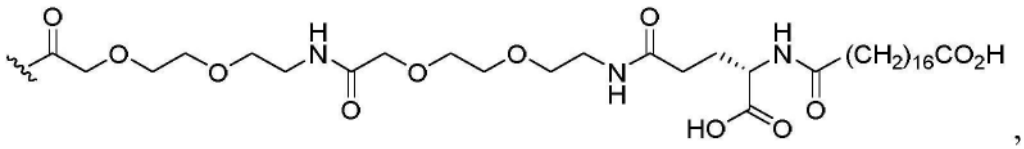
[0259] 桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-或-NHC(O)CH_2S-;

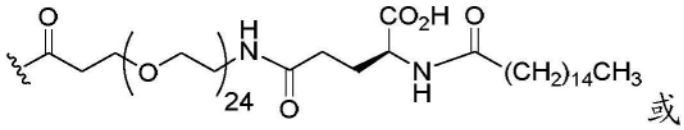
[0260] Z_4为K、A、E或S;

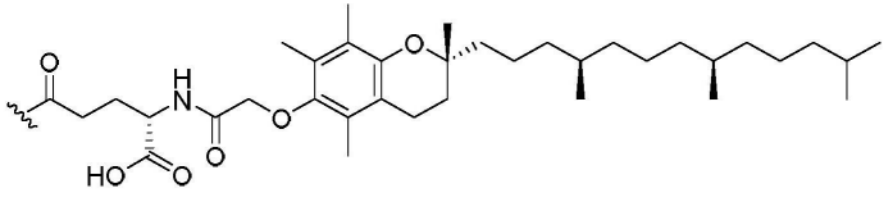
[0261] Z_9为G或K,其中所述K的氨基侧链被  取代;

[0262] Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代“

[0263]  、

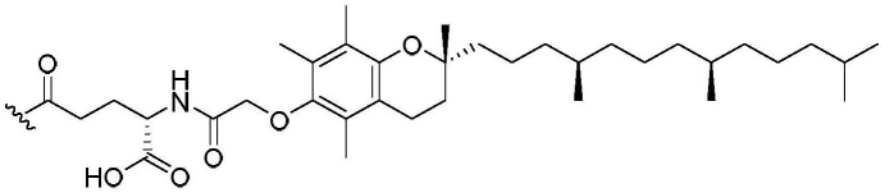
 ,

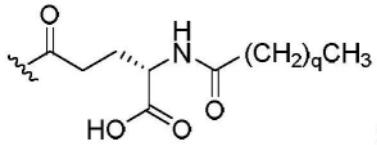
 或

[0264]  ;

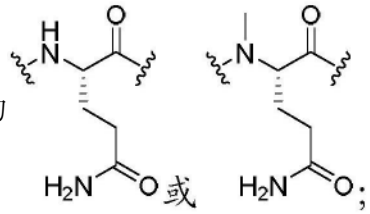
[0265] Z_{26}为A或H;

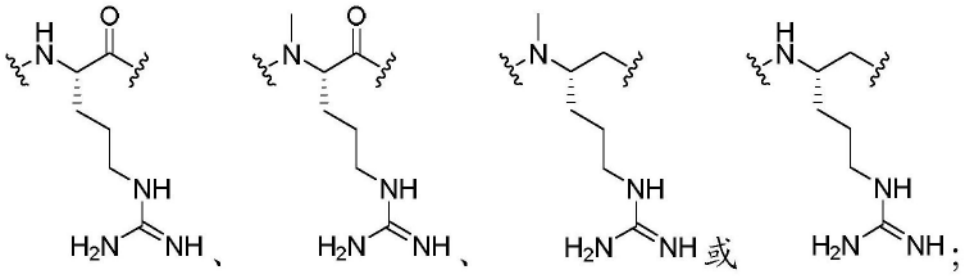
[0266] Z_{30}为L或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代:

[0267]  或

[0268]  其中q为14、16或18;

;

[0269] Z_{34}为  或 ;

[0270] Z_{35}为 

[0271] 或其药学上可接受的盐。

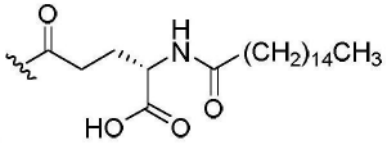
[0272] 在另一个实施方案中,本发明包括式II的化合物,其中:p为0或1;

[0273] m为0、2、3或5;

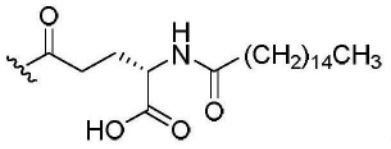
[0274] N为1、2或4;

[0275] 桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-或-NHC(O)CH_2S-;

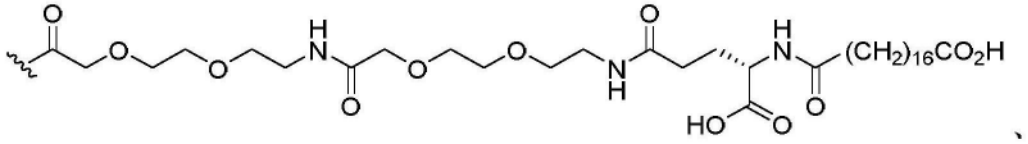
[0276] Z_4为K、A、E或S;

[0277] Z_9为G或K,其中所述K的氨基侧链被  取代;

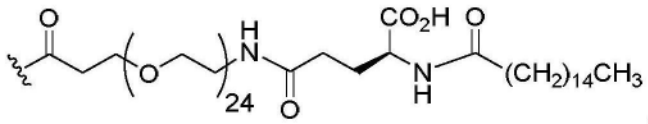
[0278] Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代:



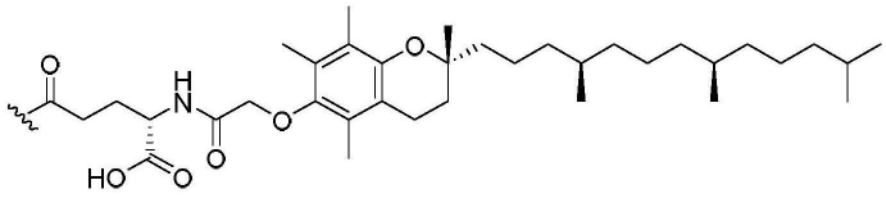
、



、

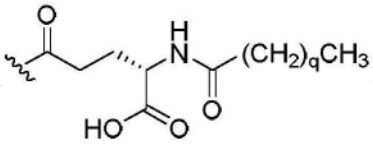
[0279] 

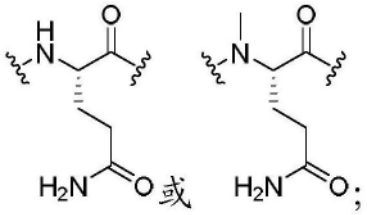
或

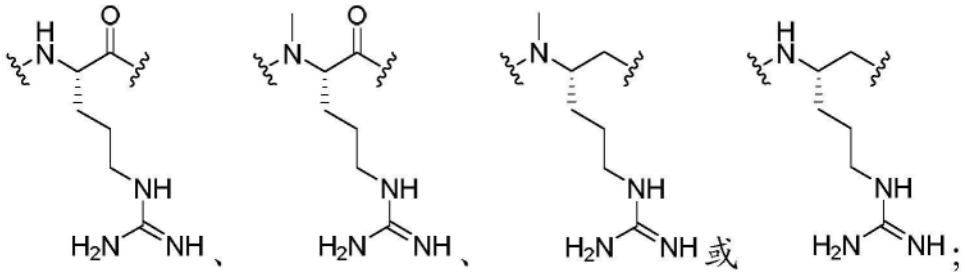


；

[0280] Z_{26}为A或H；

[0281] Z_{30}为L或K，其中所述K的氨基侧链被  取代；其中q为14、16或18；

[0282] Z_{34}为  ；

[0283] Z_{35}为  或其药学上可接受的盐。

[0284] 在另一个实施方案中，本发明包括式II的化合物，其中：p为0或1；

[0285] m为0、2、3或5；

[0286] N为1、2或4；

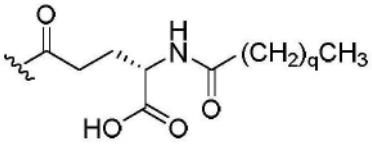
[0287] 桥为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-或-NHC(O)CH_2S-；

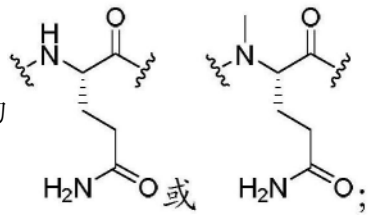
[0288] Z_4为K、A、E或S；

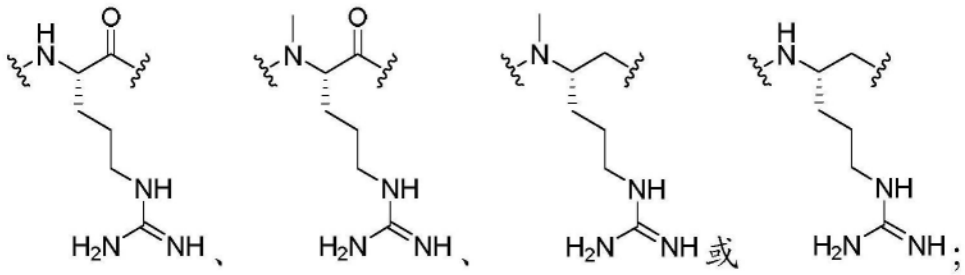
[0289] Z_9为G；

[0290] Z_{11}为D；

[0291] Z_{26}为A或H；

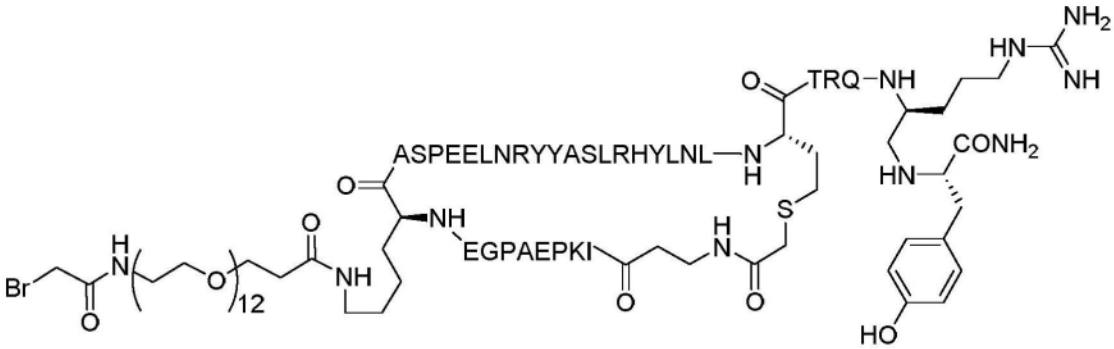
[0292] Z_{30}为L或K,其中所述K的氨基侧链被  取代;其中q为14、16或18;

[0293] Z_{34}为  ;

[0294] Z_{35}为  或其药学上可接受的盐。

[0295] 在另一个实施方案中,本发明包括选自:SEQ ID NO:2至SEQ ID NO:46的式II的化合物。

[0296] 本发明的另一个实施方案包括PYY的N-末端至侧链环状类似物,其表现出与hPYY($_{3-36}$)的至少70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%序列同一性。作为用于测定介于两个类似物之间的序列同一性的方法的示例,两个肽

[0297] 

(SEQ ID NO:1)和hPYY($_{3-36}$)

[0298]  (SEQ ID NO:111)被比对。类似物相对于hPYY($_{3-36}$)的序列同一性通过比对残基的总数减去不同残基的数目(即,比对的相同残基的数目)除以$hPYY_{3-36}$中的残基总数来给出。在该示例中,不同的残基为D11,其已经被交换为取代的K11,然后进行V31,其已经被交换为hC31,并且最后R35

已被脱羰基。因此,在所述示例中,序列同一性为(34-3)/34X 100。

[0299] 环状PYY肽

[0300] PYY_{3-36}是由肠末端的L细胞分泌的内源激素,其充当Y2受体的激动剂以抑制食物摄取。鉴于其在哺乳动物胃肠道中控制食欲和食物摄取以及其抗分泌和促吸收效应的作用,PYY_{3-36}可有效地治疗肥胖症和相关病症以及许多胃肠紊乱。然而,PYY_{3-36}自身作为处理剂的治疗效用受到其快速代谢和短循环半衰期的限制。因此,本发明一般涉及修饰的PYY_{3-36}缀合物,其延长了PYY_{3-36}肽的半衰期并降低了肽在体内的代谢。

[0301] 在本发明的某些实施方案中,修饰的PYY_{3-36}肽为环状PYY肽。术语"环状PYY肽","环状PYY_{3-36}类似物"和"环状PYY_{3-36}肽类似物"可互换使用。

[0302] 如本文所用,术语"NTSC-PYY"旨在描述PYY的N-末端至侧链环状类似物。

[0303] 本文所述的肽序列根据通常的惯例书写,其中肽的N-末端区域在左侧,并且C-末端区域在右侧。虽然氨基酸的同分异构形式是已知的,但除非另外明确指明,它是所表示的氨基酸的L形式。为了方便描述本发明的分子,使用了对于各种氨基酸(单个和三个字母代码两者)和功能部分的常规和非常规缩写。这些缩写对本领域的技术人员是熟悉的,但为清楚起见,如下列出:A=Ala=丙氨酸;R=Arg=精氨酸;N=Asn=天冬酰胺;D=Asp=天冬氨酸;βA=βAla=β-丙氨酸;C=Cys=半胱氨酸;hC=hCys=同型半胱氨酸;E=Glu=谷氨酸;Q=Gln=谷氨酸;G=Gly=甘氨酸;H=His=组氨酸;I=Ile=异亮氨酸;L=Leu=亮氨酸;K=Lys=赖氨酸;Nle=正亮氨酸;F=Phe=苯丙氨酸;P=Pro=脯氨酸;S=Ser=丝氨酸;T=Thr=苏氨酸;W=Trp=色氨酸;Y=Tyr=酪氨酸和V=Val=缬氨酸。

[0304] 为方便起见,用于命名本发明的NTSC-PYY肽的氨基酸残基编号惯例遵循$hPYY_{3-36}$的。已引入NTSC-PYY肽中的特定氨基酸置换相对于$hPYY_{3-36}$中相应位置处的天然残基,由适当的氨基酸代码指示,之后是置换的位置。因此,NTSC-PYY肽中的"S4"是指其中丝氨酸已置换了$hPYY_{3-36}$的相应的天然lys4残基的肽。相似地,NTSC-PYY肽中的"hC31"是指其中同型半胱氨酸已置换了$hPYY_{3-36}$的相应的天然val31残基的肽。根据该惯例,描述了发生在NTSC-PYY肽内的另外的氨基酸置换,并且将同样地被本领域的技术人员认识到。

[0305] 为方便起见,用于本发明的NTSC-PYY肽的命名惯例将循环中所涉及的氨基酸残基连同介于它们之间的连接基团,从循环中所涉及的N-末端残基开始,以左到右的方向结合。在所有情况下,循环的N-末端氨基酸残基以其α-氨基官能团连接至连接基团,所述连接基团继而连接至NTSC-PYY肽的位置31处的氨基酸侧链残基。因此,"环-(I3-m-$COPhCH_2$-hC31)"用于描述NTSC-PYY肽的循环,其中Ile3的α-氨基官能团用间甲基苯甲酸残基酰化,其甲基基团通过硫醚键进一步连接至hCys31残基的侧链。类似地,"环-(K4-$CO(CH_2)_2NHCOCH_2$-hC31)"用来描述NTSC-PYY肽的循环,其中天然Ile3残基已被删除,并且其(现在的N-末端)lys4的α-氨基官能团通过3-乙酰胺基丙酰基酰化,其乙酰氨基亚甲基碳经由硫醚键连接至hCys31残基的侧链。

[0306] 赖氨酸残基可结合在$hPYY_{3-36}$序列的各种位置以提供方便的功能性柄部用于进一步衍生。赖氨酸残基可被修饰成直接或间接地偶联至单克隆抗体。在与单克隆抗体的间接偶联中,可修饰赖氨酸残基以包含连接基,该连接基将允许环状PYY肽偶联到单克隆抗体。本领域的技术人员将认识到,相关的直系同源物也可如此有效地使用,并且在本文中是预期的。

[0307] 出现在肽序列中的术语“K(γ-Glu)”表示其侧链ε-氨基已被谷氨酸的γ-羧基酰化的赖氨酰残基。

[0308] 术语“K(γ-Glu-Pal(棕榈酰))”表示其侧链ε-氨基已被N-十六烷-1-酰基谷氨酸的γ-羧基酰化的赖氨酰残基。

[0309] 术语“K(γ-Glu-Stear(硬脂酰))”表示其侧链ε-氨基已被N-十八烷-1-酰基谷氨酸的γ-羧基酰化的赖氨酰残基。

[0310] 术语“K(γ-Glu-Arach(花生酰)”表示其侧链ε-氨基已被N-十二烷-1-酰基谷氨酸的γ-羧基酰化的赖氨酰残基。

[0311] 术语“K(OEG)(8-氨基-3,6-二氧杂辛酰基)”表示其侧链ε-氨基已被8-氨基-3,6-二氧杂辛酸酰化的赖氨酰残基。

[0312] 术语“$(OEG)_2$”表示通过酰胺键(即,17-氨基-10-氧代-3,6,12,15-四氧杂-9-氮杂十七烷酸)连续连接在一起的两个OEG单元。

[0313] 术语“K$(OEG)_2$”表示其侧链ε-氨基已被17-氨基-10-氧代-3,6,12,15-四氧杂-9-氮杂十七烷酸酰化的赖氨酰残基。

[0314] 术语“K($(OEG)_2$-γ-Glu”表示其侧链ε-氨基已通过(22S)-22-氨基-10,19-二氧代-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂二十三碳二酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0315] 术语“K($(OEG)_2$-γ-Glu-Stear”表示其侧链ε-氨基已通过(22S)-10,19-二氧代-22-硬脂酰胺-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂二十三碳二酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0316] 术语“K($(OEG)_2$-γ-Glu-$COC_{16}CO_2H$)”表示其侧链ε-氨基已通过(21S)-9,18,23-三氧代-2,5,11,14-四氧杂-8,17,22-三氮杂三十九烷-1,21,39-三羧酸(S)-1-苄基21,39-二叔丁基酯,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0317] 相似地,术语“K($(OEG)_2$-γ-Glu-$COC_{18}CO_2H$)”表示其侧链ε-氨基已通过(21S)-9,18,23-三氧代-2,5,11,14-四氧杂-8,17,22-三氮杂四十一烷-1,21,41-三羧酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0318] 术语“K($(OEG)_2$-$COC_{16}CO_2H$)”表示其侧链ε-氨基已通过10,19-二氧代-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂三十六烷二酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0319] 术语“K(PEG24-AcBr)”表示其侧链ε-氨基已通过N-溴乙酰-75-氨基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46,49,52,55,58,61,64,67,70,73-二十四氧杂七十五烷酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0320] 术语“K(PEG12-AcBr)”表示其侧链ε-氨基已通过N-溴乙酰-39-氨基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-十二氧杂三十九烷酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0321] 术语“K(PEG6-AcBr)”表示其侧链ε-氨基已通过N-溴乙酰-3-[(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-基)氧]丙酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0322] 术语“K(PEG8-三唑基-CH_2CH_2CO-PEG4-AcBr)”表示其侧链ε-氨基已通过27-[4-[2-[3-[2-[2-[3-(N-溴乙酰氨基)丙氧基]乙氧基]乙氧基]丙基氨基羰基]乙基]四唑-1-基]-4,7,10,13,16,19,22,25-八氧杂二十七烷酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0323] 术语“K(mPEG16)”表示其侧链ε-氨基已通过4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46,49-十六氧杂五十烷酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0324] 术语“K(mPEG12)”表示其侧链ε-氨基已通过4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-十二氧杂三十八烷酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0325] 术语“VitE”代表分子中的α-生育酚基单元。

[0326] 术语“AcVitE”表示其酚基带有醚连接的甲烯基羧基官能团的α-生育酚基单元。

[0327] 术语“K-γ-Glu-AcVitE”表示其侧链ε-氨基已通过(2-(((2R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)苯并二氢吡喃-6-基)氧)乙酰基)-L-谷氨酸,经由其γ-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0328] 本发明的许多化合物在介于序列C-末端残基Y36与其相邻残基R35之间掺入了减少的酰胺键。该减少的酰胺键由术语“psi-(R35,Y36)”表示。

[0329] 包含本发明某些序列的各种氨基酸残基包含已甲基化的α-氨基。因此,术语“N-Me-Q34”或“N-Me-R35”分别表示在序列的位置34处的α-N-甲基化谷氨酰胺和在序列的位置35处的α-N-甲基化精氨酸。

[0330] 序列描述中的术语“N-Me-Q34,psi-(R35,Y36)”是指包含在位置34处的α-甲基谷氨酰胺残基以及介于残基R35和Y36之间的减少的酰胺键两者的序列。

[0331] 相似地,序列描述中的术语“N-Me-R35,psi-(R35,Y36)”是指包含在位置35处的α-甲基精氨酸残基以及介于该残基和Y36之间的减少的酰胺键两者的序列。

[0332] 如本文所用,术语“聚乙二醇化”是指一种或多种聚乙二醇(PEG)分子与一种或多种NTSC-PYY肽的共价缀合物。所述缀合物可包括但不限于一个NTSC-PYY肽上的1至24个PEG分子。所述缀合物还可以包括介于PEG分子和NTSC-PYY分子之间的适宜的连接基,包括但不限于γ-谷氨酸盐、-NHC(O)、C(O)和$C_{(1-4)}$烷基。

[0333] 如本文所用,短语“脂化”是指NTSC-PYY肽与一个或多个亲脂基团的共价共轭物。优选的亲脂基团包括长链烃基。其他亲脂基团包括类固醇、萜烯、脂溶性维生素、植物甾醇、萜类化合物、磷脂、甘油、以及天然或合成脂肪酸。亲脂基团的示例包括但不限于α-生育酚、硬脂酸、棕榈酸和花生酸。所述缀合物还可以包括介于亲脂分子和NTSC-PYY分子之间的适宜的连接基,包括但不限于γ-谷氨酸盐、-NHC(O)、C(O)和$C_{(1-4)}$烷基。

[0334] 术语“PYY_{3-36}”应指以下化合物(SEQ ID NO:111):

[0335] 

[0336] 药物组合物

[0337] 在另一个总的方面,本发明涉及药物组合物,该药物组合物包含本发明的缀合物和化合物以及药学上可接受的载体。如本文所用,术语“药物组合物”意指包含本发明的缀合物和药学上可接受的载体的产品。本发明的缀合物和化合物以及包含它们的组合物还可用于制造用于本文所述的治疗应用的药物。

[0338] 如本文所用,术语“载体”是指任何赋形剂、稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增

溶剂、油、类脂、含脂质囊泡、微球体、脂质体包囊、或本领域公知的用于药物制剂的其他材料。应当理解,载体、赋形剂或稀释剂的特征将取决于具体应用的施用途径。如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指不干扰根据本发明的组合物的效果或根据本发明的组合物的生物活性的非毒性材料。根据本公开,根据具体实施方案,适用于抗体药物组合物的任何药学上可接受的载体均可用于本发明。

[0339] 在本发明中使用的药学上可接受的酸式盐/阴离子盐包括且不限于乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯肿酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐和三乙碘化物。有机酸或无机酸还包括其不限于氢碘酸、过氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羟基乙磺酸、草酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、糖精酸或三氟乙酸。

[0340] 药学上可接受的碱盐/阳离子盐包括不限于铝、2-氨基-2-羟甲基-丙烷-1,3-二醇(也已知为三(羟甲基)氨基甲烷、氨基丁三醇或“TRIS”)、氨、苄星青霉素、叔丁胺、氯普鲁卡因、胆碱、环己胺、二乙醇胺、乙二胺、锂、L-赖氨酸、镁、葡甲胺、N-甲基-D-葡糖胺、哌啶、钾、普鲁卡因、奎宁、钠、三乙醇胺或锌。

[0341] 在本发明的一些实施方案中,提供了以约0.001mg/ml至约100mg/ml,0.01mg/ml至约50mg/ml,或约0.1mg/ml至约25mg/ml的量包含本发明化合物的药物制剂。该药物制剂具有约3.0至约10,例如约3至约7、或约5至约9的pH。该制剂还可包含选自以下的至少一种成分:缓冲体系、防腐剂、张度剂、螯合剂、稳定剂和表面活性剂。

[0342] 用药学上可接受的载体配制药物活性成分是本领域已知的,例如Remington:《药学的科学和实践》(The Science and Practice of Pharmacy)(例如第21版(2005年),以及任何以后的版本)。附加成分的非限制性示例包括:缓冲剂、稀释剂、溶剂、张度调节剂、防腐剂、稳定剂和螯合剂。一种或多种药学上可接受的载体可用于配制本发明的药物组合物。

[0343] 在本发明的一个实施方案中,药物组合物为液体制剂。液体制剂的一个优选示例为水性制剂,即包含水的制剂。液体制剂可包含溶液、悬浮液、乳液、微乳液、凝胶等等。水性制剂通常包含至少50%w/w的水,或至少60%w/w、70%w/w、75%w/w、80%w/w、85%w/w、90%w/w或至少95%w/w的水。

[0344] 在一个实施方案中,可将药物组合物配制为可注射的,其可例如经由注射装置(例如,注射器或输液泵)注射。注射可例如皮下、肌内、腹膜内或静脉内递送。

[0345] 在另一个实施方案中,药物组合物为固体制剂,例如冷冻干燥或喷雾干燥的组合物,其可按原样使用,或在使用前由医师或患者添加溶剂和/或稀释剂。固体剂型可包括片剂,诸如压片和/或包衣片,以及胶囊剂(例如硬明胶胶囊或软明胶胶囊)。药物组合物也可为例如用于重构的小药囊、糖衣丸、粉末、颗粒剂、锭剂或粉末的形式。

[0346] 剂型可为速释型,在这种情况下它们可包含水可溶或水可分散的载体,或者它们可被延迟释放、缓释或改变释放,在这种情况下它们可包含在胃肠道中调节剂型的溶解速

率的水不溶的聚合物。

[0347] 在其他实施方案中,药物组合物可在鼻内、颊内或舌下递送。

[0348] 水性制剂中的pH可介于pH 3和pH 10之间。在本发明的一个实施方案中,制剂的pH为约7.0至约9.5。在本发明的另一个实施方案中,制剂的pH为约3.0至约7.0。

[0349] 在本发明的一个实施方案中,药物组合物包含缓冲剂。缓冲剂的非限制性示例包括:精氨酸、天冬氨酸、二羟乙基甘氨酸、柠檬酸盐、磷酸氢二钠、富马酸、甘氨酸、双甘氨肽、组氨酸、赖氨酸、马来酸、苹果酸、乙酸钠、碳酸钠、磷酸二氢钠、磷酸钠、琥珀酸盐、酒石酸、三嗪和三(羟甲基)氨基甲烷、以及它们的混合物。缓冲剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/ml至约50mg/ml,例如约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定缓冲剂中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0350] 在本发明的一个实施方案中,药物组合物包含防腐剂。缓冲剂的非限制性示例包括:苄索氯铵、苯甲酸、苄醇、溴代硝基丙二醇、4-羟基苯甲酸丁酯、氯丁醇、氯甲酚、氯己啶、氯苯甘油醚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、4-羟基苯甲酸乙酯、咪脲、4-羟基苯甲酸甲酯、苯酚、2-苯氧基乙醇、2-苯基乙醇、4-羟基苯甲酸丙酯、脱氢乙酸钠、硫柳汞以及它们的混合物。防腐剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/ml至约50mg/ml,例如约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定防腐剂中的每一种的药物组合物构成本发明可供选择的实施方案。

[0351] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物包含等渗剂。该实施方案的非限制性示例包括盐(诸如氯化钠)、氨基酸(诸如甘氨酸、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸和苏氨酸)、糖醇(诸如甘油、1,2-丙二醇、丙二醇)、1,3-丙二醇和1,3-丁二醇)、聚乙二醇(例如,PEG400)以及它们的混合物。等渗剂的另一个示例包括糖。糖的非限制性示例可以是单糖、二糖或多糖,或水溶性葡聚糖,包括例如果糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖、木糖、麦芽糖、乳糖、蔗糖、海藻糖、葡聚糖、支链淀粉、糊精、环糊精、α和β-HPCD、可溶性淀粉、羟乙基淀粉和羧甲基纤维素钠。等渗剂的另一个示例是糖醇,其中术语“糖醇”被定义为具有至少一个—OH基团的C(4-8)烃。糖醇的非限制性示例包括甘露糖醇、山梨醇、肌醇、半乳糖醇、己六醇、木糖醇和阿拉伯糖醇。包含本段中列出的每种等渗剂的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。等渗剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/ml至约50mg/ml,例如约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定等渗剂中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0352] 在本发明的一个实施方案中,药物组合物包含螯合剂。螯合剂的非限制性示例包括柠檬酸、天冬氨酸、乙二胺四乙酸(EDTA)的盐、以及它们的混合物。螯合剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/ml至约50mg/ml,例如约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定螯合剂中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0353] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物包含稳定剂。稳定剂的非限制性示例包括一种或多种聚集抑制剂、一种或多种氧化抑制剂、一种或多种表面活性剂和/或一种或多种蛋白酶抑制剂。

[0354] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物包含稳定剂,其中所述稳定剂为羧基-/羟基纤维素及其衍生物(诸如HPC、HPC-SL、HPC-L和HPMC)、环糊精、2-甲基硫基乙醇、聚乙二醇(诸如PEG 3350)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯基吡咯烷酮、盐(诸如氯化钠)、含硫的物

质,诸如硫代甘油或巯基乙酸。稳定剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/ml至约50mg/ml,例如约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定稳定剂中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0355] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物包含一种或多种表面活性剂,优选一种表面活性剂、至少一种表面活性剂或两种不同的表面活性剂。术语“表面活性剂”是指任何由水溶性部分(亲水性)和脂溶性和部分(亲脂性)组成的分子或离子。例如,表面活性剂选自:阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂和/或两性离子表面活性剂。表面活性剂可单独存在或在聚集体中以约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定表面活性剂中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0356] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物包含一种或多种蛋白酶抑制剂,诸如例如EDTA和/或苯甲脒盐酸盐(HCl)。蛋白酶抑制剂可单独存在或在聚集体中以约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定蛋白酶抑制剂中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0357] 本发明的药物组合物可包含一定量的,足以在组合物储存期间减少多肽的聚集形成的氨基酸碱基。术语“氨基酸碱基”是指一种或多种氨基酸(诸如甲硫氨酸、组氨酸、咪唑、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸)或它们的类似物。任何氨基酸可以其游离碱形式或其盐形式存在。可以存在氨基酸碱基的任何立体异构体(即L、D或它们的混合物)。氨基酸碱基可单独存在或与其他氨基酸碱基组合,以约0.01mg/ml至约50mg/ml,例如约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定氨基酸碱基中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0358] 对于本领域的技术人员还将显而易见的是,本发明的化合物或其药物组合物的治疗有效剂量将根据期望的效果而变化。因此,本领域技术人员可容易地确定待施用的最佳剂量,并且最佳剂量将随所使用的具体化合物、给药方式、制剂强度和疾病状况的进展而变化。另外,与接受治疗的具体受治疗者相关的因素,包括受治疗者年龄、体重、饮食和给药时间,将导致需要将剂量调整至适当的治疗水平。

[0359] 对于所有适应症,本发明的化合物优选地在单个剂量或分开的剂量中(例如、单个剂量可分为2、3、4、5,6,7,8,9或10个子剂量)以每天约1μg至约5mg,或每剂量约0.01μg/kg至约500μg/kg,更优选地约0.05μg/kg至约250μg/kg,最优选地低于约50μg/kg外周地施用。当然,这些范围内的剂量将随每种激动剂的效能而变化,并且易于由本领域的技术人员确定。因此,上述剂量为一般情况的示例。当然,可能会存在其中应使用较高或较低剂量范围的个别情况,并且这类情况也在本发明的范围内。

[0360] 在某些实施方案中,本发明的化合物以约1μg至约5mg的剂量,或以约0.01μg/kg至约500μg/kg的剂量,更优选地以约0.05μg/kg至约250μg/kg的剂量,最优选地以低于约50μg/kg的剂量给药,具有第二治疗剂的剂量(例如,利拉鲁肽)在约1μg至约5mg的剂量,或在约0.01μg/kg至约500μg/kg的剂量,更优选地在约0.05μg/kg至约250μg/kg的剂量,最优选地在低于约50μg/kg的剂量。

[0361] 本发明的化合物的药学上可接受的盐包括由无机或有机的酸或碱形成的常规无毒盐或季铵盐。此类酸加成盐的示例包括乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、十二烷基硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、草

酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐和酒石酸盐。碱盐包括铵盐、碱金属盐诸如钠盐和钾盐、碱土金属盐诸如钙盐和镁盐、有机碱盐诸如二环己胺盐以及氨基酸诸如精氨酸的盐。另外,可以将碱性含氮基团用例如烷基卤进行季铵化。

[0362] 本发明的药物组合物可以通过能实现其预期目的的任何方式施用。示例包括通过肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、口腔或眼等途径给药。可通过口服途径给药。适用于肠胃外给药的制剂包括水溶性形式的活性缀合物(例如,水溶性盐)的水溶液、酸性溶液、碱性溶液、右旋糖水溶液、等渗碳水化合物溶液以及环糊精包合配合物。

[0363] 本发明还涵盖一种制备药物组合物的方法,该方法包括将药学上可接受的载体与本发明化合物中的任一种混合。另外,本发明包括通过将一种或多种药学上可接受的载体与本发明化合物中的任一种混合而制备的药物组合物。

[0364] 此外,本发明的化合物可具有一种或多种多晶型物或无定形结晶形式,并因此旨在被包括在本发明的范围内。此外,这些化合物可以与例如水形成溶剂化物(即水合物)或与常用有机溶剂形成溶剂化物。本文所用的术语“溶剂化物”意指本发明的化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合。该物理缔合涉及不同程度的离子键合和共价键合,包括氢键合。在某些情况下,溶剂化物将能够在例如一个或多个溶剂分子掺入在结晶固体的晶格中时分离出来。术语“溶剂化物”旨在既涵盖溶液相溶剂化物又涵盖可分离的溶剂化物。合适的溶剂化物的非限制性示例包括乙醇化物、甲醇化物等。

[0365] 本发明旨在将本发明缀合物的多晶型物和溶剂化物包括在其范围内。因此,在本发明的治疗方法中,术语“施用”应涵盖用于利用本发明的缀合物或者其多晶型物或溶剂化物治疗、改善或预防本文所述的综合征、障碍或疾病的方法,其虽然没有被具体公开,但将明显包括在本发明的范围之内。

[0366] 在另一个实施方案中,本发明涉及用作药物的本发明化合物。

[0367] 本发明在其范围内包括本发明化合物的前药。一般来讲,此类前药将是所述化合物的功能衍生物,其可容易地在体内转化成所需的化合物。因此,在本发明的治疗方法中,术语“施用”应涵盖使用具体公开的化合物或未具体公开的化合物来治疗所述的多种障碍,而该未具体公开的化合物可在向患者施用后,在体内转化为指定化合物。选择和制备适宜前药衍生物的常规方法描述于例如“Design of Prodrugs”H.Bundgaard编辑,Elsevier,1985中。

[0368] 此外,在本发明的范围内,任何元素,尤其是当针对本发明化合物而提及时,意在应当以其天然丰度或以其同位素富集形式而包含所述元素的全部同位素或同位素混合物(天然存在的或合成制备的)。例如,对氢的标引在其范围内包括^{1}H、^{2}H(D)和^{3}H(T)。相似地,对碳和氧的标引在其范围内分别包括^{12}C、^{13}C和^{14}C以及^{16}O和^{18}O。所述同位素可为放射性的或非放射性的。本发明放射性标记的化合物可包含选自^{3}H、^{11}C、^{18}F、^{122}I、^{123}I、^{125}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br和^{82}Br的放射性同位素。优选地,放射性同位素选自^{3}H、^{11}C和^{18}F。

[0369] 本发明的一些化合物可以阻转异构体的形式存在。阻转异构体为由围绕单键受阻旋转而获得的立体异构体,其中旋转的空间应变阻隔足够高,以使得构象异构体分离。应当理解,所有此类构象异构体以及它们的混合物涵盖于本发明的范围内。

[0370] 当根据本发明的化合物具有至少一个立体中心时,它们可作为对映异构体或非对映异构体相应地存在。应当理解,所有的此类异构体及其混合物涵盖在本发明的范围内。

[0371] 如果用于制备根据本发明的化合物的方法产生立体异构体的混合物,则这些异构体可通过常规技术如制备色谱来分离。所述化合物可以外消旋形式制备,或者可通过对映体特异性合成或通过拆分来制备单独的对映体。例如,可通过标准技术,如通过与光学活性酸(诸如(-)-二对甲苯酰-D-酒石酸和/或(+)-二对甲苯酰-L-酒石酸)形成盐来形成非对映体对,然后分级结晶并再生游离碱,来将化合物拆分成它们的组分对映体。所述化合物也可通过形成非对映体酯或酰胺,然后进行色谱分离并除去手性助剂来拆分。另选地,所述化合物可使用手性柱经由高效液相色谱法(HPLC)或SFC来拆分。在一些情况下,可存在化合物的旋转异构体,其可通过1H NMR观察,从而导致在1HNMR光谱中复杂的多重峰和峰一体化。

[0372] 在用于制备本发明的化合物的任何方法中,可能必需和/或期望保护任何有关分子中的敏感基团或反应性基团。这可通过常规保护基团来实现,诸如《有机合成中的保护性基团》,J.F.W.McOmie编辑,普莱纽姆出版社,1973年;(Protective Groups in Organic Chemistry,ed.J.F.W.McOmie,Plenum Press,1973;和T.W.Greene&P.G.M.Wuts的,《有机合成中的保护性基团》,约翰威利父子公司,1991年(Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,1991),这些文献各自以引用方式全文并入本文以用于所有目的。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段除去保护基团。

[0373] 使用方法

[0374] 本发明涉及在对其有需要的受试者中用于预防、治疗或改善Y2受体介导的综合征、障碍或疾病的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物。

[0375] 本发明还提供了在对其有需要的受试者中用于预防、治疗、延缓发作或改善障碍、疾病或病症,或所述障碍、疾病或病症的任何一种或多种症状的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物。

[0376] 根据具体实施方案,疾病、障碍、或症状选自:肥胖症、I型或II型糖尿病、代谢综合征(即,综合征X)、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量减低(例如,葡萄糖耐受不良)、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、由于先天性高胰岛素血症造成的血糖过低(CHI)、血脂异常、动脉粥样硬化、糖尿病型肾病、和其他心血管危险因素,诸如高血压和与非托管胆固醇和/或脂质水平相关的心血管危险因素、骨质疏松症、炎症、非酒精性脂肪性肝脏疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肾脏疾病和/或湿疹。

[0377] 根据具体实施方案,治疗有效量是指足以实现下列效应中的一者、两者、三者、四者、或更多者的治疗量:(i)减少或改善欲被治疗的疾病、障碍、或病症的严重程度或与其相关的症状;(ii)减少所治疗疾病、障碍或病症或与之相关的症状的持续时间;(iii)预防所治疗疾病、障碍或病症或与之相关的症状发展;(iv)引起所治疗疾病、障碍或病症或与之相关的症状消退;(v)防止所治疗疾病、障碍或病症或与之相关的症状发展或发作;(vi)防止所治疗疾病、障碍或病症或与之相关的症状复发;(vii)减少患有所治疗疾病、障碍或病症或与之相关的症状的受试者的住院治疗;(viii)减少患有所治疗疾病、障碍或病症或与之相关的症状的受试者的住院时间;(ix)提高患有所治疗疾病、障碍或病症或与之相关的症状的受试者的存活;(xi)抑制或减少受试者中所治疗疾病、障碍或病症或与之相关的症状;和/或(xii)增强或改善另一种疗法的预防或治疗效果。

[0378] 治疗有效量或剂量可根据各种因素,诸如欲被治疗的疾病、障碍、或病症、给药方式、目标部位、受试者的生理状态(包括例如年龄、体重、健康)而变化,不论受试者是人或动物、给药的其他药物,以及是否为预防性或治疗性治疗。最佳地滴定治疗剂量以优化安全性和功效。

[0379] 如本文所用,术语“治疗”、“处理”和“疗法”均旨在意指与疾病、障碍、或病症有关的至少一种可测量物理参数的改善或逆转,其不一定是受试者中可识别的,但能够在受试者中识别。术语“处理”和“治疗”也可指导致消退,预防发展,或至少延缓疾病、障碍或病症发展。在一个具体实施方案中,“治疗”、“处理”和“疗法”是指减轻、预防发展或发作,或缩短与疾病、障碍或病症相关的一种或多种症状的持续时间。在一个特定实施方案中,“处理”和“治疗”是指防止疾病、障碍或病症的复发。在一个特定实施方案中,“处理”和“治疗”是指患有疾病、障碍或病症的受试者的存活提高。在一个特定实施方案中,“处理”和“治疗”是指受试者中疾病、障碍或病症的消除。

[0380] 在一个实施方案中,本发明提供了对其有需要的受试者中预防、治疗、延缓发作或改善肥胖症,或肥胖症的任何一种或多种症状的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物。在一些实施方案中,在施用任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、药物组合物、形式或药物之前,相对于受试者的体重,或相比于没有接受任何本文所述的本发明的缀合物、组合物、形式、药物或组合的对照受试者,受试者的体重降低,例如介于约0.01%至约0.1%之间,介于约0.1%至约0.5%之间,介于约0.5%至约1%之间,介于约1%至约5%之间,介于约2%至约3%之间,介于约5%至约10%之间,介于约10%至约15%之间,介于约15%至约20%之间,介于约20%至约25%之间,介于约25%至约30%之间,介于约30%至约35%之间,介于约35%至约40%之间,介于约40%至约45%之间或介于约45%至约50%之间。

[0381] 在一些实施方案中,在体重上的降低持续例如约1周、约2周、约3周、约1月、约2月、约3月、约4月、约5月、约6月、约7月、约8月、约9月、约10月、约11月、约1年、约1.5年、约2年、约2.5年、约3年、约3.5年、约4年、约4.5年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年、约15年或约20年。

[0382] 本发明提供了对其有需要的受试者中预防、治疗、延缓发作或改善综合征、障碍或疾病,或所述综合征、障碍或疾病的任何一种或多种症状的方法,其中所述综合征、障碍或疾病选自:肥胖症、I型或II型糖尿病、代谢综合征(即,X综合症)、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量减低(例如,葡萄糖耐受不良)、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、由于先天性高胰岛素血症造成的血糖过低(CHI)、血脂异常、动脉粥样硬化、糖尿病型肾病、和其他心血管危险因素,诸如高血压和与非托管胆固醇和/或脂质水平相关的心血管危险因素、骨质疏松症、炎症、非酒精性脂肪性肝脏疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肾脏疾病和湿疹,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物。

[0383] 如本文所用,代谢综合征是指受试者具有任何以下的一种或多种:高血糖(例如,高空腹血糖)、高血压,胆固醇水平异常(例如,低HDL水平)、甘油三酯水平异常(例如,高甘油三酯)、大腰围(即,腰围)、腹部区域脂肪增加、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良、C-反应蛋白

水平升高(即,促炎症状态)和增加的血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1和纤维蛋白原含量(即,血栓前状态)。

[0384] 本发明提供了减少对其有需要的受试者中食物摄取的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物。在一些实施方案中,在施用任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合之前,相对于受试者的食物摄取,或相比于没有接受任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合的对照受试者,受试者的食物摄取降低,例如介于约0.01%至约0.1%之间,介于约0.1%至约0.5%之间,介于约0.5%至约1%之间,介于约1%至约5%之间,介于约2%至约3%之间,介于约5%至约10%之间,介于约10%至约15%之间,介于约15%至约20%之间,介于约20%至约25%之间,介于约25%至约30%之间,介于约30%至约35%之间,介于约35%至约40%之间,介于约40%至约45%之间或介于约45%至约50%之间。

[0385] 在一些实施方案中,在食物摄取上的降低持续例如约1周、约2周、约3周、约1月、约2月、约3月、约4月、约5月、约6月、约7月、约8月、约9月、约10月、约11月、约1年、约1.5年、约2年、约2.5年、约3年、约3.5年、约4年、约4.5年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年、约15年或约20年。

[0386] 本发明提供了减少对其有需要的受试者中糖化的血红蛋白(A1C)的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物。在一些实施方案中,在施用任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合之前,相对于受试者的A1C,或相比于没有接受任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合的对照受试者,受试者的A1C降低,例如约介于约0.001%和约0.01%之间、介于约0.01%和约0.1%之间、介于约0.1%和约0.2%之间、介于约0.2%和约0.3%之间、介于约0.3%和约0.4%之间、介于约0.4%和约0.5%之间、介于约0.5%和约1%之间、介于约1%和约1.5%之间、介于约1.5%和约2%之间、介于约2%和约2.5%之间、介于约2.5%和约3%之间、介于约3%和约4%之间、介于约4%和约5%之间、介于约5%和约6%之间、介于约6%和约7%之间、介于约7%和约8%之间、介于约8%和约9%之间或介于约9%和约10%之间。

[0387] 在其他实施方案中,提供了用于降低对其有需要的受试者中空腹血糖水平的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物。在施用任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合之前,相对于受试者的空腹血糖水平,或相比于没有接受任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合的对照受试者,空腹血糖水平可被降低至小于约140至约150mg/dL、小于约140至约130mg/dL、小于约130至约120mg/dL、小于约120至约110mg/dL、小于约110至约100mg/dL、小于约100至约90mg/dL或小于约90至约80mg/dL。

[0388] 本发明提供了减少对其有需要的受试者中调节Y2受体活性的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物。如本文所用,“调节”是指增加或降低受体活性。

[0389] 在一些实施方案中,将有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的有效量的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物每日一次、每日两次、每日三次、每日四次、每日五次、每日六次、每日七次或每日八次施用给对其有需要的受试者。在其他实施方案中,将有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的有效量的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物隔天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次、每月两次、每月三次或每月四次施用给对其有需要的受试者。

[0390] 本发明的另一个实施方案包括在对其有需要的受试者中预防、治疗、延缓发作或改善疾病、障碍或综合征,或所述疾病、障碍或综合征中任一种的一种或多种症状的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物。在某些实施方案中,联合疗法为第二治疗剂。在某些实施方案中,联合疗法为外科疗法。

[0391] 如本文所用,在将两种或更多种疗法施用于受试者的情形中,术语“联合”是指使用多于一种疗法。

[0392] 如本文所用,联合疗法是指将一种或多种另外的治疗剂,或一种或多种外科疗法同事与有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物施用于对其有需要的受试者。在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂或外科疗法可与有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物在同一天施用,并且在其他实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂或外科治疗可与有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物在同一周或同月施用。

[0393] 在某些实施方案中,其中所述疾病或障碍选自:肥胖症、II型糖尿病、代谢综合征、胰岛素抵抗和血脂异常,所述第二治疗剂可为抗糖尿病剂。在某些实施方案中,抗糖尿病剂可为胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体调节剂。

[0394] 本发明还设想对其有需要的受试者用联合疗法预防、治疗、延缓发作或改善本文所述的任何疾病、障碍、综合征、症状,具有所述联合疗法包括向对其有需要的受试者施用有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物与任何一种或多种下列治疗剂的组合:二肽肽酶-4(DPP-4)抑制剂(例如,西他列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀等);GLP-1受体激动剂(例如,短效GLP-1受体激动剂,诸如艾塞那肽和利西拉肽;中效GLP-1受体激动剂,诸如利拉鲁肽;长效GLP-1受体激动剂,诸如缓释艾塞那肽、阿必鲁泰、度拉糖肽);钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂(例如,坎格列净(canaglifozin)、达格列净(dapaglifozin)、恩格列净(empaglifozin));胆汁酸多价螯合剂(例如,考来维仑等);多巴胺受体激动剂(例如,速释的溴麦角环肽);双胍(例如,二甲双胍等);胰岛素;胃泌酸调节素;磺酰脲类(例如,氯环丙脲、格列美脲、格列吡嗪、优降糖、格列本脲、格列波脲、格列派特、格列吡脲、甲磺吖庚脲、甲苯磺丁脲、乙酰苯磺酰环己脲、氨磺丁脲等);和噻唑烷二酮类(例如;吡格列酮、罗格列酮、洛贝格列酮、环格列酮、达格列酮、恩格列酮,奈格列酮、利格列酮、曲格列酮等)。在一些实施方案中,当与任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐或本发明的药物组合物联合提供时,另外的治疗剂的剂量降低。在一些实施方案中,当与本发明的缀合物或化合物组合使用时,所述另外的治疗剂可以比当每个单独使用时更低的剂量使用。

[0395] 在某些实施方案中,其中疾病或障碍选自:肥胖症、I型或II型糖尿病、代谢综合征(即,综合征X)、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量减低(例如,葡萄糖耐受不良)、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、由于先天性高胰岛素血症造成的血糖过低(CHI)、血脂异常、动脉粥样硬化、糖尿病型肾病、和其他心血管危险因素,诸如高血压和与非托管胆固醇和/或脂质水平相关的心血管危险因素、骨质疏松症、炎症、非酒精性脂肪性肝脏疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肾脏疾病和湿疹,所述第二治疗剂可为利拉鲁肽。

[0396] 本发明设想对其有需要的受试者用联合疗法预防、治疗、延缓发作或改善本文所述的任何疾病、障碍、综合征、症状,所述联合疗法包括向对其有需要的受试者施用有效量的任选地缀合至半衰期延长部分的化合物、其衍生物或药学上可接受的盐,或本发明的药物组合物与治疗剂组合。在某些实施方案中,外科疗法可为肥胖症外科手术(例如,胃旁路手术,诸如胆管空肠胃旁路术外科手术;袖状胃减容术;可调式胃束带手术;胆胰分流十二指肠转位术;内置胃气球;胃折叠术;以及它们的组)合。

[0397] 在其中一种或多种另外的治疗剂或外科疗法与有效量的本发明的缀合物或化合物在同一天施用的实施方案中,可在附加治疗剂或外科疗法之前、之后或同时施用本发明的缀合物或化合物。使用的术语"联合"并不限制疗法施用于受试者的次序。例如,第一疗法(例如,本文所述的组合物)可在第二疗法施用于受试者之前(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周以前),同时,或之后(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周以后)施用。

[0398] 缩写

[0399] 在本文以及整个申请中,可使用以下缩写。Abu:4-氨基丁酸;Ac_2O:乙酸酐;aq:含水的;alloc:烯丙氧基羰基;arach:花生酰基;Boc:叔丁氧羰基;BSA:牛血清白蛋白;CDI:1,1'-羰基二咪唑;DCM:二氯甲烷;Dde:1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)乙基;DIBAL-H:二异丁基氢化铝;DIC:二异丙基碳二亚胺;DIEA:二异丙基乙胺;DMA:N,N-二甲基乙酰胺;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;DMSO:二甲基亚砜;DODT:2,2'-(亚乙二氧基)双乙硫醇;EDC:N-(3-二甲基氨丙基)-N'-乙基碳二亚胺;EDCI:1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;Et:乙基;EtOAc:乙酸乙酯;EtOH:乙醇;FBS:胎牛血清;Fmoc:9-芴甲氧羰基;g:克;h:小时;HATU:2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸铵;HBSS:Hank平衡盐溶液;HBTU:2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲鎓盐);HCTU:2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸铵;HCl:盐酸;HEPES:4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸;HOBT:1-羟基苯并三唑;HPLC:高效液相色谱法;ivDde:1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)-3-甲基丁基;LAH:氢化铝锂;LCMS:高压液相色谱与质谱联用;Me:甲基;MeCN:乙腈;MeOH:甲醇;mg:毫克;min:分钟;Mmt:4-甲氧基三苯甲基;mpm:mL每分钟;Mtt:4-甲基三苯甲基;NHS:N-羟基琥珀酰亚胺;NMP:1-甲基-2-吡咯烷酮;OEG:8-氨基-3,6-二氧杂辛酰基;Oxyma:氰基(异亚硝基)乙酸乙酯;Pal:棕榈酰基;Pbf:2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基;$Pd(PPh_3)_4$:四(三苯基膦)钯(0);$PhSiH_3$:苯基硅烷;psi:减少的酰胺碱(介于相邻的氨基酸之间);PyBroP:三吡咯烷基六氟磷酸溴化鏻;Pyoxim:1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基-三吡咯烷基六氟磷酸鏻盐;rt:室温;RT:保留时间;satd.:饱和的;

SPPS:固相肽合成;Stear:硬脂酰;t-Bu:叔丁基;TBTU:2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基四氟硼酸铵盐;TFA:三氟乙酸;THF:四氢呋喃;THP:四氢吡喃;TIPS:三异丙基甲硅烷;Tris:三(羟甲基)氨基甲烷;Trt:三苯基甲基

[0400] 合成

[0401] 本发明中式I的化合物可以根据本领域技术人员已知的一般合成方法合成。以下对合成的描述用于示例性目的,绝不意在成为本发明的限制。

[0402] 本发明的NTSC环状PYY(NTSC-PYY)类似物或衍生物可通过用于在介于氨基酸之间形成连续肽键的多种已知的常规方法合成,并且优先地通过固相肽合成(SPPS)进行,如普遍地描述于Merrifield的《美国化学学会期刊》,1963年,第85卷,第2149-2154页(J.Am.Chem.1963,85,2149-2154),使用自动肽合成器,传统的小试合成,或这两种方法的组合。对于肽合成的常规方法涉及介于其他活性官能团已被适当保护的一个氨基酸残基的游离氨基与其活性官能团也已被适当保护的其他氨基酸的游离羰基之间的缩合。通常被利用于肽键形成缩合试剂的示例包括具有或不具有1-羟基苯并三唑(HOBT)的二异丙基碳酰亚胺(DIC)、或氰基(异亚硝基)乙酸乙酯(Oxyma Pure)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸铵(HBTU)、2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸铵(HATU)、2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸铵(HCTU)、1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基-三吡咯烷基六氟磷酸鏻盐;(PyOxim)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基四氟硼酸铵盐(TBTU)、三吡咯烷基六氟磷酸溴化鏻(PyBroP)等等。

[0403] 自动化肽合成方法可在室温下,或在升高的温度下进行,优选地通过施加微波加热,如Yu的(《有机化学杂志》,1992年,第57卷,第4781-4784页)(J.Org.Chem.,1992,57,4781-4784))以及如由Palasek新进改善的(《肽科学杂志》,2007年,第13卷,第143-148页)(J.Pept.Sci.,2007,13,143-148))。

[0404] 本发明的化合物(C-末端酰胺)可使用N-α-Fmoc保护的氨基酸方法方便地制备,从而使用适宜的偶联剂将适宜保护的N-α-Fmoc保护的氨基酸的羧基末端偶合至常规的固相树脂上。适宜的常规的可商购获得的固相树脂包括Rink酰胺MBHA树脂、Rink酰胺AM树脂、Tentagel S RAM树脂、Fmoc-PAL-PEG PS树脂、SpheriTide Rink酰胺树脂,ChemMatrix树脂、Sieber酰胺树脂、TG Sieber树脂等等。然后可通过在DMF或NMP中暴露于20%的哌啶来去保护树脂结合的Fmoc-氨基酸,其处理用于选择性地移除Fmoc保护基团。然后对另外的受Fmoc保护的氨基酸接着进行偶联并接着去保护,从而产生所期望的树脂结合的受保护的肽。在某些情况下,可能有必要对所述肽序列中的另一种胺使用正交反应性保护基团,使其将经得起Fmoc去保护条件。保护基团,此类4-甲基三苯甲基(Mtt)或4-甲氧基三苯甲基(Mmt),两者均可被1%TFA/DCM处理移除,或优选地烯丙氧基羰基(alloc;可通过$Pd(PPh_3)_4$/$PhSiH_3$处理移除),1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)乙基(Dde;可通过用2-3%肼/DMF处理移除)和1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)-3-甲基丁基(ivDde;可通过用2-3%肼/DMF处理移除),可有效地用在此情况下。

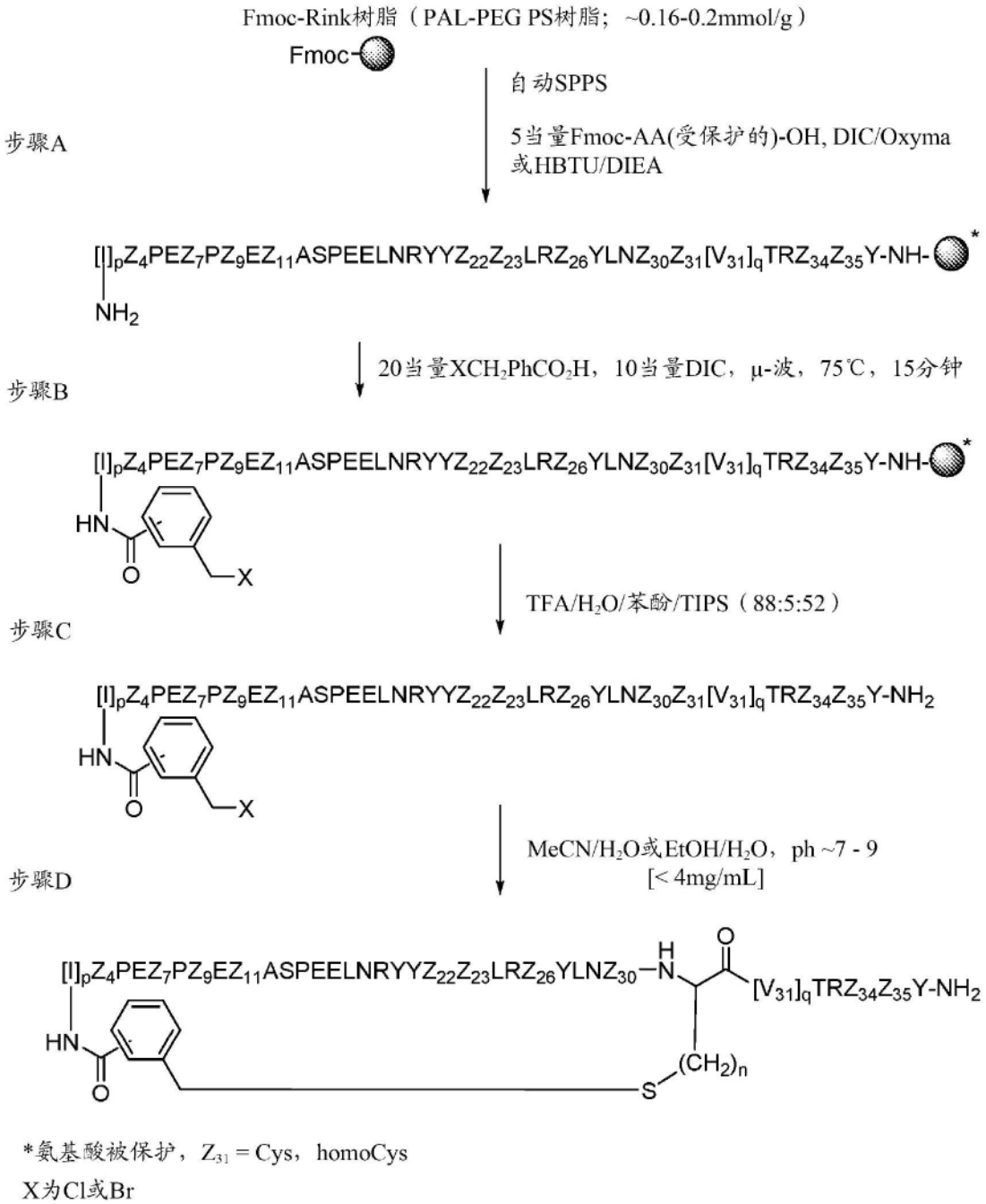
[0405] 在常规的肽合成方法中,α氨基酸的反应性侧链通常在整个合成期间用适宜的保护基团保护,以使它们对偶合和脱保护方案惰性。虽然本领域已知用于氨基酸侧链的多个保护基团,但本文中下列保护基团是最优选的:用于丝氨酸、苏氨酸、谷氨酸、天冬氨酸和酪氨酸的叔丁基(t-Bu);用于天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、同型半胱氨酸和组氨酸的三苯

甲基(Trt);用于色氨酸和赖氨酸的ε-氨基的叔丁氧羰基(Boc);和用于精氨酸的2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基(Pbf)。在强酸处理时,诸如高浓度的三氟乙酸(TFA),移除这些保护基团。

[0406] 在该SPPS完成时,使用裂解混合物将树脂结合的,侧链受保护的肽脱保护并伴随地从树脂上裂解,所述裂解混合物主要由(TFA)连同碳正离子清除剂,诸如三异丙基硅烷(TIPS)、水、苯酚和苯甲醚的各种组合组成。然后将该粗固体肽通过用冷的醚沉淀肽/混合物滤液分离。在受Sieber树脂结合的受保护的肽的特殊情况下,受保护的肽从树脂的裂解可有利地在用DCM中的1-2%TFA重复处理而不引起侧链去保护的情况下实现。一旦分离,可在溶液相反应中进行受保护的肽的进一步操作。最后,使用具有裂解混合物的单独处理将受保护的肽全局去保护,并如上所述沉淀。然后将如此获得的粗制肽以低浓度(约<4mg/mL)溶解于包含有机共溶剂,诸如乙腈或乙醇的主要地水性溶剂体系中。在将溶液的pH提高至>5时,然后所述肽经历分子内环化反应以形成本发明的对应粗NTSC PYY类似物。如此形成的NTSC PYY类似物可使用本领域通常已知的纯化技术纯化。本文所用的优选的肽纯化方法为反相高压液相色谱法(HPLC)。然后通过液相色谱/质谱(LC/MS)表征经纯化的肽。

[0407] 常规方案

[0408] 用于合成其中BRIDGE为-Ph-CH_2-S-的C-末端酰胺NTSC-PYY肽的一般合成方法示于方案1中。



*氨基酸被保护，Z_{31} = Cys，homoCys

X为Cl或Br

[0410] 方案1:甲苯酰基硫醚键连接的NTSC-PYY肽的合成:C-末端酰胺。

[0411] A)合成树脂结合的C-末端酰胺肽

[0412] 如在方案1中所述,以0.1mmol的规模,使用低载量Rink酰胺树脂,优选地Fmoc-PAL-PEG PS树脂(约0.16-0.2meq/g,由应用生物系统提供),可使用如上文所述的Fmoc策略在CEM Liberty Blue Microwave肽合成器上合成受保护的肽基树脂。标准Fmoc保护的氨基酸(由Novabiochem(EMD Millipore),巴亨肽国际公司(Bachem,Peptides International)或Chem-Impex供应)可使用DIC/Oxyma作为偶联剂并且反应温度为约90℃,以相对于树脂载量5倍过量偶联4分钟。Fmoc-Arg(Pbf)-OH可在90℃双偶联各自4分钟,并且Fmoc-His(Trt)-OH可使用两阶段方案偶联:室温下4分钟,然后在50℃下8分钟。单Fmoc去保护可使用在DMF中的20%哌啶(脱保护溶液)在90℃下进行1.5分钟。

[0413] B)用于偶联卤代甲基苯甲酸的方法

[0414] Fmoc去保护的肽树脂(0.1mmol)可用氯或溴甲基苯甲酸的期望的异构体(间位或对位)(20当量)和DIC(10当量)在DMF(4mL)中溶液在微波反应器中在75℃下处理15分钟。反应的完成可通过Kaiser茚三酮测试确定(Kaiser等人的《分析生物化学》,1970年,第34卷,第595-598页(Anal.Biochem.,1970,34,595-598))。在确定偶联不完全的情况下,可使用新鲜试剂重复该偶联。

[0415] C)用于从树脂上裂解肽的步骤

[0416] 在SPPS完成时,可用DMF然后用DCM充分地洗涤树脂,并干燥。然后可用由TFA/水/TIPS(95:2.5:2.5)组成的裂解混合物(10mL/0.1mmol规模)处理树脂(裂解混合物A),或更优选地用TFA/水/苯酚/TIPS(88:5:5:2)(裂解混合物B),并在微波反应器中于38℃下加热40分钟,然后过滤。可用TFA洗涤树脂,并且合并的滤液在氮气流下浓缩至约2.5mL的体积,然后可通过添加冷的二乙醚(40mL)沉淀所述肽。可离心肽/醚悬浮液,并滗出醚层。可将肽小球再悬浮于醚中,离心并滗出,并且该方法可重复三次。然后如此获得的粗肽可在温和的氮气流下干燥。

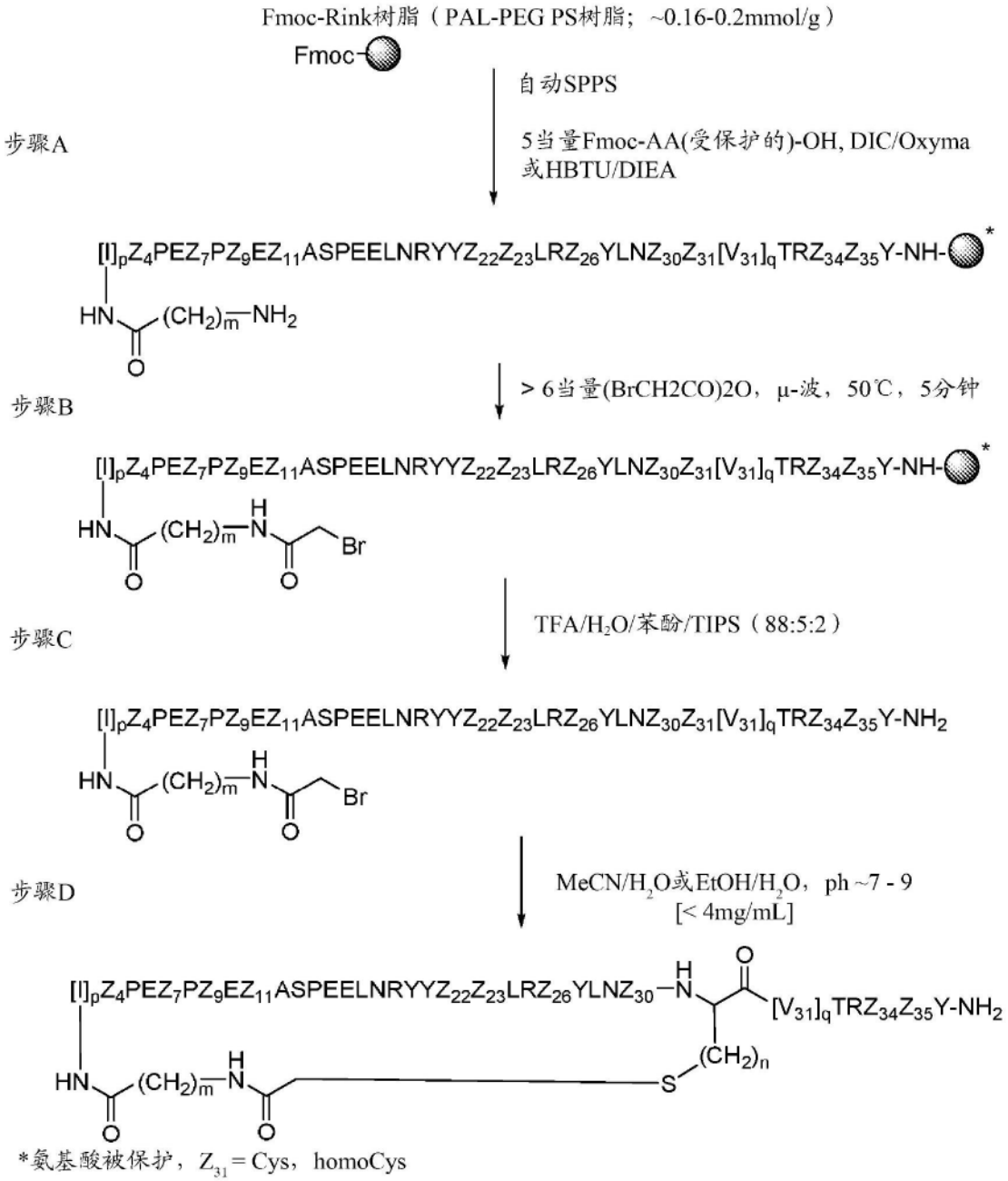
[0417] D)用于肽环化的步骤(硫醚形成)

[0418] 以<4mg/mL的浓度可将粗制的含半胱氨酸或含同型半胱氨酸的肽溶解于脱氧的MeCN/水(50-60%MeCN)或EtOH/水(60%EtOH)中。然后可通过添加固体$NaHCO_3$,饱和$NaHCO_3$水溶液或1MTris水性缓冲液(pH7.5)将肽溶液的pH升高至约7-9,并且将所得溶液在室温下搅拌3-16小时。通常,如通过LC/MS分析确定,环化在3-4小时内完成。

[0419] E)用于肽纯化的步骤

[0420] 可通过加入TFA将环化反应混合物酸化至pH 1.5-3,并且浓缩溶液以移除大部分有机共溶剂(MeCN或EtOH)至出现轻微浑浊的点。必要时可将最小量的共溶剂添加回去以使混合物均匀,并且然后可通过制备型HPLC在多次注射中直接纯化所得溶液。纯化可在Agilent PrepStar HPLC系统或Gilson HPLC 2020个人纯化系统上,使用反相C18或C8柱执行,所述柱选自如下:Varian Pursuit XRs C18(21×250mm,100Å,5μm);Varian Pursuit XRs二苯基(30×100mm,100Å,5μm);Zorbax 300SB-C8(21×250mm,300Å,5μm);Waters Atlantis T3 C18(19×250mm,100Å,5μm);Agilent Polaris 5C18-A(30×250mm,180Å,5μm)。流动相可由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围在10-20%B的初始浓度至40-90%B的最终浓度内,具有运行时间范围在介于在36-80分钟之间。可在220nm和254nm处监测UV检测。包含产品的级分可使用来自上文(4.6×250mm,5μm)的适当的柱类型,通过在Agilent 1100HPLC系统上的分析的HPLC分析。可合并纯级分、浓缩以移除大部分有机相,然后冻干。可随后通过由2mM HCl进行三重冻干来实施TFA/HCl盐交换,这根据Andrushchenko等人的方法(《肽科学杂志》,2006年,第13卷,第37-43页)(J.Pept.Sci.,2006,13,37-43))。

[0421] 用于合成其中BRIDGE为-NHC(O)CH_2S-的C-末端酰胺NTSC-PYY肽的一般合成方法示于方案2中。

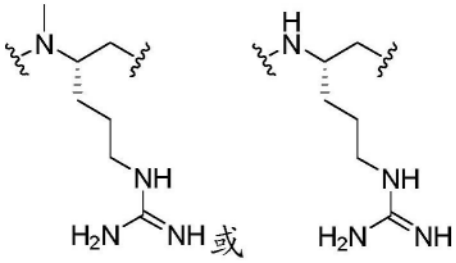


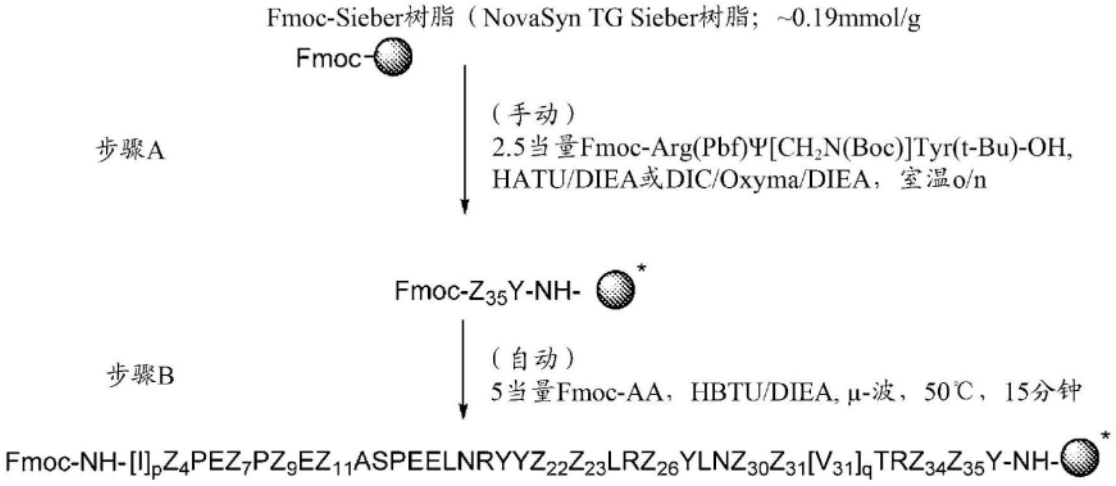
[0422]

[0423] 方案2:乙酰氨基硫醚键连接的NTSC-PYY肽的合成:C-末端酰胺

[0424] 步骤A、C、D和纯化(E)与描述于方案1中的那些基本上相同。然而,可在步骤B中引入替代的BRIDGE,如下所述。

[0425] Fmoc去保护的肽树脂(0.1mmol)可用在DMF(5mL)中的溴乙酸酐(6-20当量)溶液,在50℃下在微波反应器中处理5钟,到那时通常可根据Kaiser茚三酮测试确定反应完成。在确定偶联不完全的情况下,可使用新鲜试剂重复该偶联。

[0426] 用于合成其中Z_{35}为  的C-末端酰胺NTSC-PYY肽的一般合成方法示于方案3中。



[0427]

*氨基酸被保护；Z_{31} = Cys、homoCys、Glue、叠氮基-Lys

[0428] 方案3:psi-(R35,Y36)构件负载到Sieber树脂上

[0429] A)HATU-介导的偶联:

[0430] 在烧结的微波反应容器(由CEM Corporation提供)中,可使用脱保护溶液(5mL)处理NovaSyn TG Sieber树脂(由Novabiochem供应)(0.1mmol),并在50℃下加热2.5分钟。排出反应,用DMF洗涤,并且在50℃下用脱保护溶液再次处理5分钟。在用DMF排出并洗涤树脂后,在50℃下行进第三次脱保护处理5分钟。排出树脂,并用DMF,然后用DCM充分洗涤。然后用得自方案14的Fmoc-Arg(Pbf)-psi-(N-Boc)Tyr(tBu)-OH(3-5当量)、HATU(2.75-4.5当量)和DIEA(6-10当量)于DMF(4mL)中的溶液处理该树脂,并在室温下混合24小时。排出该混合物,并且用DMF充分洗涤树脂。然后通过在50℃下,在微波条件下,用在DMF(5mL)中的20%Ac_2O处理5分钟封端树脂。排出反应,并且用DMF,然后用DCM充分洗涤树脂。

[0431] A)(替代)DIC/Oxyma-介导的偶联:

[0432] 在烧结的微波反应容器中,可如上述步骤A中所述去保护NovaSyn TG Sieber树脂(0.1mmol),然后用moc-Arg(Pbf)-psi-(N-Boc)Tyr(tBu)-OH(2.75当量)、DIC(2.75当量)、Oxyma(2.75当量)和DIEA(0.275当量)于MeCN(4mL)中的溶液处理,并在室温下混合24小时。排出反应,并且用DMF,然后用DCM充分洗涤树脂,并且可直接使用而无需封端。

[0433] B)在预加载的Sieber树脂上还原的酰胺(psi-R35,Y36)肽的精制

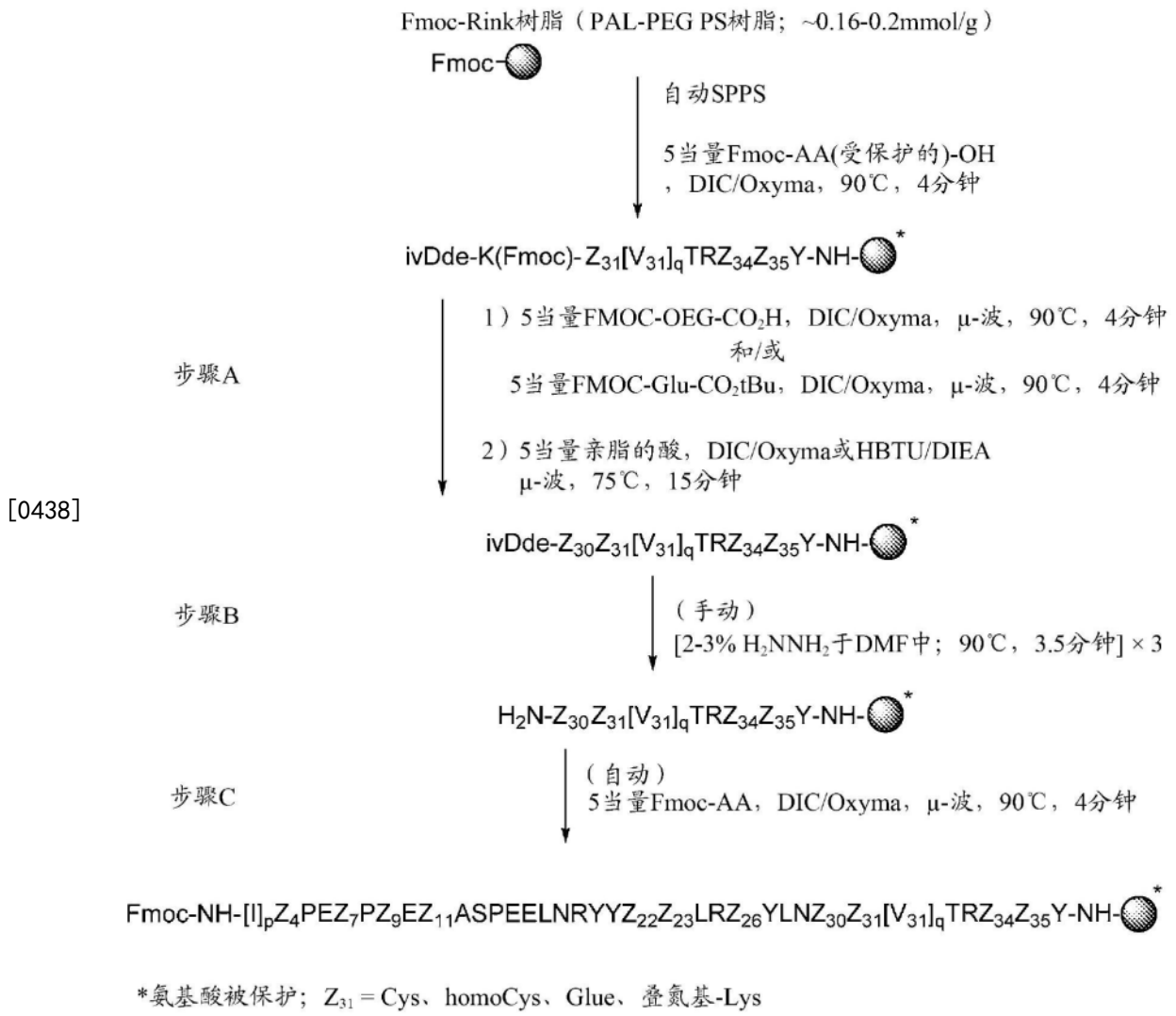
[0434] 可在CEM Liberty Blue Microwave肽合成器上对预加载的(psi-R35,Y36)-Sieber树脂进行进一步的氨基酸延伸。使用HBTU/DIEA作为偶联剂,将标准Fmoc保护的氨基酸以相对于初始树脂加载的5倍的过量偶联15分钟,并且反应温度为约50℃。Fmoc-Arg

(Pbf)-OH可使用两阶段方案被双偶联,对于每次偶联:在室温下25分钟,之后在50℃下15分钟,并且Fmoc-His(Trt)-OH可使用两阶段方案被双偶联,对于每次偶联:在室温下4分钟,之后在50℃下8分钟。使用新鲜脱保护溶液,以两个阶段可进行Fmoc去保护,对于每个阶段:1)50℃,2.5分钟,和2)50℃,5分钟。在一些情况下,可在整个过程中有利地使用双偶合以改善分离的粗制肽的质量。

[0435] 硫醚BRIDGE部分的安装可通过方案1步骤B中所示的溴甲基苯甲酸偶联剂进行,其中反应温度为50℃。另选地,可使用方案2步骤B中所示的溴乙酰化偶联来引入硫醚BRIDGE部分。

[0436] 在SPPS完成时,用DMF,然后将树脂用DCM充分洗涤,并干燥。然后可用1-2%TFA于DCM(10mL/0.1mmol规模)中的溶液完成得自Sieber树脂的受保护的肽的裂解,并混和约10分钟,然后过滤。对每次处理使用新鲜的混合物,可重复该处理另外的9次。然后将合并的滤液浓缩以获得粗制的为黄色浆/固体的受保护的肽,其可直接用于随后的全局脱保护。将上文获得的受保护的肽用裂解混合物尾B(10mL)在室温下处理2.5小时,然后在氮气流下浓缩至约2.5mL的体积。粗制肽可通过添加冷的二乙醚(40mL)沉淀。可离心肽/醚悬浮液,并滗出醚层。可将肽小球再悬浮于醚中,离心并滗出,并且该方法可重复三次。如此获得的粗肽可在温和的氮气流下干燥。还原的酰胺(psi-R35,Y36)肽的环化和纯化可根据方案1步骤D和步骤E中的步骤完成。

[0437] 脂化的c-末端酰胺NTSC-PYY肽的合成可根据方案4实现。



[0438]

[0439] 方案4:用于将脂化的赖氨酸残基引入到在PAL-PEG PS Rink酰胺树脂上合成的肽序列中的步骤

[0440] A)用于将衍生的赖氨酸残基引入到堆积在标准Rink酰胺树脂上的肽序列中的步骤

[0441] 向精制至在所期望的衍生化的点之前的点,并如方案1,步骤A所述制备的,树脂结合的C-末端酰胺肽,可在微波条件下(手动地或在Liberty Blue Peptide合成器上),使用如方案1,步骤A中所述的DIC/Oxyma偶联方法,顺序地偶联Dde-Lys(Fmoc)-OH或ivDde-Lys(Fmoc)-OH,然后是Fmoc-Glu-OtBu(均由Novabiochem供应)。Fmoc去保护之后,可用亲脂的酸[棕榈酸或α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)](5-10当量)、DIC(5-10当量)和HOBT或Oxyma(5-10当量)于DMF中的溶液,在微波条件下,在90℃下处理该树脂10分钟。然后排出该反应,并且用DMF洗涤树脂。

[0442] B)用于Dde-或ivDde-保护的赖氨酸肽的去保护方法

[0443] 可用3%肼于DMF(6mL/0.1mmol树脂)中的溶液,在微波条件下,在90℃处理衍生的赖氨酰肽树脂3.5分钟。排出反应,并且可将该步骤重复另外的两次。排出反应,并且用DMF,然后用DCM充分洗涤该树脂。

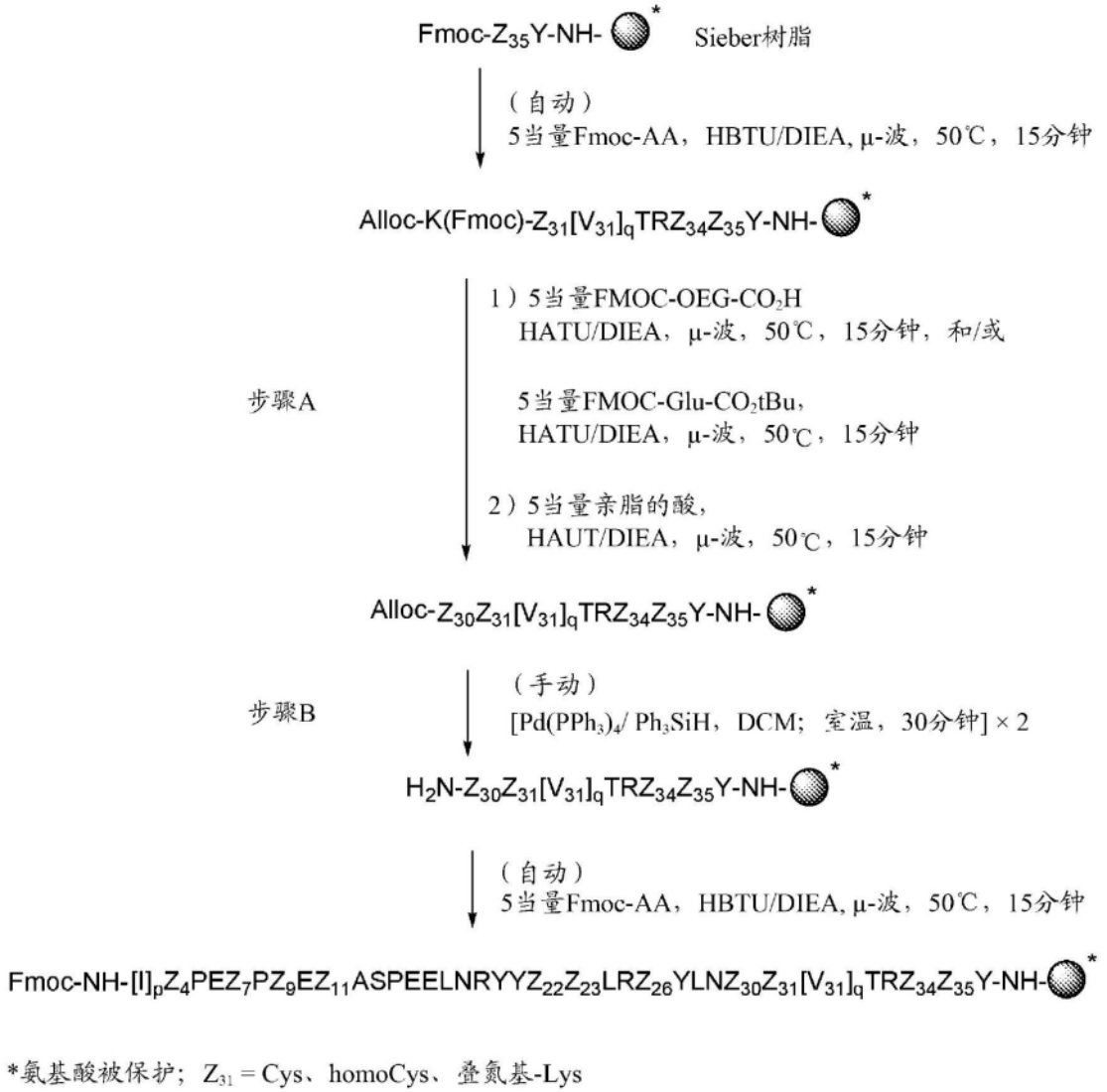
[0444] C)用于直接掺入Fmoc-Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH残基的步骤

[0445] 在将棕榈酰化的-γGlu-赖氨酸残基掺入该序列的情况下,Fmoc-Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH(购自肽国际公司或ActivePeptide)可直接用于方案1步骤A中所述的程序中。

[0446] 通过遵循方案1,步骤B、C、D和E的程序,可完成具有脂化的赖氨酸残基的本发明化合物。

[0447] 脂化的还原酰胺(psi-R35,Y36),c-末端酰胺NTSC-PYY肽的合成可根据方案5实现。

[0448]



*氨基酸被保护; Z_{31} = Cys、homoCys、叠氮基-Lys

[0449] 方案5:用于将衍生的赖氨酸残基引入到在(psi-R35,Y36)预加载的Sieber树脂上合成的肽序列中的步骤

[0450] A)用于将衍生的赖氨酸残基引入到在(psi-R35,Y36)预加载的Sieber树脂上堆积的肽序列中的步骤

[0451] 向如方案3,步骤A中所述制备的部分精制的还原酰胺(psi-R35,Y36)肽,可在50℃,使用HATU/DIEA或HBTU/DIEA偶联方法,顺序地偶联Alloc-Lys(Fmoc)-OH(购自Chem-Impex或AAPPTec,LLC),之后进行Fmoc-Glu-OtBu,然后是棕榈酸(各自以5当量)15分钟。当欲被偶联的亲脂酸为硬脂酸、花生酸、十八烷二酸、一叔丁基酯(购自AstaTech,Inc.)或20-(叔丁氧基)-20-氧代二十烷酸(购自Key Organics,Inc.)时,由于改善试剂溶解度的缘故,

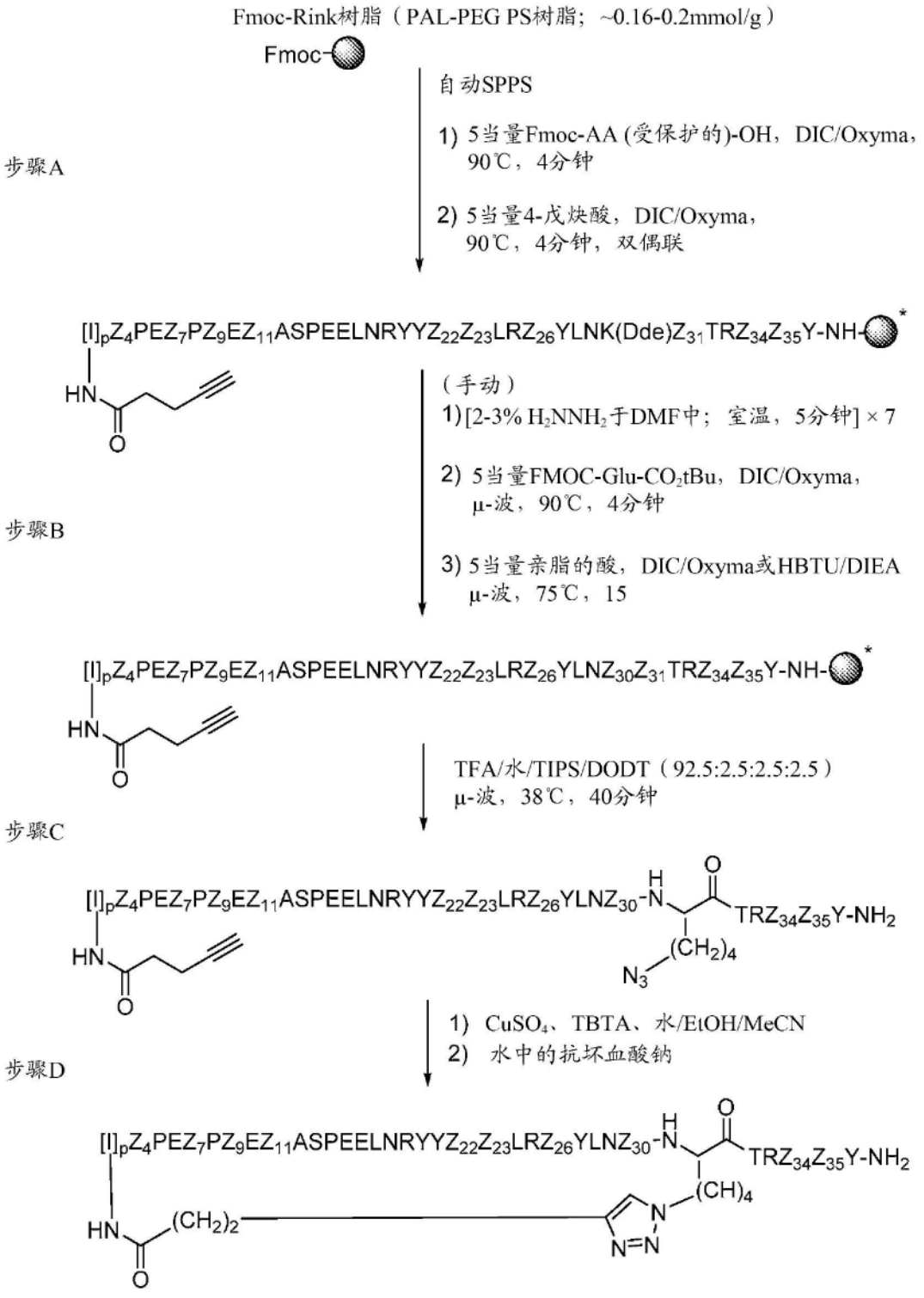
NMP可被用作溶剂,并且该偶联反应可由HATU/DIEA在50℃下介导持续30分钟。另选地,对于花生酸,该偶联可使用描述于方案1,步骤A中的DIC/Oxyma-介导的方法进行,但具有试剂在5当量,并且THF作为反应溶剂。

[0452] B)用于Alloc去保护的程序

[0453] 用脱氧的DCM洗涤上述树脂(0.1mmol),然后用脱氧的DCM(5mL)中的$PhSiH_3$(12.5当量)处理。2分钟后,可添加脱氧的DCM(5mL)中的$Pd(PPh_3)_4$(0.25当量)的溶液,并且在氮气氛下混合该反应混合0.5小时。排出反应,然后用脱氧的DCM洗涤树脂1x。再次用如上的$PhSiH_3$(12.5当量)和$Pd(PPh_3)_4$(0.25当量)处理该树脂,并且反应另外的0.5小时。排出反应,然后用DCM、DMF和DCM连续充分地洗涤该树脂。

[0454] 肽的进一步精制和完成可如上文所述进行,从方案3,步骤B开始。

[0455] 其中BRIDGE为三唑基的C-末端酰胺NTSC-PYY类似物的合成在方案6中示出。



[0456]

*氨基酸被保护；Z_{31} = ε-叠氮基-Nle;

[0457] 方案6:三唑连接的NTSC-PYY类似物的合成:C-末端酰胺肽

[0458] A)含叠氮基和炔基的树脂结合的C-末端酰胺肽的合成

[0459] 可以根据方案1,步骤A制备包含树脂结合的含ε-叠氮基正亮氨酸的受保护的肽,其在N-末端上被4-戊炔酸封端。双偶联方案可用于4-戊炔酸的掺入。

[0460] B)用于将衍生化的赖氨酸残基引入到含叠氮基和炔基的树脂结合的C-末端酰胺

肽的步骤

[0461] 遵循方案1步骤中所述的步骤,可将Fmoc-Lys(Dde)-OH在欲被衍生化的序列位置掺入到SPPS中。一旦该线性序列完成(4-戊炔酸的掺入之后),可在室温下用DMF(8mL/0.1mmol规模)中的3%肼处理该树脂5分钟,然后排出该混合物。可重复该步骤约6x,在这之后用DCM,然后用DMF充分洗涤树脂。然后遵循示例6A中所述的程序将Fmoc-Glu-OtBu和亲脂酸顺序地偶联至Dde-去保护的树脂上。

[0462] C)用于从树脂上裂解含叠氮基和炔基肽的步骤

[0463] 在SPPS完成时,可用DMF然后用DCM充分地洗涤树脂,并干燥。然后用由TFA/水/DODT/TIPS(92.5:2.5:2.5:2.5)组成的裂解混合物(10mL/0.1mmol规模)(裂解混合物C)处理该树脂,并在微波反应器中在38℃下加热40分钟,然后过滤。用TFA洗涤树脂,并且合并的滤液在氮气流下浓缩至约2.5mL的体积,并且可通过添加冷的二乙醚(40mL)沉淀所述肽。可离心肽/醚悬浮液,并滗出醚层。可将肽小球再悬浮于醚中,离心并滗出,并且该方法可重复三次。如此获得的粗肽可在温和的氮气流下干燥。

[0464] D)用于肽环化的步骤(三唑形成)

[0465] 可使用脱氧水制备以下溶液:

[0466] 1)$CuSO_4$(7mg于2mL的水中)

[0467] 2)30mg的TBTA于5.4mL的EtOH和0.6mL的MeCN中

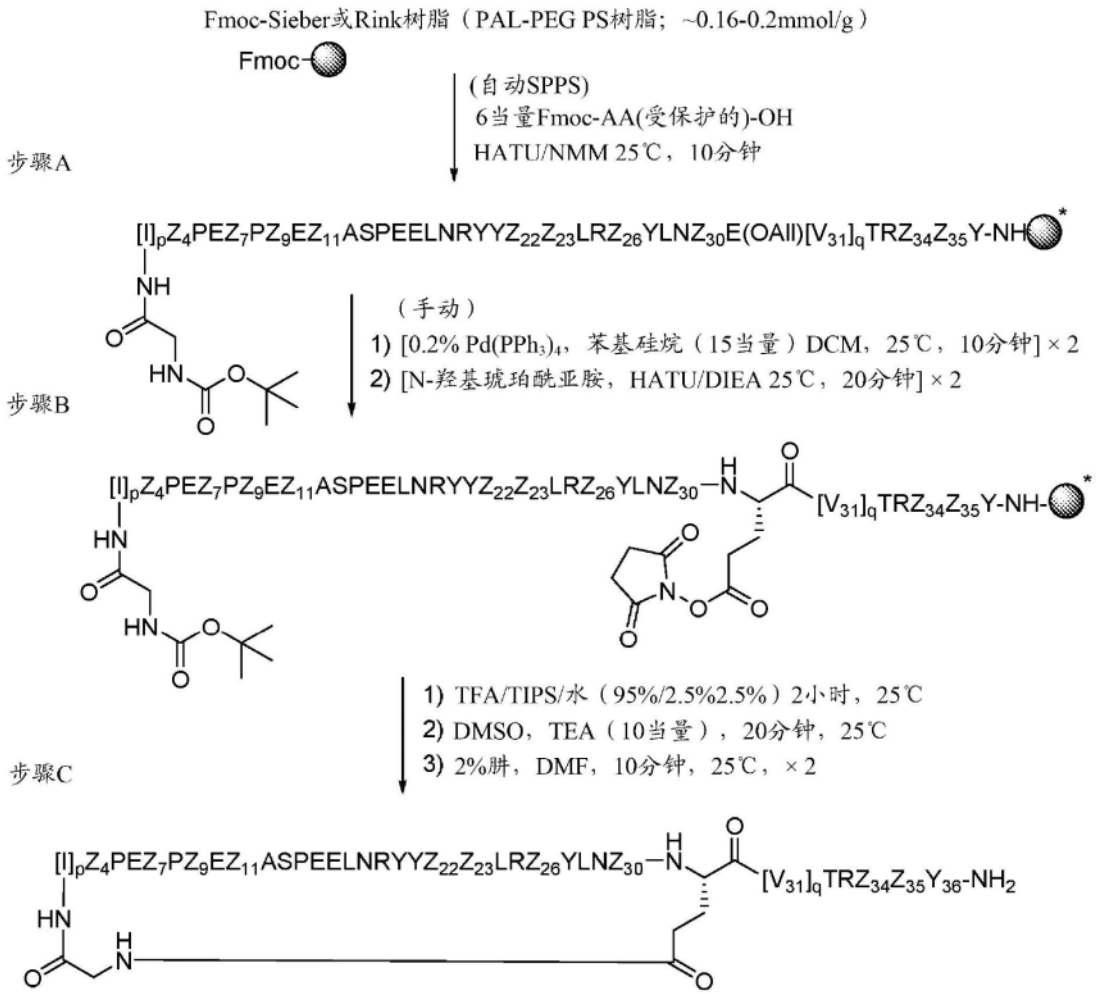
[0468] 3)预混溶液1(943μL)和溶液2(4.8mL)

[0469] 4)抗坏血酸钠(30mg于3mL的水中)

[0470] 向得自步骤C的粗制肽(0.021mmol)在脱氧水或HEPES缓冲液(pH7.4)(20mL)中的溶液,添加溶液3,之后添加溶液4(2.4mL),并且将所得乳白色溶液加热至35-40℃,直至环化完成,如通过LCMS分析(约1-5小时)确定的。可将反应溶液用水(0.1%TFA)或60%MeCN/水(0.1%TFA)稀释至40mL,过滤并用多次注射,通过制备型HPLC直接纯化,如方案1步骤E中所述。

[0471] 其中BRIDGE为内酰胺的C-末端酰胺NTSC-PYY类似物的合成在方案7中示出。

[0472]



*氨基酸被保护；作为Dde保护的Lys

[0473] 方案7:内酰胺桥联的环状肽的合成。

[0474] A)合成树脂结合的C-末端酰胺肽

[0475] 保护的肽基树脂可使用Fmoc策略在得自Protein Technologies的Symphony X肽合成器上合成。可在室温下使用DMF中的HATU和NMM偶联Rink酰胺树脂或Sieber树脂10分钟。Fmoc氨基酸可以6倍过量使用,并且双偶联。对于包含psi-(R35,Y36)修饰的肽,使用DMF中的HATU和NMM,在室温下以3倍过量偶联Fmoc-Arg(Pbf)[CH_2N(Boc)]Tyr(t-Bu)-OH1小时。线性序列的末端残基的α-氨基可为Boc保护的,并且形成内酰胺桥的谷氨酸残基的γ-羧基可为烯丙基保护的。肽中的赖氨酸可被正交地Dde保护。

[0476] B)γ-谷氨酸盐-N-羟基琥珀酰亚胺酯的合成

[0477] 在线性序列完成后,可使用DCM中的$Pd(PPh_3)_4$和$PhSiH_3$移除谷氨酸盐侧链烯丙基保护基团。然后可通过在室温下使用HATU和DIEA将NHS双偶联10分钟来合成N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)酯。

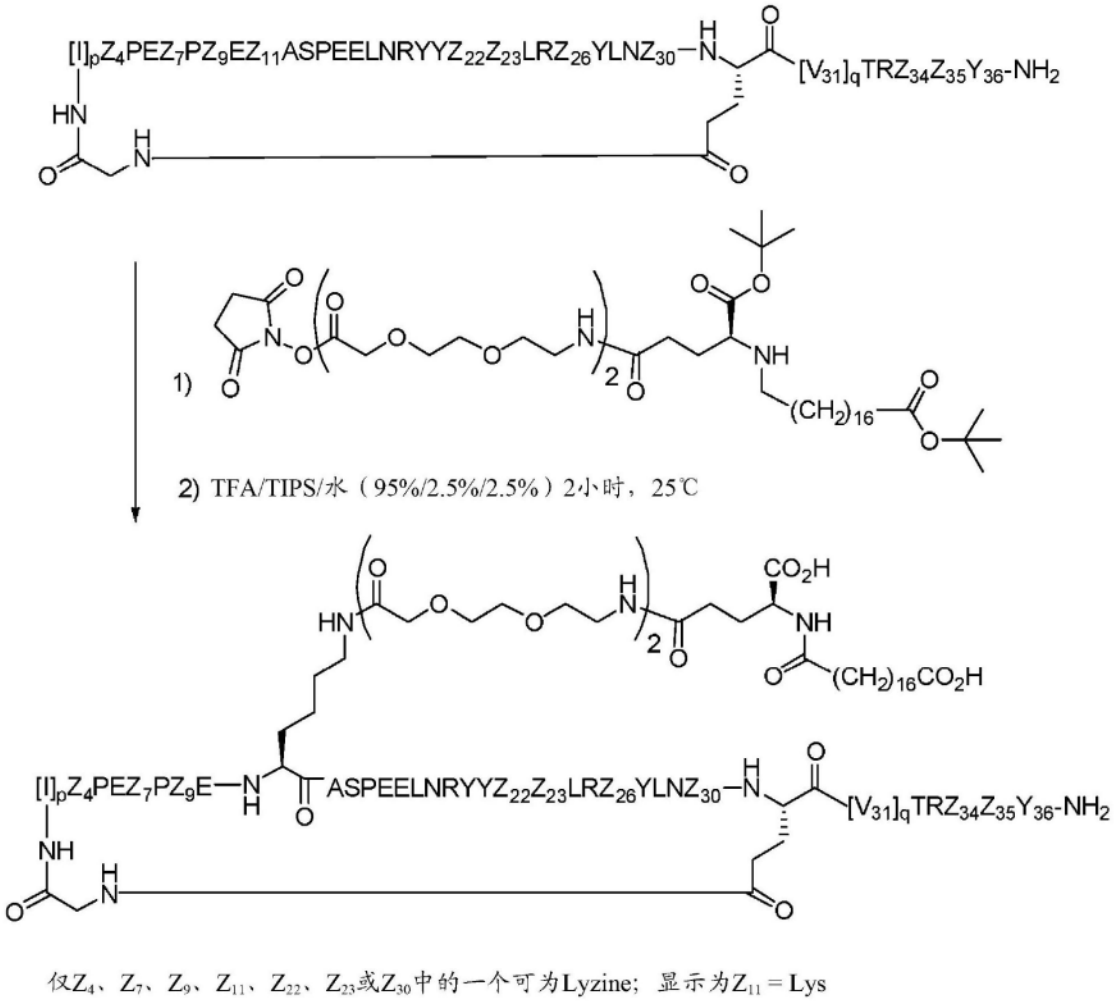
[0478] C)用于内酰胺环化的程序

[0479] 可通过在室温下用TFA/TIPS/水(95:2.5:2.5)处理2小时将肽从树脂上裂解,并且在全局上去保护,然后沉淀于醚中,并通过离心收集并干燥。粗产物可溶解于DMSO中;添加

TEA(10当量),并且使环化在室温下进行1小时。粗产物可用水稀释,并且通过制备型RP-HPLC纯化。可通过将肽溶解于2%肼/DMF(以5mM的浓度),并在室温下持续搅拌1小时去保护经正交地dde-保护的赖氨酸。可用水稀释反应混合物,并且通过添加10%TFA/水将pH调节至2,并且该溶液可通过制备型RP-HPLC直接纯化,如方案1,步骤E中所述。其中BRIDGE为内酰胺的脂化的C-末端酰胺NTSC-PYY类似物的溶液相合成示于方案8中。

[0480] 其中BRIDGE为内酰胺的脂化的C-末端酰胺NTSC-PYY类似物的溶液相合成在方案8中示出。

[0481]



仅Z_4、Z_7、Z_9、Z_{11}、Z_{22}、Z_{23}或Z_{30}中的一个可为Lyzine；显示为Z_{11}=Lys

[0482] 方案8:对于Z_{11}赖氨酸示出了内酰胺桥连的C-末端酰胺环状肽的溶液相脂化。

[0483] 其中仅Z_4、Z_7、Z_9、Z_{11}、Z_{22}、Z_{23}或Z_{30}中的一个可为赖氨酸,在上述方案7中获得的肽被溶解于DMF中(以5mM的浓度),添加TEA(5当量),之后添加受保护的脂质的N-羟基酸酯(2当量)。可允许反应在室温下进行过夜,然后通过制备型HPLC纯化。可在TFA/TIPS/水(95:2.5:2.5)中,在室温下将叔丁酯脱保护30分钟,并且浓缩该反应,并通过制备型RP-HPLC纯化,如方案1步骤E中所述。

[0484] 用于溴乙酰化的环状硫醚肽的合成的一般方法

[0485] 方案9、10和11均示出了本发明的溴乙酰化的环状硫醚肽的各种途径。在方案9中,通过肽序列中的含硫醇的氨基酸侧链与肽的氨基末端处的溴乙酰基团的反应形成硫醚桥。方案10示出了如方案9中类似的方法,但具有在介于赖氨酸侧链和溴乙酰基基团之间嵌入的离散的PEG间隔区。方案11示出了用于合成另一类溴乙酰化的环状硫醚肽的策略,其中所

述桥通过肽的氨基末端处的硫醇亲核试剂与共价连接至肽序列内的赖氨酸侧链的溴乙酰基基团的反应形成。

[0486] A.合成树脂结合的C-末端酰胺肽

[0487] 树脂上的受保护的肽可使用Fmoc策略在Sieber酰胺或Rink酰胺树脂上合成。标准的FMOC保护的氨基酸(由Novabiochem(EMD Millipore),巴亨肽国际公司(Bachem,Peptides International)或Chem Impex供应)可在室温或高温下使用DIC/Oxyma、HBTU/DIPEA或HATU/NMM作为偶联剂以相对于加载的树脂的3-6倍的过量偶联。为了优异的纯度,可进行双偶联,并且尤其是对于偶联到α-N-烷基化的氨基酸上的氨基酸。对于包含psi-(R35,Y36)修饰的肽,可使用DMF中的HATU和NMM,在室温下以3倍过量偶联Fmoc-Arg(Pbf)[CH_2N(Boc)]Tyr(t-Bu)-OH1小时。

[0488] B.用于树脂结合的肽的溴乙酰化的步骤

[0489] 欲被溴乙酰化的赖氨酸可用alloc、ivDDE或DDE保护基团正交地保护。在树脂上的线性序列完成后,可将正交地保护的赖氨酸去保护(对于alloc,DCM中的$Pd(Ph_3)_4$和苯基硅烷;对于DDE或ivDDE,DMF中的2%肼),并且氨基可以在各种条件下溴乙酰化,诸如:1)在微波反应器中的DMF中,在50℃下与大过量的溴乙酸酐反应5分钟,到那时通常可根据Kaiser茚三酮测试确定反应完成;2)在室温下在碱,诸如TEA或DIPEA的存在下,与大过量溴乙酸酐在DMF或DCM中反应;或3)使用DIC或DIC/Oxyma与溴乙酸偶联。

[0490] C.用于从树脂上裂解肽的程序

[0491] 在SPPS完成时,可用DMF然后用DCM充分地洗涤树脂,并干燥。用Sieber酰胺树脂结合的肽,可用1至2%TFA于DCM(10mL)中的溶液处理干燥的树脂5至10分钟,然后过滤。对于每次处理使用新鲜的混合物,可重复该处理更多一些的次数。然后合并滤液并浓缩以获得黄色泡沫状粗制受保护的肽。然后该泡沫可用裂解混合物TFA/酚/H_2O/TIPS(88/5/5/2)或TFA/水/TIPS(95:2.5:2.5)或TFA/酚/H_2O/TIPS/DTT(84/10/2.5/2.5/1)处理,并且在微波反应器中于38℃下加热30-45分钟,或在室温下加热2-3.5小时。粗制肽可在冷的二乙醚中沉淀。可离心肽/醚悬浮液,并滗出醚层。可将肽小球再悬浮于醚中,离心并滗出,并且该方法可重复三次。如此获得的粗肽可在温和的氮气流下干燥。

[0492] 另选地,可如上所述用裂解的混合物处理Sieber酰胺或Rink酰胺树脂结合的肽而无需在之前在DCM中用1-2%TFA处理,以提供完全去保护的肽。

[0493] D.用于肽环化的步骤(硫醚形成)

[0494] 粗制的不含硫醇和含溴乙酰胺的肽可以4至10mg/mL的浓度溶解于脱氧的MeCN/水或EtOH/水中,具有任选添加的EDTA。然后可通过添加碱,诸如$aHCO_3$、NaOH、DIPEA或TEA将肽溶液的pH升至约7-9,并且将所得溶液在室温下搅拌0.25-2.5小时。

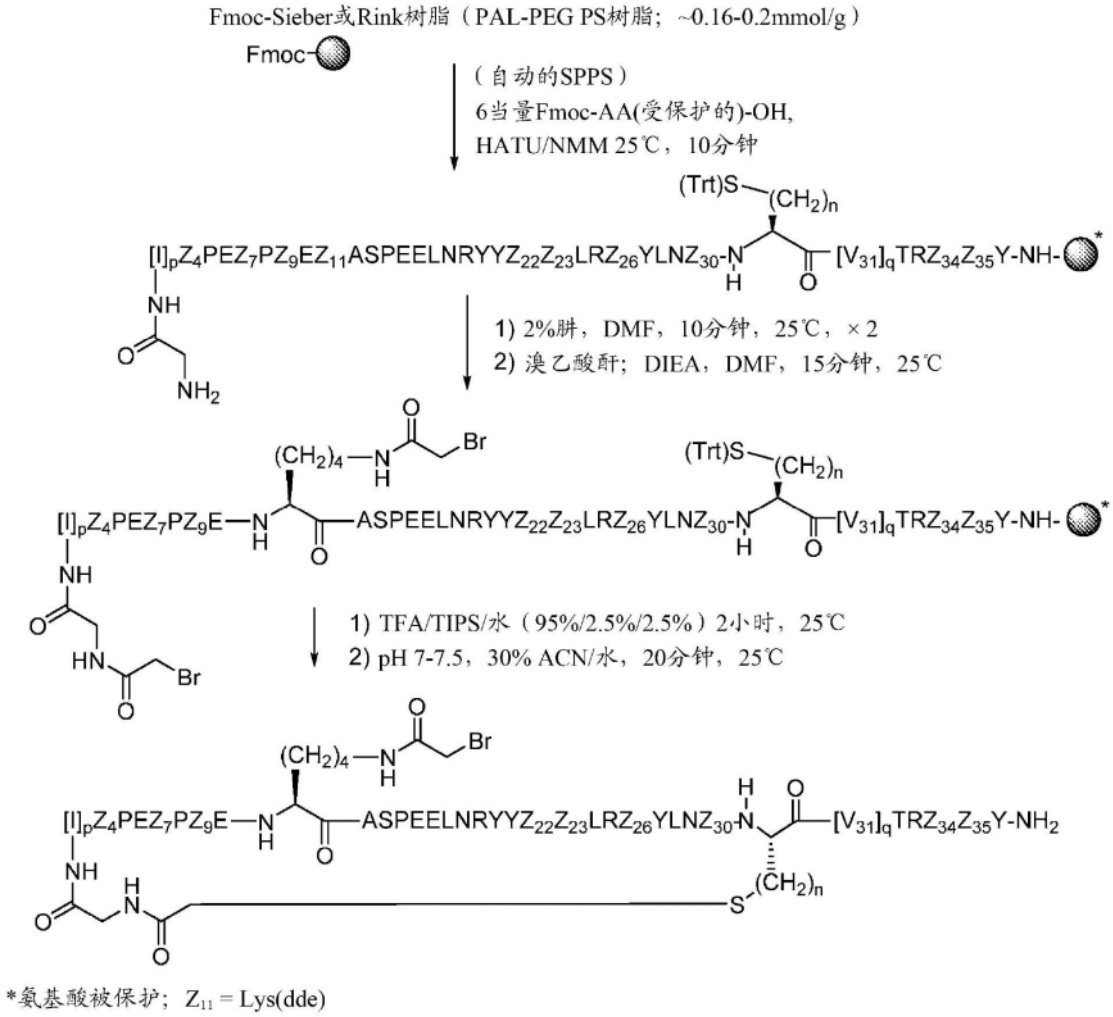
[0495] 另选地,可通过HPLC纯化粗制肽,合并肽级分并将其碱化至约pH 7-9,并且任选在EDTA的存在下,在室温下持续搅拌0.25至2.5小时。酸化后,可在室温下浓缩反应溶液以移除有机溶剂,然后经受HPLC纯化。

[0496] E.用于肽纯化的步骤

[0497] 可用TFA酸化环化反应混合物,并且浓缩溶液以除去大部分有机共溶剂(MeCN或EtOH),然后可通过制备型HPLC在反相柱上直接纯化所得的溶液。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围在0-20%B的初始浓度至

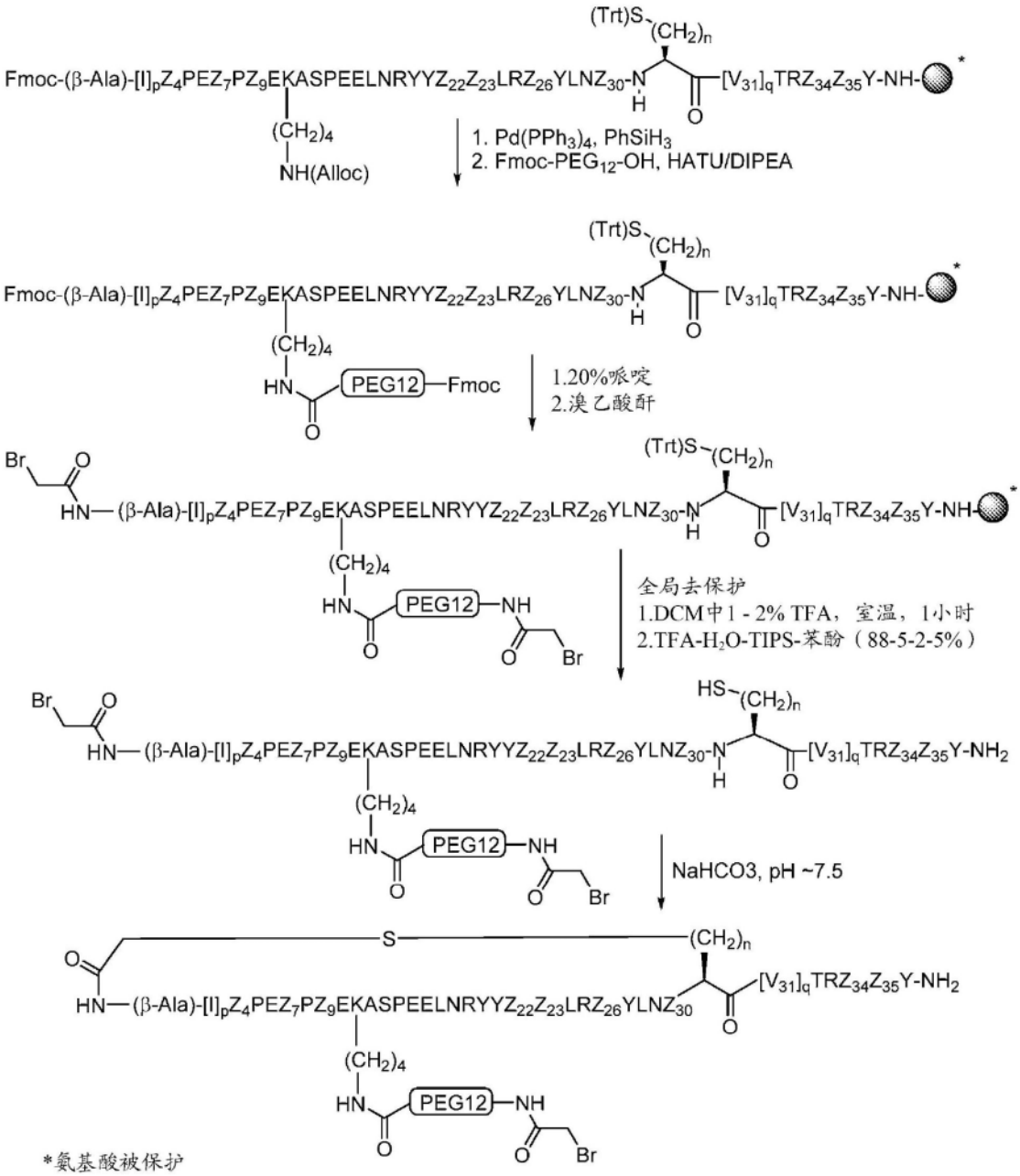
40-90％B的最终浓度内,运行时间范围在介于在20-60min之间。可在220nm和254nm处监测UV检测。包含产品的级分可使用Waters T3 Atlantis C18柱(4.6×250mm,5μm),通过在Agilent 1100HPLC系统上的HPLC分析。可合并纯级分、浓缩以移除大部分有机相,然后冻干。

[0498]

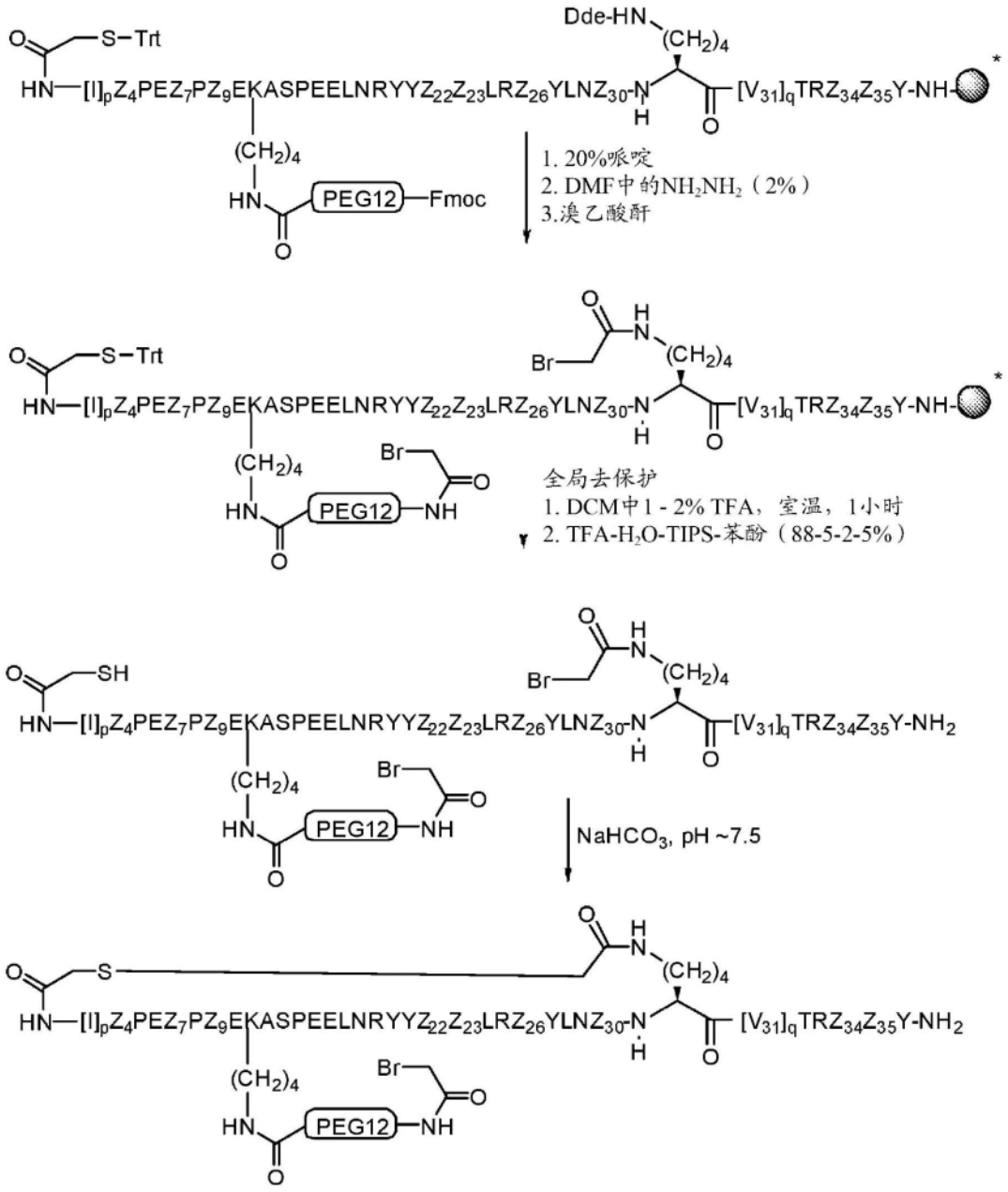


[0499] 方案9:溴乙酰化的环状硫醚C-末端酰胺肽的合成,其中通过肽序列中的含硫醇的氨基酸侧链与肽的氨基末端处的溴乙酰基团的反应形成硫醚桥。在该方案中,使用dde保护基团以保护赖氨酸侧链,并且通过用DMF中的2％肼处理去除。

[0500]



[0501] 方案10:溴乙酰化的环状硫醚肽的合成,其中通过肽序列中的含硫醇的氨基酸侧链与肽的氨基末端处的溴乙酰基团的反应形成硫醚桥,并且在介于溴乙酰基团和赖氨酸侧链之间引入离散的PEG间隔区。在该方案中,使用alloc保护基团以保护赖氨酸侧链,并且通过用Pd(PPh$_3$)$_4$和苯基硅烷处理去除。



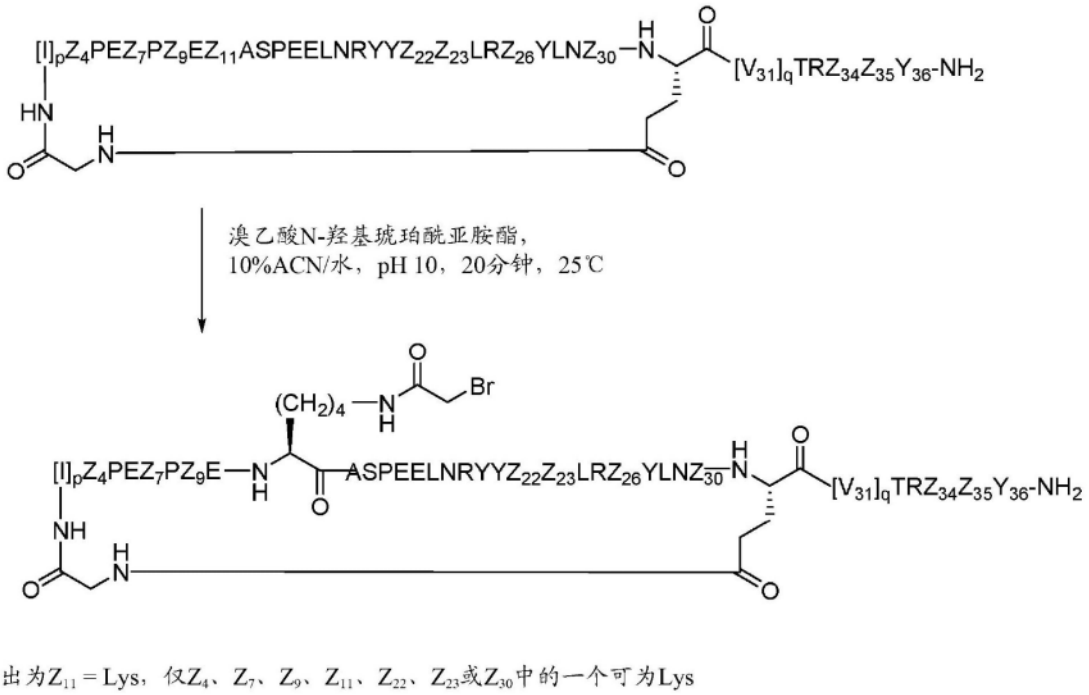
*氨基酸被保护

[0503] 方案11.溴乙酰化的环状硫醚肽的合成,其中硫醚桥通过所述肽的氨基末端处的硫醇基团与所述肽序列中的溴乙酰化的赖氨酸侧链的反应形成,并且在介于溴乙酰基团和另一个赖氨酸侧链之间引入离散的PEG间隔区。

[0504] 用于溴乙酰化的环状内酰胺肽的合成的一般方法

[0505] 环状内酰胺肽可根据方案12中所示的步骤合成。首先根据方案7合成环状内酰胺肽,其中仅Z_4、Z_7、Z_9、Z_{11}、Z_{22}、Z_{23}或Z_{30}中的一个为赖氨酸。然后在pH 10,室温下,使用在20％ACN/水中的溴乙酸N-羟基琥珀酰亚胺酯(3-7当量)溴乙酰化赖氨酸20分钟。可通过RP-HPLC纯化最终的溴乙酰化的肽,如对于环状硫醚肽所概述的。

[0506]



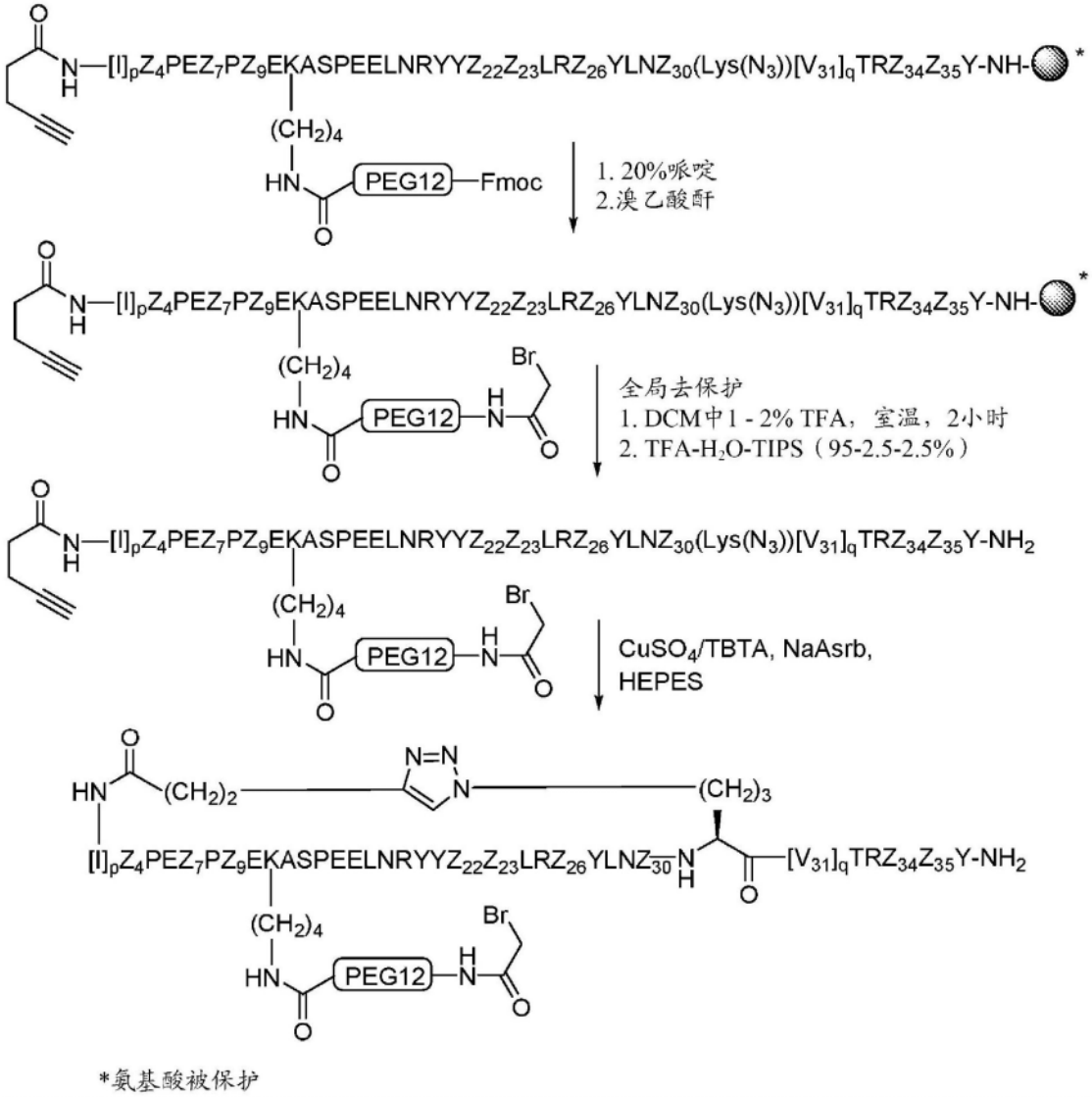
示出为Z_{11}=Lys，仅Z_4、Z_7、Z_9、Z_{11}、Z_{22}、Z_{23}或Z_{30}中的一个可为Lys

[0507] 方案12.溴乙酰化的环状内酰胺C-末端酰胺肽的合成。

[0508] 用于溴乙酰化的环状三唑连接的肽的合成的一般方法

[0509] 溴乙酰化的环状三唑连接的肽可根据方案13中所示的步骤合成。树脂上的线性保护肽可以如方案10中对于环状硫醚肽所述类似的方式合成,不同的是可掺入L-叠氮基赖氨酸用于三唑形成,并且N-末端残基可以是4-戊炔酸。可使用DMF中的20％哌啶移除Fmoc,然后与溴乙酸酐反应。线性序列可全局去保护(TFA/TIPS/水:95％/2.5％/2.5％),并且将粗制肽在冷醚中沉淀,通过离心收集,并且通过制备型RP-HPLC纯化。纯化的直链肽可以在缓冲溶液(HEPES、MOPS等)中,在$CuSO_4$/TBTA和NaASrb的存在下环化,以得到环状三唑连接的肽,其可如方案1,步骤E中所述通过制备型RP-HPLC纯化。

[0510] 本领域的技术人员可用其中N-末端残基为叠氮基羧酸(例如,5-叠氮基戊酸)并且位置30或31中的残基为炔基氨基酸(例如,2-氨基-7-辛酸)的线性序列开始,以如上文所述类似的方式合成一类可供选择的环状三唑连接的肽。



[0511]

[0512] 方案13:溴乙酰化的环状三唑连接的C-末端酰胺肽的合成。

[0513] 肽分析和表征

[0514] 在配置有使用Waters Atlantis T3 C18(4.6×250mm, 300Å, 5μm)柱的HP 1100系列HPLC的Hewlett Packard系列1100MSD系统上,通过LC/MS分析纯化的肽。根据肽的极性/非极性性质,以1mL/min的流量和35℃的柱温度:方法1,15-60%)经过22分钟使用三个梯度之一(如上的缓冲液A和B);方法2)30-60%B,经过22分钟;方法3)40-90%B,经过22分钟。电喷雾分析(ES-API,正离子扫描)提供对于每个肽质量分析。在所有情况下,观察到多种带电物质,其中1/3$[M+3]^+$和1/4$[M+4]^+$离子是特征的、最显著观察到的离子。所有产品在可接受的范围内产生它们期望的多电荷离子。肽的质谱分析结果和观测到的LC的保留时间(RT)示于表1中:

[0515] 表1:对于NTSC-PYY化合物的分析数据。

[0516]

Seq.I.D.No.	Mol.制剂	分子量	1/3[M+3]$^+$（计算的）	1/3[M+3]$^+$（实测值）	1/4[M+4]$^+$（计算的）	1/4M+4]$^+$（实测值）	HPLC方法	RT (min)
1	$C_{215}H_{345}BrN_{56}O_{67}S$	4898.41	1633.80	1633.8	1225.60	1225.4	1	12.48
2	$C_{187}H_{281}N_{53}O_{55}S$	4183.66	1395.55	1395.4	1046.92	1046.6	1	11.7
3	$C_{186}H_{284}N_{56}O_{55}$	4184.63	1395.88	1395.6	1047.16	1047.0	1	11.1
4	$C_{210}H_{325}N_{53}O_{57}S$	4564.27	1522.42	1522.2	1142.07	1141.9	2	17.0
5	$C_{225}H_{345}N_{55}O_{59}S$	4796.59	1599.86	1599.6	1200.15	1199.9	3	15.8
6	$C_{224}H_{348}N_{58}O_{59}$	4797.56	1600.19	1600.1	1200.39	1200.3	3	15.7
7	$C_{212}H_{327}N_{55}O_{59}S$	4622.31	1541.77	1541.8	1156.58	1156.7	2	15.8
8	$C_{208}H_{319}N_{55}O_{59}S$	4566.20	1523.07	1522.8	1142.55	1142.4	2	14.7
9	$C_{187}H_{283}N_{53}O_{54}S$	4169.68	1390.89	1390.6	1043.42	1043.3	1	11.3
10	$C_{223}H_{339}N_{55}O_{61}S$	4798.52	1600.51	1600.4	1200.63	1200.6	3	13.4
11	$C_{223}H_{341}N_{55}O_{60}S$	4784.54	1595.85	1595.7	1197.14	1197.1	3	12.8
12	$C_{188}H_{283}N_{53}O_{55}S$	4197.69	1400.23	1400.2	1050.42	1050.3	1	11.9
13	$C_{208}H_{321}N_{55}O_{58}S$	4552.22	1518.41	1518.2	1139.06	1139.0	2	13.8
14	$C_{209}H_{321}N_{55}O_{59}S$	4580.23	1527.74	1527.8	1146.06	1145.9	2	15.2
15	$C_{199}H_{309}N_{55}O_{59}S$	4448.02	1483.67	1483.7	1113.01	1112.9	2	14.1
16	$C_{202}H_{308}N_{54}O_{58}S$	4453.04	1485.35	1485.1	1114.26	1114.2	2	13.9
17	$C_{205}H_{312}N_{54}O_{59}S$	4509.10	1504.03	1503.9	1128.28	1128.2	2	16.6
18	$C_{207}H_{314}N_{54}O_{61}S$	4567.14	1523.38	1523.2	1142.79	1142.7	2	16.4
19	$C_{208}H_{319}N_{55}O_{59}S$	4566.20	1523.07	1523.1	1142.55	1142.5	2	15.0
20	$C_{208}H_{319}N_{55}O_{59}S$	4566.20	1523.07	1522.8	1142.55	1142.4	2	15.1
21	$C_{202}H_{310}N_{52}O_{59}S$	4443.04	1482.01	1481.9	1111.76	1111.6	2	17.2
22	$C_{204}H_{312}N_{52}O_{61}S$	4501.08	1501.36	1501.2	1126.27	1126.2	2	16.8
23	$C_{222}H_{345}N_{57}O_{66}S$	4900.57	1634.52	1634.4	1226.14	1225.9	2	16.7
24	$C_{224}H_{349}N_{57}O_{66}S$	4928.62	1643.87	1643.4	1233.16	1233.0	2	18.4
25	$C_{210}H_{325}N_{55}O_{58}S$	4580.27	1527.76	1527.7	1146.07	1146.1	2	17.0

[0517]

26	$C_{212}H_{329}N_{55}O_{58}S$	4608.32	1537.11	1537.1	1153.08	1153.0	2	19.7
27	$C_{217}H_{338}N_{56}O_{63}S$	4771.45	1591.48	1591.3	1193.86	1193.8	2	12.0
28	$C_{202}H_{310}N_{54}O_{57}S$	4439.06	1480.69	1480.6	1110.77	1110.8	2	13.3
29	$C_{199}H_{311}N_{55}O_{58}S$	4434.04	1479.01	1478.9	1109.51	1109.3	2	13.7
30	$C_{199}H_{311}N_{55}O_{58}S$	4434.04	1479.01	1479.0	1109.51	1109.3	2	14.2
31	$C_{222}H_{347}N_{57}O_{64}S$	4870.58	1624.53	1624.6	1218.65	1218.6	2	18.5
32	$C_{205}H_{314}N_{54}O_{58}S$	4495.12	1499.37	1499.3	1124.78	1124.8	2	15.9
33	$C_{209}H_{323}N_{55}O_{58}S$	4566.24	1523.08	1522.9	1142.56	1142.4	2	14.6
34	$C_{201}H_{315}N_{55}O_{58}S$	4462.09	1488.36	1488.0	1116.52	1116.4	2	13.9
35	$C_{209}H_{323}N_{55}O_{58}S$	4566.24	1523.08	1522.8	1142.56	1142.5	2	14.4
36	$C_{200}H_{313}N_{55}O_{58}S$	4448.07	1483.69	1483.5	1113.02	1112.9	2	13.8
37	$C_{205}H_{322}N_{56}O_{59}S$	4547.20	1516.73	1516.6	1137.80	1137.7	2	14.2
38	$C_{206}H_{324}N_{56}O_{59}S$	4561.22	1521.41	1521.7	1141.31	1141.3	2	13.7
39	$C_{209}H_{322}N_{54}O_{59}S$	4567.23	1523.41	1523.2	1142.81	1142.7	3	10.3
40	$C_{219}H_{346}N_{60}O_{64}$	4843.52	1615.50	1615.4	1211.9	1211.8	2	15.1
41	$C_{207}H_{324}N_{58}O_{58}$	4553.20	1518.70	1518.4	1139.3	1139.3	2	13.6
42	$C_{221}H_{348}N_{60}O_{66}$	4901.56	1634.90	1634.8	1226.4	1226.4	2	11.0
43	$C_{220}H_{343}N_{57}O_{64}S$	4842.53	1615.18	1615.0	1211.63	1211.5	2	15.5
44	$C_{224}H_{351}N_{57}O_{64}S$	4898.64	1633.88	1633.9	1225.66	1225.6	2	12.7
45	$C_{261}H_{428}N_{56}O_{81}S$	5678.63	1893.88	1893.4	1420.66	1420.6	2	19.4
46	$C_{205}H_{322}N_{56}O_{59}S$	4547.20	1516.73	1516.6	1137.80	1137.6	2	13.7
47	$C_{225}H_{351}N_{57}O_{66}S$	4942.65	1648.55	1648.2	1236.66	1236.6	2	11.7
48	$C_{225}H_{351}N_{57}O_{66}S$	4942.65	1648.55	1648.6	1236.66	1236.6	2	11.8
49	$C_{208}H_{321}N_{55}O_{59}S$	4568.22	1523.74	1523.6	1143.06	1142.9	1	15.2
50	$C_{225}H_{351}N_{57}O_{65}S$	4926.65	1643.22	1643.2	1232.66	1232.5	2	11.6
51	$C_{205}H_{314}N_{54}O_{59}S$	4511.12	1504.71	1504.6	1128.78	1128.6	2	15.6
52	$C_{237}H_{380}N_{56}O_{69}S$	5150.00	1717.67	1717.5	1288.50	1288.4	2	18.6
53	$C_{234}H_{371}N_{59}O_{68}S$	5130.92	1711.31	1710.9	1283.73	1283.6	2	16.6
54	$C_{222}H_{349}N_{57}O_{62}S$	4840.60	1614.53	1614.3	1211.15	1211.1	2	16.6
55	$C_{223}H_{349}N_{57}O_{63}S$	4868.61	1623.87	1623.6	1218.15	1218.0	2	14.9
56	$C_{206}H_{300}ClN_{55}O_{58}S$	4542.48	1515.16	1515.0	1136.62	1136.4	1	13.6
57	$C_{207}H_{301}Cl_2N_{55}O_{59}S$	4606.95	1536.65	1536.3	1152.74	1152.5	1	14.5
58	$C_{209}H_{314}FN_{55}O_{58}S$	4576.17	1526.39	1526.2	1145.04	1144.9	2	10.9
59	$C_{223}H_{349}N_{57}O_{64}S$	4884.61	1629.20	1629.0	1222.15	1221.9	2	15.5
60	$C_{223}H_{349}N_{57}O_{64}S$	4884.61	1629.20	1629.1	1222.15	1222.1	2	15.4
61	$C_{210}H_{314}F_3N_{55}O_{58}S$	4626.18	1543.06	1542.7	1157.55	1157.4	2	12.7
62	$C_{204}H_{310}F_3N_{55}O_{58}S$	4550.08	1517.69	1517.6	1138.52	1138.3	2	9.1
63	$C_{207}H_{316}F_3N_{55}O_{58}S$	4592.16	1531.72	1531.7	1149.04	1149.0	2	12.1
64	$C_{210}H_{325}N_{55}O_{59}S$	4596.27	1533.09	1532.7	1150.07	1150.0	2	11.8
65	$C_{208}H_{312}D_9N_{55}O_{58}S$	4561.15	1521.38	1521.3	1141.29	1141.2	2	14.1
66	$C_{211}H_{313}F_6N_{55}O_{58}S$	4694.17	1565.72	1565.4	1174.54	1174.6	2	14.1

[0518]

67	$C_{211}H_{313}F_6N_{55}O_{58}S$	4694.17	1565.72	1565.6	1174.54	1174.4	2	14.2
68	$C_{219}H_{348}N_{58}O_{65}S$	4865.57	1622.86	1622.7	1217.39	1217.3	1	17.3
69	$C_{181}H_{280}N_{54}O_{54}$	4076.53	1359.84	1359.7	1020.13	1020	1	11.4
70	$C_{180}H_{278}N_{54}O_{54}$	4062.50	1355.17	1355	1016.63	1016.7	1	12.2
71	$C_{181}H_{278}N_{54}O_{55}$	4090.51	1364.50	1364.4	1023.63	1023.5	1	12.8
72	$C_{215}H_{339}N_{57}O_{66}$	4778.38	1593.79	1593.4	1195.60	1195.6	1	15.8
73	$C_{203}H_{321}BrN_{56}O_{61}S$	4634.09	1545.70	1545.4	1159.52	1159.6	1	12.12
74	$C_{188}H_{292}BrN_{55}O_{54}S$	4298.69	1433.90	1433.9	1075.67	1075.6	1	11.96
75	$C_{211}H_{338}BrN_{55}O_{66}S$	4813.30	1605.43	1605.5	1204.32	1204.4	1	12.27
76	$C_{249}H_{412}BrN_{57}O_{84}S$	5660.31	1887.77	1887.4	1416.08	1416.0	1	13.15
77	$C_{214}H_{343}BrN_{56}O_{67}S$	4884.38	1629.13	1629.1	1222.09	1222.1	1	12.24
78	$C_{216}H_{347}BrN_{56}O_{67}S$	4912.44	1638.48	1638.4	1229.11	1229.1	1	12.49
79	$C_{216}H_{347}BrN_{56}O_{67}S$	4912.44	1638.48	1638.1	1229.11	1228.9	1	12.58
80	$C_{220}H_{344}BrN_{59}O_{67}S$	4999.48	1667.49	1667.3	1250.87	1250.8	1	12.55
81	$C_{220}H_{344}BrN_{59}O_{67}S$	4999.48	1667.49	1667.4	1250.87	1250.7	1	12.43
82	$C_{211}H_{338}BrN_{55}O_{68}S$	4845.30	1616.10	1616.0	1212.32	1212.4	1	12.44
83	$C_{217}H_{347}BrN_{58}O_{66}$	4904.39	1635.80	1635.9	1227.10	1227.0	1	12.55
84	$C_{225}H_{354}BrN_{59}O_{66}S$	5053.61	1685.54	1685.4	1264.40	1264.3	1	12.80
85	$C_{216}H_{345}BrN_{56}O_{68}S$	4926.42	1643.14	1642.9	1232.61	1232.6	1	11.72
86	$C_{216}H_{345}BrN_{56}O_{69}S$	4942.42	1648.47	1648.3	1236.61	1236.5	1	11.92
87	$C_{216}H_{345}BrN_{56}O_{69}S$	4942.42	1648.47	1648.3	1236.61	1236.4	1	11.82
88	$C_{212}H_{339}BrN_{56}O_{67}S$	4856.33	1619.78	1619.5	1215.08	1214.9	1	12.43
89	$C_{213}H_{339}BrN_{56}O_{68}S$	4884.32	1629.11	1629.0	1222.08	1222.0	1	ND
90	$C_{214}H_{341}BrN_{56}O_{68}S$	4898.32	1633.77	1633.7	1225.58	1225.5	1	ND
91	$C_{214}H_{341}BrN_{56}O_{68}S$	4898.32	1633.77	1633.3	1225.58	1225.5	1	ND
92	$C_{216}H_{345}BrN_{56}O_{68}S$	4926.42	1643.14	1642.7	1232.61	1232.6	1	ND
93	$C_{213}H_{341}BrN_{56}O_{67}S$	4870.35	1624.3	1624.1	1218.5	1218.4	1	12.67

[0519]

94	$C_{213}H_{341}BrN_{56}O_{67}S$	4870.35	1624.3	1624.3	1218.5	1218.4	1	12.42
95	$C_{182}H_{279}BrN_{54}O_{55}$	4183.45	1395.5	1395.3	1046.9	1046.7	1	13.41
96	$C_{239}H_{393}BrN_{56}O_{79}S$	5427.04	1810.0	1809.7	1357.8	1357.8	1	12.44
97	$C_{214}H_{343}BrN_{56}O_{67}S$	4884.4	1629.1	1628.8	1222.1	1221.9	1	11.74
98	$C_{186}H_{286}BrN_{55}O_{55}S$	4284.6	1429.2	1428.9	1072.1	1071.9	1	12.28
99	$C_{187}H_{288}BrN_{55}O_{55}S$	4298.6	1433.9	1433.6	1075.6	1075.6	1	12.03
100	$C_{186}H_{288}BrN_{55}O_{54}S$	4270.6	1424.5	1424.3	1068.6	1068.6	1	12.59

[0520] 中间体

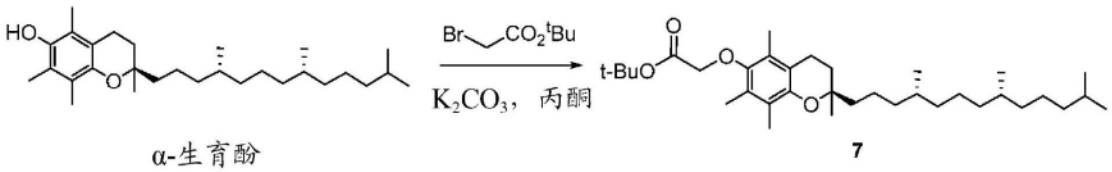
[0521] 应当理解,本文所述的下列实施例和实施方案仅仅是为了进行示意性的说明,并且根据其的各种变型或改变对于本领域技术人员将是提示性的,并且将包括在本专利申请的实质和范围内以及所附权利要求书的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请均据此全文以引用方式并入以用于所有目的。

[0522] 中间体1

[0523] α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8)的合成

[0524] A)α-生育酚氧基乙酸叔丁酯(7):

[0525]

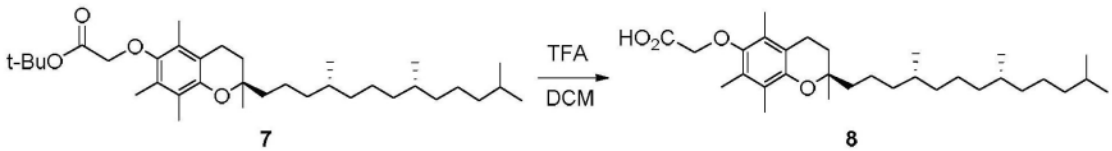


α-生育酚 7

[0526] 将α-生育酚(1.14g,2.65mmol)、溴乙酸叔丁酯(470μL,3.18mmol)和K_2CO_3(1.1g,7.94mmol)于丙酮(10mL)中的混合物在室温下持续搅拌2-3天。然后通过K_2CO_3的小滤塞过滤该混合物,并且在减压下浓缩滤液。通过硅胶色谱法纯化所得的残余物,用EtOAc/庚烷(0-5%)洗脱以提供无色油状α-生育酚氧基乙酸叔丁酯(7)。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ4.17(s,2H),2.56(t,J=6.57Hz,2H),2.18(s,3H),2.14(s,3H),2.07(s,3H),1.65-1.86(m,2H),1.52(s,9H),0.98-1.46(m,22H),0.80-0.90(m,14H)。

[0527] B)α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8)

[0528]



7 8

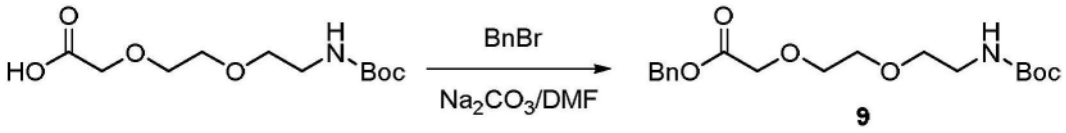
[0529] 向α-生育酚氧基乙酸叔丁酯(7)(1.4g,2.57mmol)于DCM(12mL)中的溶液中添加TFA(6mL),并且在室温下搅拌所得的溶液。2小时后,在减压下浓缩溶液,并且通过硅胶色谱法,用MeOH/DCM(0-2.5%含0.5%HOAc)洗脱,纯化所得的黑色油以提供琥珀色浆液状α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),其在真空下缓慢固化。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ4.34(s,2H),2.57(t,J=6.82Hz,2H),2.16(s,3H),2.12(s,3H),2.08(s,3H),1.79(qt,J=6.76,13.01Hz,2H),1.48-1.59(m,3H),1.18-1.48(m,12H),1.01-1.17(m,7H),0.77-0.93(m,14H)。LC/MS:对于$C_{31}H_{52}O_4$

质量计算值:488.75;实测值:489.5[M+H]$^+$。

[0530] 中间体2

[0531] 1.(S)-22-(叔丁氧羰基)-43,43-二甲基-10,19,24,41-四氧代-3,6,12,15,42-五氧杂-9,18,23-三氮杂四十四烷-1-酸(16)的合成

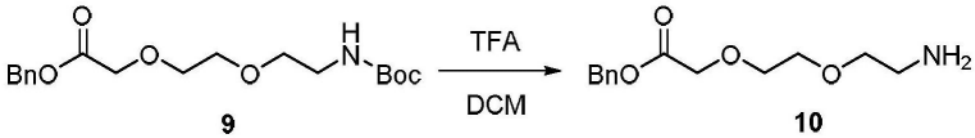
[0532] A)2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-酸苄酯(9)

[0533] 

9

[0534] 向100-mL圆底烧瓶中放置2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-酸(18g,68.366mmol)、溴苄(23.386g,136.732mmol)、碳酸钾(28.346g,205.099mmol)和DMF(200mL)。在室温下搅拌所得的溶液过夜,并且用EtOAc(500mL)稀释。用水(300mL)和盐水(150mL×2)洗涤混合物。蒸发有机相,并且用硅胶柱纯化(EtOAc/丙醚,1:5)以得到无色油状2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-酸苄酯(9)。LC/MS:对于$C_{18}H_{27}NO_6$质量计算值:353.2,实测值:354.05[M+H]$^+$。

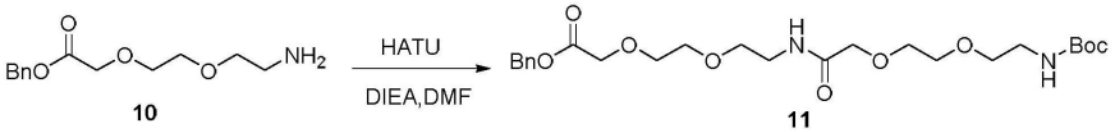
[0535] B)2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酸苄酯(10)

[0536] 

9 10

[0537] 向500-mL圆底烧瓶中放置2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-酸苄酯(12g,33.955mmol)、TFA(19.358g,169.774mmol)和DCM(150mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。蒸发混合物并干燥以得到浅黄色油状2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酸苄酯(10)。LC/MS:对于$C_{13}H_{19}NO_4$质量计算值:253.13,实测值:254.05[M+H]$^+$。

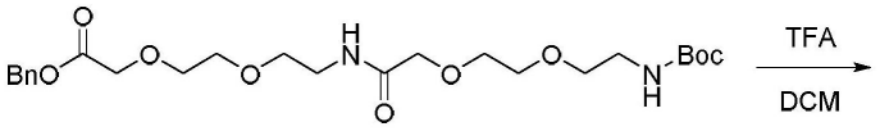
[0538] C).2,2-二甲基-4,13-二氧代-3,8,11,17,20-五氧杂-5,14-二氮杂二十二烷-22-酸苄酯(11)

[0539] 

10 11

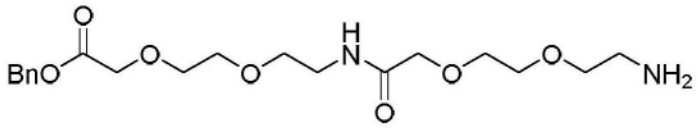
[0540] 向250-mL圆底烧瓶中放置2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-酸(8.835g,33.558mmol)、2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酸苄酯(8.5g,33.558mmol)、HATU(15.312g,40.270mmol)、DIEA(8.674g,67.116mmol)和DMF(100mL)。在室温下搅拌所得的溶液过夜,并且用EtOAc(500mL)稀释。用水(200mL)和盐水(100mL×2)洗涤有机相。蒸发有机相,并用硅胶柱纯化(DCM/MeOH,10:1)以得到浅黄色油状2,2-二甲基-4,13-二氧代-3,8,11,17,20-五氧杂-5,14-二氮杂二十二烷-22-酸苄酯(11)。LC/MS:对于$C_{24}H_{38}N_2O_9$质量计算值:498.26,实测值:499.50[M+H]$^+$。

[0541] D)17-氨基-10-氧代-3,6,12,15-四氧杂-9-氮杂十七烷-1-羧酸苄酯(12)



11

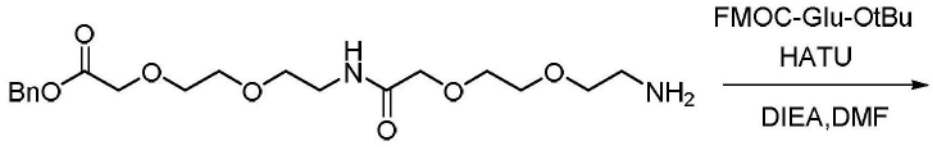
[0542]



12

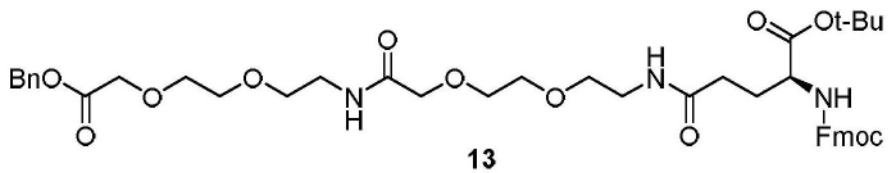
[0543] 向500-mL圆底烧瓶中放置2,2-二甲基-4,13-二氧代-3,8,11,17,20-五氧杂-5,14-二氮杂二十二烷-22-酸苄酯(15g,30.086mmol)、TFA(17.153g,150.431mmol)和DCM(200mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。蒸发混合物并干燥,以得到浅黄色油状17-氨基-10-氧代-3,6,12,15-四氧杂-9-氮杂十七烷-1-羧酸苄酯(12)。LC/MS:对于$C_{19}H_{30}N_2O_7$质量计算值:398.21,实测值:399.2$[M+H]^+$。

[0544] E)22-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)-10,19-二氧代-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂二十三烷-1,23-二羧酸叔丁酯(S)-1-苄基23-叔丁基酯(13)



12

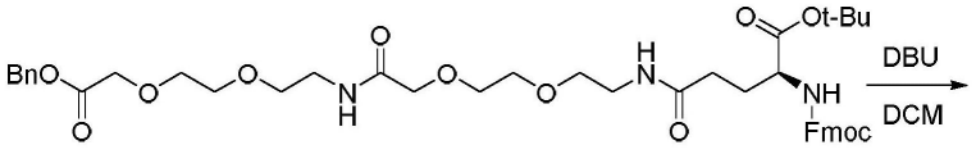
[0545]



13

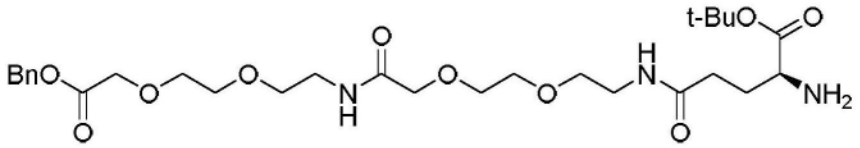
[0546] 向250-mL圆底烧瓶中放置17-氨基-10-氧代-3,6,12,15-四氧杂-9-氮杂十七烷-1-羧酸苄酯(11g,27.607mmol)、(S)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)-5-叔丁氧基-5-氧代戊酸(11.746g,27.607mmol)、HATU(12.596g,33.128mmol)、DIEA(7.136g,55.214mmol)和DMF(100mL)。在室温下搅拌所得的溶液过夜,并且用EtOAc(500mL)稀释。用水(200mL×2)和盐水(200mL)洗涤有机相。蒸发有机相,并通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH,10:1)以得到浅黄色油状22-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)-10,19-二氧代-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂二十三烷-1,23-二羧酸(S)-1-苄基23-叔丁基酯(13)。LC/MS:对于$C_{43}H_{55}N_3O_{12}$质量计算值:805.38,实测值:806.80$[M+H]^+$。

[0547] F)22-氨基-10,19-二氧代-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂二十三烷-1,23-二羧酸(S)-1-苄基23-叔丁基酯(14)



13

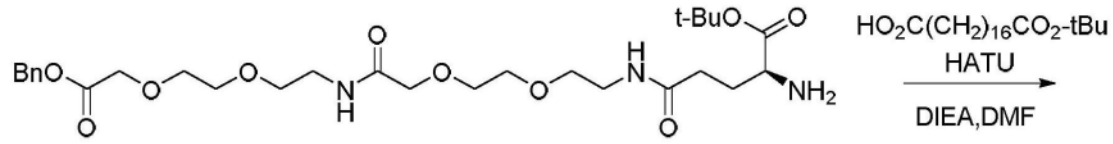
[0548]



14

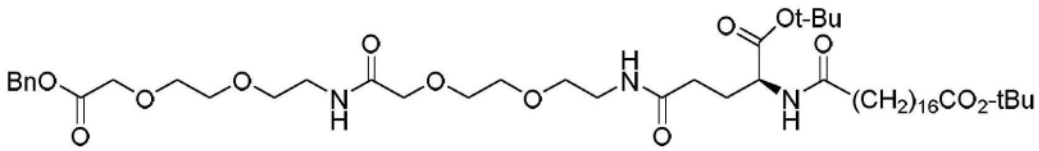
[0549] 向250-mL圆底烧瓶中放置22-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)-10,19-二氧代-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂二十三烷-1,23-二羧酸(S)-1-苄基23-叔丁基酯(10g,12.408mmol)和DBU于DCM(3%,100mL)。在室温下搅拌所得的溶液过夜,然后用水洗涤(200mL×2)。浓缩有机相。用水(200mL)溶解残余物,并用醚(200mL×2)萃取。用DCM(200mL)萃取水相。蒸发有机相并干燥,以得到浅黄色油状22-氨基-10,19-二氧代-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂二十三烷-1,23-二羧酸(S)-1-苄基23-叔丁基酯(14)。LC/MS:对于$C_{28}H_{45}N_3O_{10}$质量计算值:583.31,实测值:584.65$[M+H]^+$。

[0550] G)9,18,23-三氧代-2,5,11,14-四氧杂-8,17,22-三氮杂三十九烷-1,21,39-三羧酸(S)-1-苄基21,39-二叔丁基酯(15)



14

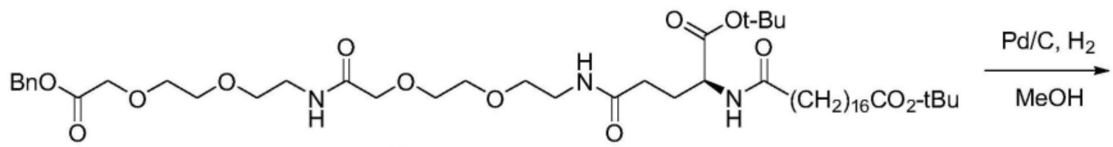
[0551]



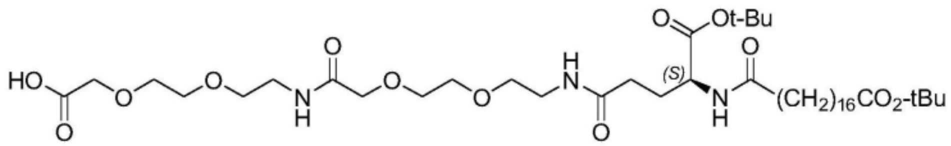
15

[0552] 向50-mL圆底烧瓶中放置22-氨基-10,19-二氧代-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂二十三烷1,23-二羧酸(S)-1-苄基23-叔丁基酯(1.575g,2.699mmol)、18-叔丁氧基-18-氧代十八酸(1g,2.699mmol)、HATU(1.231g,3.239mmol)、DIEA(697.654mg,5.398mmoL,2当量)和DMF(15mL)。在室温下搅拌所得的溶液过夜,并且用EtOAc(200mL)稀释。用水(100mL×2)和盐水(100mL)洗涤有机相。浓缩有机相,并通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH,10:1)以得到为浅黄色油的9,18,23-三氧代-2,5,11,14-四氧杂-8,17,22-三氮杂三十九烷-1,21,39-三羧酸(S)-1-苄基21,39-二叔丁基酯。LC/MS:对于$C_{50}H_{85}N_3O_{13}$质量计算值:935.61,实测值:936.6$[M+H]^+$。

[0553] H)(S)-22-(叔丁氧羰基)-43,43-二甲基-10,19,24,41-四氧代-3,6,12,15,42-五氧杂-9,18,23-三氮杂四十四烷-1-酸(16)



[0554]

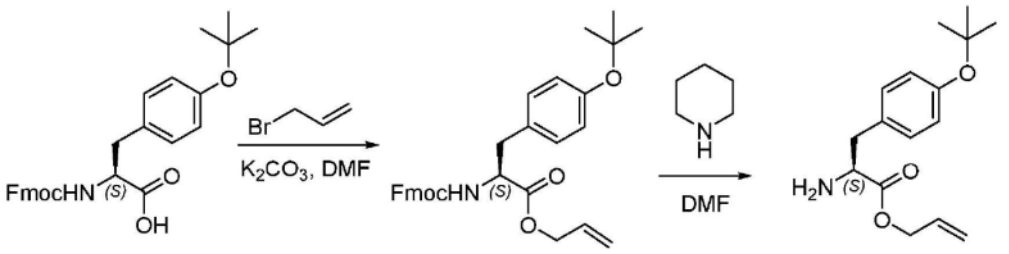


[0555] 向100-mL圆底烧瓶中放置9,18,23-三氧代-2,5,11,14-四氧杂-8,17,22-三氮杂三十九烷-1,21,39-三羧酸(S)-1-苄基21,39-二叔丁基酯(2.5g,3.041mmol)、Pd/C(10重量%,500mg)和MeOH(50mL)。在H_2(3.5atm)下,在室温下搅拌所得的溶液过夜。过滤残余物、浓缩并通过反相硅胶色谱法纯化(NH_4HCO_3/H_2O,0.05%)以得到浅黄色半固体状(S)-22-(叔丁氧羰基)-43,43-二甲基-10,19,24,41-四氧代-3,6,12,15,42-五氧杂-9,18,23-三氮杂四十四烷-1-酸(16)。LC/MS:对于$C_{43}H_{79}N_3O_{13}$质量计算值:845.56,实测值:846.55[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,CD3OD)δ:4.24-4.29(m,1H),4.07(s,2H),4.03(s,2H),3.69-3.72(m,8H),3.57-3.67(m,4H),3.45-3.49(m,2H),3.34-3.42(m,2H),2.23-2.35(m,6H),2.12-2.21(m,1H),1.93-1.96(m,1H),1.52-1.70(m,4H),1.45-1.51(m,18H),1.33(s,24H)。

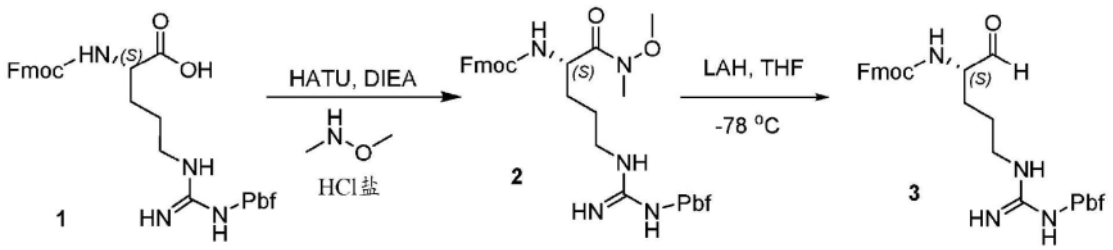
[0556] 实施例

[0557] 本发明的化合物可通过本领域技术人员已知的方法制备。下面的实施例仅意在代表本发明的实施例,而绝无意于限制本发明。

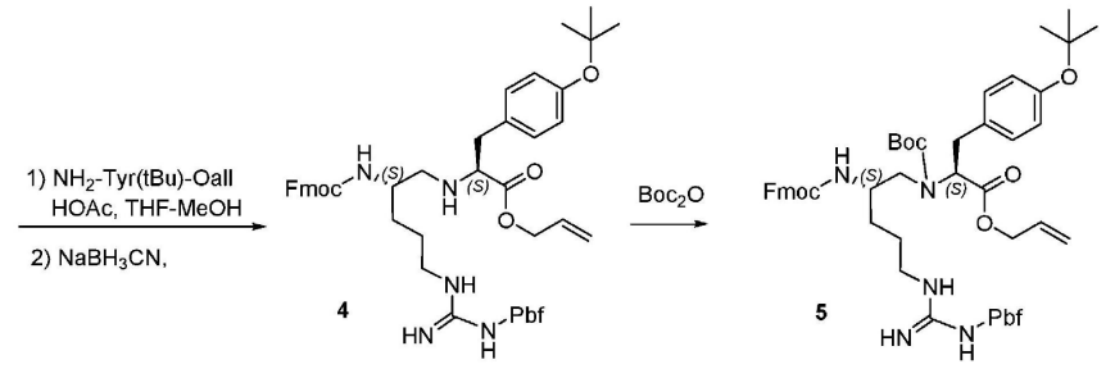
[0558] 实施例1:环状PYY类似物SEQ ID NO:1的合成

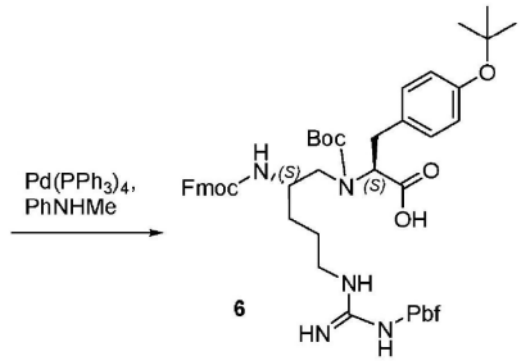


Fmoc-Tyr(tBu)-OH **Fmoc-Tyr(tBu)-OAll** **NH_2-Tyr(tBu)-OAll**



[0559]





[0560] 方案14:Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-(N-Boc)Tyr(tBu)]-OH的合成

[0561] 1.Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-(N-Boc)Tyr(tBu)]-OH的合成

[0562] A.H_2N-Tyr(tBu)-OAll的合成

[0563] 向冰冷却的Fmoc-Tyr(tBu)-O(69g,150.15mmol)和K_2CO_3(62g,445.36mmol)于DMF(500mL)中的溶液中添加烯丙基溴(72g,595.16mmol),并且持续搅拌所得的混合物3小时。然后添加冰/水(1L),并且混合物用EtOAc萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机萃取物,并在减压下浓缩以提供黄色油状Fmoc-Tyr(tBu)-OAll。在20分钟的一段时间内,向冰冷却的Fmoc-Tyr(tBu)-OAll(70g,140.1mmol)于DMF(600mL)中的溶液中以滴加的方式添加哌啶

(150mL)。3小时后,将反应溶液倾注到水/冰(1L)中,并用EtOAc(2×2L)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机萃取物,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化如此获得的残余物,用EtOAc/石油醚(10:1)洗脱以提供黄色油状34g的H_2N-Tyr(tBu)-OAll。

[0564] B.Fmoc-Arg(Pbf)-N(Me)OMe(2)的合成

[0565] 在10分钟的一段时间内,向冰冷却的Fmoc-Arg(Pbf)-OH(1)(64.8g,99.88mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(20g,206.2mmol)和HATU(57g,149.91mmol)于DCM(500mL)中的混合物中以滴加的方式添加DIEA(52g,402.2mmol),并且使所得的混合物在室温搅拌过夜。然后将反应倾注到水/冰(1L)中,并用DCM(1L)萃取。干燥(Na_2SO_4)有机萃取物,并在减压下浓缩以提供70g黄色固体状粗Fmoc-Arg(Pbf)-N(Me)OMe(2),其没有进一步纯化就使用了。

[0566] C.Fmoc-Arg(Pbf)-CHO(3)的合成

[0567] 在氮的惰性气氛下,在1小时的一段时间内,通过套管向冷却的(-78℃)LAH于THF(1M,107mL,0.107mmol)中的溶液中以滴加的方式添加冷的(-50℃)Fmoc-Arg(Pbf)-N(Me)OMe(2)(50g,72.3mmol)于THF(100mL)中的溶液。在-78℃持续搅拌5小时后,将混合物倾注到1N HCl溶液中(300mL),并在必要时,添加附加的1N HCl以调节pH至4,然后用EtOAc(2×2L)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机萃取物,并在减压下浓缩以提供45g黄色固体状粗Fmoc-Arg(Pbf)-CHO(3),其没有进一步纯化就使用了。

[0568] D.Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-Tyr(tBu)]-OAll(4)的合成

[0569] 在30分钟的一段时间内,向得自步骤C的冰冷却的溶液Fmoc-Arg(Pbf)-CHO(3)(45g,71.12mmol)和得自步骤A的H_2N-Tyr(tBu)-OAll(32g,115.37mmol)于THF(200mL)、MeOH(200mL)和HOAc(15mL)中的溶液中分批添加氰基硼氢化钠(18.0g,286.4mmol),并且在室温下搅拌所得的溶液过夜。通过添加$NaHCO_3$(500mL)饱和水溶液淬灭该反应,并且该混合物用EtOAc(2×2L)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机萃取物,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,用EtOAc/石油醚(10:1)洗脱以提供40g黄色固体状Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-Tyr(tBu)]-OAll(4)。

[0570] E.Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OAll(5)的合成

[0571] 向Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-Tyr(tBu)-OAll](4)(53g,59.28mmol)于MeCN(240mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(20g,91.3mmol),并且在50℃搅拌所得的溶液过夜。然后在减压下浓缩混合物,并且通过硅胶色谱法纯化该残余物,用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱以提供32g黄色固体状Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OAll(5)。

[0572] F.Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OH(6)的合成

[0573] 在氮的惰性气氛下,在30分钟的一段时间内,向冷的(-30℃)Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OAll(5)(32g,32mmol)于DCM(600mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(3.0g,4.33mmol),之后滴加N-甲基苯胺(10g,93mmol)。在室温下持续搅拌所得的混合物2小时,然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱以提供26.8g微黄色固体状Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OH(6)。^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.75-7.77(2H,m),7.59-7.60(2H,m),7.32-7.33(4H,m),7.09-7.11(2H,m),6.87-7.00(2H,m),4.27-4.50(3H,m),3.30-3.50(4H,m),3.02-3.23(3H,m),2.75-2.98(3H,m),2.57(3H,s),2.48(3H,s),2.00(3H,s),1.31-1.41(28H,m)。LC/MS(ES,m/z):对于$C_{52}H_{67}N_5O_{10}S$质量计算值:953.46,实测值:954.55$[M+H]^+$。

[0574] 2.将二肽加载到Fmoc-psi-(R35-N(Boc)-Y36)Sieber树脂上

[0575] 在一个烧结的微波反应容器中(由CEM Corporation供应),用DMF(10mL)中的20%哌啶处理NovaSyn TG Sieber树脂(由Novabiochem供应)(0.2mmol),并在50℃下,在CEM微波反应器中加热2.5分钟。排出反应,并且用DMF洗涤树脂,并在50℃下,在CEM微波反应器中,用DMF中的20%哌啶再次处理5分钟。在排出并用DMF洗涤该树脂后,再一次重复去保护处理。然后用得自上文的Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-(N-Boc)Tyr(tBu)]-OH(3-5当量)、HATU(2.75-4.8当量)和DIEA(6-10当量)于DMF(4mL)中的溶液处理树脂,并在室温下混合6至24小时。排出该混合物,并且用DMF充分地洗涤该树脂,然后在微波条件下,在50℃,通过用DMF(5mL)中的20%Ac_2O处理5分钟来封端。排出反应,并且用DMF和DCM充分洗涤该树脂。

[0576] 3.Fmoc-βA-IKPEAPGEK(Alloc)ASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0577] 在CEM Liberty Blue Microwave肽合成器上,执行氨基酸延长至预加载的(psi-R35,Y36)-Sieber树脂(0.2mmol)。使用HBTU/DIEA作为偶联试剂,在50℃下,标准的α-Fmoc-保护的氨基酸以相对于初始树脂加载的3.8倍过量被双偶联15分钟。使用两阶段方案双偶联Fmoc-Arg(Pbf)-OH:在室温下25分钟,之后在50℃下15分钟,并且使用两阶段方案双偶联Fmoc-His(Trt)-OH:在室温下4分钟,之后在50℃下8分钟。

[0578] 4.Fmoc-βA-IKPEAPGEK(NH_2)ASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成:Alloc去保护

[0579] 用脱氧的DCM(10mL)中的苯基硅烷(25当量)的溶液处理由上文所得的树脂。在持续搅拌~2分钟后,添加$Pd(PPh_3)_4$(0.5当量)于DCM(10mL)中的溶液,并且在氩中,持续搅拌树脂混合物30分钟。排出反应,然后用脱氧的DCM洗涤树脂。用新鲜的试剂重复去保护,这之后,排出反应,并且用DCM和DMF充分洗涤该树脂。

[0580] 5.Fmoc-βA-IKPEAPGEK(NH-dPEG$_{12}$-NHFmoc)ASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成:将N-FmocdPEG$_{12}$羧酸偶联到11K上

[0581] 在CEM微波反应器中,在50℃下,用N-Fmoc-dPEG12-羧酸(5eq)、HBTU(4.8当量)和DIEA(10当量)于DMF(7mL)中的溶液处理得自上文的Alloc-去保护的肽-Sieber树脂15分钟,到那时,该反应Kaiser测试显阴性。排出反应,并且用DMF和DCM充分洗涤该树脂。

[0582] 6.$BrCH_2COHN$-βA-IKPEAPGEK(NH-dPEG$_{12}$-NHCOCH_2Br)ASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成:在βA和dPEG$_{12}$处双-溴乙酰化

[0583] 在CEM微波反应器中,在50℃下,使用DMF中的新鲜的20%哌啶使上文树脂经受Fmoc-去保护5分钟。重复该去保护两次。在CEM微波反应器中,在50℃下,用溴乙酸酐(20当量)于DMF(5mL)中的溶液处理如此获得的Fmoc-去保护的肽树脂10分钟,到那时该反应Kaiser测试显阴性。排出反应,并且用DMF和DCM充分洗涤该树脂,然后干燥。

[0584] 7.$BrCH_2COHN$-βA-IKPEAPGEK(NH-dPEG$_{12}$-NHCOCH_2Br)ASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQ(psi-R35Y36)-$CONH_2$的合成:从树脂上裂解并全局去保护

[0585] 用1.5%TFA于DCM(10mL)中的溶液处理干燥的树脂,并混合5至10分钟,然后过滤。对于每次处理使用新鲜的混合物重复该处理另外的9次。然后合并所合并的滤液并浓缩以获得黄色泡沫状粗制受保护的肽。在室温下,用20mL的裂解混合物(TFA/苯酚/H_2O/TIPS=88/5/5/2)处理该泡沫2.5小时,然后在氮气流下浓缩至~2.5mL的体积,然后添加冷醚

(40mL)以沉淀所述肽。离心混合物(5分钟;5000rpm)并滗出。再次重复该方法2次以得到灰白色粉末状粗肽。

[0586] 另选地,没有之前用DCM中的1-2%TFA处理,用裂解混合物处理的树脂以提供完全去保护的肽。

[0587] 8.环状PYY类似物SEQ ID NO:1:环化步骤A和纯化

[0588] 将得自上文的粗肽溶解于任选地添加EDTA(1mm)的脱氧的50%MeCN/水(5-10mg/mL)中。然后过添加7.5w/v%$NaHCO_3$溶液将反应溶液的pH升高至约8。在室温下持续搅拌所得的溶液0.5至2.5小时,然后通过添加TFA酸化至pH<1。然后在室温下,在减压下浓缩该溶液至约初始体积的一半(~24mL)。通过反相制备型HPLC纯化所得的溶液。在使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)的Gilson HPLC 2020个人纯化系统上执行纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围在20%B的初始浓度至50%B的最终浓度,经过36分钟。在220nm和254nm处监测UV检测。包含产品的级分使用与上文相同类型的柱(4.6×250mm,5μm),通过分析的HPLC,在Agilent 1100HPLC系统上分析。合并纯的级分,然后冻干以得到棉花样固体状产品。LCMS:1225.5(M+4H)/4,1633.4(M+3H)/3和2450.0(M+2H)/2,对于产品峰在12.27分钟(LC:Atlantis T3 C18柱,5uM,4.6×250mm,1.0mL/min,15-60%梯度)。

[0589] 实施例2:环状PYY类似物SEQ ID No:2的合成

[0590] 1.H_2N-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQRY-PAL-PEG树脂的合成

[0591] 如在方案1中所述,以0.1mmol的规模,使用低载量Rink酰胺树脂,优选地Fmoc-PAL-PEG PS树脂(约0.16-0.2meq/g,由应用生物系统提供),使用如上文所述的Fmoc策略在CEM Liberty Blue Microwave肽合成器上合成受保护的肽基树脂。标准Fmoc保护的氨基酸使用DIC/Oxyma作为偶联剂并且反应温度为约90℃,以相对于树脂载量5倍过量偶联4分钟。Fmoc-Arg(Pbf)-OH在90℃双偶联各自4分钟,并且Fmoc-His(Trt)-OH使用两阶段方案偶联:在室温下4分钟,然后在50℃下8分钟。单Fmoc去保护在DMF中的20%哌啶(脱保护溶液)中,在90℃下进行1.5分钟。

[0592] 2.m-$BrCH_2$PhCOHN-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQRY-PAL-PEG树脂的合成

[0593] 在微波反应器中,在75℃下,用间溴甲基苯甲酸(20当量)和DIC(10当量)于DMF(4mL)中的溶液处理得自上文的Fmoc-去保护的肽-树脂(0.1mmol)15分钟,到那时,根据Kaiser茚三酮测试通常确定该反应完成(Kaiser等人的《分析生物化学》,1970年,第34卷,第595-598页(Anal.Biochem.,1970,34,595-598))。在确定偶联不完全的情况下,使用新鲜试剂重复该偶联。排出反应,并且用DMF和DCM充分洗涤该树脂。

[0594] 3.m-$BrCH_2$PhCOHN-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQRY-$CONH_2$的合成:去保护并从树脂上裂解

[0595] 然后用由TFA/水/苯酚/TIPS(88:5:5:2)组成的裂解混合物(10mL/0.1mmol规模)处理得自上文的树脂,并在微波反应器中在38℃下加热40分钟,然后过滤。用TFA洗涤树脂,并且合并的滤液在氮气流下浓缩至约2.5mL的体积,并且通过添加冷的二乙醚(40mL)沉淀所述肽。离心肽/醚悬浮液,并滗出醚层。将肽小球再悬浮于醚中,离心并滗出,并且重复该方法三次。在温和的氮气流下干燥如此获得的粗肽。

[0596] 4.环状PYY类似物SEQ ID NO:2:环化步骤A和纯化

[0597] 将得自上文的粗肽以≤4mg/mL的浓度溶解于脱氧的MeCN/水(60％MeCN)中。然后可通过添加NH_4OAc(200mm,pH 8.4)的水溶液将肽溶液的pH升高至约7-9,并且根据LCMS,在室温下搅拌所得的溶液直至环化完成(通常3-4小时)。通过加入TFA将环化反应混合物酸化至pH 1.5-3,并且浓缩溶液以移除大部分有机共溶剂至出现轻微浑浊的点。必要时,将最小量的MeCN添加回去以致使混合物均匀,然后以多次注射,使用C18 Varian Pursuit XRs C18(21×250mm,100Å,5μm)柱通过制备型HPLC直接纯化所得的溶液。流动相由缓冲液A(水中的0.1％TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1％TFA)的梯度洗脱组成,范围在20％B的初始浓度至40％B的最终浓度,经过45分钟。在220nm和254nm处监测UV检测。包含产品的级分使用如表1中所列的适当的柱,通过分析的HPLC,在Agilent 1100HPLC系统上分析。合并纯级分、浓缩以移除大部分有机相,然后冻干。

[0598] 实施例3:环状PYY类似物SEQ ID No:3的合成

[0599] 1.(H_2N)-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNL-(叠氮基-norLeu)-TRQRYPAL-PEG树脂的合成

[0600] 根据描述于实施例2,步骤1中的方法,以0.1mmol规模,制备树脂结合的肽,在位置31处,以Fmoc-azidonorLeu-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH。

[0601] 2.$(HCCH(CH_2)_2CONH)$-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNL-(叠氮基-norLeu)-TRQRYPAL-PEG树脂的合成

[0602] 在微波条件下,使用DIC/HOBT方案(75℃,10分钟)将4-戊炔酸偶联到上文树脂上。排出反应,并且用DMF和DCM充分洗涤该树脂。

[0603] 3.$(HCCH(CH_2)_2CONH)$-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNL-(叠氮基-norLeu)-TRQRYPAL-$CONH_2$的合成

[0604] 在微波条件下(38℃,40min),用10mL由TFA/DODT/H_2O/TIS(92.5:2.5:2.5:2.5)组成的裂解混合物处理上文的树脂。排出反应,然后用TFA(10mL)洗涤树脂。然后在氮气流下浓缩合并的滤液至～2.5mL的体积。然后添加冷醚(40mL)以沉淀肽,并且离心该混合物(5分钟;5000rpm)并滗出。再次重复该方法2次以得到灰白色粉末状粗肽。

[0605] 4.环状PYY类似物SEQ ID NO:3

[0606] 制备在2mL脱氧的H_2O中的7mg的$CuSO_4$。制备5.4mL的EtOH和0.6mL的MeCN中的30mg的TBTA。预混合0.94mL的$CuSO_4$溶液和4.8mL的TBTA溶液。制备3mL的脱氧的H_2O中的30mg抗坏血酸Na。

[0607] 向得自步骤3(100mg),在20mL的脱氧的水中的粗制含叠氮基的肽的溶液中添加预混合的$CuSO_4$/TBTA溶液,之后添加2.4mL的抗坏血酸Na溶液(溶液立即变成乳白色的)。将混合物温热至40℃,并持续搅拌1.5小时,在那时LCMS分析指示彻底反应。用水(0.1％TFA)将混合物稀释至～40mL;离心该混合物,并且通过反相制备型HPLC纯化上清液。在35℃,使用Varian Pursuit XRs C18柱(21×250mm,100Å,5μm)执行纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1％TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1％TFA)的梯度洗脱组成,范围在10％B初始浓度至18％B(21mpm)中间浓度,然后至33％B(10.5mpm)最终浓度,经过35分钟。在220nm和254nm处监测UV检测。包含产品的级分使用与上文相同类型的柱(4.6×250mm,5μm),通过分析的HPLC,在

Agilent 1100HPLC系统上分析。合并纯的级分,然后冻干以得到棉花样固体状产品。

[0608] 实施例4:环状PYY类似物SEQ ID No:4的合成

[0609] 1.(Dde)K(NH_2)ASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQRY-PAL-PEG树脂的合成

[0610] 使用描述于实施例2,步骤1中的方法制备树脂结合的肽。

[0611] 2.(Dde)K(NH-Glu-(OtBu)NH_2)ASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQRY-PAL-PEG树脂的合成

[0612] 在微波条件下,使用DIC/Oxyma偶联方法(90℃,6分钟;dc)将Fmoc-Glu-OtBU(5当量)偶联到上文的树脂上。排出该树脂,并用DMF洗涤。然后使用3-阶段方法,使用DMF中的20%哌啶实施Fmoc去保护(75℃,持续0.5分钟;75℃,持续3分钟;75℃,持续3分钟),在每个阶段用DMF洗涤液。

[0613] 3.(Dde)K(NH-Glu-(OtBu)NH-PaL)ASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQRY-PAL-PEG树脂的合成

[0614] 在微波条件下,使用DIC/Oxyma偶联方法(90℃,5分钟)将棕榈酸(5当量)偶联到上文的树脂上。排出该树脂,并且用DMF和DCM充分洗涤。

[0615] 4.(H_2N)K(NH-Glu-(OtBu)NH-PaL)ASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQRY-PAL-PEG树脂的合成

[0616] 在用DMF洗涤上文的树脂后,在室温下将其用DMF中的2%肼溶液(6mL/0.1mmol树脂)处理5分钟,然后排出并用DMF洗涤。重复该处理另外的5次。

[0617] 5.(H_2N)IKPEAPGEK(NH-Glu-(OtBu)NH-PaL)ASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQRY-PAL-PEG树脂的合成

[0618] 剩余的氨基酸偶联使用实施例2,步骤1中所述的方法实施。

[0619] 6.环状PYY类似物SEQ ID NO:4使用实施例2,步骤2-4中所述的方法实施合成的剩余部分。在室温下,使用Varian Pursuit XRS C18柱(21×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围从23%B至33%B(21mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至48%B(10.5mpm)最终浓度,经过55分钟。

[0620] 实施例5:环状PYY类似物SEQ ID NO:5的合成

[0621] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,以α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8)代替步骤3中的棕榈酸。在室温下,使用Agilent 300SB C8柱(21×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围从35%B初始浓度至45%B(21mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至60%B(10.5mpm)最终浓度,经过60分钟。

[0622] 实施例6:环状PYY类似物SEQ ID No:6的合成

[0623] 1.(HCCH(CH_2)$_2$CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNK(Dde)-(叠氮基-norLeu)-TRQRY-PAL-PEG树脂的合成

[0624] 如实施例3,步骤1中所述制备树脂结合的肽,在位置30处,以Fmoc-Lys(Dde)-OH代替Fmoc-Leu-OH,并且在该步骤中,在位置2处,掺入4-戊炔酸(双偶联),接着在位置3处掺入Fmoc-Ile-OH。

[0625] 2.(HCCH(CH$_2$)$_2$CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNK(NH$_2$)-(叠氮基-norLeu)-TRQRY-PAL-PEG树脂的合成

[0626] 在室温下,用DMF中的3%肼(8mL/0.1mmol规模)处理上文的树脂5分钟,然后排出混合物,并用DMF洗涤。重复该步骤约5x,在这之后用DCM,然后用DMF充分洗涤树脂。

[0627] 3.(HCCH(CH$_2$)$_2$CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNK(NH-γ-Glu-AcVitE)-(叠氮基-norLeu)-TRQRY-PAL-PEG树脂的合成

[0628] 使用实施例2,步骤1中所述的偶联方案将Fmoc-Glu-OtBu偶联到上文的树脂上,具有5分钟的偶联时间。使用3-阶段微波方案,通过用DMF中的20%哌啶处理来去保护树脂(75℃,0.5分钟;75℃,3分钟;75℃,3分钟),这之后,用DMF和DCM充分洗涤该树脂。然后使用用于偶联Fmoc-Glu-OtBu的相同方法,将α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8)偶联到树脂上。

[0629] 4.(HCCH(CH$_2$)$_2$CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNK(NH-γ-Glu-AcVitE)-(叠氮基-norLeu)-TRQRY-CONH$_2$的合成

[0630] 使用实施例3,步骤3中所述的方法实施得自上文的树脂的肽的裂解和沉淀。

[0631] 5.环状PYY类似物SEQ ID NO:6

[0632] 使用实施例3,步骤4中所述的程序制备标题化合物。在35℃,在Varian Pursuit XRs C8柱上(21×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围从35%B初始浓度至48%B(21mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至63%B(10.5mpm)最终浓度,经过40分钟。

[0633] 实施例7:环状PYY类似物SEQ ID No:7的合成

[0634] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,具有K(NH-γ-Glu-PaL)残余物安装在位置9处而不是在位置11处。在室温下,使用Agilent 300SB C8柱(21×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围在23%B初始浓度至43%B(21mpm)中间浓度,然后至43%B(10.5mpm)最终浓度,经过40分钟。在室温下,使用从25%B初始浓度至35%B(21mpm)中间浓度,然后至45%B(10.5mpm)最终浓度梯度,经过80分钟,在Waters T3 C18柱(250×19mm,100Å,5μm)上再纯化包含不纯产品的级分。

[0635] 实施例8:环状PYY Analoγ SEQ ID NO:8的合成

[0636] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,具有K(NH-γGlu-PaL)残余物安装在位置30处而不是在位置11处。在35℃,使用Agilent 300SB C8柱(21×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围在21%B初始浓度至31%B(21mpm)中间浓度,然后至41%B(10.5mpm)最终浓度,经过40分钟。在室温下,使用从21%B初始浓度至31%B(21mpm)中间浓度,然后至40%B(10.5mpm)最终浓度,经过80分钟的梯度,在Waters T3 C18柱(250×19mm,100Å,5μm)上再纯化包含不纯产品的级分。

[0637] 实施例9:环状PYY类似物SEQ ID No:9的合成

[0638] 1.H$_2$N-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0639] 如实施例1,步骤3中所述,执行氨基酸延长至得自实施例1,步骤2(0.1mmol)的预加载的(psi-R35,Y36)-Sieber树脂,具有使用5倍过量的受保护的氨基酸的修改。

[0640] 2.m-$BrCH_2$PhCOHN-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNL(hC)TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0641] 根据实施例1,步骤中所述的方法将间溴甲基苯甲酸偶联到上文的树脂上,具有在50℃而不是75℃实施偶联的修改。

[0642] 3.环状PYY类似物SEQ ID NO:9

[0643] 遵循实施例1,步骤7和8所述的方法,制备得自上文的树脂的标题化合物。在35℃,使用Varian Pursuit XRs C18柱(21×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围从10%B初始浓度至18%B(21mpm)中间浓度,经过10分钟,然后至33%B(10.5mpm)最终浓度,经过35分钟。

[0644] 实施例10:环状PYY类似物SEQ ID No:10的合成

[0645] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,以Dde-Lys(Fmoc)-OH在位置30处代替Fmoc-Leu-OH,以及α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8)代替棕榈酸。在室温下,使用Agilent 300SB C8柱(21×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围在30%B初始浓度至40%B(21mpm)中间浓度,经过10分钟,然后至55%B(21mpm)最终浓度,经过35分钟。使用从35%B初始浓度至43%B(21mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至58%B(10.5mpm)最终浓度,经过40分钟的修改的梯度,再纯化包含不纯产品的级分。

[0646] 实施例11:环状PYY类似物SEQ ID No:11的合成

[0647] 1.(Alloc)K(NH_2)-(hC)-TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0648] 遵循实施例9,步骤1中所述的方法制备上文的树脂,在位置30处,使用Alloc-Lys(Fmoc)-OH代替Fmoc-Leu-OH。

[0649] 2.(Alloc)K(NH-γ-Glu-AcVitE)-(hC)-TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0650] 在微波条件下,在50℃,使用HBTU/DIEA-介导的偶联将Fmoc-Glu-OtBu和α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8)(每个5当量)顺序地偶联到上文的树脂上15-20分钟。

[0651] 3.H_2N-K(NH-γ-Glu-AcVitE)-(hC)-TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0652] 遵循实施例1,步骤4中所述的方法移除alloc保护基团。

[0653] 4.环状PYY类似物SEQ ID NO:11

[0654] 遵循实施例9,步骤1-3中所述的方法,制备得自上文的树脂的标题化合物,具有使用1M TRIS/HCl缓冲液,pH 7.5代替NH_4OAc缓冲液的修改以实现环化。在35℃,使用VarianPursuit XRs C18柱(21×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围从10%B初始浓度至18%B(21mpm)中间浓度,经过10分钟,然后至33%B(10.5mpm)最终浓度,经过35分钟。

[0655] 实施例12:环状PYY类似物SEQ ID No:12的合成

[0656] 根据如实施例2中所述的程序制备标题化合物,在步骤1中,在位置35处,以Fmoc-N-Me-Arg(pbf)-OH代替Fmoc-Arg(pbf)-OH,并具有使用1M $NaHCO_3$缓冲液代替NH_4OAc缓冲液

的修改以实现环化。在室温下,使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围为10-60%B(30mpm),经过36分钟。

[0657] 实施例13:环状PYY类似物SEQ ID No:13的合成

[0658] 根据实施例11所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,使用棕榈酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且具有使用60%EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O和使用饱和的$NaHCO_3$代替NH_4OAc缓冲液的修改以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mM NH_4OH,pH~9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围从15%B初始浓度至20%B(100mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至35%B(100mpm)最终浓度,经过40分钟。

[0659] 实施例14:环状PYY类似物SEQ ID No:14的合成

[0660] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,在步骤1中,具有Lys(NH-γ-Glu-Pal)残基安装在位置30处而不是在位置11处,并具有在位置35处Fmoc-N-Me-Arg(pbf)-OH代替Fmoc-Arg(pbf)-OH,并具有在步骤6中,使用1M $NaHCO_3$缓冲液代替NH_4OAc缓冲液的修改以实现环化。在室温下,使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围为20-70%B(30mpm),经过36分钟。在室温下,使用30-50%B(30mpm)梯度,经过25分钟,在Varian Pursuit XRs二苯基柱(30×100mm,100Å,5μm)上再纯化不纯的级分。

[0661] 实施例15:环状PYY类似物SEQ ID No:15的合成

[0662] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,具有在步骤6中,Lys(NH-γ-Glu-PaL)残余物安装在位置30处而不是在位置11处,在位置3处,以Fmoc-βAla-OH代替Fmoc-Ile-OH偶联,并且具有使用1M $NaHCO_3$缓冲液代替NH_4OAc缓冲液的修改以实现环化,并且具有使用溴乙酸酐代替间溴甲基苯甲酸(得自实施例2的步骤2),使用下列方法:在微波反应器中,在50℃,用DMF(5mL)中的溴乙酸酐(10当量)溶液处理Fmoc-去保护的肽-树脂(0.1mmol)5-10分钟,到那时,根据Kaiser茚三酮测试,通常确定该反应完全。在确定偶联不完全的情况下,使用新鲜试剂重复该偶联。在室温下,使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围为20-60%B(30mpm),经过36分钟。在室温下,使用30-50%B(30mpm)梯度,经过25分钟,在Varian Pursuit XRs二苯基柱(30×100mm,100Å,5μm)上再纯化不纯的级分。

[0663] 实施例16:环状PYY类似物SEQ ID No:16的合成

[0664] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,具有在步骤6中,Lys(NH-γ-Glu-PaL)残余物安装在位置30处而不是在位置11处,删除在位置3处的Fmoc-Ile-OH偶联,并使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(得自实施例2的步骤2)。另选地,使用1M $NaHCO_3$缓冲液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中

的0.1％TFA)的梯度洗脱组成,范围为20-70％B(30mpm),经过36分钟。在室温下,使用30-50％B(30mpm)梯度,经过25分钟,在Varian Pursuit XRs二苯基柱(30×100mm,100Å,5μm)上再纯化不纯的级分。

[0665] 实施例17:环状PYY类似物SEQ ID No:17的合成

[0666] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,其中在步骤1中,K(NH-γGlu-PaL)残余物安装在位置30处而不是在位置11处,并在位置4处,使用Fmoc-Ala-OH代替Fmoc-Lys(Boc)-OH。在步骤6中,使用TRIS/HCl缓冲液(1M,pH 7.5)代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Agilent Polaris C18-A柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1％TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1％TFA)的梯度洗脱组成,范围从20％B初始浓度至35％B(40mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至45％B(40mpm)最终浓度,经过40分钟。

[0667] 实施例18:环状PYY类似物SEQ ID No:18的合成

[0668] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,其中在步骤1中,K(NH-γGlu-PaL)残余物安装在位置30处而不是在位置11处,并在位置4处,使用Fmoc-Glu(OtBu)-OH代替Fmoc-Lys(Boc)-OH。在步骤6中,使用TRIS/HCl缓冲液(1M,pH 7.5)代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Agilent Polaris C18-A柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1％TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1％TFA)的梯度洗脱组成,范围从20％B初始浓度至35％B(40mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至45％B(40mpm)最终浓度,经过40分钟。

[0669] 实施例19:环状PYY类似物SEQ ID No:19的合成

[0670] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,其中在步骤1中,Lys(NH-γ-Glu-PaL)残余物安装在位置30处而不是在位置11处,在位置35处,Fmoc-N-Me-Arg(pbf)-OH代替Fmoc-Arg(pbf)-OH,Fmoc-Cys(trt)-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH,并在步骤6中使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(得自实施例2的步骤2)。

[0671] 对步骤6进行下列修改(得自实施例2的步骤3和4):在室温下,使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)纯化环化之前获得的粗肽。流动相由缓冲液A(水中的0.1％TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1％TFA)的梯度洗脱组成,范围为20-70％B(30mpm),经过36分钟。合并包含产品的级分,并用固体$NaHCO_3$处理以升高pH至～7-8;在室温下持续搅拌所得的溶液4小时,然后用TFA酸化至pH 4。浓缩溶液至5-10mL的体积并且添加MeCN以溶解任何沉淀。如上文执行产品纯化,具有20-60％B(30mpm)梯度,经过36分钟。

[0672] 实施例20:环状PYY类似物SEQ ID No:20的合成

[0673] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,其中在步骤1中,Lys(NH-γ-Glu-PaL)残余物安装在位置30处而不是在位置11处,在位置35处,Fmoc-N-Me-Arg(pbf)-OH代替Fmoc-Arg(pbf)-OH,Fmoc-Cys(trt)-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH。根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。执行最终产品纯化,使用20-60％B(30mpm)梯度,经过36分钟。

[0674] 实施例21:环状PYY类似物SEQ ID No:21的合成

[0675] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,其中在步骤1中,K(NH-γGlu-PaL)

残余物安装在位置30处而不是在位置11处,在位置26处,使用Fmoc-Ala-OH代替Fmoc-His(trt)-OH,并在位置4处,使用Fmoc-Ala-OH代替Fmoc-Lys(Boc)-OH。在步骤6中,使用TRIS/HCl缓冲液(1M,pH 7.5)代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Agilent Polaris C18-A柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围从20%B初始浓度至35%B(40mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至45%B(40mpm)最终浓度,经过40分钟。

[0676] 实施例22:环状PYY类似物SEQ ID No:22的合成

[0677] 根据如实施例4中所述的程序制备标题化合物,其中在步骤1中,K(NH-γGlu-PaL)残余物安装在位置30处而不是在位置11处,在位置26处,使用Fmoc-Ala-OH代替Fmoc-His(trt)-OH,并在位置4处,使用Fmoc-Glu(OtBu)-OH代替Fmoc-Lys(Boc)-OH。在步骤6中,使用TRIS/HCl缓冲液(1M,pH 7.5)代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Agilent Polaris C18-A柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围从20%B初始浓度至33%B(40mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至43%B(40mpm)最终浓度,经过40分钟。

[0678] 实施例23:环状PYY类似物SEQ ID No:23的合成

[0679] 根据实施例11所述的方法,在步骤2中,使用十八烷二酸一叔丁酯(购自AstaTech,Inc.)代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8)制备标题化合物,偶联方案使用HATU/DIEA 30在50℃下分钟并且NMP作为代替DMF的溶剂,并且在步骤2中,在偶联Fmoc-Glu-OtBu之前,一前一后地偶联Fmoc-OEG-OH的两个单元。使用20-60%B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-70%B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0680] 实施例24:环状PYY类似物SEQ ID No:24的合成

[0681] 根据实施例23所述的程序制备标题化合物,使用20-(叔丁氧基)-20-氧代花生酸(购自Key Organics,Inc.)代替十八烷二酸一叔丁酯。使用20-60%B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-60%B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0682] 实施例25:环状PYY类似物SEQ ID No:25的合成

[0683] 根据实施例11所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,使用硬脂酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),偶联方案使用HATU/DIEA在50℃下30分钟,并且NMP作为代替DMF的溶剂。使用20-80%B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-80%B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0684] 实施例26:环状PYY类似物SEQ ID No:26的合成

[0685] 根据实施例11所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,使用花生酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),偶联方案使用HATU/DIEA在50℃下30分钟,并且NMP作为代替DMF的溶剂。使用20-90%B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-90%B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0686] 实施例27:环状PYY类似物SEQ ID No:27的合成

[0687] 根据实施例23中所述的程序制备标题化合物,但在一前一后地Fmoc-OEG-OH偶联之后,省去Fmoc-Glu-OtBu的偶联。使用20-60%B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化

并环化粗制线性的肽。使用20-60％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0688] 实施例28:环状PYY类似物SEQ ID No:28的合成

[0689] 根据实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤4中,使用棕榈酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),在位置3处删除Fmoc-Ile-OH的偶联,并使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。使用20-60％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-60％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0690] 实施例29:环状PYY类似物SEQ ID No:29的合成

[0691] 根据实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤4中,使用棕榈酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),在位置3处,以Fmoc-βAla-OH代替Fmoc-Ile-OH,并且以溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸偶联(实施例9,步骤2),使用实施例15所述的修改。使用20-60％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-60％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0692] 实施例30:环状PYY类似物SEQ ID No:30的合成

[0693] 根据实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤4中,使用棕榈酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),在位置3处,以Fmoc-β-OH代替Fmoc-Ile-OH,并且以溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸偶联(实施例9,步骤2),使用实施例15所述的修改。使用20-60％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-60％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0694] 实施例31:环状PYY类似物SEQ ID No:31的合成

[0695] 根据实施例23中所述的程序制备标题化合物,使用硬脂酸代替十八烷二酸一叔丁酯。使用20-60％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-60％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0696] 实施例32:环状PYY类似物SEQ ID No:32的合成

[0697] 根据实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,使用棕榈酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),在步骤4中,在位置26处使用Fmoc-Ala-OH代替Fmoc-His(trt)-OH,并且在位置4处使用Fmoc-Ala-OH代替Fmoc-Lys(Boc)-OH(实施例9,步骤1)。在步骤6中,使用TRIS/HCl缓冲液(1M,pH 7.5)代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Agilent Polaris C18-A柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1％TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1％TFA)的梯度洗脱组成,范围从20％B初始浓度至35％B(40mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至45％B(40mpm)最终浓度,经过40分钟。

[0698] 实施例33:环状PYY类似物SEQ ID No:33的合成

[0699] 根据实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,使用棕榈酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且在步骤4中,在位置34处,Fmoc-N(Me)-Gln(trt)-OH代替Fmoc-Gln(trt)-OH(实施例9,步骤1)。在这种情况下,在室温下使用NMP作为溶剂和HATU/DIEA方案(1小时,单偶联)实施偶联;Fmoc-N(Me)-Gln(trt)-OH和Fmoc-Arg(pbf)-OH被双偶联。全部使用两阶段Fmoc去保护方案(DMF中的20％哌啶;室温;10分钟,15分钟)。使用20-70％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-70％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0700] 实施例34:环状PYY类似物SEQ ID No:34的合成

[0701] 根据实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤4中,使用棕榈酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),在位置31处,以Fmoc-Cys(trt)-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH,在位置3处,6-Fmoc-氨基已酸代替Fmoc-Ile-OH,并且以溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸偶联(实施例9,步骤2),使用实施例15所述的修改。水性使用$NaHCO_3$(2N)代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围为20-70%B(30mpm),经过36分钟。

[0702] 实施例35:环状PYY类似物SEQ ID No:35的合成

[0703] 根据实施例9中所述的程序制备标题化合物,具有下列修改:由Fmoc-N-Me-Arg(pbf)-OH代替Fmoc-Arg(Pbf)-OH制备的Fmoc-psi-[N-Me-Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OH,根据实施例1,步骤1中所述的方法,被用于代替Fmoc-psi-[Arg(Pbf)-N(Boc)Tyr(tBu)]-OH(6)以制备用于本文的加载的Sieber树脂;在位置30处,Fmoc-Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH(得自Active Peptide)被用于代替Leu;在步骤2中,间氯甲基苯甲酸被用来代替间溴甲基苯甲酸;在室温下使用NMP作为溶剂和HATU/DIEA方案(1小时,单偶联)实施偶联;Fmoc-Arg(pbf)-OH被双偶联。全部使用两阶段Fmoc去保护方案(DMF中的20%哌啶;室温;10分钟,15分钟)。使用20-70%B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-70%B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0704] 实施例36:环状PYY类似物SEQ ID No:36的合成

[0705] 根据实施例35中所述的程序制备标题化合物,在步骤4中,在位置3处,以Fmoc-βAla-OH代替Fmoc-Ile-OH,并且以溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸偶联(实施例9,步骤2),使用实施例15所述的修改。实施例19的修改工作被删除了。在微波条件下,在50℃偶联Fmoc-βAla-OH 20分钟。使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围为20-70%B(30mpm),经过36分钟。

[0706] 实施例37:环状PYY类似物SEQ ID No:37的合成

[0707] 根据实施例9中所述的程序制备标题化合物,在位置31处,以Fmoc-Cys(trt)-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH,并且在位置30处,Fmoc-Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH(得自Active Peptide)代替Fmoc-Leu-OH。此外,在步骤1中,在位置2处,Fmoc-Abu-OH被附加到序列上,并且在步骤2中用溴乙酸酐的偶联被用于代替间溴甲基苯甲酸,使用实施例15中所述的修改。在步骤3中,使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围为20-70%B(30mpm),经过36分钟。

[0708] 实施例38:环状PYY类似物SEQ ID No:38的合成

[0709] 根据实施例35中所述的程序制备标题化合物,具有下列修改:遵循步骤1,使用微波条件,在50℃,在位置2处,将Fmoc-βAla-OH附加到序列上20分钟,并且在步骤2中用溴乙酸酐的偶联被用于代替间溴甲基苯甲酸,使用实施例15中所述的修改。使用饱和$NaHCO_3$水

溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围为20-80%B(30mpm),经过36分钟。

[0710] 实施例39:环状PYY类似物SEQ ID No:39的合成

[0711] 根据实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,使用花生酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8)。在步骤4中,在位置4处,使用Fmoc-Ser(tBu)-OH代替Fmoc-Lys(Boc)-OH(实施例9,步骤1),并且在步骤4中,使用间氯甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。在步骤4中,使用60%EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mM NH_4OH,pH~9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围从20%B初始浓度至25%B(100mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至40%B(100mpm)最终浓度,经过40分钟。

[0712] 实施例40:环状PYY类似物SEQ ID No:40的合成

[0713] 1.(HCCH(CH_2)$_2$CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNK(Dde)-(叠氮基-norLeu)-TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0714] 在室温下使用NMP作为溶剂,5倍过量的保护的氨基酸和HATU/DIEA方案,实施氨基酸延长至得自实施例1,步骤2的预加载的(psi-R35,Y36)-Sieber树脂上(0.1mmol)(1小时,单偶联);Fmoc-Arg(pbf)-OH和Fmoc-His(trt)-OH被双偶联。全部使用两阶段Fmoc去保护方案(DMF中的20%哌啶;室温;10分钟,15分钟)。

[0715] 2.(HCCH(CH_2)$_2$CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNK(NH_2)-(叠氮基-norLeu)-TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0716] 在室温下,用DMF中的2%肼(12mL/0.2mmol规模)处理上文的树脂2分钟,然后排出混合物。重复该步骤约4x,在这之后用DCM,然后用DMF充分洗涤树脂。

[0717] 3.(HCCH(CH_2)$_2$CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNK((OEG)$_2$-γ-Glu-PaL)-(叠氮基-norLeu)-TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0718] 在室温下,上文的树脂用(S)-10,19-二氧代-22-棕榈酰胺基-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂二十三烷二酸(5当量)[根据对于中间体3的合成所述的方法制备,在步骤G中,以棕榈酸代替18-叔丁氧基-18-氧代十八酸],使用HBTU/DIEA方案偶联1.5小时。排出树脂并用DMF和DCM充分洗涤。

[0719] 4.(HCCH(CH_2)$_2$CONH)-IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNK((OEG)$_2$-γ-Glu-PaL)-(叠氮基-norLeu)-TRQ(psi-R35Y36)-$CONH_2$的合成

[0720] 用2%TFA于DCM(20mL)中的溶液处理干燥的树脂,并混合20分钟,然后过滤。对于每次处理使用新鲜的混合物重复该处理另外的2次。然后合并所合并的滤液并浓缩以获得黄色泡沫状粗制受保护的肽。在室温下用20mL的裂解混合物(TFA/H_2O/TIPS=95/2.5/2.5)处理该泡沫2.5小时。然后在氮气流下浓缩至约2.5mL的体积。然后添加冷醚(40mL)以沉淀肽,并且将该混合物离心(5分钟;5000rpm)并滗出。再次重复该方法2次以得到灰白色粉末状粗肽。

[0721] 另选地,没有之前用DCM中的1-2%TFA处理,用裂解混合物处理的树脂以直接提供完全去保护的肽。

[0722] 使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)通过反相制备型HPLC纯化该粗肽。流动相由缓冲液A(水中的0.1％TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1％TFA)的梯度洗脱组成,范围为20％-70％B,经过36分钟。在220nm和254nm处监测UV检测。包含产品的级分使用与上文相同类型的柱(4.6×250mm,5μm),通过分析的HPLC,在Agilent 1100HPLC系统上分析。合并纯的级分,然后冻干以得到棉花样固体状产品。

[0723] LCMS:1211.8(M+4H)/4,1615.4(M+3H)/3和2422.9(M+2H)/2对于产品峰在16.87分钟(LC:Atlantis T3 C18柱,5μm,4.6×250mm,1.0mL/min,30-60％梯度)。

[0724] 5.环状PYY类似物SEQ ID NO:40

[0725] 制备1mL H_2O中的5.1mg的$CuSO_4$。制备3mL的EtOH中的10.4mg的TBTA。预混合400μL的$CuSO_4$溶液和3mL TBTA溶液。制备2mL的H_2O中的13mg的抗坏血酸Na。

[0726] 向得自步骤4(37mg),在4mL的HEPES(0.1M,pH 7.4)中的纯化的含叠氮基的肽溶液添加1.7mL的预混合的$CuSO_4$/TBTA溶液,之后添加1mL的抗坏血酸Na溶液。调节EtOH/H_2O比率直至反应溶液变成澄清。在室温下搅拌该混合物并通过HPLC监控。30分钟后,反应完成。将混合物调节至pH 4,并通过反相制备型HPLC纯化。使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)执行纯化。流动相由缓冲液A(水中的0.1％TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1％TFA)的梯度洗脱组成,范围为20％-60％B,经过36分钟。在220nm和254nm处监测UV检测。包含产品的级分使用与上文相同类型的柱(4.6×250mm,5μm),通过分析的HPLC,在Agilent 1100HPLC系统上分析。合并纯的级分,然后冻干以得到棉花样固体状产品。

[0727] 实施例41:环状PYY类似物SEQ ID No:41的合成

[0728] 根据实施例40中所述的方法制备标题化合物,在步骤3中,以L-谷氨酸、N-(1-氧代十六烷基)-,1-(1,1-二甲基乙基)酯代替(S)-10,19-二氧代-22-棕榈酰胺基-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂二十三烷二酸。

[0729] 实施例42:环状PYY类似物SEQ ID No:42的合成

[0730] 根据实施例40中所述的方法制备标题化合物,在步骤3中,以(S)-22-(叔丁氧羰基)-43,43-二甲基-10,19,24,41-四氧代-3,6,12,15,42-五氧杂-9,18,23-三氮杂四十四烷-1-酸(16)(中间体2)代替(S)-10,19-二氧代-22-棕榈酰胺基-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂二十三烷二酸。

[0731] 实施例43:环状PYY类似物SEQ ID No:43的合成

[0732] 1.(Alloc)Lys((OEG)$_2$-γ-Glu-NH_2)-(hC)-TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0733] 在室温下使用NMP作为溶剂,5倍过量的保护的氨基酸和HATU/DIEA方案,实施氨基酸延长至得自实施例1,步骤2的预加载的(psi-R35,Y36)-Sieber树脂上(0.1mmol)(1小时,单偶联);Fmoc-Arg(pbf)-OH被双偶联。全部使用两阶段Fmoc去保护方案(DMF中的20％哌啶;室温;10分钟,15分钟)。

[0734] 2.(Alloc)Lys((OEG)$_2$-γ-Glu-PaL)-(hC)-TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0735] 在50℃,使用微波条件,使用HATU/DIEA,20-30分钟,并且NMP作为溶剂,将棕榈酸偶联到得自步骤1的树脂上。

[0736] 3.(H_2N)Lys((OEG)$_2$--γ-Glu-PaL)-(hC)-TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0737] 遵循实施例1,步骤4中所述的方法移除上文的树脂上的alloc保护基团。

[0738] 4.环状PYY类似物SEQ ID NO:43遵循实施例9,步骤1-3中所述的方法,在步骤2中,使用间氯甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸制备得自上文的树脂的标题化合物。使用20-60％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-60％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0739] 实施例44:环状PYY类似物SEQ ID No:44的合成

[0740] 根据实施例43中所述的程序制备标题化合物,修改使得一前一后掺入Fmoc-OEG-OH单元和Fmoc-Glu-OtBu单元在步骤2而不是步骤1。在步骤2中,使用十八烷二酸一叔丁酯(AstaTech,Inc.)代替棕榈酸,并且连接基-脂质序列被安装在位置11处而不是在位置30处。使用20-70％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-70％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0741] 实施例45:环状PYY类似物SEQ ID No:45的合成

[0742] 根据实施例43中所述的程序制备标题化合物,修改使得使用Fmoc-dPEG24-羧酸代替一前一后的Fmoc-OEG-OH单元,并且连同棕榈酸掺入到步骤2中。连接基-脂质序列被安装在位置11处而不是在位置30处。使用20-90％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-90％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0743] 实施例46:环状PYY类似物SEQ ID No:46的合成

[0744] 根据实施例9中所述的程序制备标题化合物,在位置30处,用Fmoc-Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH(得自Active Peptide)代替Leu。此外,遵循步骤1,在50℃,使用微波条件,在位置2处,Fmoc-βAla-OH被附加到序列20分钟,并且在步骤2中,用溴乙酸酐的偶联被用于代替间溴甲基苯甲酸,使用实施例15中所述的修改。使用20-70％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化固体粗制线性的肽。使用20-70％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0745] 实施例47:环状PYY类似物SEQ ID No:47的合成

[0746] 根据如实施例44中所述的程序制备标题化合物,在位置7处而不是在位置11处安装连接基-脂质序列。在室温下,使用Varian Pursuit XRs C18柱(30×250mm,100Å,5μm)执行产品纯化。使用20-60％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-60％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0747] 实施例48:环状PYY类似物SEQ ID No:48的合成

[0748] 根据如实施例43中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中使用十八烷二酸一叔丁酯(AstaTech,Inc.)代替棕榈酸,具有30分钟的偶联时间,并在位置22处而不是在位置30处安装连接基-脂质序列。使用20-70％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-70％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0749] 实施例49:环状PYY类似物SEQ ID No:49的合成

[0750] 遵循实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,以16-四氢吡喃-2-基氧棕榈酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且在步骤4中,使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。在步骤4中,使用60％EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mM NH_4OH,pH～9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围从20％B初始浓度至10％B(100mpm)中间浓度,经过5分

钟,然后至30％B(100mpm)最终浓度,经过40分钟。

[0751] 实施例50:环状PYY类似物SEQ ID No:50的合成

[0752] 根据如实施例48中所述的程序制备标题化合物,并在位置23处而不是在位置30处安装连接基-脂质序列。

[0753] 实施例51:环状PYY类似物SEQ ID No:51的合成

[0754] 根据实施例9中所述的程序制备标题化合物,在步骤1中,在位置30处,使用Fmoc-Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH(得自Active Peptide)代替Fmoc-Leu-OH,并且在位置4处,Fmoc-Ser(tBu)-OH代替Fmoc-Lys(Boc)-OH。在步骤4中,使用60％EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mM NH_4OH,pH～9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围在10％B初始浓度至20％B(100mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至30％B(100mpm)最终浓度,经过40分钟。使用包含10％B初始浓度至20％B(100mpm)中间浓度,经过5分钟,然后至30％B(100mpm)最终浓度,经过60分钟的梯度,再用色谱法分析不纯的级分。

[0755] 实施例52:环状PYY类似物SEQ ID No:52的合成

[0756] 根据实施例43中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,使用Fmoc-dPEG12-羧酸代替一前一后地Fmoc-OEG-OH单元,并且连同Fmoc-Glu-OtBu和棕榈酸掺入其中。连接基-脂质序列被安装在位置11处而不是在位置30处。使用20-70％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-70％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0757] 实施例53:环状PYY类似物SEQ ID No:53的合成

[0758] 根据实施例52中所述的程序制备标题化合物,在一前一后中使用四个单元的Fmoc-OEG-OH代替Fmoc-dPEG12-羧酸。

[0759] 实施例54:环状PYY类似物SEQ ID No:54的合成

[0760] 根据实施例53中所述的程序制备标题化合物,在一前一后中安装两个单元的Fmoc-OEG-OH而不是两个。

[0761] 实施例55:环状PYY类似物SEQ ID No:55的合成

[0762] 根据如实施例43中所述的程序制备标题化合物,在位置23处而不是在位置30处安装连接基-脂质序列。使用20-70％B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-70％B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化

[0763] 实施例56:环状PYY类似物SEQ ID No:56的合成

[0764] 使用实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,以(4'-氯联苯-4-基)乙酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且在步骤4中,使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。在步骤4中,使用60％EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A缓冲液A(水中的10mm NH_4OH,pH～9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围在10-28％B(100mpm),经过40分钟。

[0765] 实施例57:环状PYY类似物SEQ ID No:57的合成

[0766] 遵循实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,以3-[(2,4-二氯苯氧

基)苯-4-基]丙酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且在步骤4中,使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。在步骤4中,使用60%EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mm NH_4OH,pH~9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围在10-30%B(80mpm),经过40分钟。合并含产品的级分,在室温下,用TFA酸化、浓缩并在Agilent Polaris C18-A柱(30×250mm,100Å,5μm)上再用色谱法分析。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围从20%B初始浓度至15%B(40mpm)中间浓度,至45%B(40mpm)最终浓度,经过45分钟。

[0767] 实施例58:环状PYY类似物SEQ ID No:58的合成

[0768] 遵循实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,以11-(4-氟苯基}十一烷酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且在步骤4中,使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。在步骤4中,使用60%EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mm NH_4OH,pH~9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围在15-35%B(100mpm),经过40分钟。

[0769] 实施例59:环状PYY类似物SEQ ID No:59的合成

[0770] 使用实施例43中所述的程序制备标题化合物,省去步骤2并将棕榈酸偶联掺入至步骤1中。连接基-脂质序列被安装在位置22处而不是位置11处。使用20-70%B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-70%B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化

[0771] 实施例60:环状PYY类似物SEQ ID No:60的合成

[0772] 根据实施例53中所述的程序制备标题化合物,一前一后地掺入两个FMOC-OEG-OH单元而不是四个,并在位置7处而不是在位置11处安装连接基-脂质序列。使用20-80%B的梯度,根据实施例19中所述的修改纯化并环化粗制线性的肽。使用20-80%B(30mpm)梯度,经过36分钟执行最终产品纯化。

[0773] 实施例61:环状PYY类似物SEQ ID No:61的合成

[0774] 遵循实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,以11-[(4-三氟甲基)苯基]十一酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且在步骤4中,使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。在步骤4中,使用60%EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mm NH_4OH,pH~9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围在15-35%B(100mpm),经过40分钟。

[0775] 实施例62:环状PYY类似物SEQ ID No:62的合成

[0776] 遵循实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,以11,11,11-三氟十一烷酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且在步骤4中,使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。在步骤4中,使用60%EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mm NH_4OH,pH~9)和缓

冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围在10-28%B(100mpm),经过40分钟。

[0777] 实施例63:环状PYY类似物SEQ ID No:63的合成

[0778] 遵循实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,以15,15,15-三氟十五烷酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且在步骤4中,使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。在步骤4中,使用60%EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mm NH_4OH,pH~9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围在15-30%B(100mpm),经过40分钟。

[0779] 实施例64:环状PYY类似物SEQ ID No:64的合成

[0780] 遵循实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,以16-乙氧基棕榈酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且在步骤4中,使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。在步骤4中,使用60%EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mm NH_4OH,pH~9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围在15-30%B(100mpm),经过40分钟。

[0781] 实施例65:环状PYY类似物SEQ ID No:65的合成

[0782] 遵循实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,以13,13,14,14,15,15,16,16,16-D9-棕榈酸(Cambridge Isotopes)代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且在步骤4中,使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。在步骤4中,使用60%EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mM NH_4OH,pH~9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围从15%-20%B(100mpm),经过5分钟,然后至35%B(100mpm),经过40分钟。

[0783] 实施例66:环状PYY类似物SEQ ID No:66的合成

[0784] 遵循实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,以11-[(2,4-双(三氟甲基)苯基]十一酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且在步骤4中,使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。在步骤4中,使用60%EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mm NH_4OH,pH~9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围在15-35%B(100mpm),经过40分钟。

[0785] 实施例67:环状PYY类似物SEQ ID No:67的合成

[0786] 遵循实施例11中所述的程序制备标题化合物,在步骤2中,以11-[(3,5-双(三氟甲基)苯基]十一酸代替α-生育酚氧基乙酸(AcVitE)(8),并且在步骤4中,使用对溴甲基苯甲酸代替间溴甲基苯甲酸(实施例9,步骤2)。在步骤4中,使用60%EtOH/H_2O作为溶剂代替MeCN/H_2O,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液代替NH_4OAc缓冲液以实现环化。在室温下,使用Waters XBridge C18 OBD柱(50×250mm,5μm)执行产品纯化。流动相由缓冲液A(水中的10mm NH_4OH,pH~9)和缓冲液B(MeCN)的梯度洗脱组成,范围在15-35%B(100mpm),经过40分钟。

[0787] 实施例68:环状PYY类似物SEQ ID No:68的合成

[0788] 1.(Fmoc)-βA-IKPEAPGEK(Alloc)ASPEELNRYYASLRHYLNCVTRQ(psi-R35Y36)-

Sieber树脂的合成

[0789] 在室温下使用DMF作为溶剂,6-被过量的保护的氨基酸和HATU/DIEA方案,实施氨基酸延长至得自实施例1,步骤2的预加载的(psi-R35,Y36)-Sieber树脂上(0.1mmol)(10分钟,双偶联)。全部使用两阶段Fmoc去保护方案(DMF中的20%哌啶;室温;10分钟,15分钟)。

[0790] 2.(Fmoc)-βA-IKPEAPGEK((OEG)$_2$-γ-Glu-NHCO(CH$_2$)$_{16}$CO$_2$tBu)-ASPEELNRYYASLRHYLNCVTRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0791] 遵循实施例1,步骤4所述的方法实施上文的树脂的去保护,对于每个处理,使用修改的10分钟反应时间。然后用中间体2(15)(5当量),使用HATU/DIEA方案于DMF中(1小时,室温)偶联树脂。

[0792] 3.(BrAc)-βA-IKPEAPGEK((OEG)$_2$-γ-Glu-NHCO(CH$_2$)$_{16}$CO$_2$tBu)-ASPEELNRYYASLRHYLNCVTRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0793] 遵循Fmoc去保护(20%哌啶/DMF),用溴乙酸酐(10当量;室温,30分钟)处理上文的树脂以提供溴乙酰化的树脂。

[0794] 4.(BrAc)-βA-IKPEAPGEK((OEG)$_2$-γ-Glu-NHCO(CH$_2$)$_{16}$CO$_2$tBu)-ASPEELNRYYASLRHYLNCVTRQ(psi-R35Y36)-CONH$_2$的合成

[0795] 在室温下,用由TFA/H$_2$O/TIPS(95:2.5:2.5)组成的裂解混合物处理上文的树脂1.5小时。遵循实施例1,步骤7中所述的程序,用醚沉淀所述粗肽。

[0796] 5.环状PYY类似物SEQ ID NO:68

[0797] 将上文获得的粗肽以10mg/mL的浓度溶解于10%MeCN/H$_2$O中,并且添加TEA以升高溶液pH至8-9。在室温下持续搅拌~20分钟后,添加TFA以降低pH至2,并且在Kinetics C18 Evo柱(30×100mm,100Å,5μm)上通过制备型HPLC直接纯化该溶液。流动相由缓冲液A(水中的0.1%TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1%TFA)的梯度洗脱组成,范围为20%-60%B,经过22分钟。在220nm和254nm处监测UV检测。合并纯的级分,然后冻干以得到棉花样固体状产品。

[0798] 实施例69:环状PYY类似物SEQ ID No:69的合成

[0799] 1.(Boc)-G-ISPEAPGEK(dde)ASPEELNRYYASLRHYLNLE(OAllyL)TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0800] 在室温下使用DMF作为溶剂,6倍过量的保护的氨基酸和HATU/NMM方案,实施氨基酸延长至得自实施例1,步骤2的预加载的(psi-R35,Y36)-Sieber树脂上(0.1mmol)(10分钟,双偶联)。全部使用两阶段Fmoc去保护方案(DMF中的20%哌啶;室温;10分钟,15分钟)。

[0801] 2.(Boc)-G-ISPEAPGEK(dde)ASPEELNRYYASLRHYLNLE(NHS)TRQ(psi-R35Y36)-Sieber树脂的合成

[0802] 遵循实施例1,步骤4所述的方法实施上文的树脂的Alloc-去保护,对于每个处理,使用修改的10分钟反应时间。然后用NHS(10当量),使用HATU/DIEA方案于DMF中(1小时,室温,双偶联)偶联树脂。

[0803] 3.(NH$_2$)-G-ISPEAPGEK(dde)ASPEELNRYYASLRHYLNLE(NHS)TRQ(psi-R35Y36)的合成

[0804] 在室温下,用由TFA/H$_2$O/TIPS(95:2.5:2.5)组成的裂解混合物处理上文的树脂1.5小时。遵循实施例1,步骤7中所述的程序,用醚沉淀所述粗肽。

[0805] 4.环状PYY类似物SEQ ID NO:69

[0806] 将上文获得的粗肽以80mg/mL的浓度溶解于DMSO中,并且添加TEA(25当量)以实现内酰胺化作用。在室温下持续搅拌～30分钟后,用10％MeCN/水将反应稀释10倍,将pH调节至2,并且在Kinetics C18 Evo柱(30×100mm,100Å,5μm)上通过制备型HPLC直接纯化该粗肽。流动相由缓冲液A(水中的0.1％TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1％TFA)的梯度组成,范围在10％-60％B,经过22分钟。在220nm和254nm处监测UV检测。合并纯的级分,然后冻干以得到K(Dde)-保护的肽。在室温下,使用2％肼/DMF(10mg肽/ml)30分钟移除该Dde保护基团。用10％MeCN/水将反映稀释10倍,并用TFA将pH调节至2,并且如上文纯化粗肽溶液以得到棉花样固体状产品。

[0807] 实施例70:环状PYY类似物SEQ ID No:70的合成

[0808] 根据实施例69中的方法制备标题化合物,在位置30处以Fmoc-E(OAlL)-OH代替Fmoc-Leu-OH,并在位置31处以Fmoc-Val-OH代替Fmoc-E(OAlL)-OH。

[0809] 实施例71:环状PYY类似物SEQ ID No:71的合成

[0810] 1.(Boc)-G-ISPEAPGEK(dde)ASPEELNRYYASLRHYLNE(OAllyL)VTRQ(N-Me-R)Y-NovaSyn TGR树脂的合成

[0811] 使用实施例69,步骤1中所述的方法实施氨基酸延长至NovaSyn TGR树脂(0.1mmol)。

[0812] 2.环状PYY类似物SEQ ID NO:71

[0813] 根据实施例69,步骤2-4中所述的方法,制备得自上文的树脂的标题化合物。

[0814] 实施例72:环状PYY类似物SEQ ID No:72的合成

[0815] 1.(S)-22-(叔丁氧羰基)-43,43-二甲基-10,19,24,41-四氧代-3,6,12,15,42-五氧杂-9,18,23-三氮杂四十四烷-1-酸N-羟基琥珀酰亚胺酯的合成

[0816] 向(S)-22-(叔丁氧羰基)-43,43-二甲基-10,19,24,41-四氧代-3,6,12,15,42-五氧杂-9,18,23-三氮杂四十四烷-1-酸(中间体2(16))(54.0mg,0.063mmol)、N-羟基琥珀酰亚胺(14.6mg,0.127mmol)和HATU(24.1mg,0.063mmol)于1.0ml的DMF中的溶液添加DIEA(0.022mL,0.127mmol),并且在室温下持续搅拌混合物30分钟,并且直接用于下一步而没有进一步纯化。

[0817] 2.环状PYY类似物SEQ ID NO:72的合成

[0818] 向[环-(G2-E30),S4,K11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36(在实施例70中制备的)(4mg,0.96μmoL)于DMF(0.2mL)中的溶液添加24μL的N-羟基酯溶液(在步骤1中制备的)和TEA(0.66μL;5当量),并且在室温下搅拌混合物过夜。用10％MeCN/水将该反应稀释10倍,用TFA将pH调节至2,并且在Kinetics C18 Evo柱(30×100mm,100Å,5μm)上通过制备型HPLC直接纯化该粗肽。流动相由缓冲液A(水中的0.1％TFA)和缓冲液B(MeCN中的0.1％TFA)的梯度洗脱组成,范围在10％-60％B,经过22分钟。在220nm和254nm处监测UV检测。合并纯的级分,然后冻干以得到叔丁酯保护的肽。在室温下,使用混合物TFA/H_2O/TIPS(95:2.5:2.5)1.5小时移除叔丁酯保护基团。浓缩混合物,并入上纯化所述肽以得到棉花样固体状产品。

[0819] 实施例73:环状PYY类似物SEQ ID No:73的合成

[0820] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,在步骤5中,用N-Fmoc-dPEG6-羧酸

代替N-Fmoc-dPEG12-羧酸。

[0821] 实施例74:环状PYY类似物SEQ ID No:74的合成

[0822] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,但在步骤5中,省去PEG连接基偶联。

[0823] 实施例75:环状PYY类似物SEQ ID No:75的合成

[0824] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,在31位置处,用Fmoc-Cys(trt)-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH,并删除Fmoc-βAla-OH偶联步骤。

[0825] 实施例76:环状PYY类似物SEQ ID No:76的合成

[0826] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,具有修改的步骤3和步骤4。在步骤3中,Fmoc-Lys(Alloc)-OH和Fmoc-Lys(dde)-OH分别被用于位置30和位置11处。在用$Pd(PPh_3)_4$-苯基硅烷在位置30处将Alloc去保护后,用HATU-DIPEA偶联mPEG16-羧酸。在步骤4中,用DMF中的2%肼移除在位置11处的dde。

[0827] 实施例77:环状PYY类似物SEQ ID No:77的合成

[0828] 根据如实施例76中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,用EG12-羧酸代替mPEG16-羧酸,并且在步骤5中,删除Fmoc-dPEG12-羧酸偶联步骤。

[0829] 实施例78:环状PYY类似物SEQ ID No:78的合成

[0830] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,用Fmoc-N-Me-Gln(trt)-OH代替Fmoc-Gln(trt)-OH。

[0831] 实施例79:环状PYY类似物SEQ ID No:79的合成

[0832] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,在步骤1B中,用Fmoc-N-Me-Arg(pbf)-OH代替Fmoc-Arg(pbf)-OH。

[0833] 实施例80:环状PYY类似物SEQ ID No:80的合成

[0834] 根据如实施例79中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,在4位置处,用Fmoc-Arg(pbf)-OH代替Fmoc-Lys(Boc)-OH,并且在位置30处,用Fmoc-Trp(Boc)-OH代替Fmoc-Leu-OH。

[0835] 实施例81:环状PYY类似物SEQ ID No:81的合成

[0836] 根据如实施例80中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,在位置31处,用Fmoc-Cys(trt)-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH,并用Fmoc-γ-氨基丁酸代替Fmoc-βAla-OH。

[0837] 实施例82:环状PYY类似物SEQ ID No:82的合成

[0838] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,在位置31处,用Fmoc-PEG2-羧酸代替Fmoc-βAla-OH并用Fmoc-Cys(trt)-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH,以及删除Fmoc-Ile-OH的偶联。

[0839] 实施例83:环状PYY类似物SEQ ID No:83的合成

[0840] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,在位置31处,用Fmoc-Lys(N3)-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH,用戊-4-炔酸代替Fmoc-βAla-OH,并遵循如下的环化方法B。

[0841] 环化方法B:向具有PEG12-AcBr安装在位置11处的完全去保护的肽(38mg,0.0067mmol)于2mL的HEPES(pH 7.4)中的溶液添加1.7mL的预混合的$CuSO_4$/TBTA溶液(该溶液通过混合2.2mg的$CuSO_4$于水(0.4mL)中的溶液和11mg的TBTA于EtOH中的溶液制备),之后

添加7mg的抗坏血酸钠于水(1mL)中的溶液。将澄清的反应溶液置于室温下混合,并通过HPLC监控。30分钟后,反应完成,并使用TFA将反应混合物调节至pH 4,并经受HPLC纯化(Pursuit XRS 5250×30mm C18柱,@30mpm流量运转,监控214nM波长,具有梯度范围为20-60%MeCN-水/水,两者都具有0.1%TFA,经过36分钟)。收集期望的级分并冻干。

[0842] 实施例84:环状PYY类似物SEQ ID No:84的合成

[0843] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,在步骤5中,删除Fmoc-βAla-OH偶联步骤,用N3-PEG8-羧酸代Fmoc-dPEG12-羧酸,并在步骤3中,用具有DIC偶联的3-(溴甲基)苯甲酸代替溴乙酸酐酰化,并且遵循如下的环化方法C。

[0844] 环化方法C:向完全去保护的肽(20mg,0.0035mmol)于5mL的脱气的水中的溶液添加$NaHCO_3$水溶液以调节反应混合物至pH 6.4或更高。20分钟后,LCMS指示反应完成,并使用TFA将反应混合物调节至pH 4,并经受HPLC纯化(Pursuit XRS 5250×30mm C18柱,@30mpm流量运转,监控214nM波长,具有梯度范围在10-60%MeCN-水/水,两者都具有0.1%TFA,经过36分钟)。收集期望的级分并冻干。

[0845] 环化后,通过点击化学,遵循环化方法B使环化的中间体经受与N-(1-溴-2-氧代-7,10,13-三氧杂-3-单子十六烷-16-yL)戊-4-炔酰胺的连接基延长,其通过使用HATU-DIPEA,通过N-Boc-PEG4-NH_2与戊-4-炔酸的偶联之后用TFA去Boc保护,并且用溴乙酸酐在TEA的存在下酰化制备。

[0846] 实施例85:环状PYY类似物SEQ ID No:85的合成

[0847] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,其中PEG12-AcBr连接基安装在位置23处而不是在位置11处。

[0848] 实施例86:环状PYY类似物SEQ ID No:86的合成

[0849] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,其中PEG12-AcBr连接基安装在位置22处而不是在位置11处。

[0850] 实施例87:环状PYY类似物SEQ ID No:87的合成

[0851] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,其中PEG12-AcBr连接基安装在位置7处而不是在位置11处。

[0852] 实施例88:环状PYY类似物SEQ ID No:88的合成

[0853] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,在31位置处,用Fmoc-V-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH,在位置30处,用Fmoc-Cys(trt)-OH代替Fmoc-Leu-OH,并用Fmoc-Gly-OH代替Fmoc-βAla-OH。

[0854] 实施例89:环状PYY类似物SEQ ID No:89的合成

[0855] 根据如实施例88中所述的程序制备标题化合物,省去步骤1以制得还原的二肽,并在步骤2中,用Fmoc-Tyr(tBu)-OH加载,之后与Fmoc-(N-Me)Arg-OH偶联的代替Fmoc-psi-(R35-N(Boc)-Y36)-OH加载。

[0856] 实施例90:环状PYY类似物SEQ ID No:90的合成

[0857] 根据如实施例89中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,用Fmoc-βAla-OH代替Fmoc-Gly-OH。

[0858] 实施例91:环状PYY类似物SEQ ID No:91的合成

[0859] 根据如实施例89中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,在位置30处,用Fmoc-

hCys(trt)-OH代替Fmoc-Cys(trt)-OH。

[0860] 实施例92:环状PYY类似物SEQ ID No:92的合成

[0861] 根据如实施例90中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,在31位置处,用Fmoc-hCys(trt)-OH代替Fmoc-Val-OH,并且在位置30处,用Fmoc-Leu-OH代替Fmoc-Cys(trt)-OH。

[0862] 实施例93:环状PYY类似物SEQ ID No:93的合成

[0863] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,在31位置处,用Fmoc-Val-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH,在位置30处,用Fmoc-Cys(trt)-OH代替Fmoc-Leu-OH,并在N-末端,用Fmoc-Gly-OH代替Fmoc-βAla-OH。

[0864] 实施例94:环状PYY类似物SEQ ID No:94的合成

[0865] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,在31位置处,用Fmoc-Val-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH,并且在位置30处,用Fmoc-Cys(trt)-OH代替Fmoc-Leu-OH。

[0866] 实施例95:环状PYY类似物SEQ ID No:95的合成

[0867] 根据如实施例1中所述的方法制备(0.05mmol规模)标题化合物,在步骤3中,在31位置处,用Fmoc-Val-OH代替Fmoc-hCys(trt)-OH,在位置30处,用Fmoc-Glu(OAlloc)-OH代替Fmoc-Leu-OH,在11位置处用Fmoc-Lys(Dde)-OH代替Fmoc-Lys(Alloc)-OH,在位置4处,用Fmoc-Ser(tBu)-OH代替Fmoc-Lys(Boc)-OH,并且在N-末端,用Boc-Gly-OH代替Fmoc-βAla-OH。

[0868] 向得自上文的所得的树脂添加脱氧的DCM(10mL)、苯基硅烷(10当量)和$Pd(PPh_3)_4$(0.2当量)于DCM(1mL)中的溶液,并且持续搅拌混合物10分钟。排出反应,并用脱氧的DCM洗涤树脂,并重复去保护一次。

[0869] 向得自上文的所得的树脂添加DMF(10ml)、HATU(5当量)和DIEA(10当量),并且持续搅拌该混合物5分钟,然后添加N-羟基琥珀酰亚胺(10当量)于DMF中的溶液,并持续搅拌另外的20分钟。过滤树脂并且重复该方法一次。

[0870] 在室温下,在TFA/TIPS/水(95/2.5/2.5)(10mL)中,得自上文的树脂被去保护2小时。将裂解混合物浓缩至大约1ml,然后添加40ml的醚。通过离心收集所得的沉淀,并在N_2下干燥。

[0871] 将得自上文的所得的材料溶解于9mL的DMSO中,向其中添加10当量的TEA,并在室温下使该反应进行3小时。用水将所得的溶液稀释至30ml,将pH调节至2,并且通过RP-HPLC在30mm×250mm C18柱上纯化,用20-40%MeCN于水(0.1%TFA)中的线性梯度洗脱30分钟。冻干包含产品的级分。

[0872] 然后用1-2%肼/DMF(1mL)处理得自上文的所得的材料以从赖氨酸上移除Dde。用水将所得的混合物稀释至10ml,将pH调节至2,然后如上通过RP-HPLC纯化。

[0873] 然后将所得的产品溶解于10%MeCN/水中,将pH调节至10,并添加溴乙酸N-羟基琥珀酰亚胺酯(3当量的0.1M/DMF溶液),并且在室温下使反应进行10分钟。用水将所得的混合物稀释至10ml,将pH调节至2,然后如上通过RP-HPLC纯化以得到标题产品。

[0874] 实施例96:环状PYY类似物SEQ ID No:96的合成

[0875] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,在步骤5中,用N-Fmoc-dPEG24-羧酸代替N-Fmoc-dPEG12-羧酸。

[0876] 实施例97:环状PYY类似物SEQ ID No:97的合成

[0877] 根据如实施例1中所述的程序制备标题化合物,在步骤3中,用Fmoc-Gly-OH代替Fmoc-βAla-OH。

[0878] 实施例98:环状PYY类似物SEQ ID No:98的合成

[0879] 根据如实施例89中所述的程序制备标题化合物,但在步骤5中,省去Fmoc-dPEG12-羧酸偶联步骤。

[0880] 实施例99:环状PYY类似物SEQ ID No:99的合成

[0881] 根据如实施例90中所述的程序制备标题化合物,但在步骤5中,省去Fmoc-dPEG12-羧酸偶联步骤。

[0882] 实施例100:环状PYY类似物SEQ ID No:100的合成

[0883] 根据如实施例94中所述的程序制备标题化合物,但在步骤5中,省去Fmoc-dPEG12-羧酸偶联步骤。

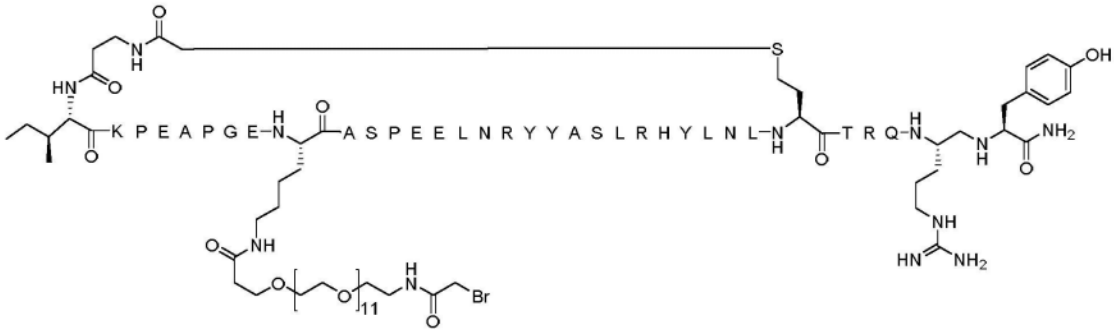
[0884] 所有下列序列被认为是本发明的实施例。

[0885] 序列表

[0886] SEQ ID NO:1

[0887] 名称:[环-(βA2-COCH$_2$-hC31),K(PEG12-AcBr)11,psi-(35R,36Y)]-PYY2-36

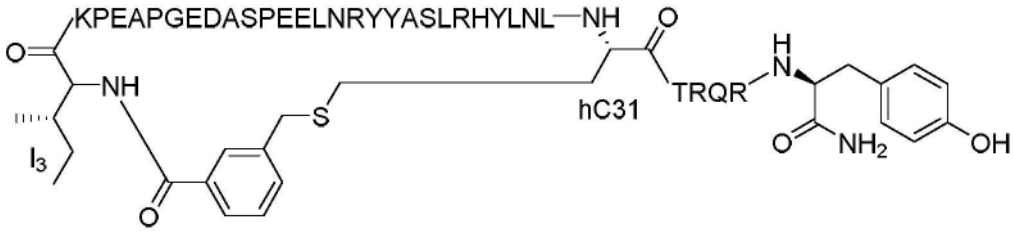
[0888] 结构:

[0889] 

[0890] SEQ ID NO:2

[0891] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31)]-PYY3-36

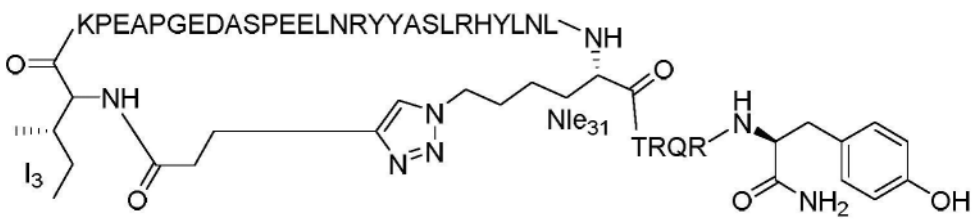
[0892] 结构:

[0893] 

[0894] SEQ ID NO:3

[0895] 名称:[环-(I3-CO(CH$_2$)$_2$三唑基-Nle31)]-PYY3-36

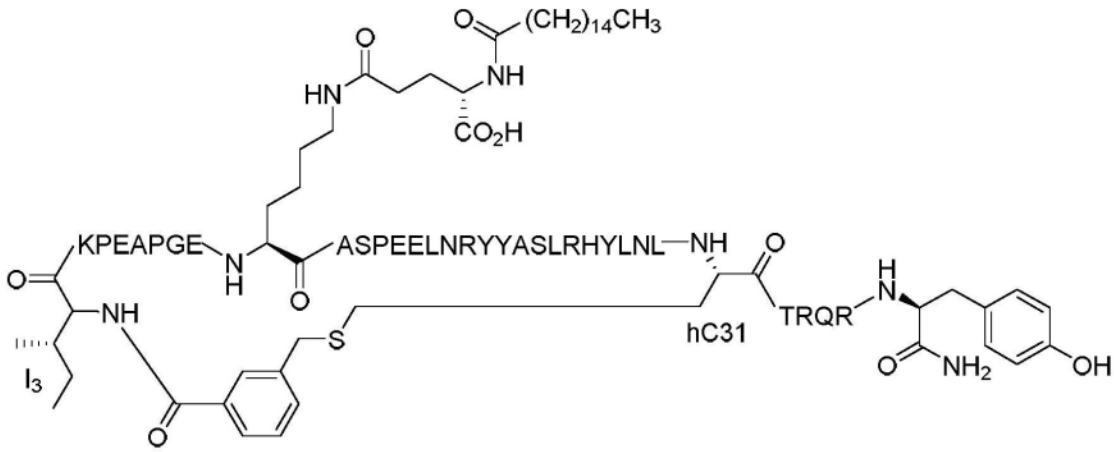
[0896] 结构:

[0897] 

[0898] SEQ ID NO:4

[0899] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)11]-PYY3-36

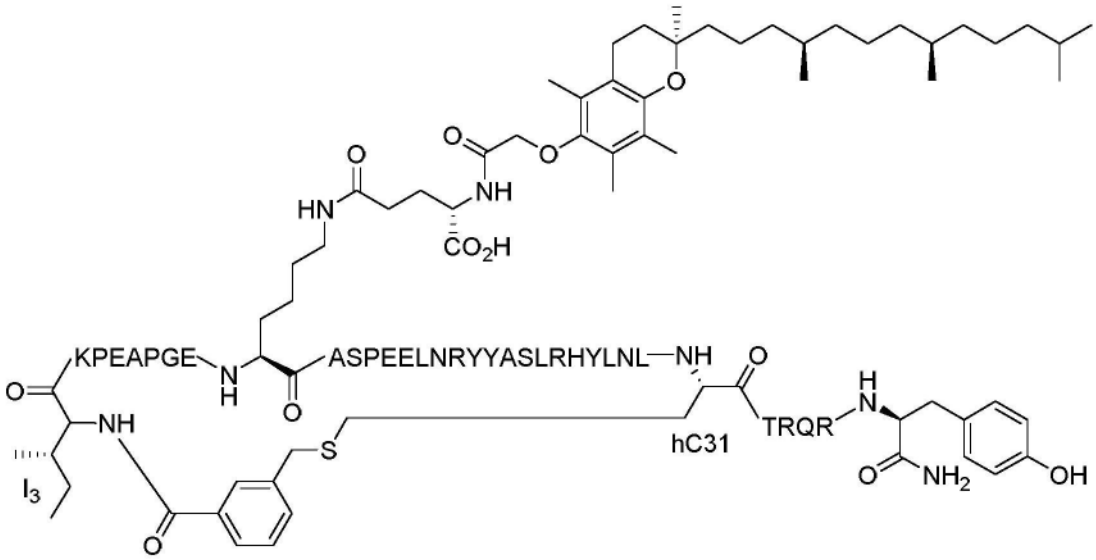
[0900] 结构:

[0901] 

[0902] SEQ ID NO:5

[0903] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-AcVitE)11]-PYY3-36

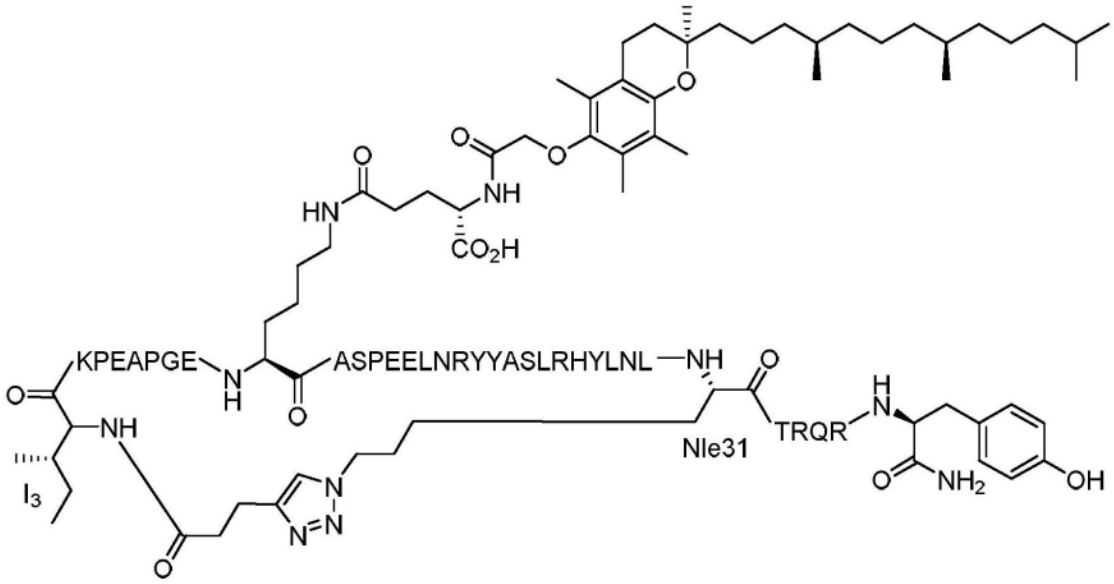
[0904] 结构:

[0905] 

[0906] SEQ ID NO:6

[0907] 名称:[环-(I3-CO(CH$_2$)$_2$三唑基-Nle31),K(γ-Glu-AcVitE)11]-PYY3-36

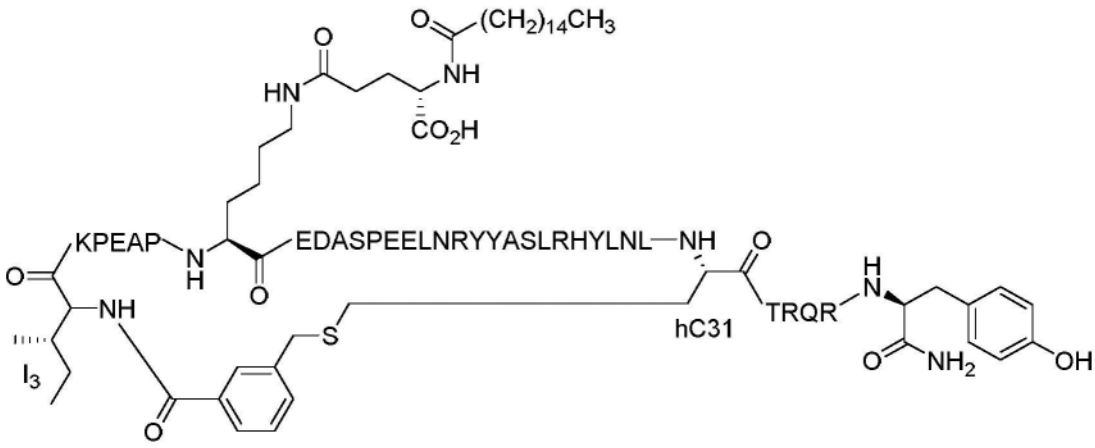
[0908] 结构:

[0909] 

[0910] SEQ ID NO:7

[0911] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)9]-PYY3-36

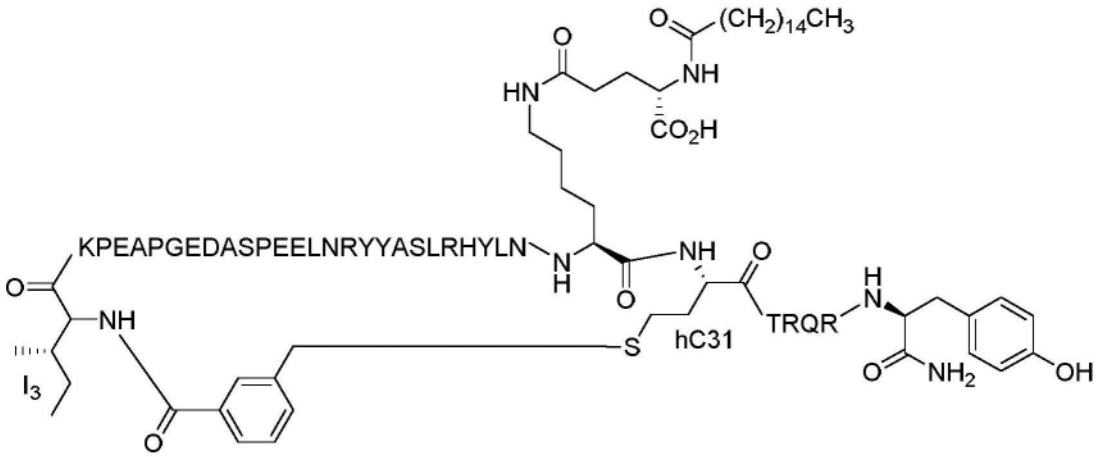
[0912] 结构:

[0913] 

[0914] SEQ ID NO:8

[0915] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)30]-PYY3-36

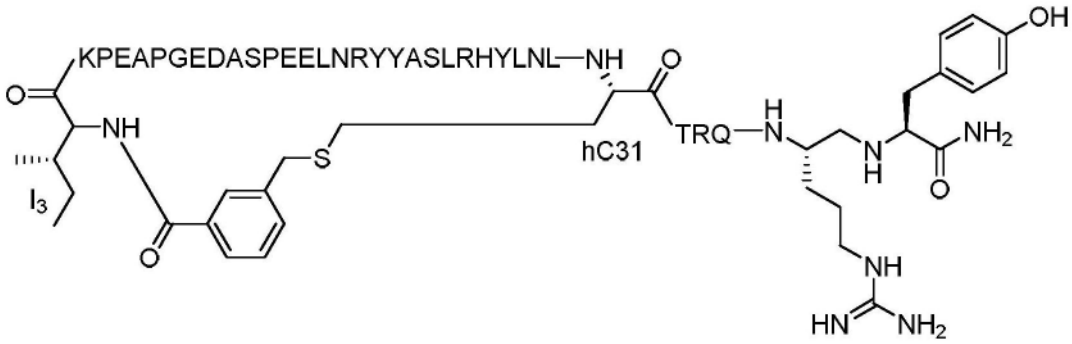
[0916] 结构:

[0917] 

[0918] SEQ ID NO:9

[0919] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),psi-(R35Y36)]-PYY3-36

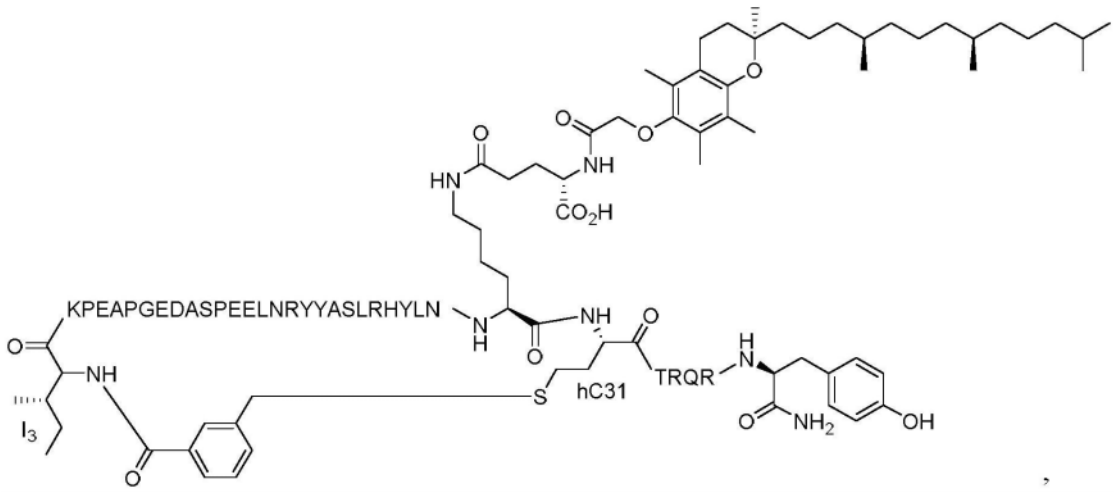
[0920] 结构:

[0921] 

[0922] SEQ ID NO:10

[0923] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-AcVitE)30]-PYY3-36

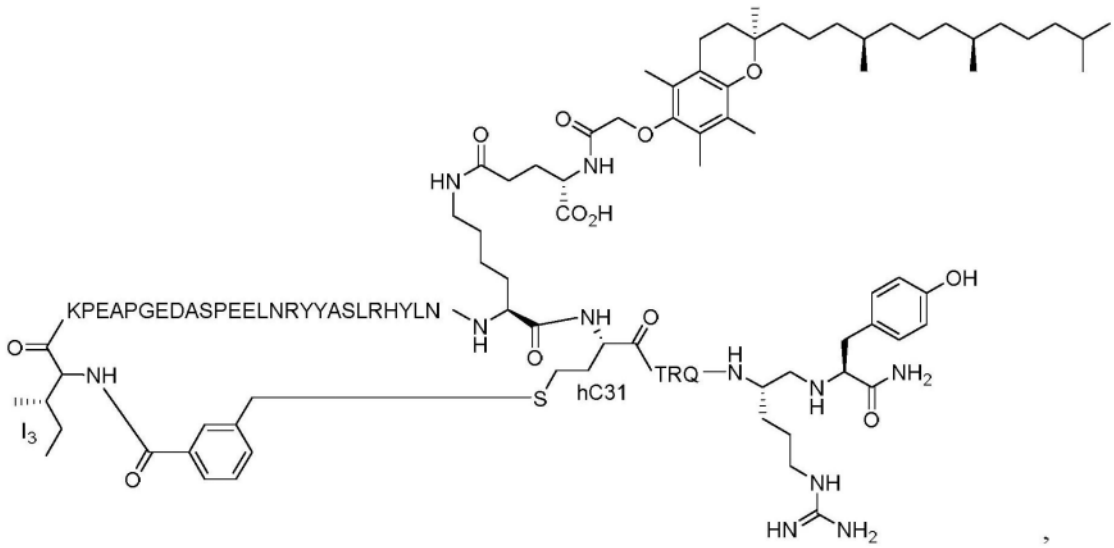
[0924] 结构:

[0925] 

[0926] SEQ ID NO:11

[0927] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-AcVitE)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

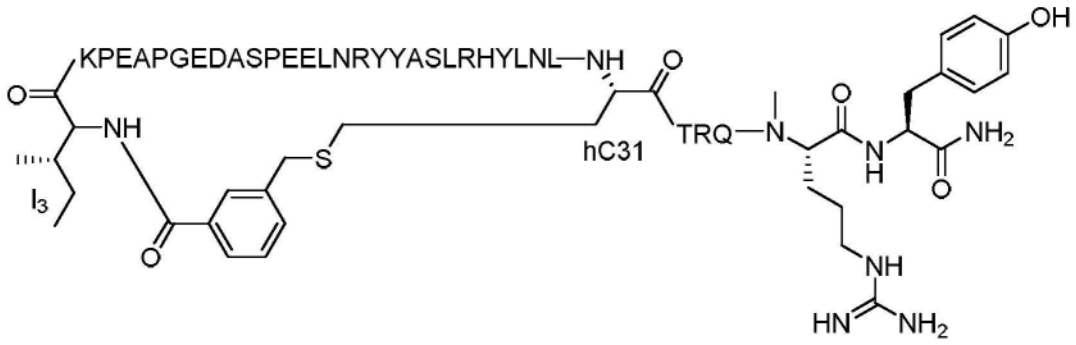
[0928] 结构:

[0929] 

[0930] SEQ ID NO:12

[0931] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),(N-Me-R35)]-PYY3-36

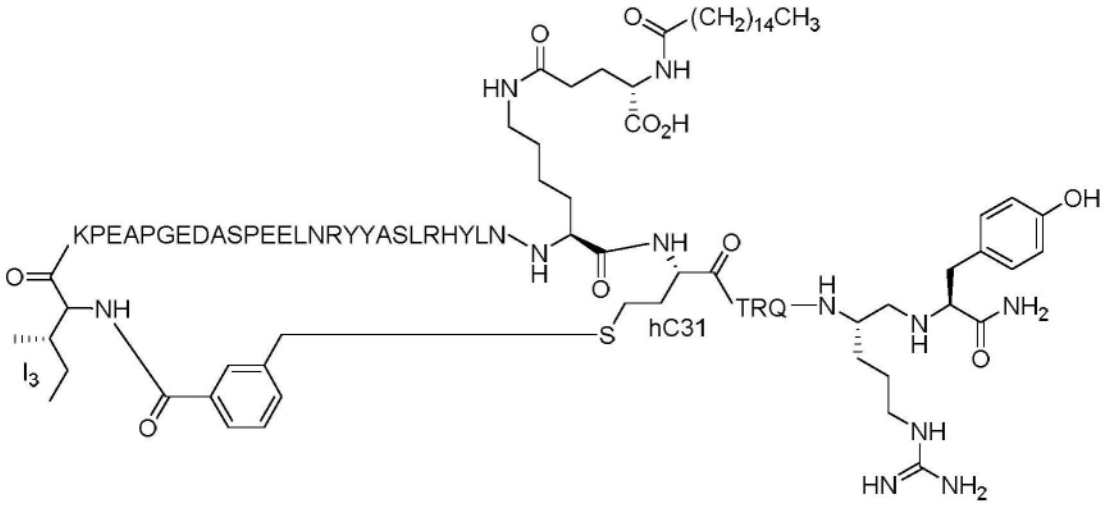
[0932] 结构:

[0933] 

[0934] SEQ ID NO:13

[0935] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

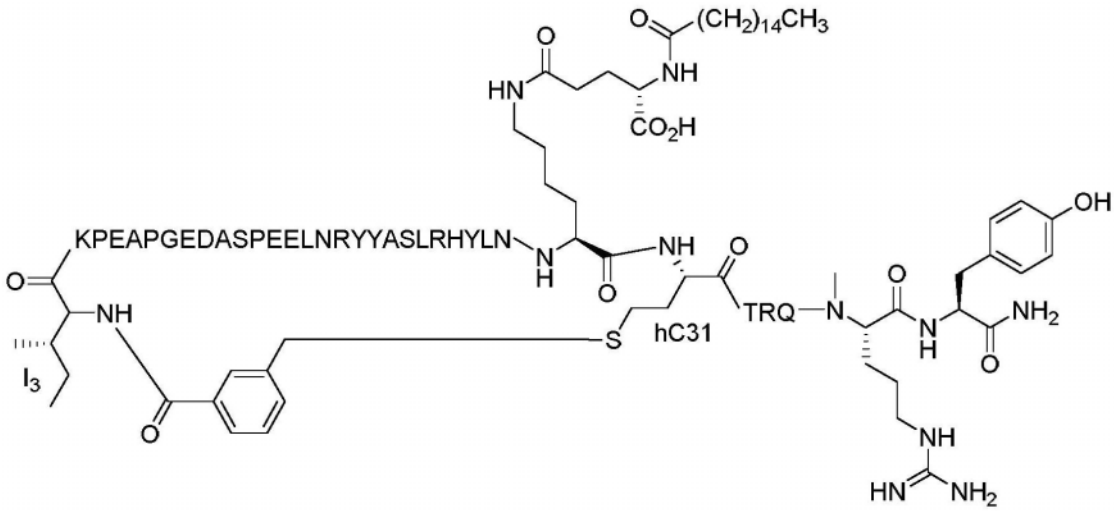
[0936] 结构:

[0937] 

[0938] SEQ ID NO:14

[0939] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)30,(N-Me-R35)]-PYY3-36

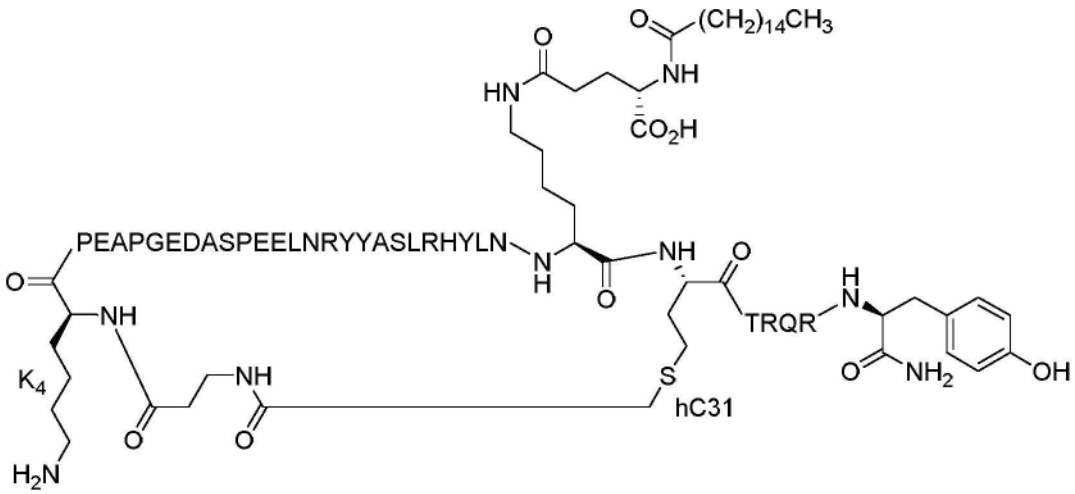
[0940] 结构:

[0941] 

[0942] SEQ ID NO:15

[0943] 名称:[环-(K4-CO(CH$_2$)$_2$NHCOCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)30]-PYY4-36

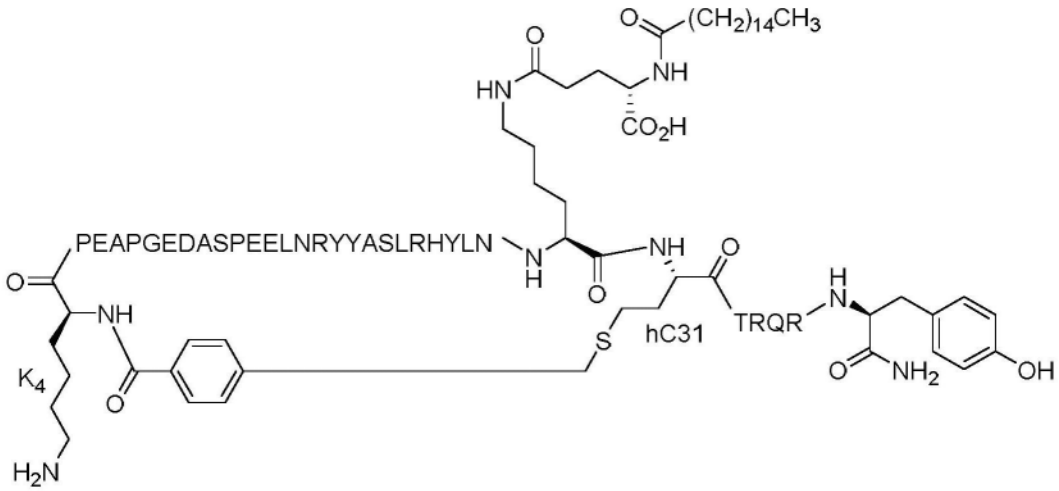
[0944] 结构:

[0945] 

[0946] SEQ ID NO:16

[0947] 名称:[环-(K4-p-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)30]-PYY4-36

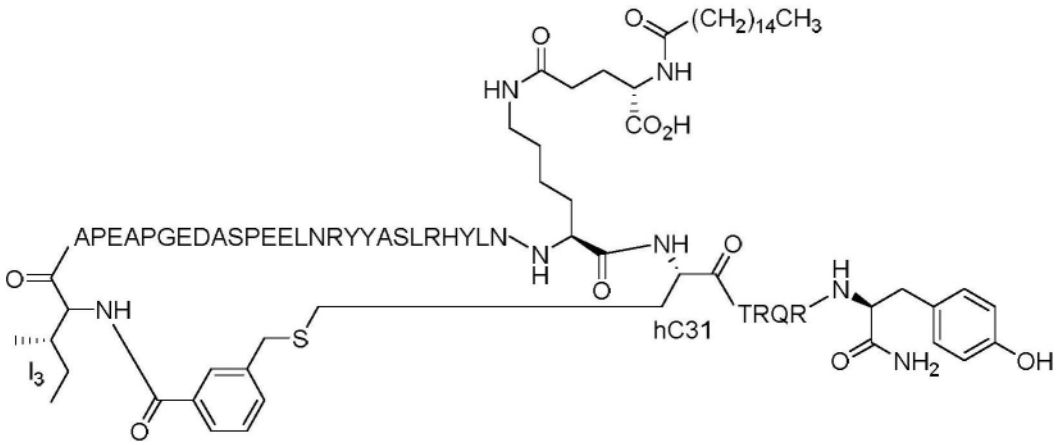
[0948] 结构:

[0949] 

[0950] SEQ ID NO:17

[0951] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),A4,K(γ-Glu-Pal)30]-PYY3-36

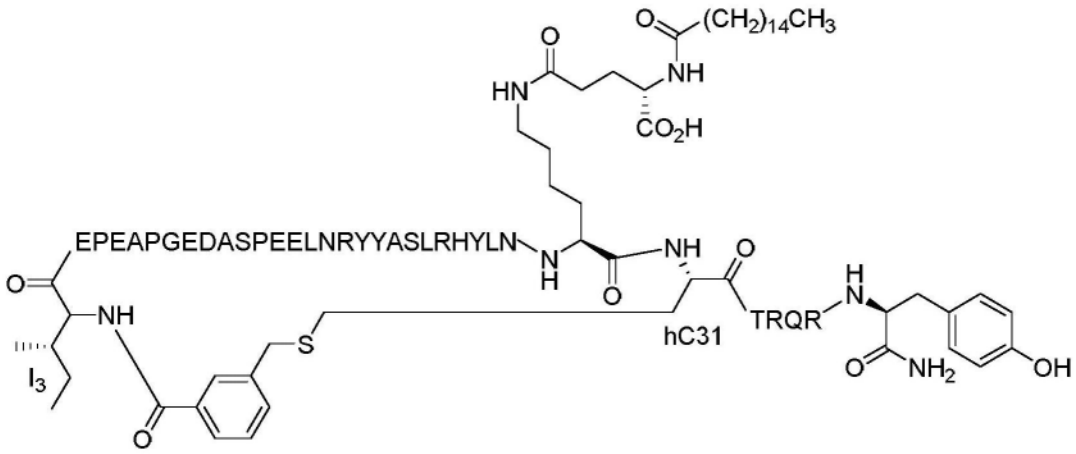
[0952] 结构:

[0953] 

[0954] SEQ ID NO:18

[0955] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),E4,K(γ-Glu-Pal)30]-PYY3-36

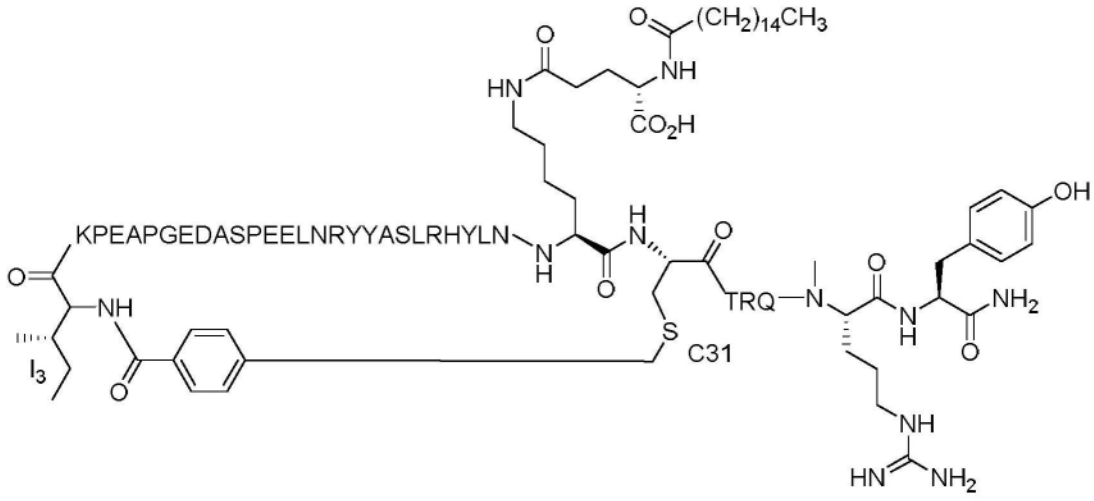
[0956] 结构:

[0957] 

[0958] SEQ ID NO:19

[0959] 名称:[环-(I3-p-COPhCH$_2$-C31),K(γ-Glu-Pal)30,(N-Me-R35)]-PYY3-36

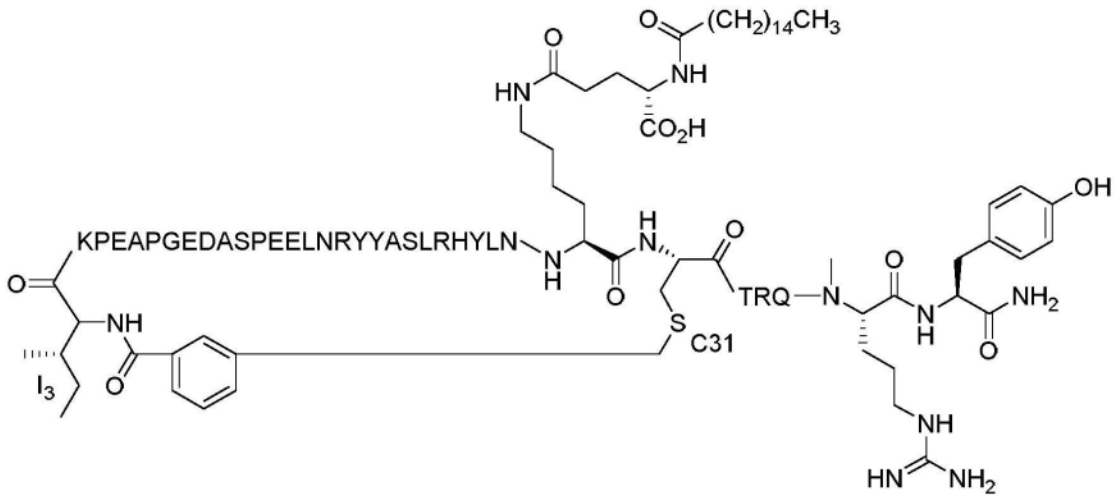
[0960] 结构:

[0961] 

[0962] SEQ ID NO:20

[0963] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-C31),K(γ-Glu-Pal)30,(N-Me-R35)]-PYY3-36

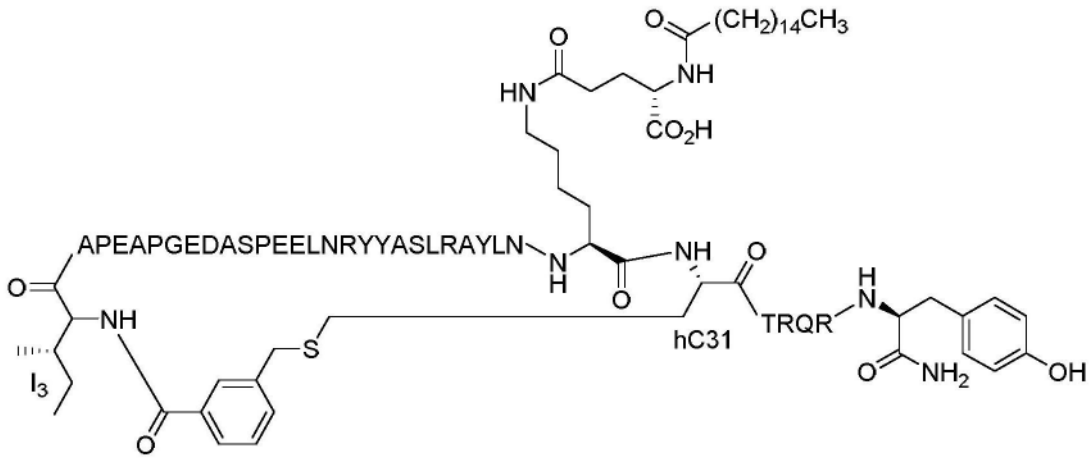
[0964] 结构:

[0965] 

[0966] SEQ ID NO:21

[0967] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),A4,A26,K(γ-Glu-Pal)30]-PYY3-36

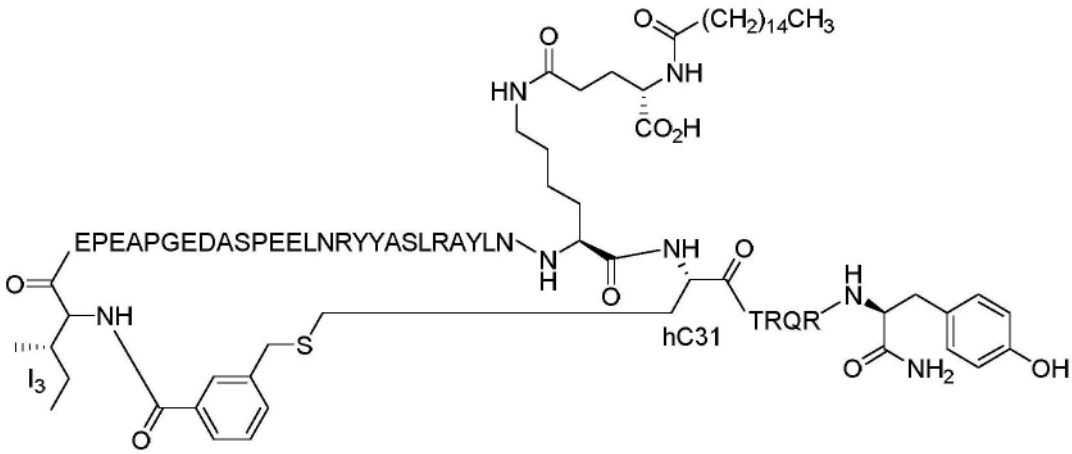
[0968] 结构:

[0969] 

[0970] SEQ ID NO:22

[0971] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),E4,A26,K(γ-Glu-Pal)30]-PYY3-36

[0972] 结构:

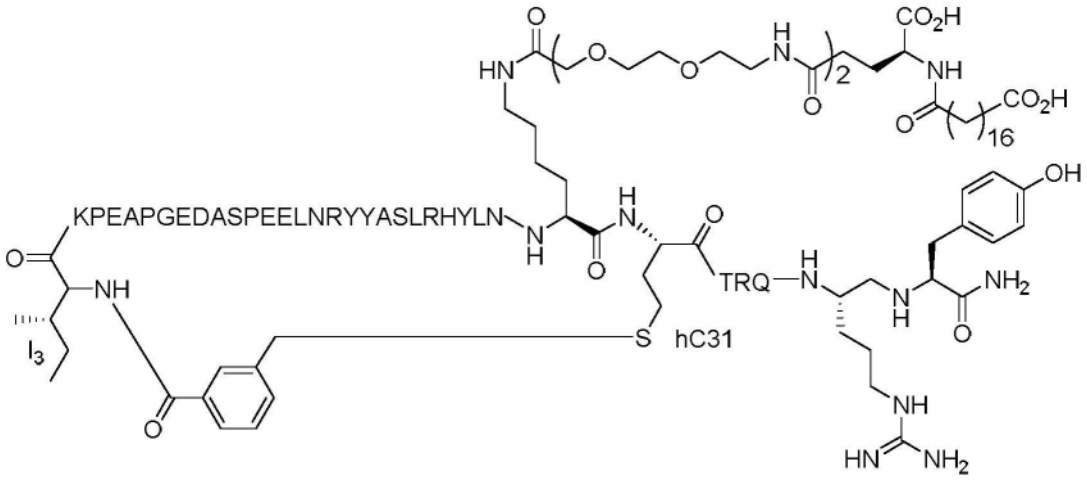
[0973] 

[0974] SEQ ID NO:23

[0975] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_2$-γ-Glu-COC$_{16}$CO$_2$H)30,psi-(R35,

Y36)]-PYY3-36

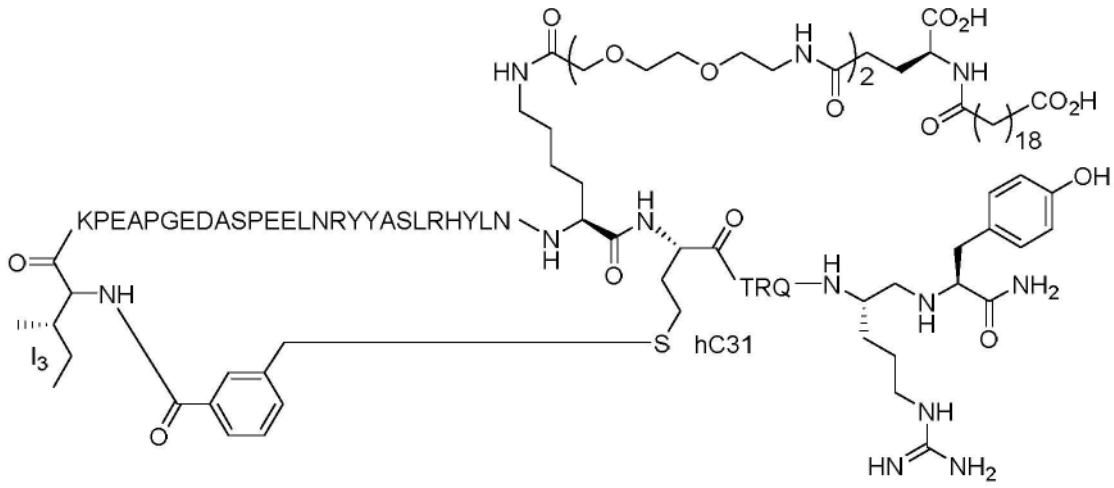
[0976] 结构：

[0977] 

[0978] SEQ ID NO:24

[0979] 名称：[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_2$-γ-Glu-COC$_{18}$CO$_2$H)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

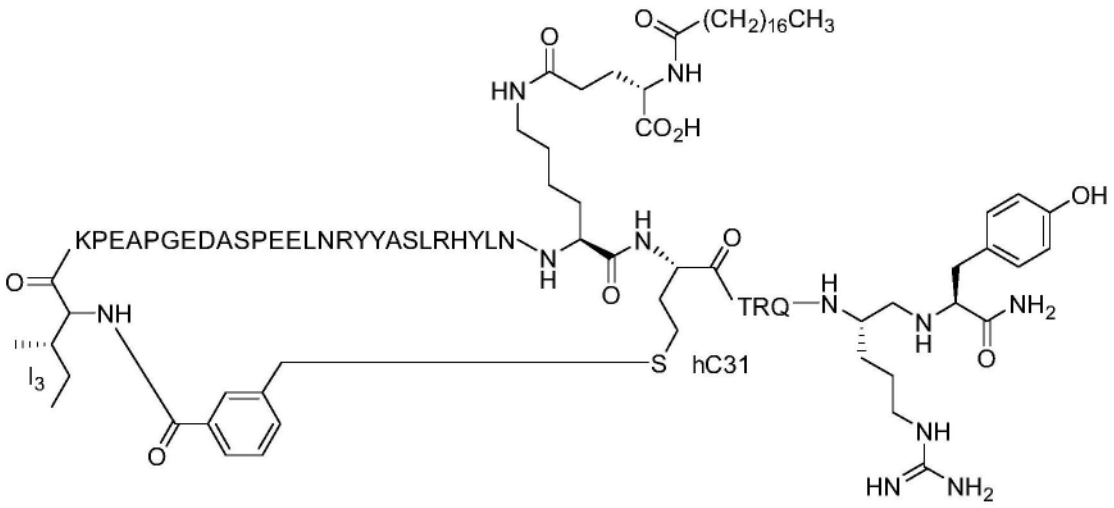
[0980] 结构：

[0981] 

[0982] SEQ ID NO:25

[0983] 名称：[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Stear)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

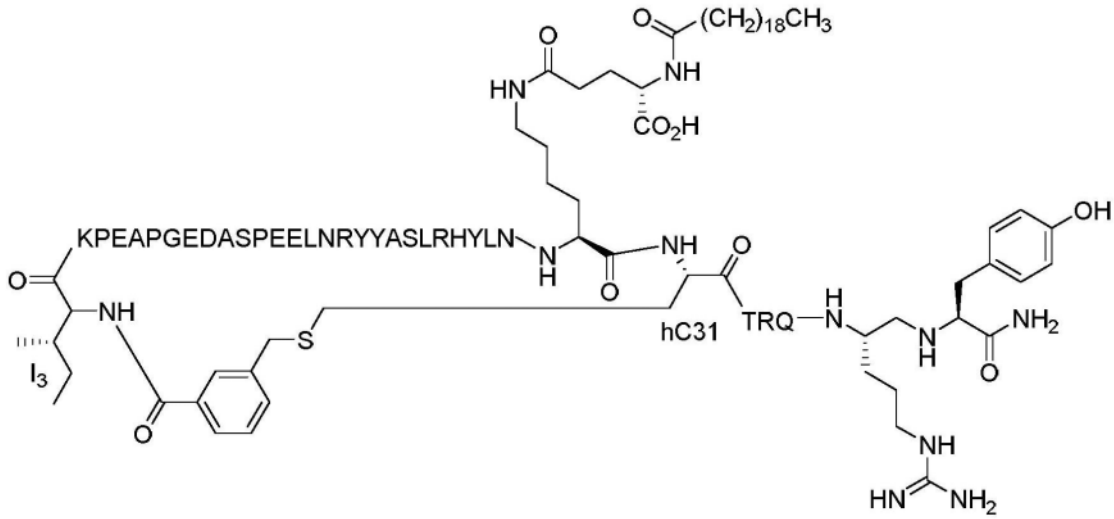
[0984] 结构：

[0985] 

[0986] SEQ ID NO:26

[0987] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Arach)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

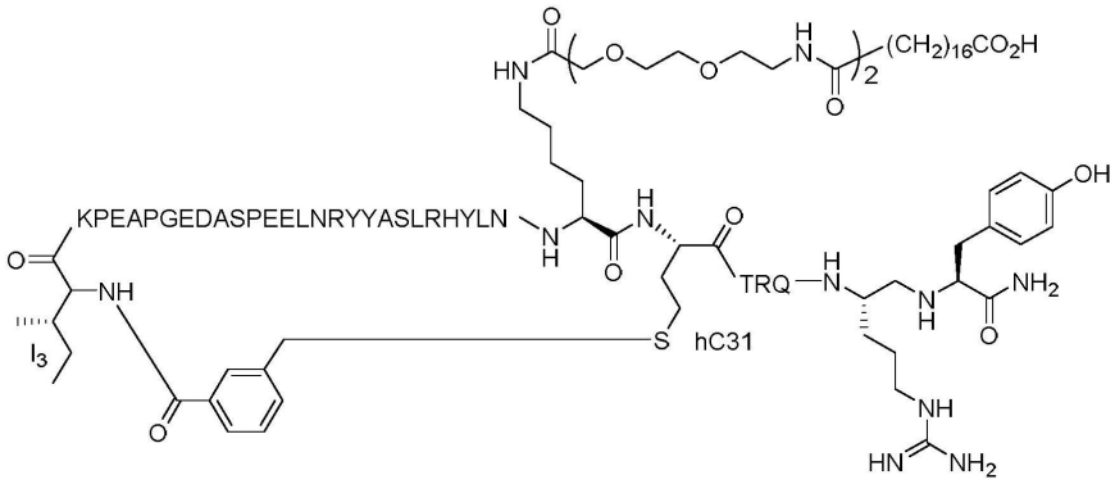
[0988] 结构:

[0989] 

[0990] SEQ ID NO:27

[0991] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_2$-COC$_{16}$CO$_2$H)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

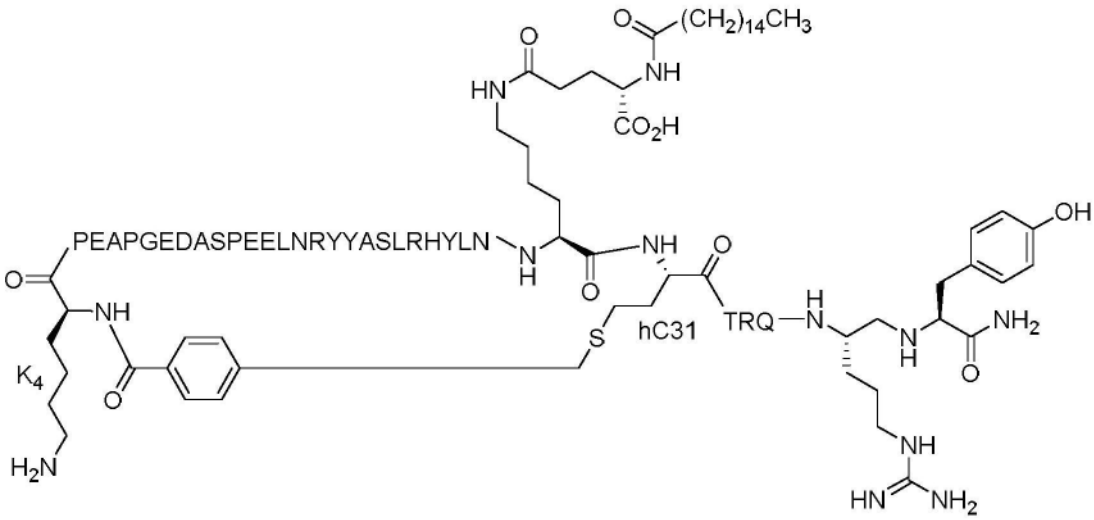
[0992] 结构:

[0993] 

[0994] SEQ ID NO:28

[0995] 名称:[环-(K4-p-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)30,psi-(R35,Y36)]-PYY4-36

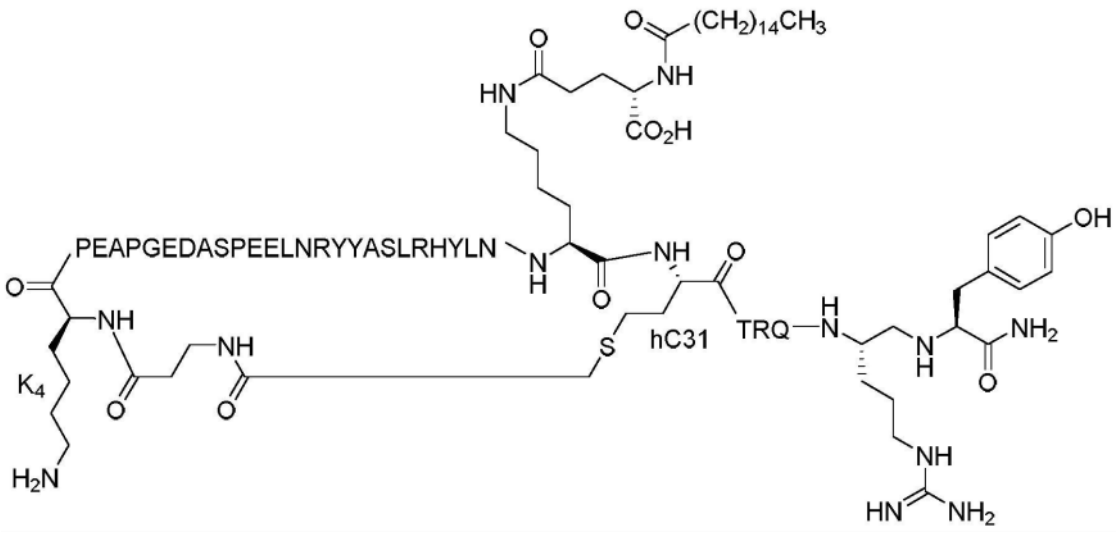
[0996] 结构:

[0997] 

[0998] SEQ ID NO:29

[0999] 名称:[环-(K4-CO(CH$_2$)$_2$NHCOCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)30,psi-(R35,Y36)]-PYY4-36

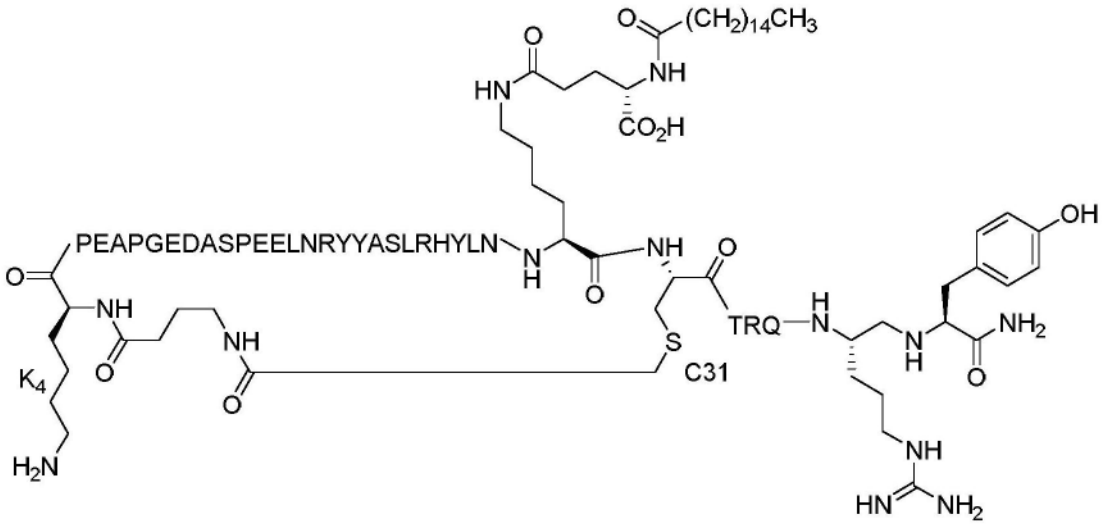
[1000] 结构:

[1001] 

[1002] SEQ ID NO:30

[1003] 名称:[环-(K4-CO(CH$_2$)$_3$NHCOCH$_2$-C31),K(γ-Glu-Pal)30,psi-(R35,Y36)]-PYY4-36

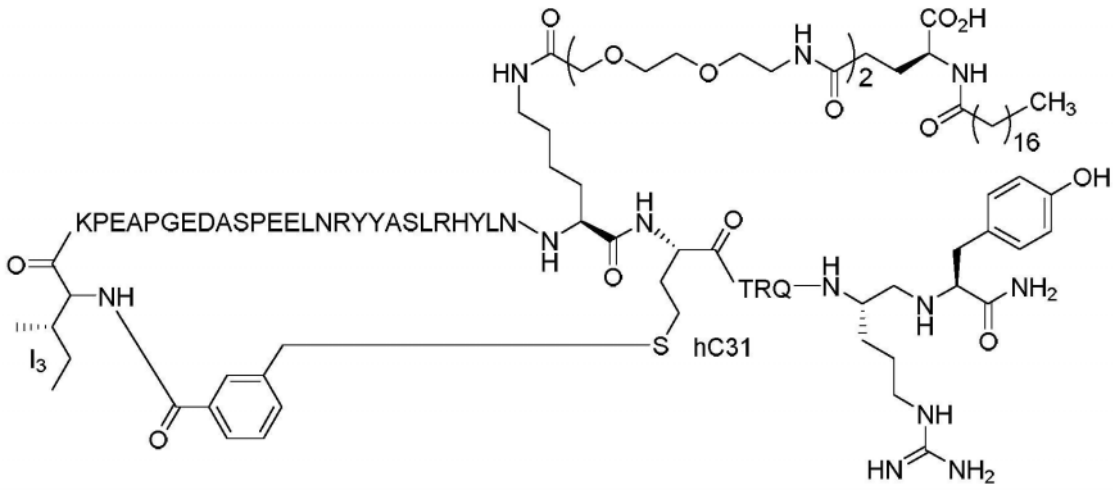
[1004] 结构:

[1005] 

[1006] SEQ ID NO:31

[1007] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_2$-γ-Glu-Stear)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

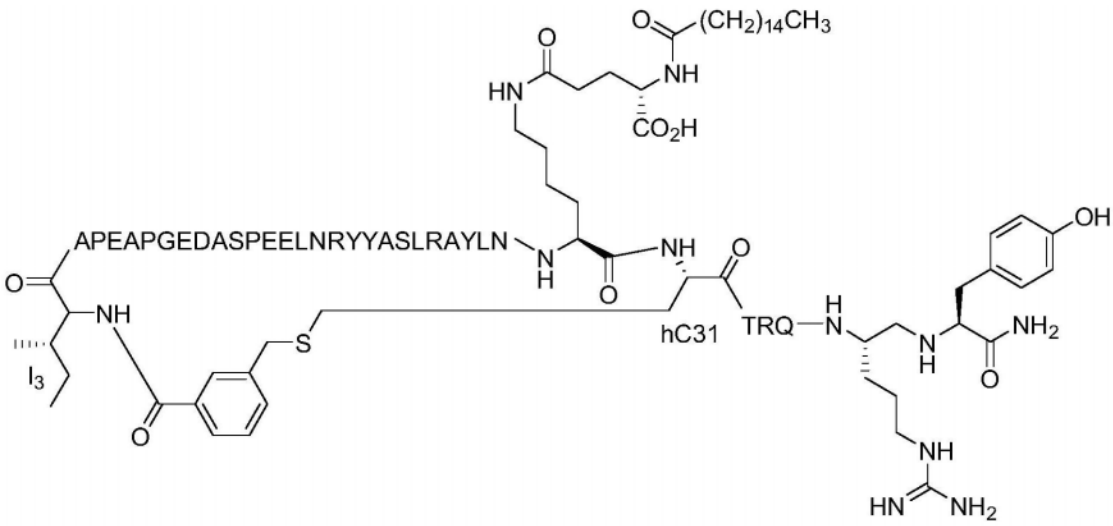
[1008] 结构:

[1009] 

[1010] SEQ ID NO:32

[1011] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),A4,A26,K(γ-Glu-Pal)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

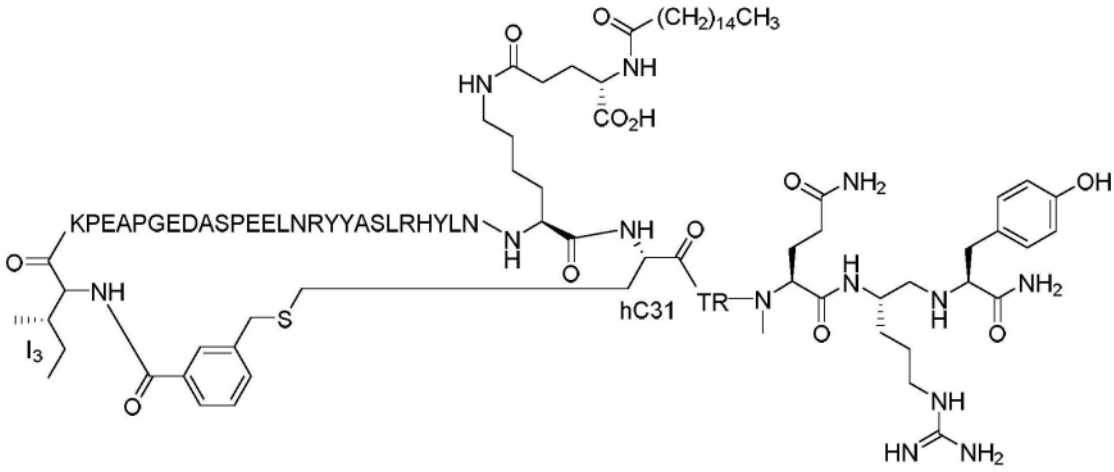
[1012] 结构:

[1013] 

[1014] SEQ ID NO:33

[1015] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)30,(N-Me-Q34),psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

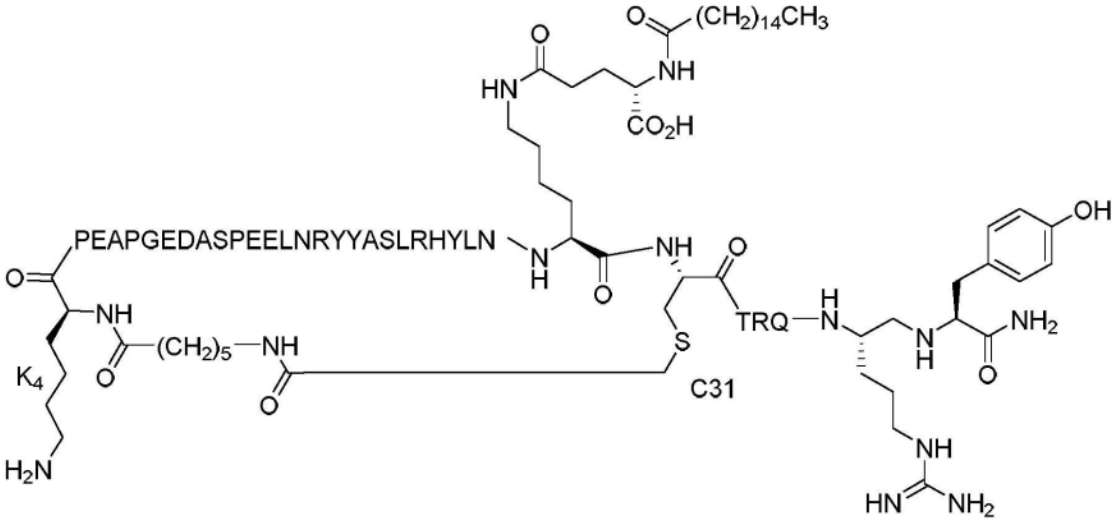
[1016] 结构:

[1017] 

[1018] SEQ ID NO:34

[1019] 名称:[环-(K4-CO(CH2)5NHCOCH2-C31),K(γ-Glu-Pal)30,psi-(R35,Y36)]-PYY4-36

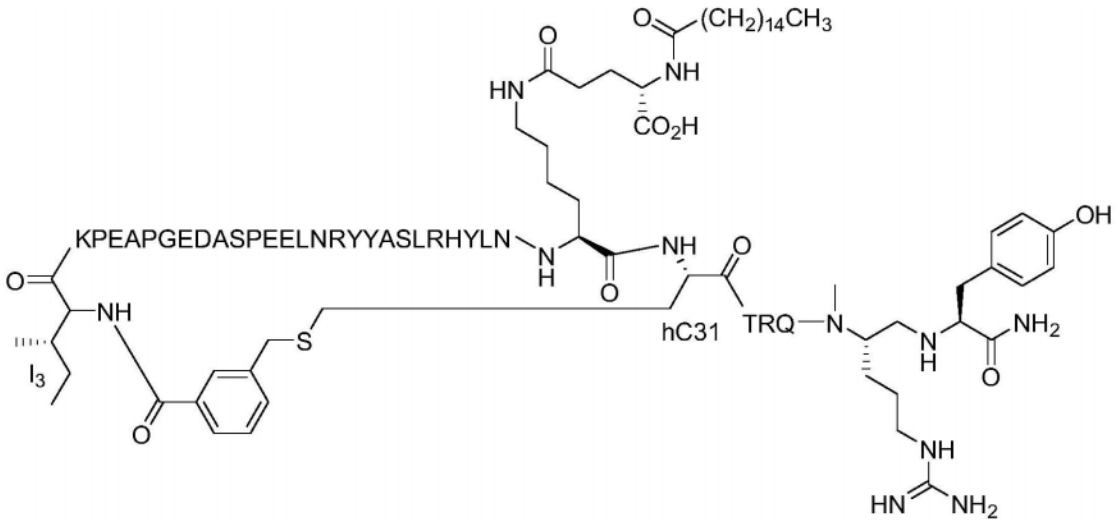
[1020] 结构:

[1021] 

[1022] SEQ ID NO:35

[1023] 名称:[环-(I3-m-COPhCH2-hC31),K(γ-Glu-Pal)30,(N-Me-R35),psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

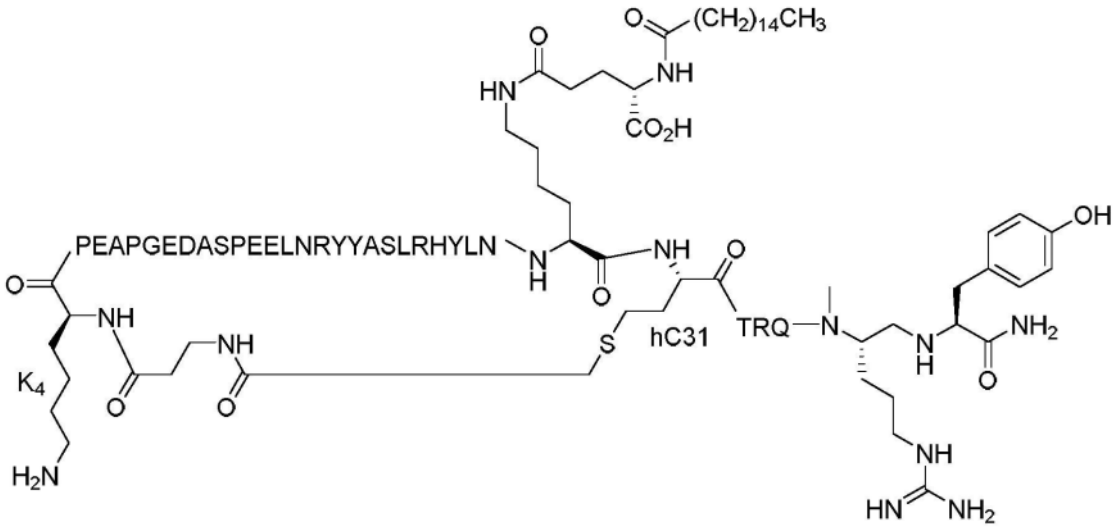
[1024] 结构:

[1025] 

[1026] SEQ ID NO:36

[1027] 名称:[环-(K4-CO(CH$_2$)$_2$NHCOCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)30,(N-Me-R35),psi-(R35,Y36)]-PYY4-36

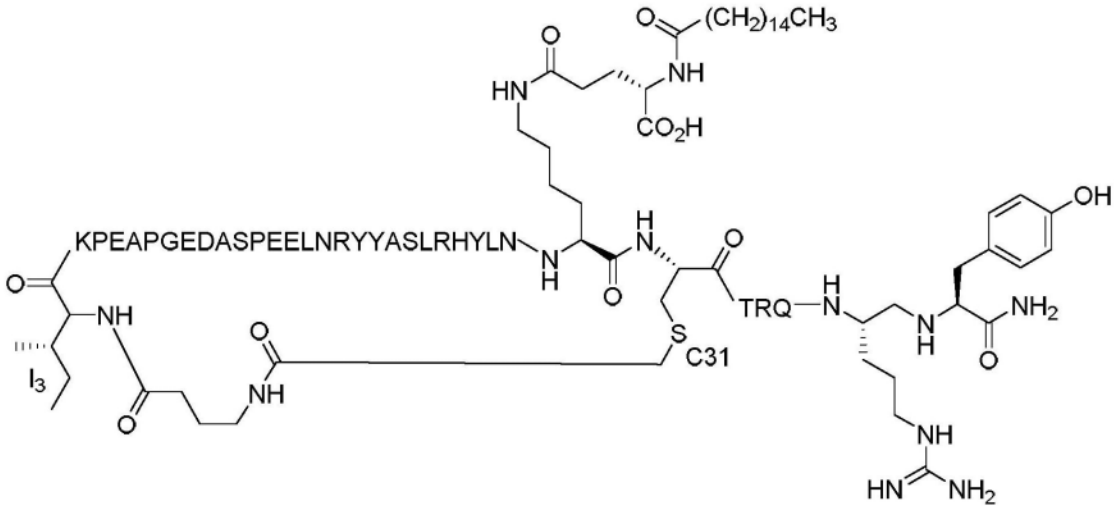
[1028] 结构:

[1029] 

[1030] SEQ ID NO:37

[1031] 名称:[环-(I3-CO(CH$_2$)$_3$NHCOCH$_2$-C31),K(γ-Glu-Pal)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

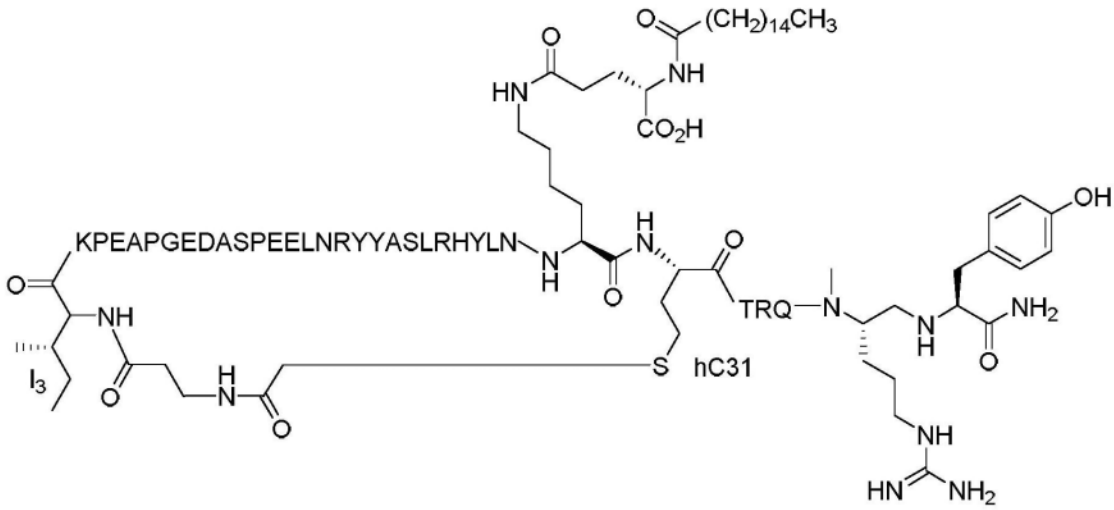
[1032] 结构:

[1033] 

[1034] SEQ ID NO:38

[1035] 名称:[环-(I3-CO(CH$_2$)$_2$NHCOCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)30,(N-Me-R35),psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

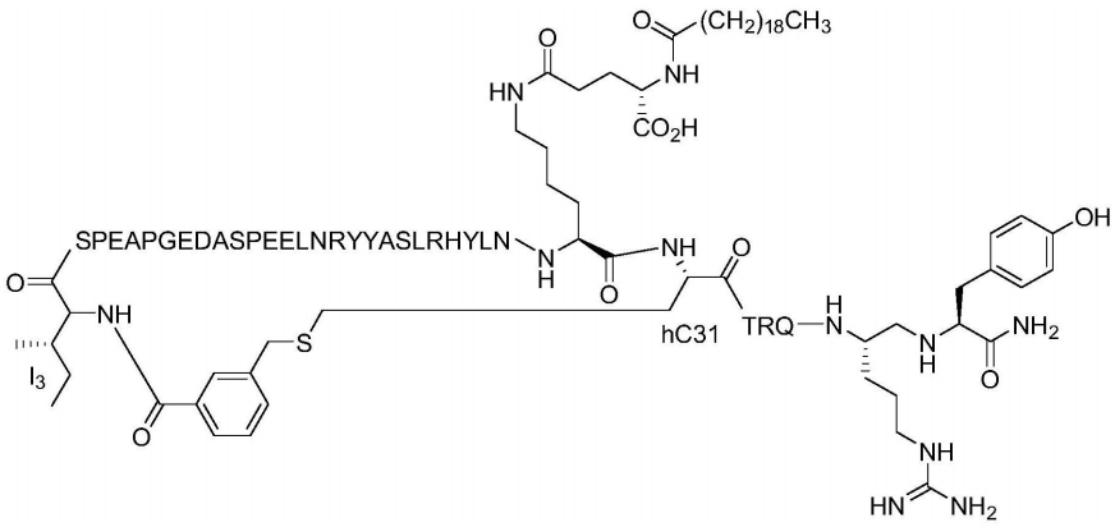
[1036] 结构:

[1037] 

[1038] SEQ ID NO:39

[1039] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),S4,K(γ-Glu-Arach)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

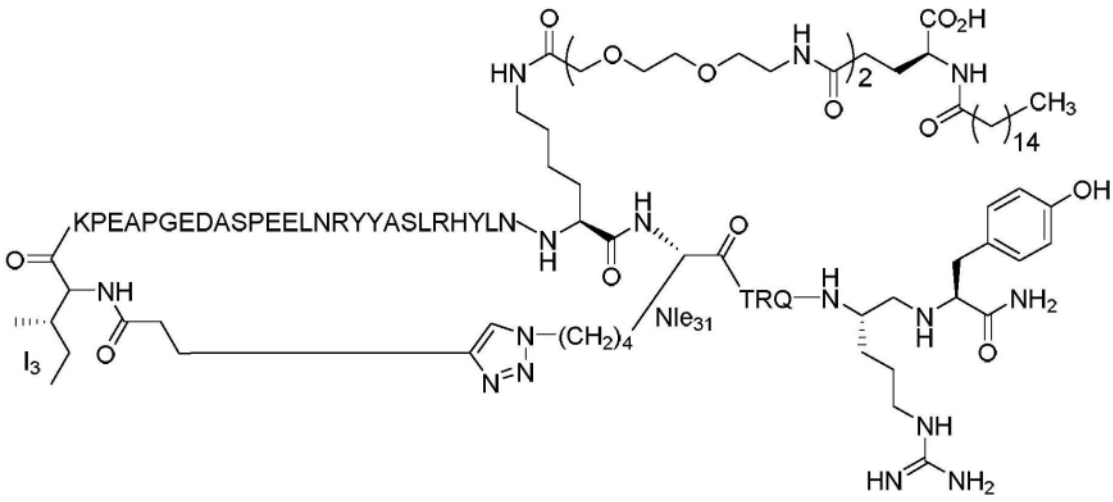
[1040] 结构:

[1041] 

[1042] SEQ ID NO:40

[1043] 名称:[环-(I3-CO(CH$_2$)$_2$三唑基-Nle31),K((OEG)$_2$-γ-Glu-Pal)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

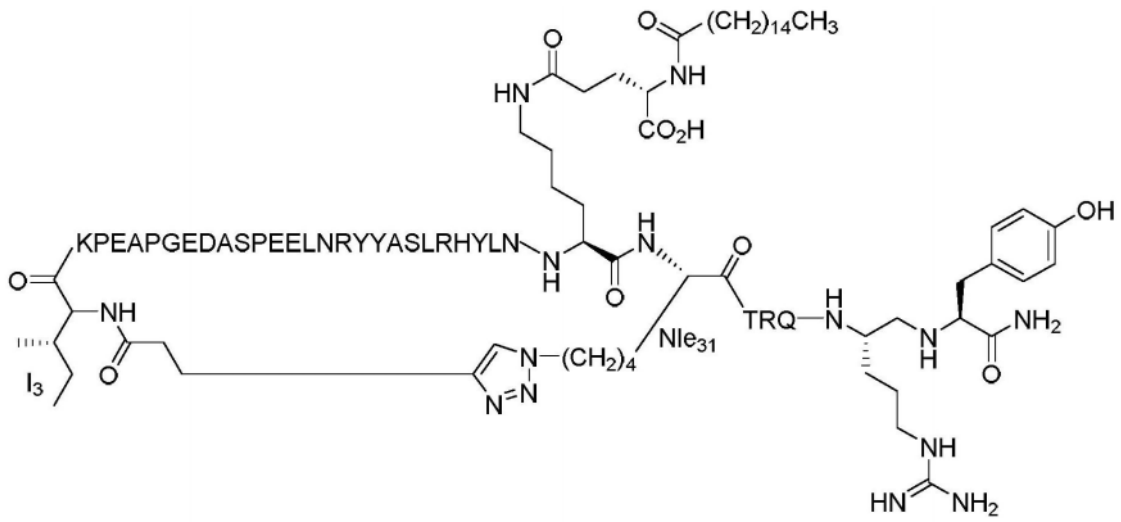
[1044] 结构:

[1045] 

[1046] SEQ ID NO:41

[1047] 名称:[环-(I3-CO(CH$_2$)$_2$三唑基-Nle31),K(γ-Glu-Pal)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

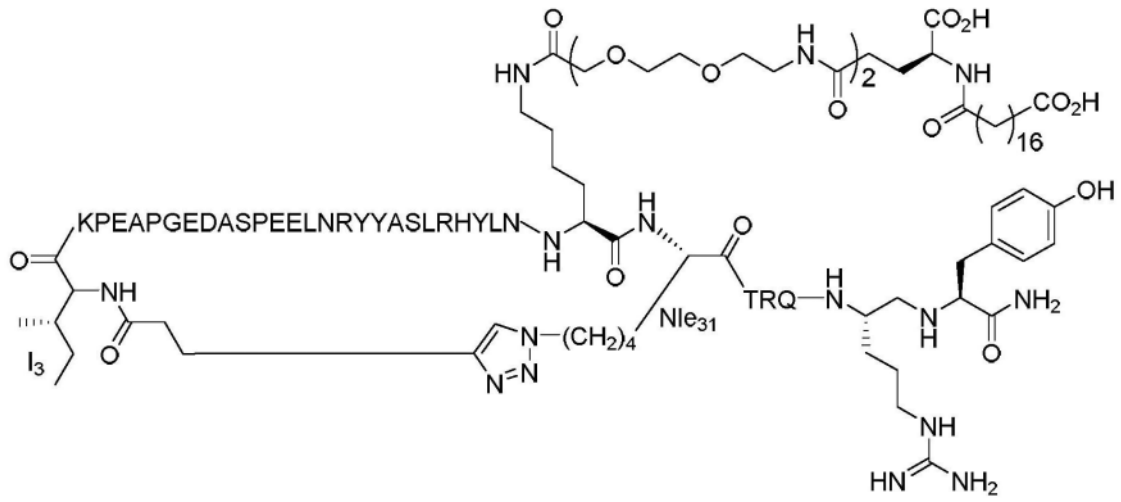
[1048] 结构:

[1049] 

[1050] SEQ ID NO:42

[1051] 名称:[环-(I3-CO(CH2)2三唑基-Nle31),K((OEG)2-γ-Glu-COC16CO2H)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

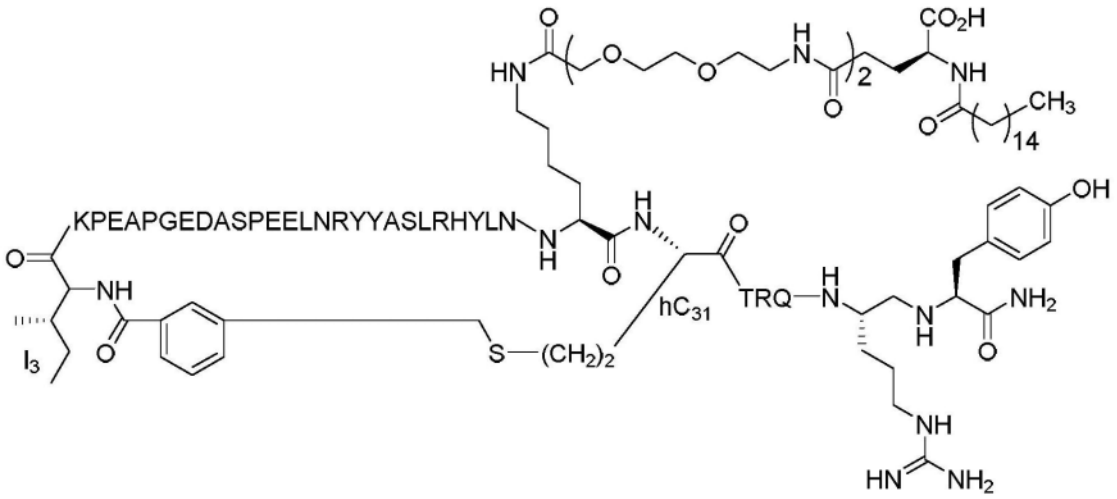
[1052] 结构:

[1053] 

[1054] SEQ ID NO:43

[1055] 名称:[环-(I3-m-COPhCH2-hC31),K((OEG)2-γ-Glu-Pal)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

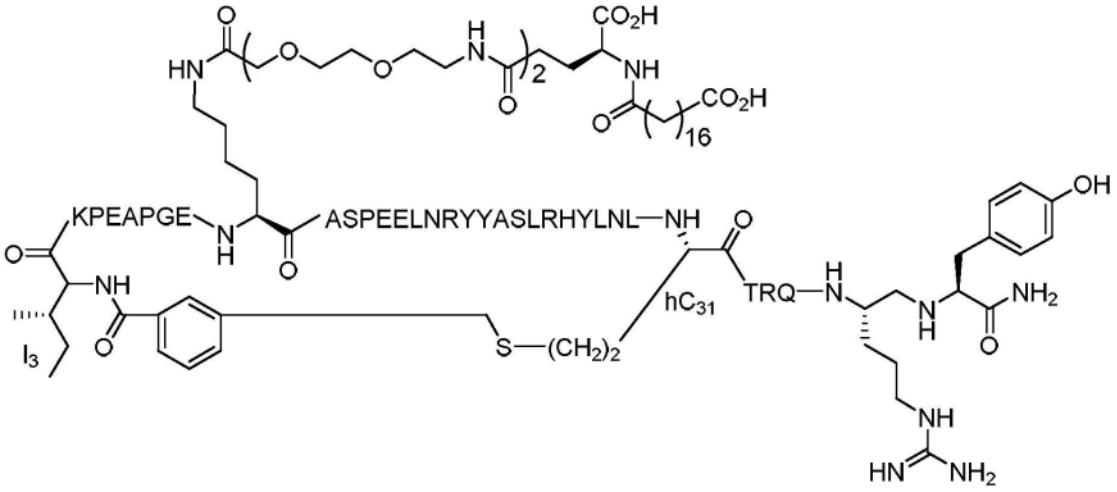
[1056] 结构:

[1057] 

[1058] SEQ ID NO:44

[1059] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_2$-γ-Glu-COC$_{16}$CO$_2$H)11,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

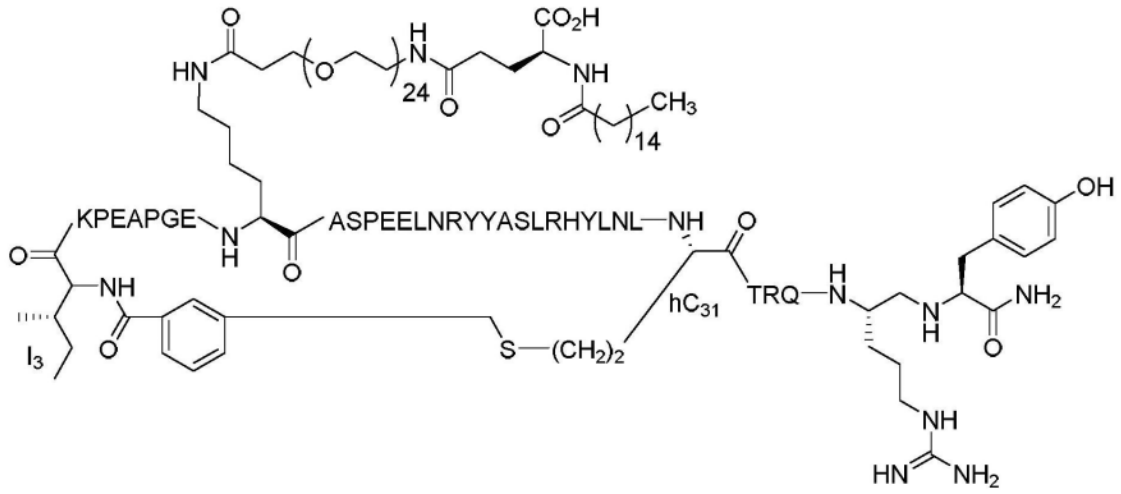
[1060] 结构:

[1061] 

[1062] SEQ ID NO:45

[1063] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(COCH$_2$CH$_2$(OCH$_2$CH$_2$)$_{24}$NH-γ-Glu-Pal)11,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

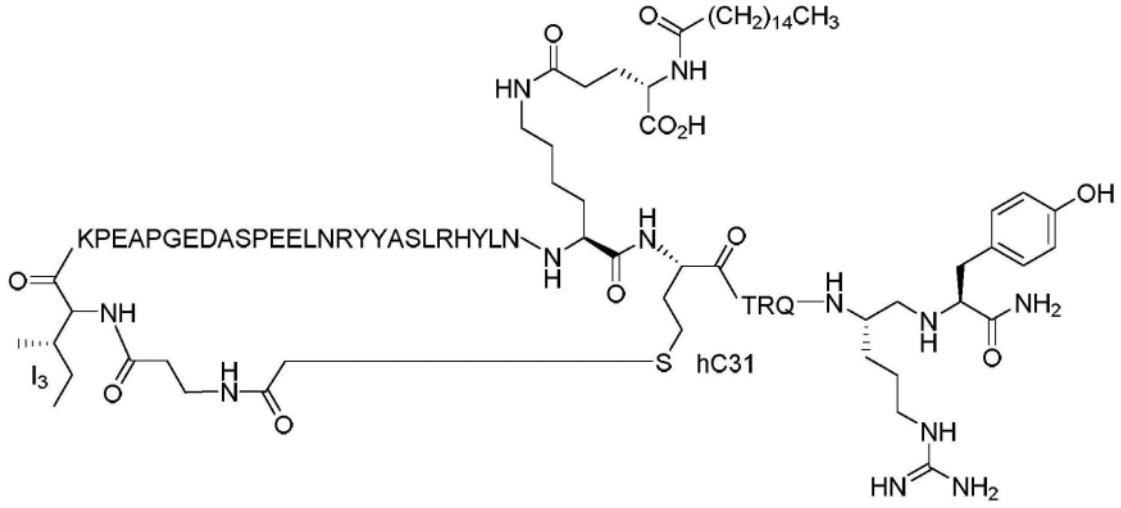
[1064] 结构:

[1065] 

[1066] SEQ ID NO:46

[1067] 名称:[环-(I3-CO(CH$_2$)$_2$NHCOCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-Pal)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

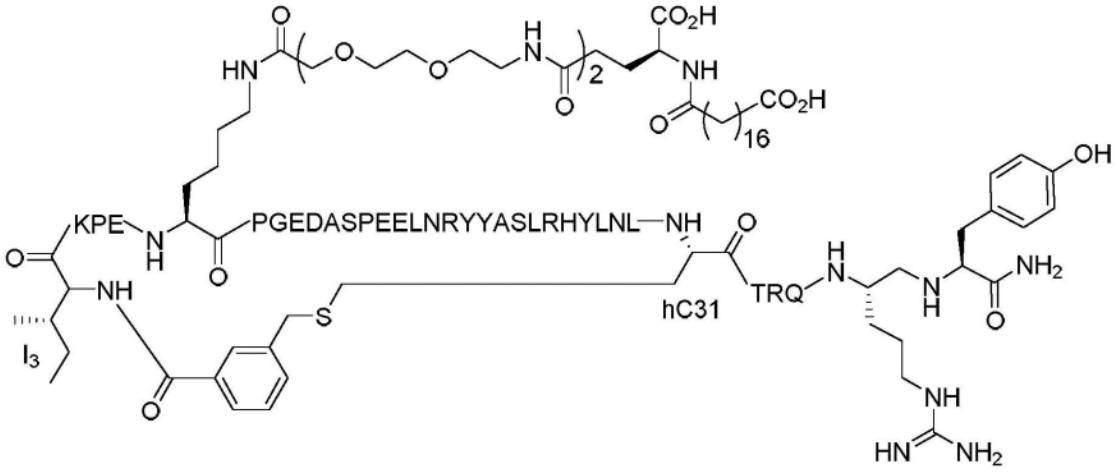
[1068] 结构:

[1069] 

[1070] SEQ ID NO:47

[1071] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_2$-γ-Glu-COC$_{16}$CO$_2$H)7,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

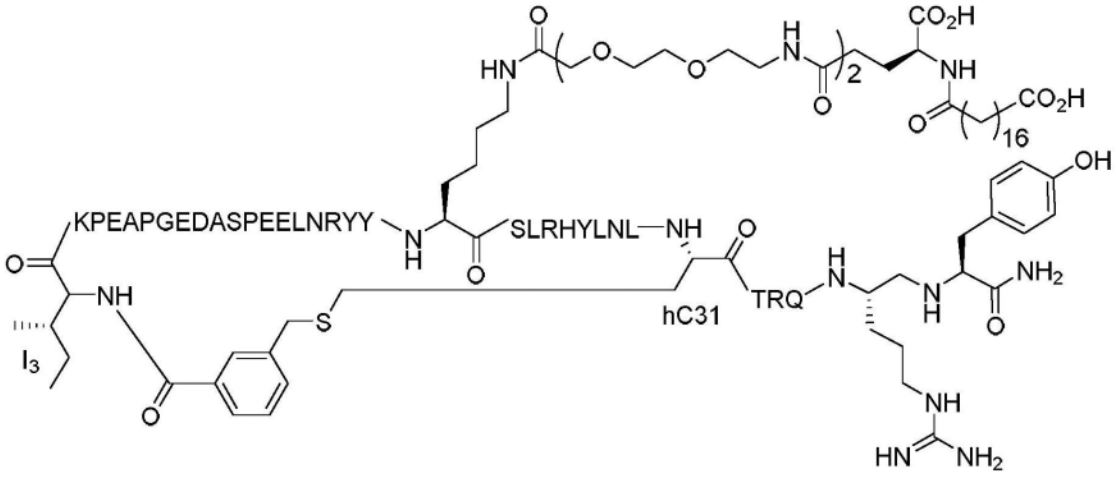
[1072] 结构:

[1073] 

[1074] SEQ ID NO:48

[1075] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_2$-γ-Glu-COC$_{16}$CO$_2$H)22,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

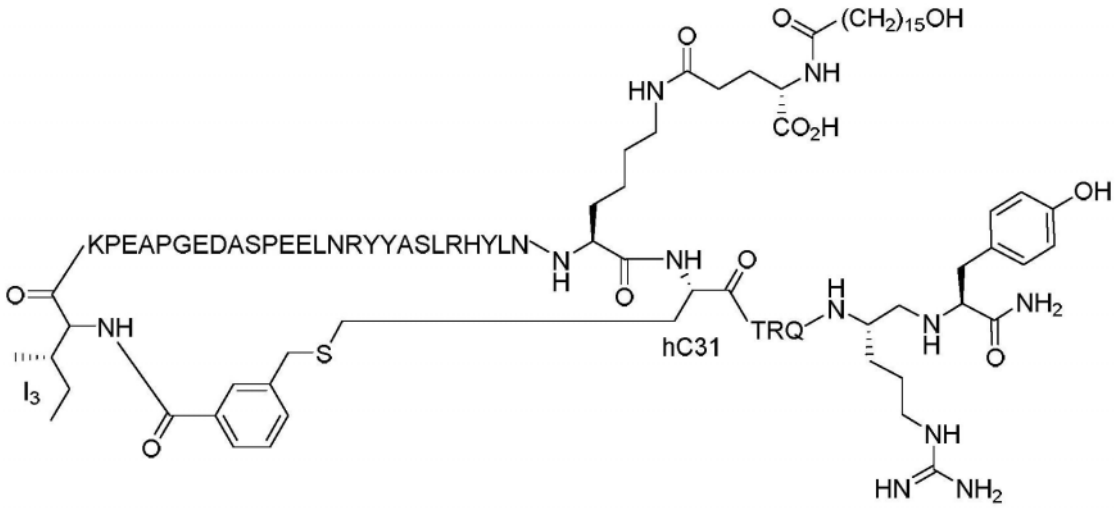
[1076] 结构:

[1077] 

[1078] SEQ ID NO:49

[1079] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-(Pal-16-OH))30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

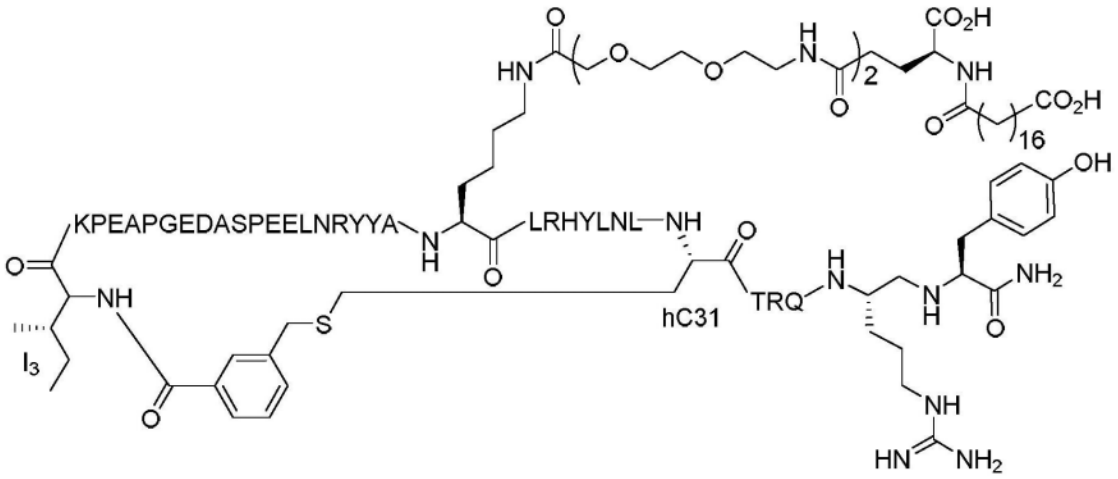
[1080] 结构:

[1081] 

[1082] SEQ ID NO:50

[1083] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_2$-γ-Glu-COC$_{16}$CO$_2$H)23,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

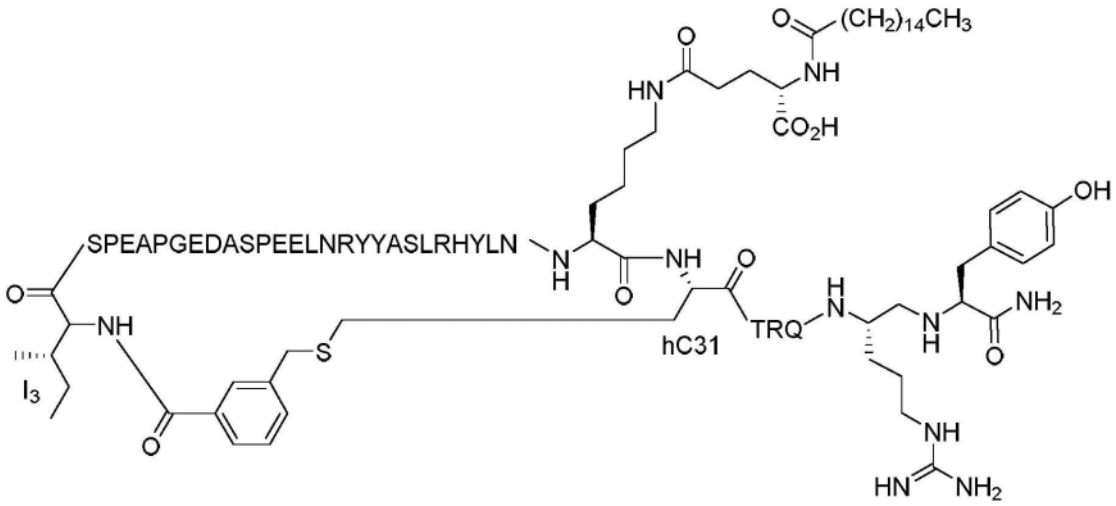
[1084] 结构:

[1085] 

[1086] SEQ ID NO:51

[1087] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),S4,K(γ-Glu-Pal)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

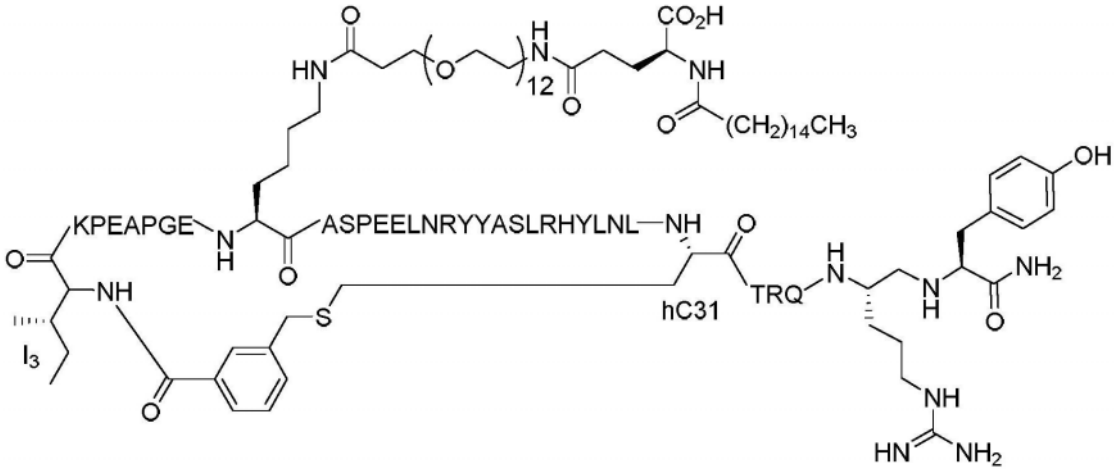
[1088] 结构:

[1089] 

[1090] SEQ ID NO:52

[1091] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(COCH$_2$CH$_2$(OCH$_2$CH$_2$)$_{12}$NH-γ-Glu-Pal)11,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

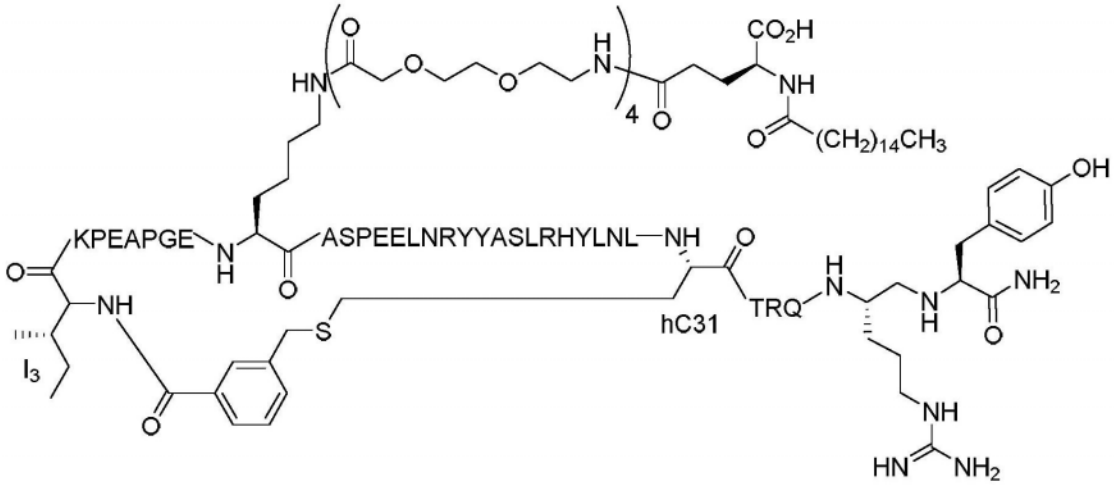
[1092] 结构:

[1093] 

[1094] SEQ ID NO:53

[1095] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_4$-γ-Glu-Pal)11,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

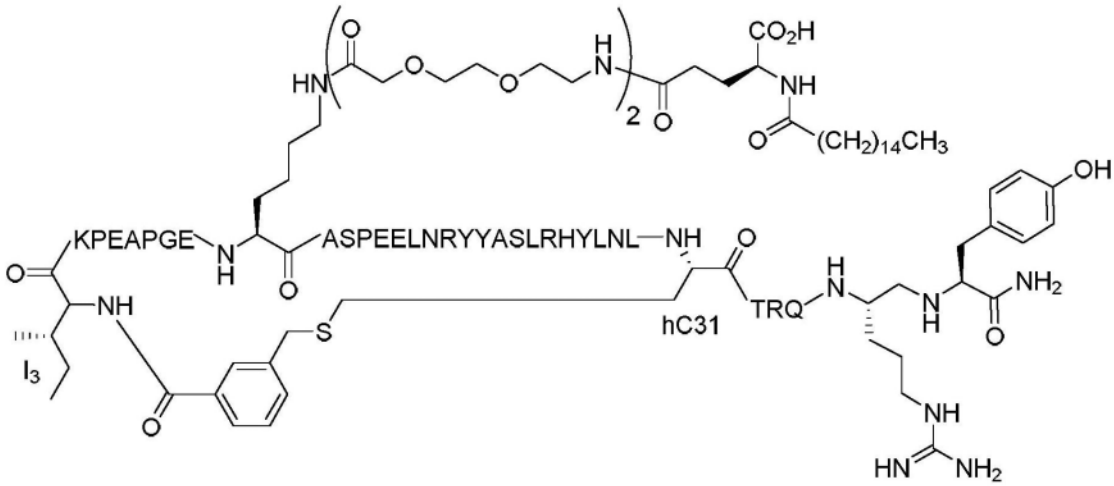
[1096] 结构:

[1097] 

[1098] SEQ ID NO:54

[1099] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_2$-γ-Glu-Pal)11,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

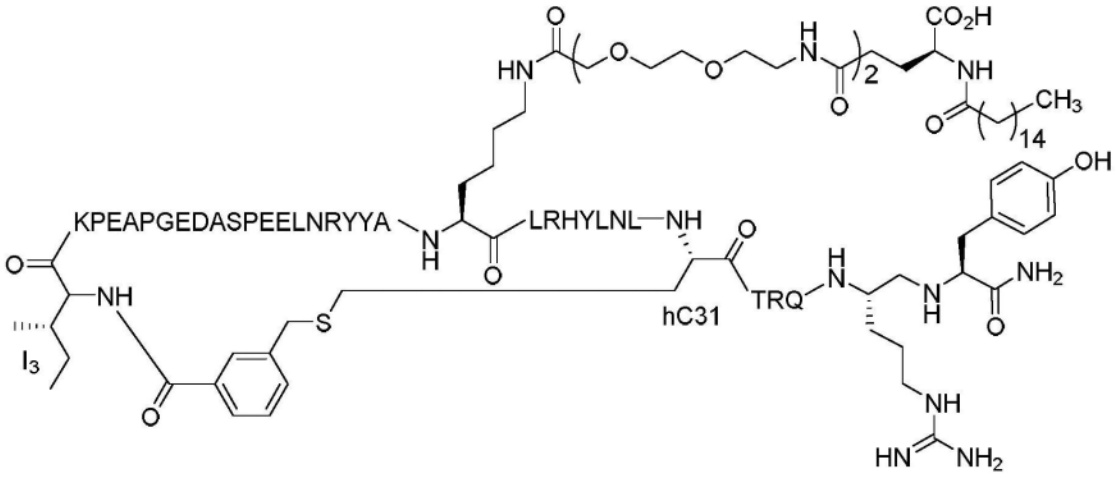
[1100] 结构:

[1101] 

[1102] SEQ ID NO:55

[1103] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_2$-γ-Glu-Pal)23,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

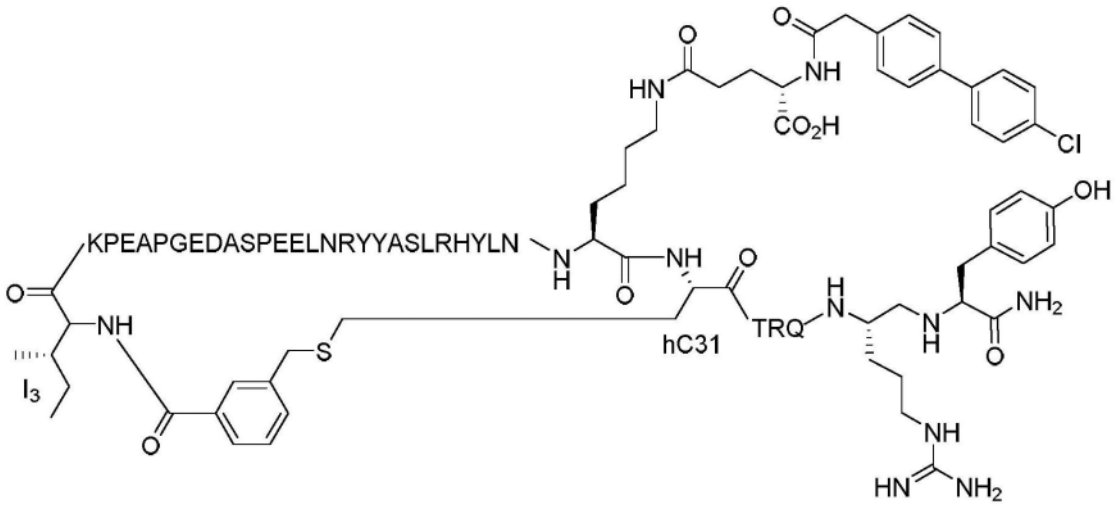
[1104] 结构:

[1105] 

[1106] SEQ ID NO:56

[1107] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-COCH$_2$Ph-(4-ClPh)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

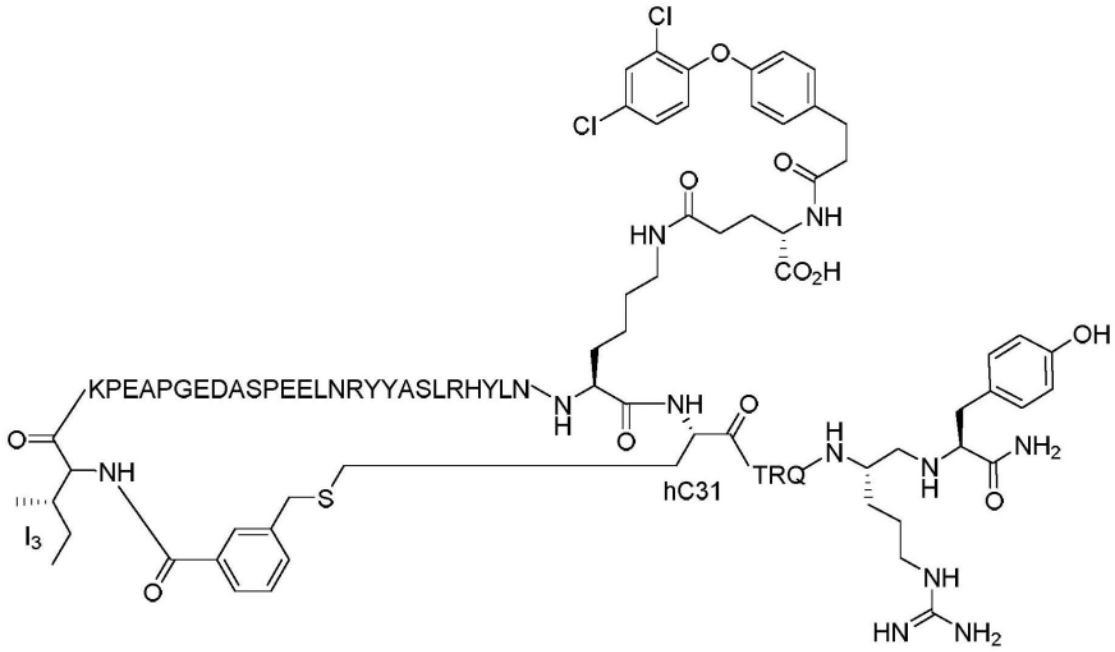
[1108] 结构:

[1109] 

[1110] SEQ ID NO:57

[1111] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-CO(CH$_2$)$_2$PhO-(2,4-Cl$_2$Ph)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

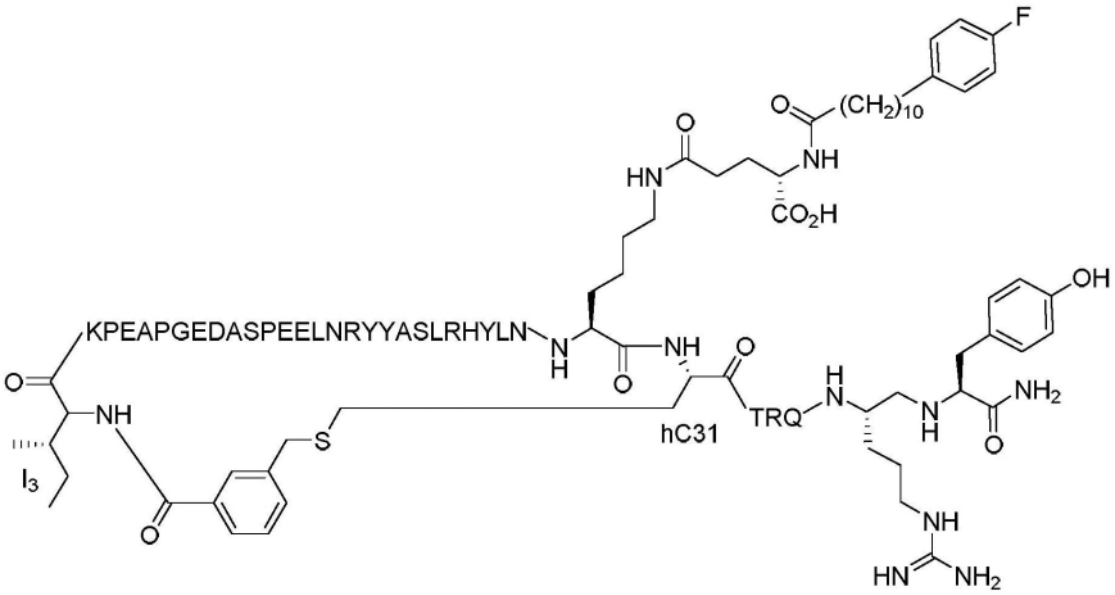
[1112] 结构:

[1113] 

[1114] SEQ ID NO:58

[1115] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-CO(CH$_2$)$_{10}$-(4-F-Ph))30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

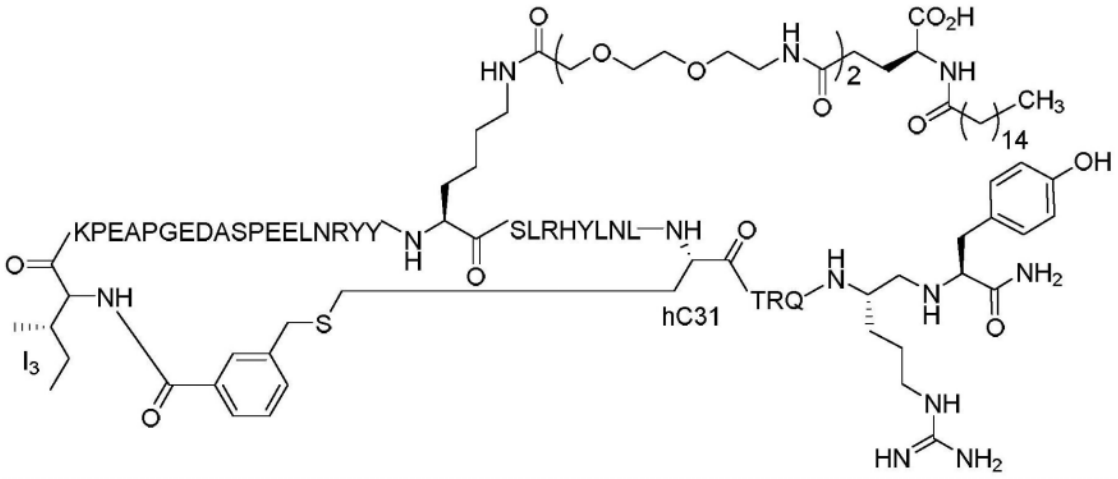
[1116] 结构:

[1117] 

[1118] SEQ ID NO:59

[1119] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_2$-γ-Glu-Pal)22,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

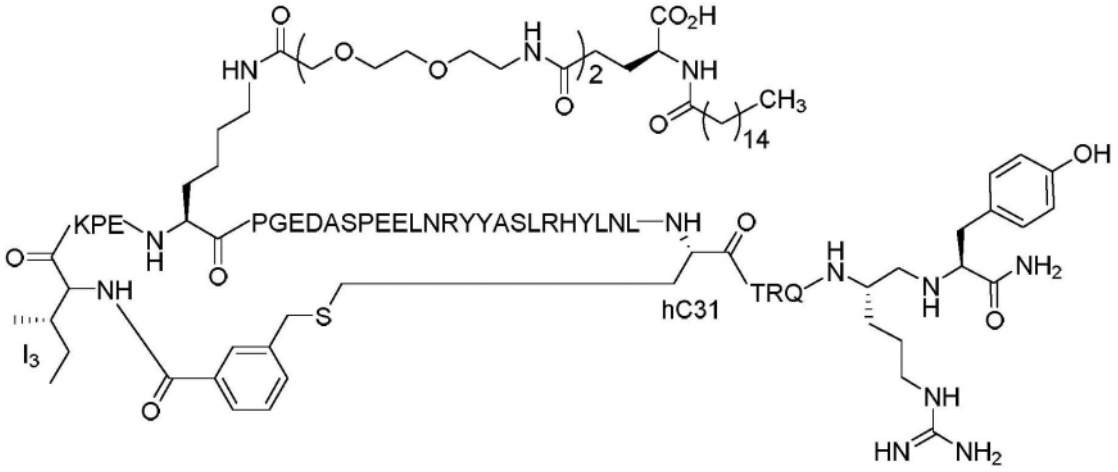
[1120] 结构:

[1121] 

[1122] SEQ ID NO:60

[1123] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K((OEG)$_2$-γ-Glu-Pal)7,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

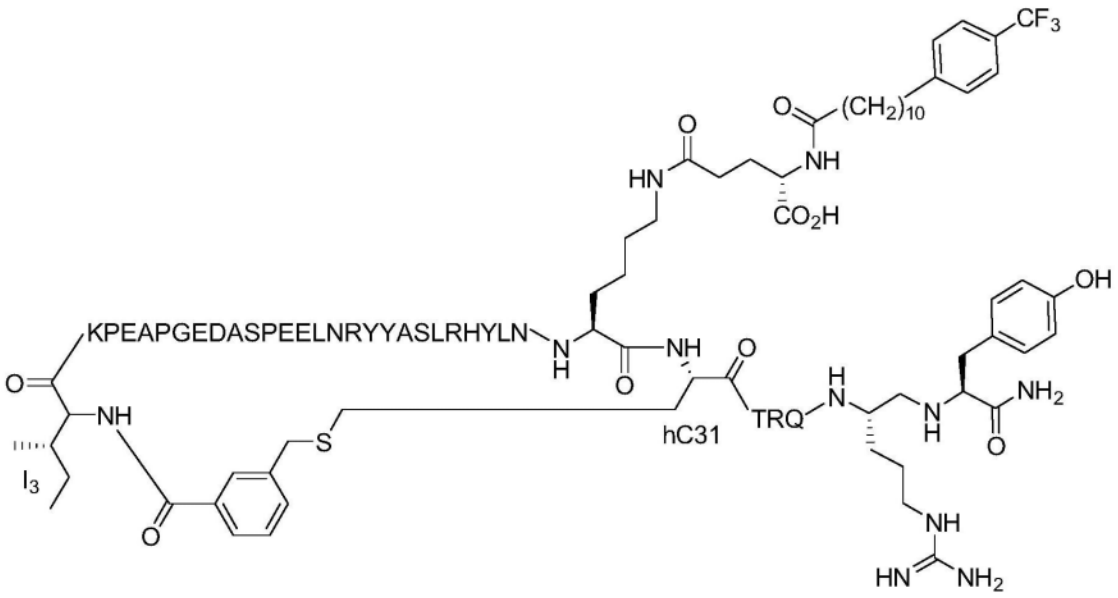
[1124] 结构:

[1125] 

[1126] SEQ ID NO:61

[1127] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-CO(CH$_2$)$_{10}$-(4-F$_3$C-Ph))30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

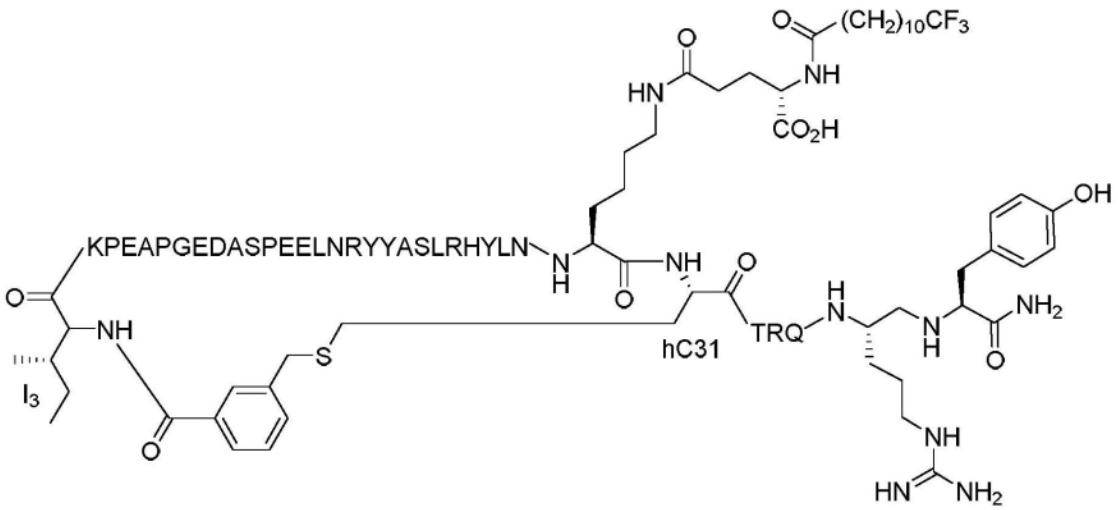
[1128] 结构:

[1129] 

[1130] SEQ ID NO:62

[1131] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-CO(CH$_2$)$_{10}$-CF$_3$)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

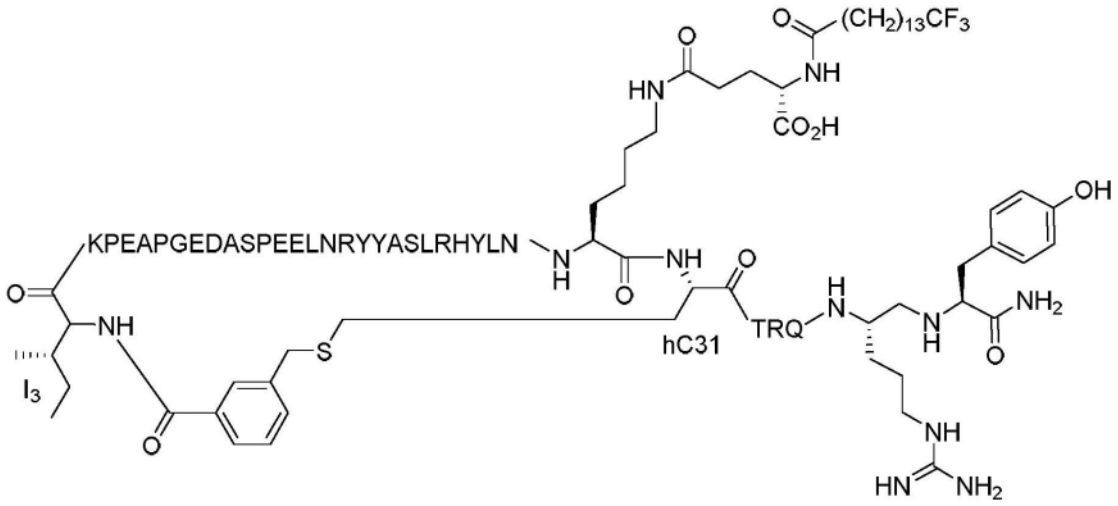
[1132] 结构:

[1133] 

[1134] SEQ ID NO:63

[1135] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-CO(CH$_2$)$_{13}$-CF$_3$)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

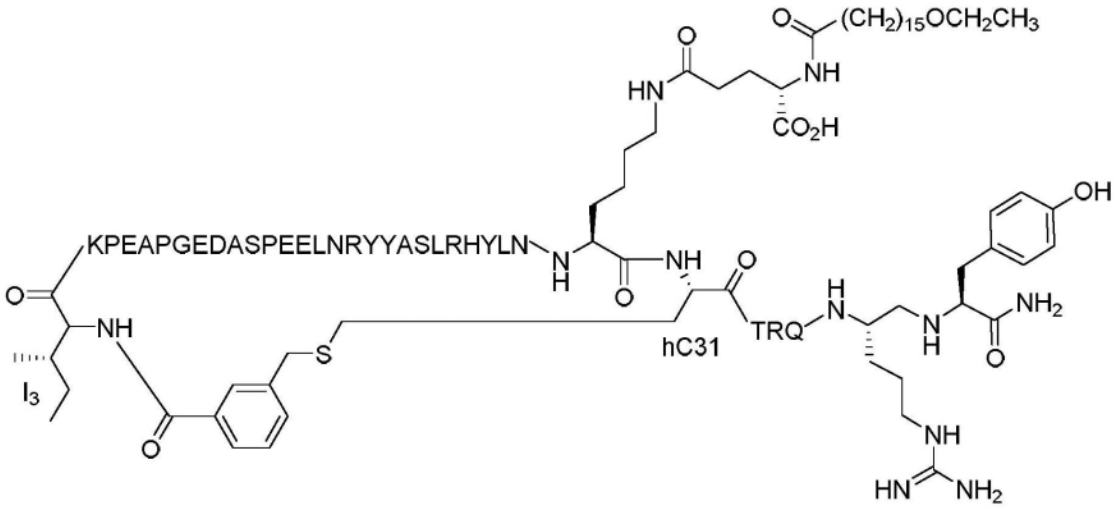
[1136] 结构:

[1137] 

[1138] SEQ ID NO:64

[1139] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-(Pal-16-OEt))30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

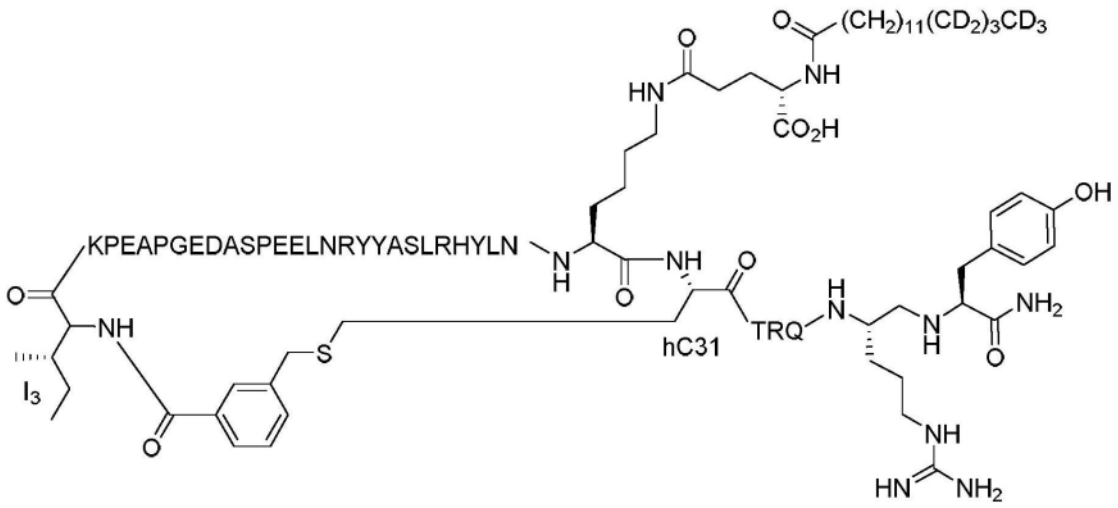
[1140] 结构:

[1141] 

[1142] SEQ ID NO:65

[1143] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-CO(CH$_2$)$_{11}$(CD$_2$)$_3$CD$_3$)30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

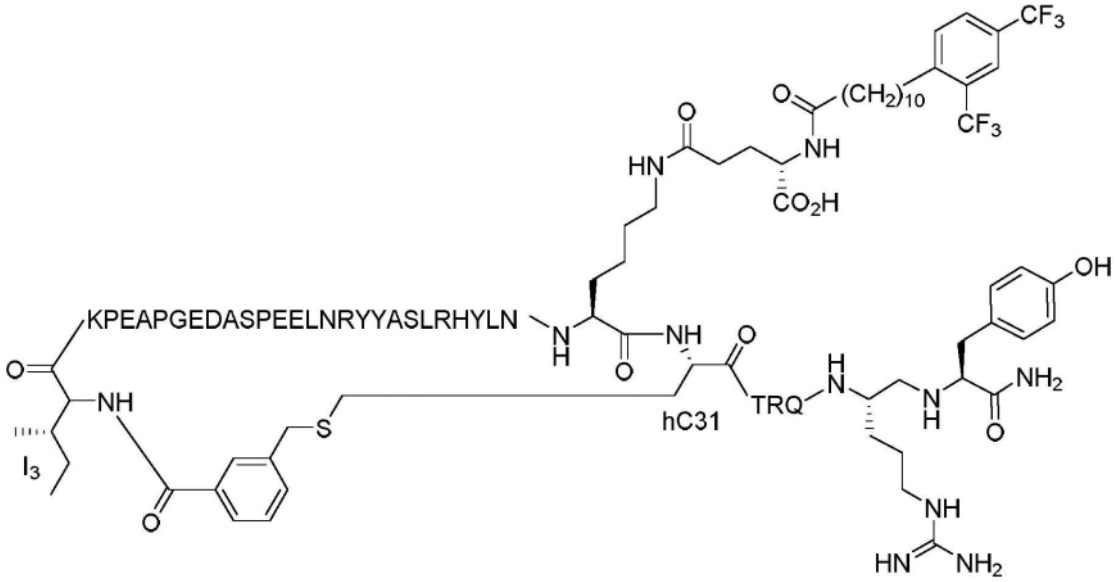
[1144] 结构:

[1145] 

[1146] SEQ ID NO:66

[1147] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-CO(CH$_2$)$_{10}$-(2,4-(CF$_3$)$_2$-Ph))30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

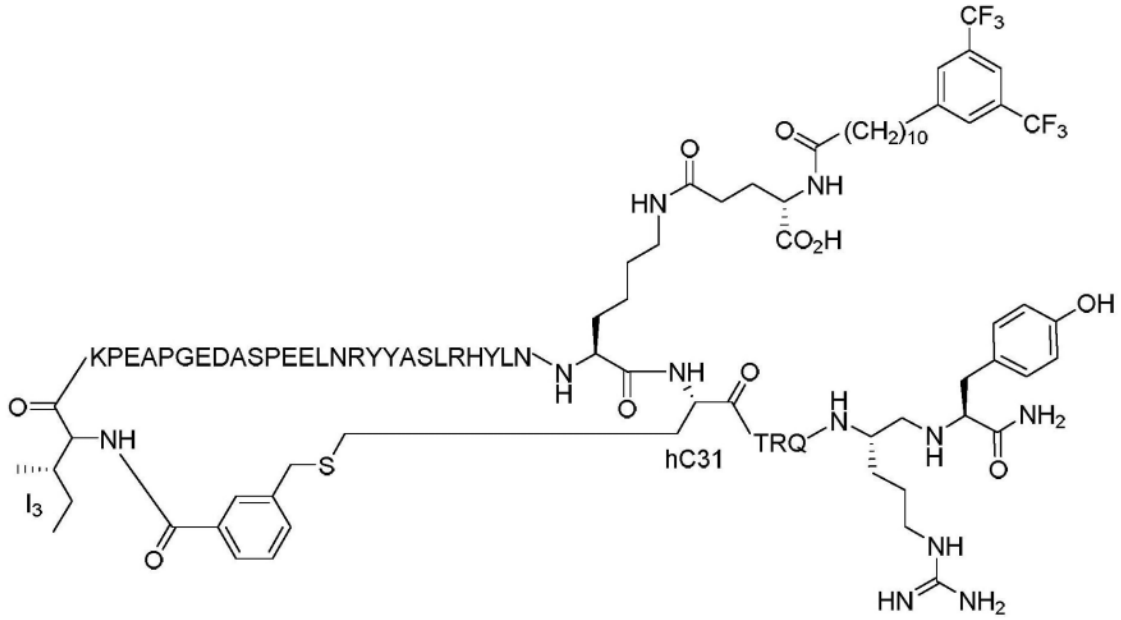
[1148] 结构:

[1149] 

[1150] SEQ ID NO:67

[1151] 名称:[环-(I3-m-COPhCH$_2$-hC31),K(γ-Glu-CO(CH$_2$)$_{10}$-(3,5-(CF$_3$)$_2$-Ph))30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

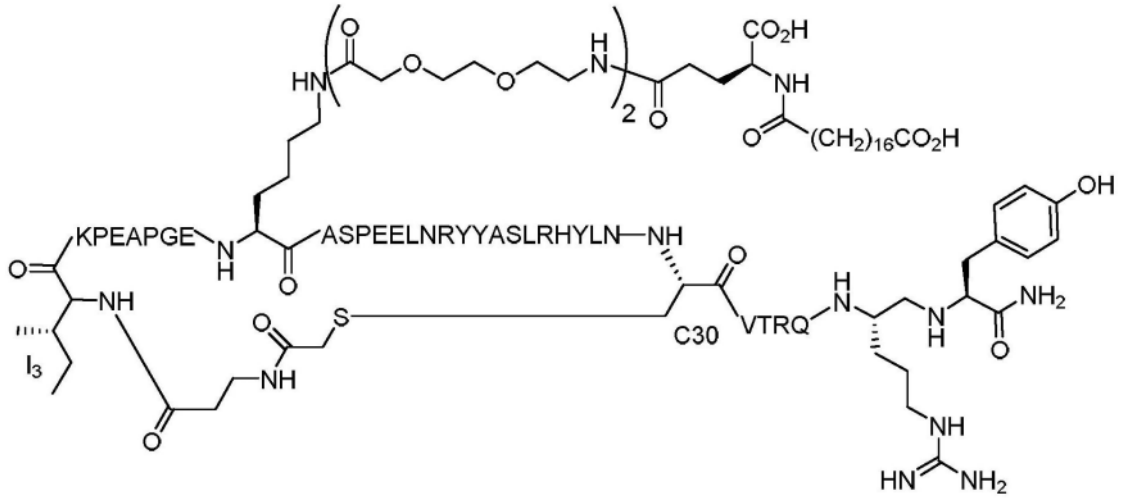
[1152] 结构:

[1153] 

[1154] SEQ ID NO:68

[1155] 名称:[环-(I3-CO(CH$_2$)$_2$NHCOCH$_2$-C30),K((OEG)$_2$-γ-Glu-COC$_{16}$CO$_2$H)11,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

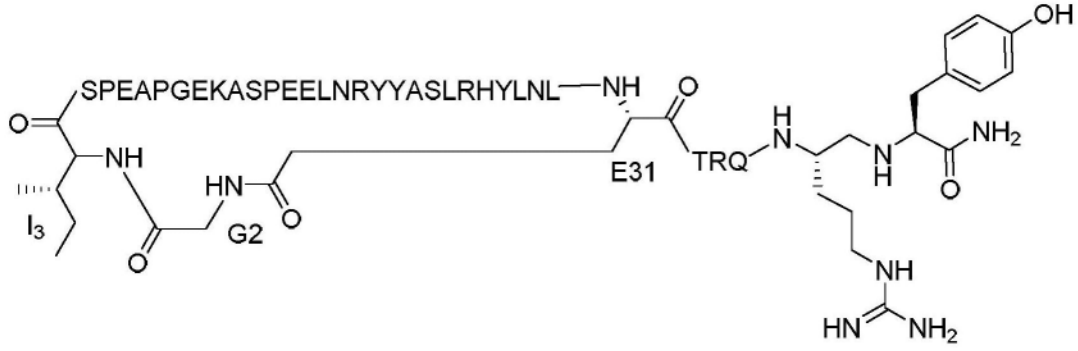
[1156] 结构:

[1157] 

[1158] SEQ ID NO:69

[1159] 名称:[环-(G2-E31),S4,K11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

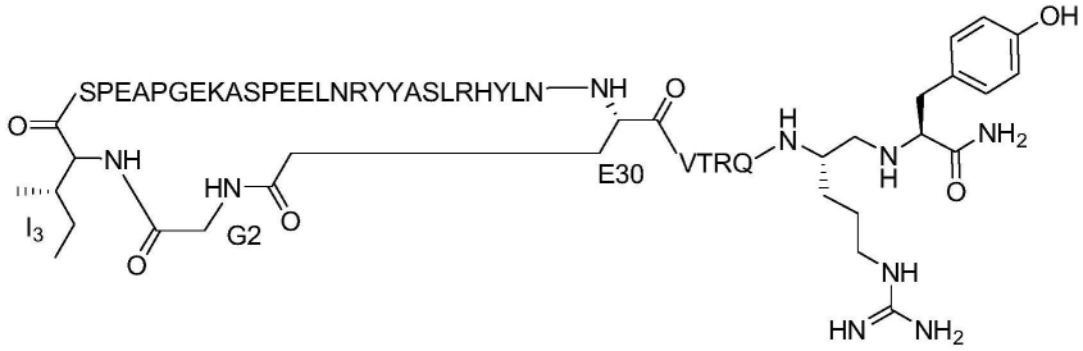
[1160] 结构:

[1161] 

[1162] SEQ ID NO:70

[1163] 名称:[环-(G2-E30),S4,K11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

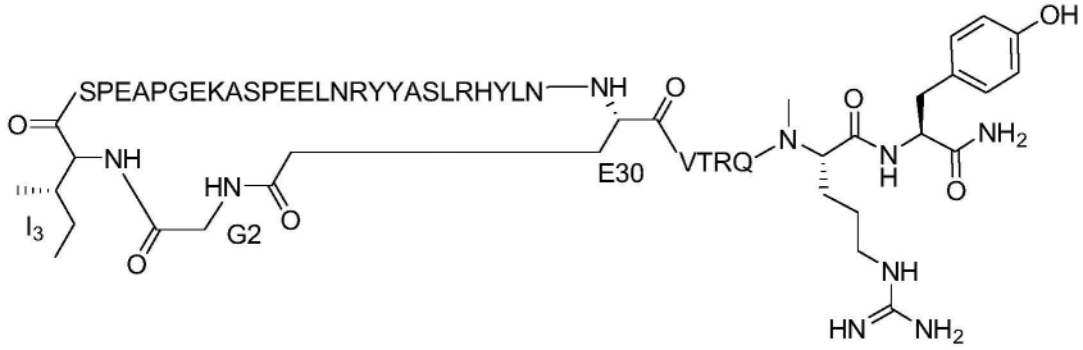
[1164] 结构:

[1165] 

[1166] SEQ ID NO:71

[1167] 名称:[环-(G2-E30),S4,K11,(N-Me-R35)]-PYY3-36

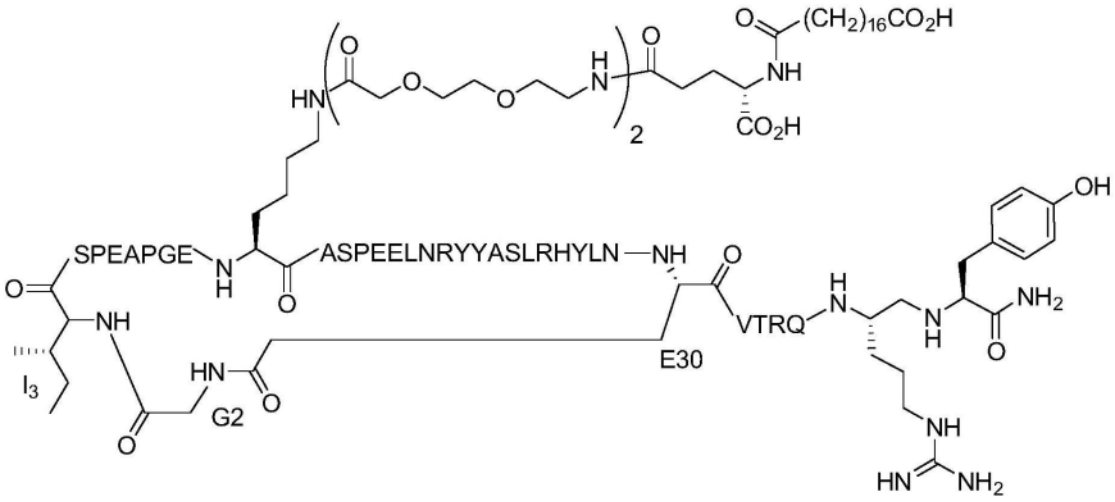
[1168] 结构:

[1169] 

[1170] SEQ ID NO:72

[1171] 名称:[环-(G2-E30),S4,K((OEG)$_2$-γ-Glu-COC$_{16}$CO$_2$H)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

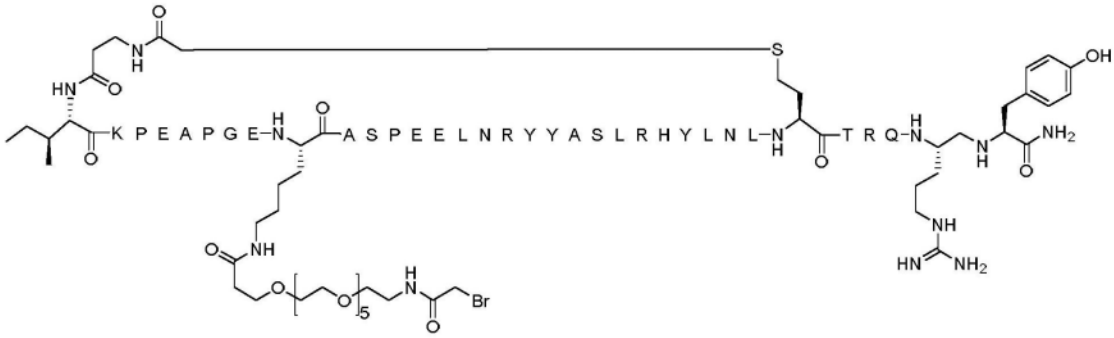
[1172] 结构:

[1173] 

[1174] SEQ ID NO:73

[1175] 名称:[环-(βA2-COCH$_2$-hC31),K(PEG6-AcBr)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

[1176] 结构:

[1177] 

[1178] SEQ ID NO:74

[1179] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-hC31),K(AcBr)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

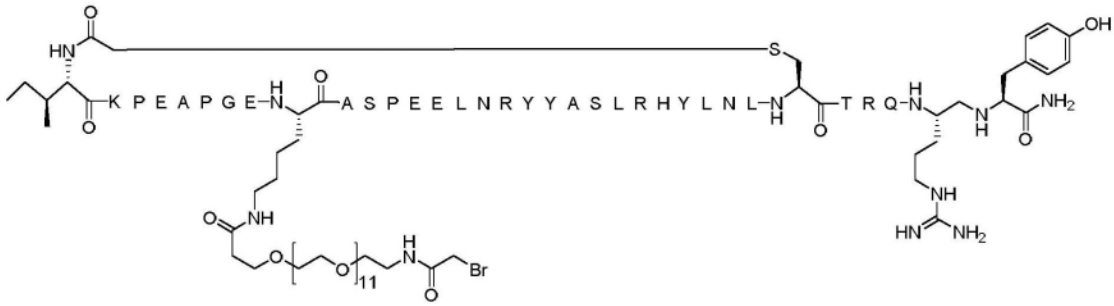
[1180] 结构:

[1181] 

[1182] SEQ ID NO:75

[1183] 名称:[环-(I3-$COCH_2$-C31),K(PEG12-AcBr)11,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

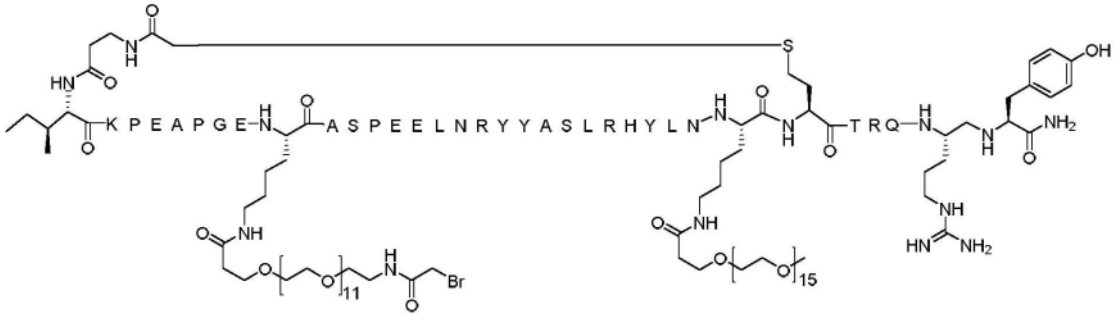
[1184] 结构:

[1185] 

[1186] SEQ ID NO:76

[1187] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-hC31),K(PEG12-AcBr)11,K(mPEG16)30,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

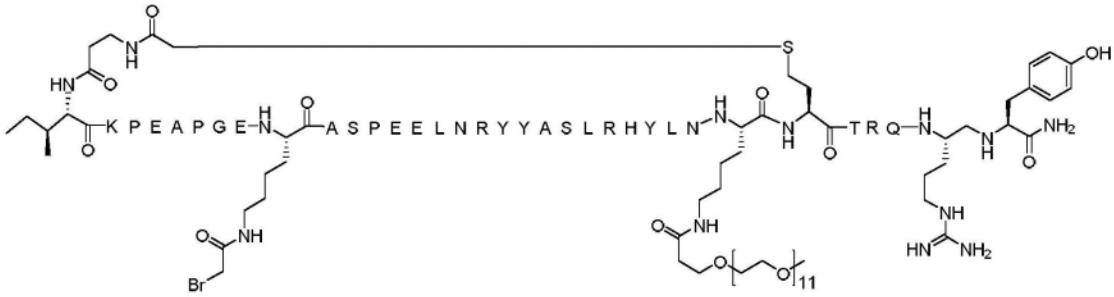
[1188] 结构:

[1189] 

[1190] SEQ ID NO:77

[1191] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-hC31),K(AcBr)11,K(mPEG12)20,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

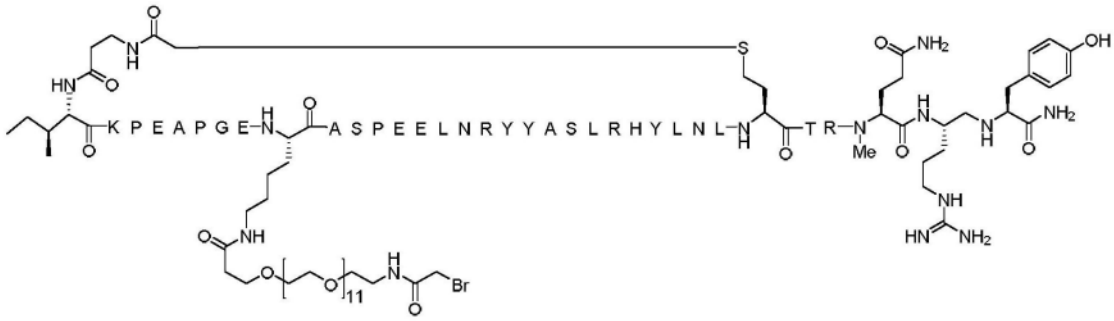
[1192] 结构:

[1193] 

[1194] SEQ ID NO:78

[1195] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-hC31),K(PEG12-AcBr)11,(N-Me)Q34,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

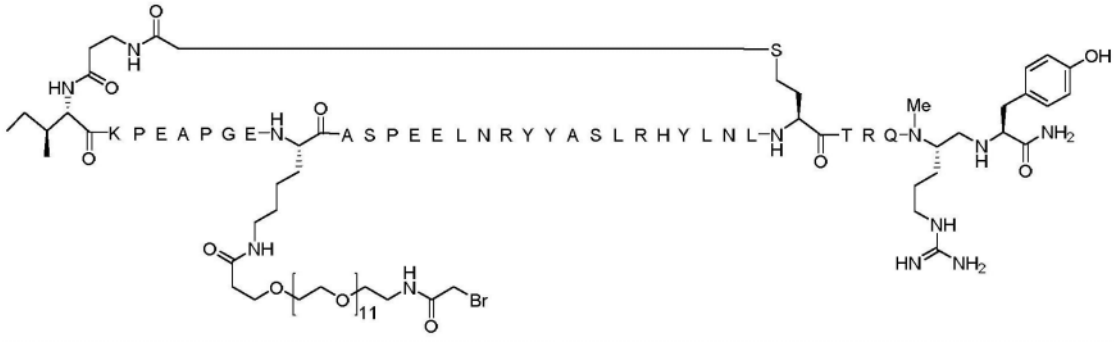
[1196] 结构:

[1197] 

[1198] SEQ ID NO:79

[1199] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-hC31),K(PEG12-AcBr)11,N-Me-R35,psi-(R35,36Y)]-PYY2-36

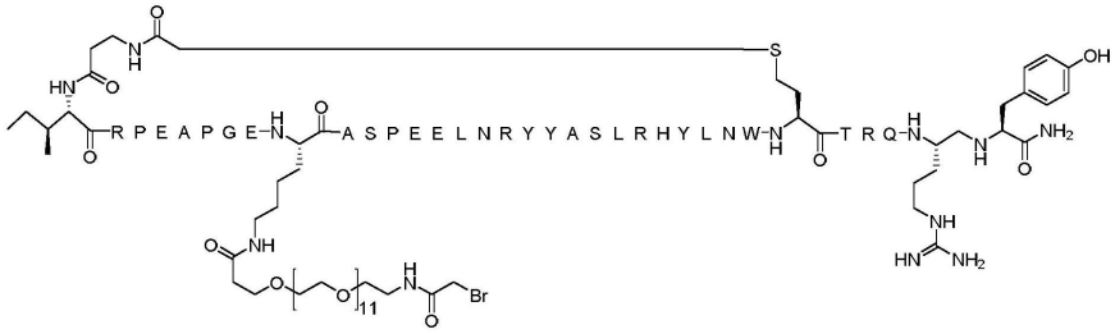
[1200] 结构:

[1201] 

[1202] SEQ ID NO:80

[1203] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-hC31),R4,K(PEG12-AcBr)11,W30,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

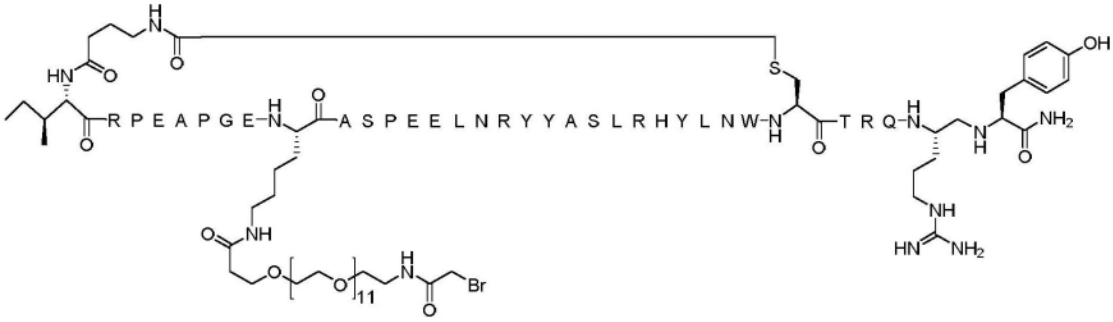
[1204] 结构:

[1205] 

[1206] SEQ ID NO:81

[1207] 名称:[环-(3I-$COCH_2CH_2CH_2NHCOCH_2$-C31),R4,K(PEG12-AcBr)11,W30,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

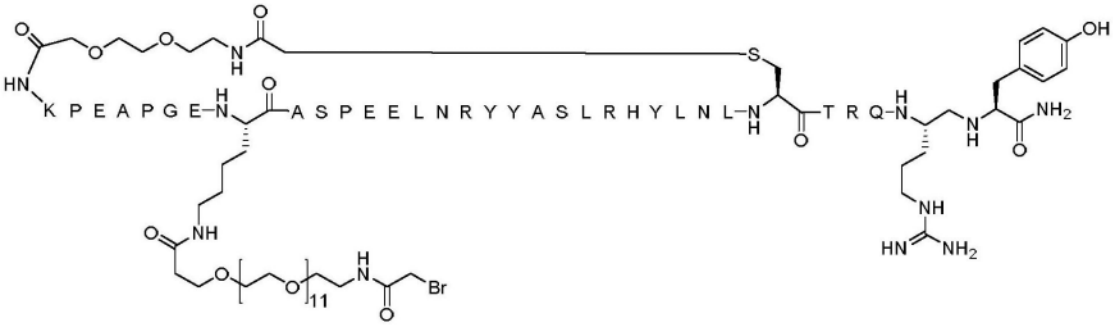
[1208] 结构:

[1209] 

[1210] SEQ ID NO:82

[1211] 名称:[环-(K4-OEG-$COCH_2$-C31),K(PEG12-AcBr)11,psi-(R35,Y36)]-PYY4-36

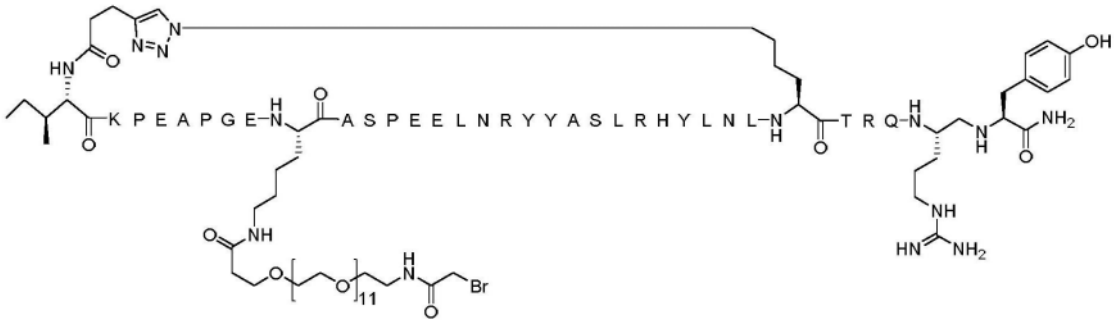
[1212] 结构:

[1213] 

[1214] SEQ ID NO:83

[1215] 名称:[环-(I3-$COCH_2CH_2$三唑基Nle31),K(PEG12-AcBr)11,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

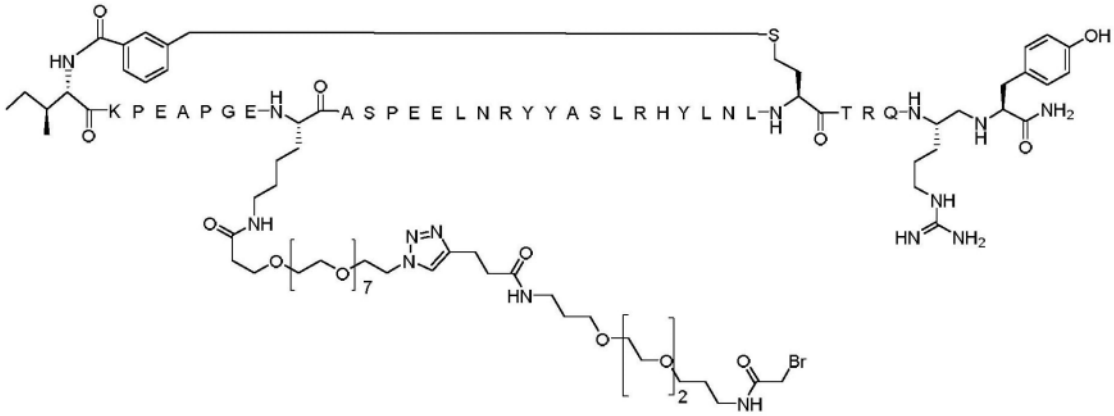
[1216] 结构

[1217] 

[1218] SEQ ID NO:84

[1219] 名称:[环-(I3-m-CO-苄基-hC31),K(PEG8-三唑基-CH_2CH_2CO-PEG4-AcBr)11,psi-(R35,Y36)]-PYY3-36

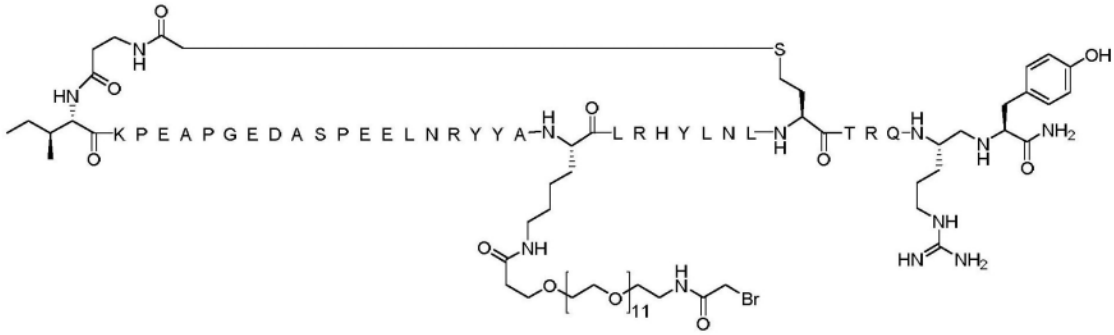
[1220] 结构:

[1221] 

[1222] SEQ ID NO:85

[1223] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-hC31),K(PEG12-AcBr)23,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

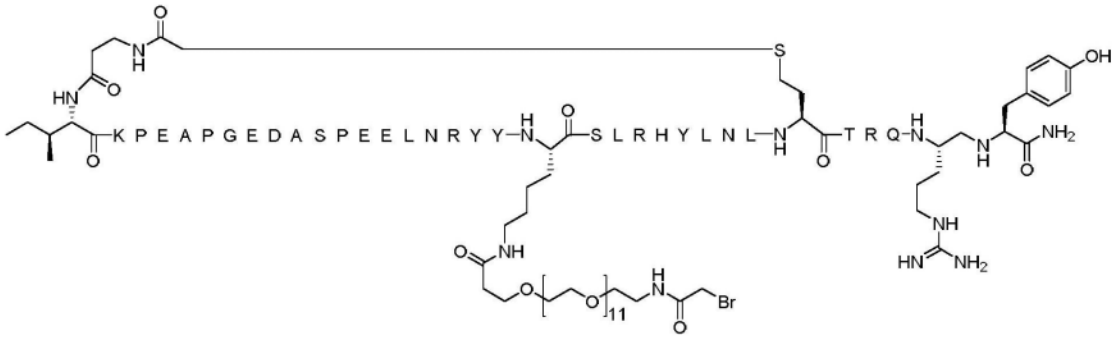
[1224] 结构:

[1225] 

[1226] SEQ ID NO:86

[1227] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-hC31),K(PEG12-AcBr)22,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

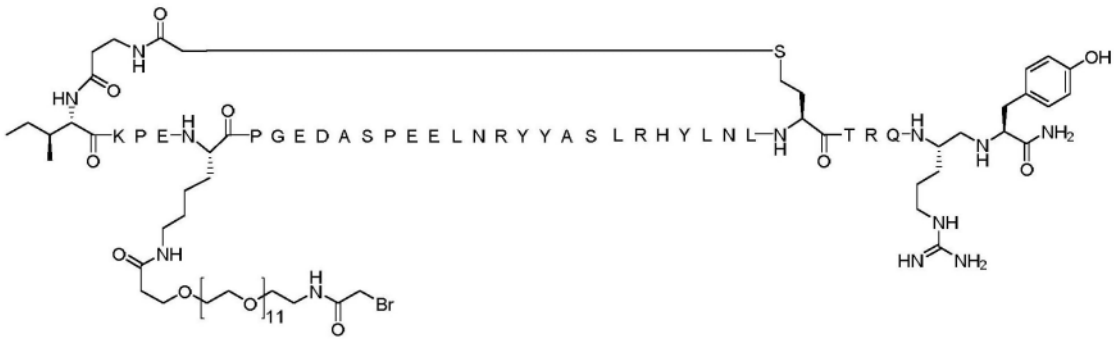
[1228] 结构:

[1229] 

[1230] SEQ ID NO:87

[1231] 名称:[环-(βA2-COCH$_2$-hC31),K(PEG12-AcBr)7,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

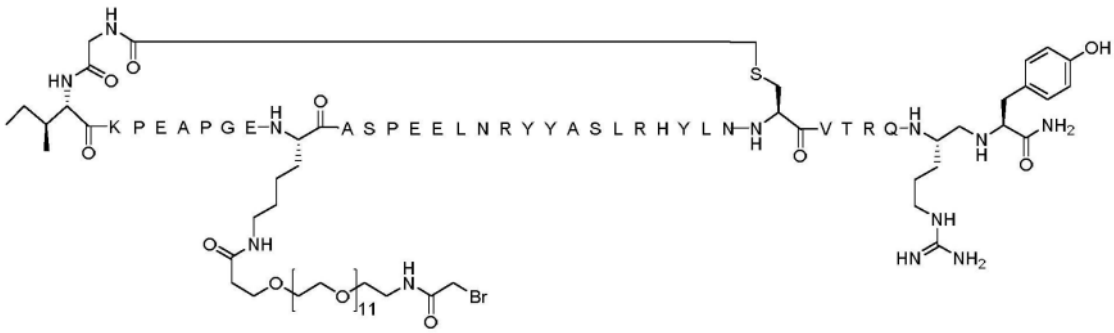
[1232] 结构:

[1233] 

[1234] SEQ ID NO:88

[1235] 名称:[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(PEG12-AcBr)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

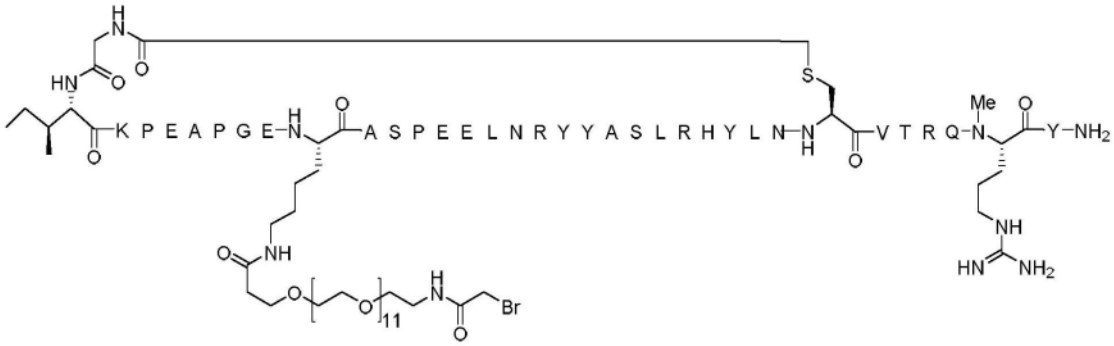
[1236] 结构:

[1237] 

[1238] SEQ ID NO:89

[1239] 名称:[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(PEG12-AcBr)11,N-Me-R35]-PYY2-36

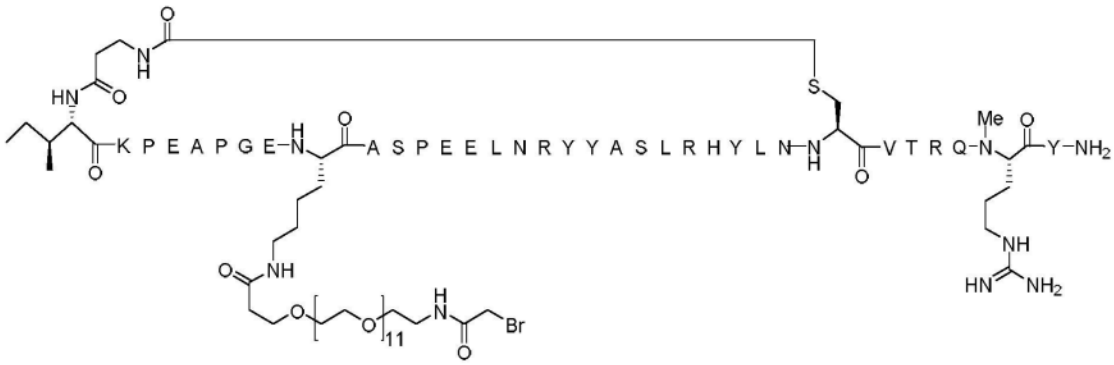
[1240] 结构:

[1241] 

[1242] SEQ ID NO:90

[1243] 名称:[环-(βA2-COCH$_2$-C30),K(PEG12-AcBr)11,N-Me-R35]-PYY2-36

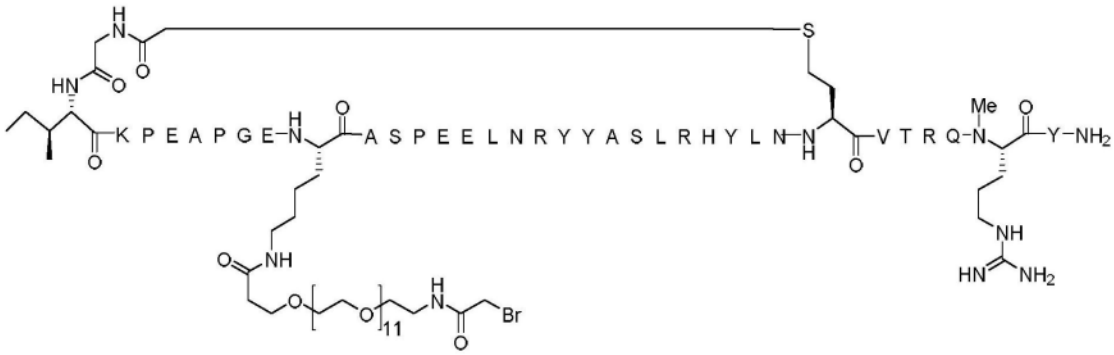
[1244] 结构:

[1245] 

[1246] SEQ ID NO:91

[1247] 名称:[环-(G2-COCH$_2$-hC30),K(PEG12-AcBr)11,N-Me-R35]-PYY2-36

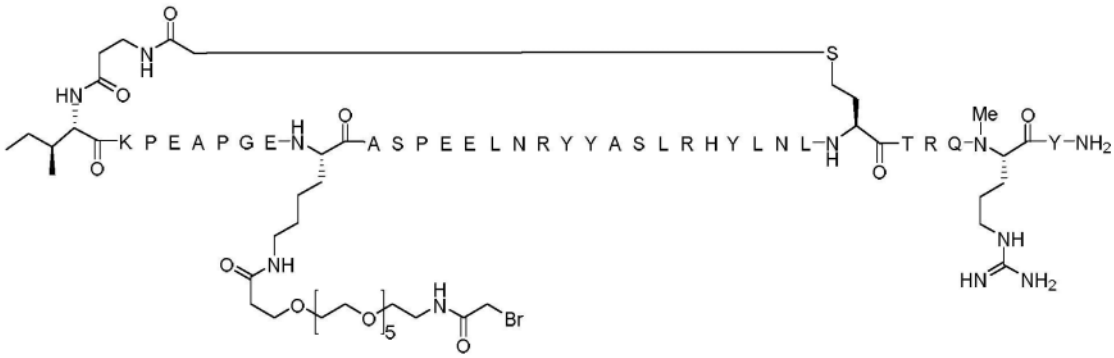
[1248] 结构:

[1249] 

[1250] SEQ ID NO:92

[1251] 名称:[环-(βA2-COCH$_2$-hC31),K(PEG12-AcBr)11,N-Me-R35]PYY2-36

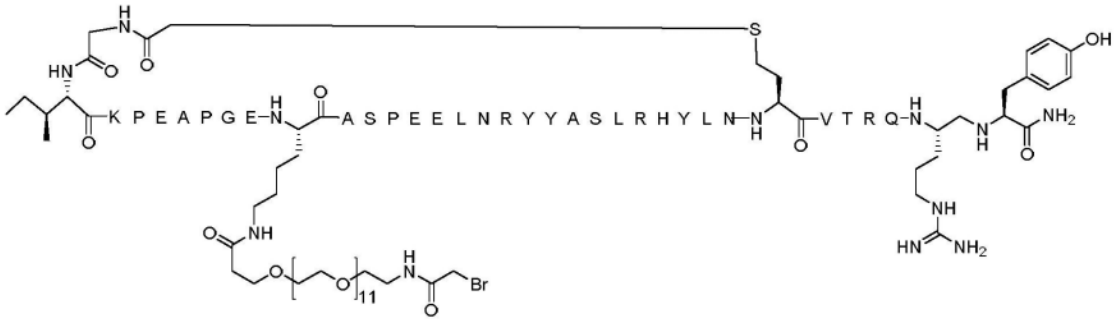
[1252] 结构:

[1253] 

[1254] SEQ ID NO:93

[1255] 名称:[环-(G2-COCH$_2$-hC30),K(PEG12-AcBr)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

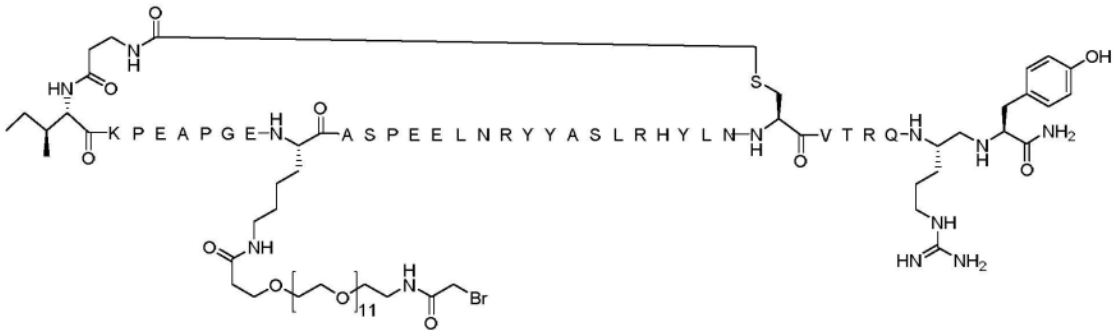
[1256] 结构:

[1257] 

[1258] SEQ ID NO:94

[1259] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-C30),K(PEG12-AcBr)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

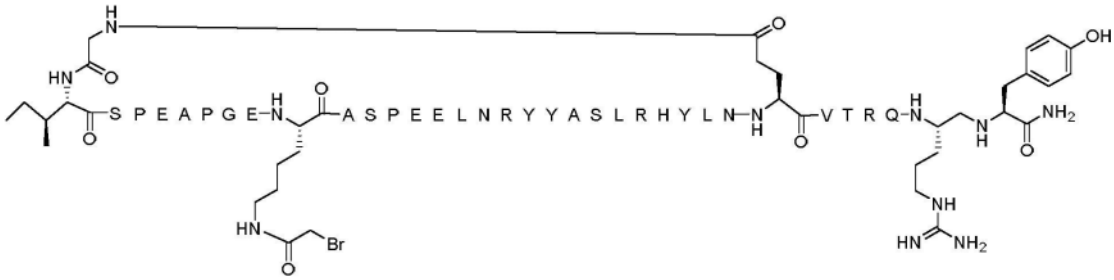
[1260] 结构:

[1261] 

[1262] SEQ ID NO:95

[1263] 名称:[环-(G2-E30),S4,K(AcBr)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

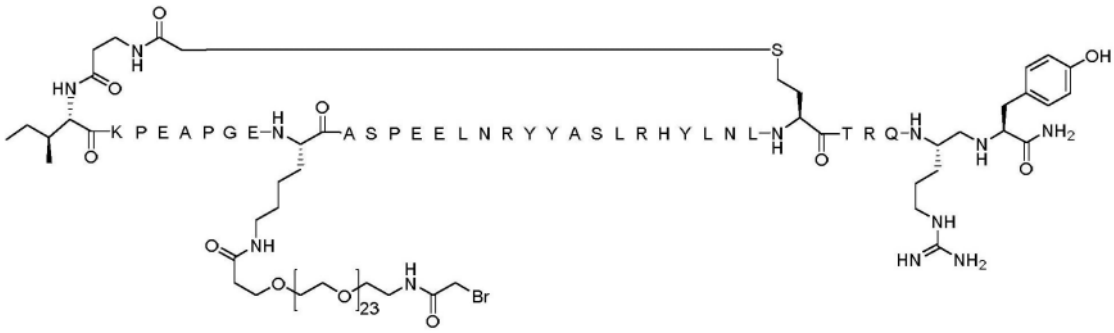
[1264] 结构:

[1265] 

[1266] SEQ ID NO:96

[1267] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-hC31),K(PEG24-AcBr)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

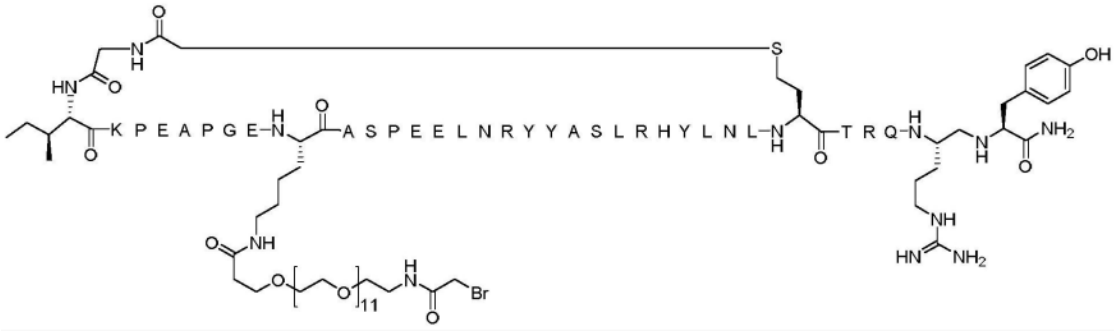
[1268] 结构:

[1269] 

[1270] SEQ ID NO:97

[1271] 名称:[环-(G2-Ac-hC31),K(PEG12-AcBr)11,psi-(R35-Y36)]-PYY2-36

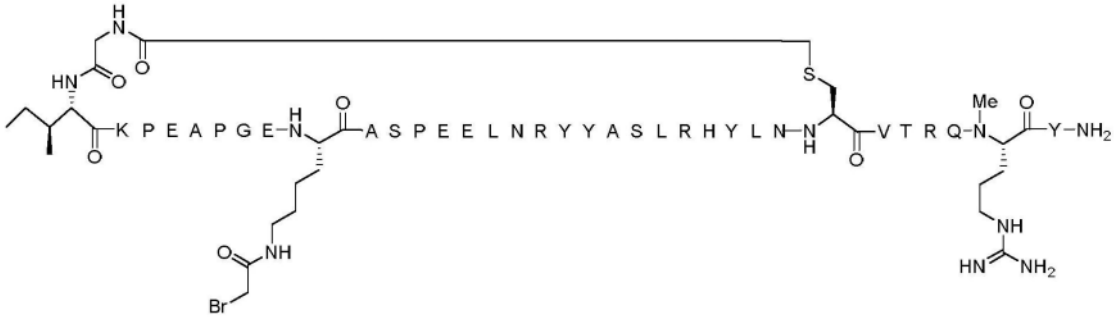
[1272] 结构：

[1273] 

[1274] SEQ ID NO:98

[1275] 名称:[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(AcBr)11,N-Me-R35]-PYY2-36

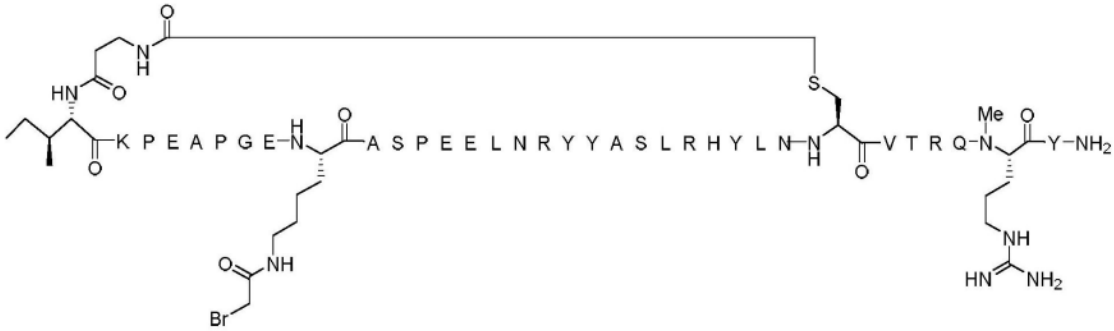
[1276] 结构：

[1277] 

[1278] SEQ ID NO:99

[1279] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-C30),K(AcBr)11,N-Me-R35]-PYY2-36

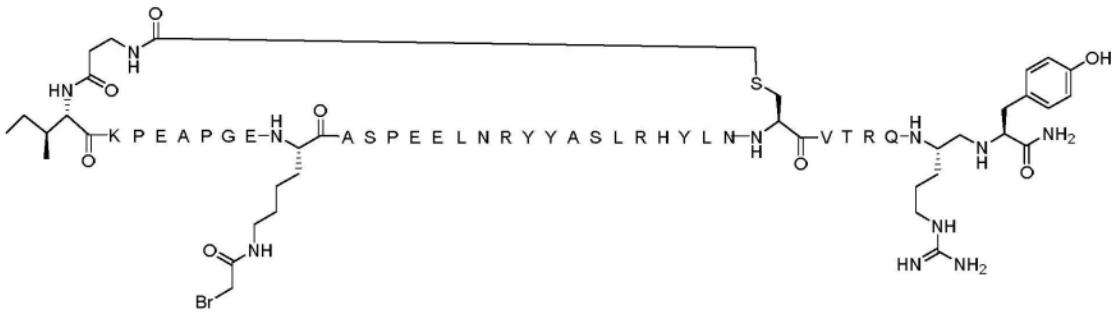
[1280] 结构：

[1281] 

[1282] SEQ ID NO:100

[1283] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-C30),K(AcBr)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

[1284] 结构：

[1285] 

[1286] SEQ ID NO:101

[1287] 名称:[环-(βA2-COCH$_2$-hC31),psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

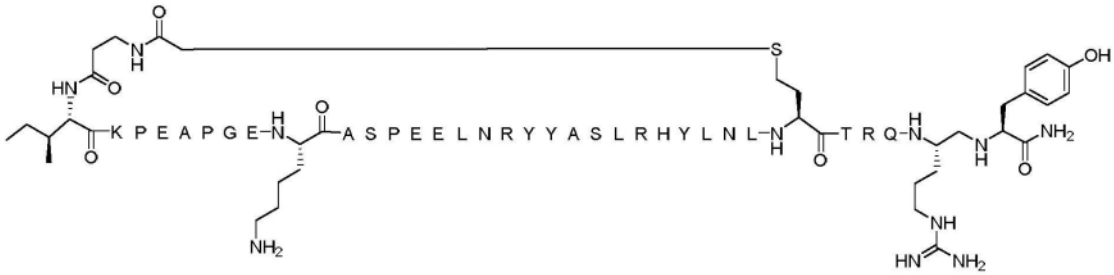
[1288] 结构:

[1289] 

[1290] SEQ ID NO:102

[1291] 名称:[环-(βA2-COCH$_2$-hC31),K11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

[1292] 结构:

[1293] 

[1294] SEQ ID NO:103

[1295] 名称:[环-(G2-E30),S4,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

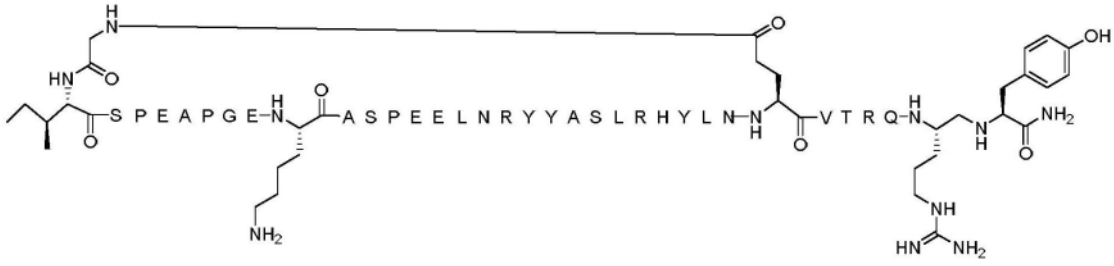
[1296] 结构:

[1297] 

[1298] SEQ ID NO:104

[1299] 名称:[环-(G2-E30),S4,K11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

[1300] 结构:

[1301] 

[1302] SEQ ID NO:105

[1303] 名称:[环-(G2-COCH$_2$-C30),N-Me-R35]-PYY2-36

[1304] 结构:

[1305] 

[1306] SEQ ID NO:106

[1307] 名称:[环-(G2-$COCH_2$-C30),K11,N-Me-R35]-PYY2-36

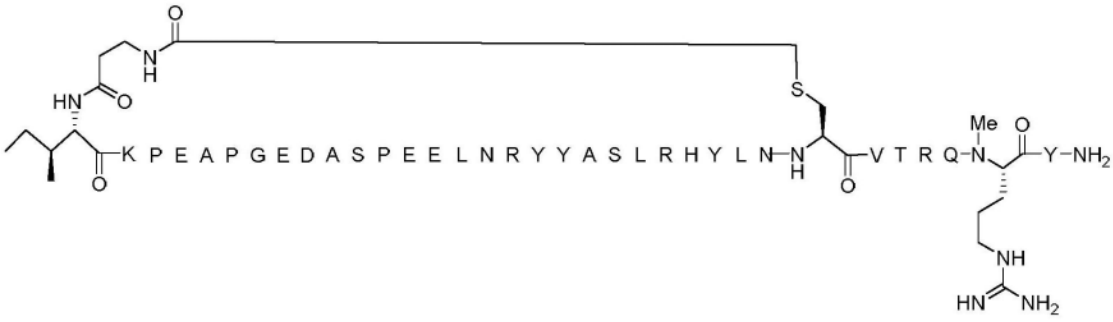
[1308] 结构:

[1309] 

[1310] SEQ ID NO:107

[1311] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-C30),N-Me-R35]-PYY2-36

[1312] 结构:

[1313] 

[1314] SEQ ID NO:108

[1315] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-C30),K11,N-Me-R35]-PYY2-36

[1316] 结构:

[1317] 

[1318] SEQ ID NO:109

[1319] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-C30),psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

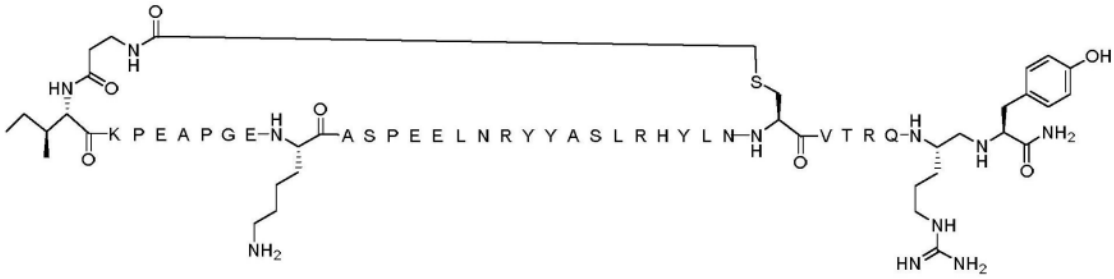
[1320] 结构:

[1321] 

[1322] SEQ ID NO:110

[1323] 名称:[环-(βA2-$COCH_2$-C30),K11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36

[1324] 结构:

[1325] 

[1326] 实施例101:人NPY2R cAMP体外效能测定(hY2测定)

[1327] 用来测试体外PYY类似物的效能的方法是基于细胞的测定法,其被设计成通过调节人NPY2R Gi-蛋白偶联受体来测量由腺苷酸环化酶产生的毛喉素诱导的cAMP的抑制。通过PYY类似物和对照物以剂量依赖性方式激活NPY2R,并在基于LANCE FRET的竞争性cAMP免疫测定法(PerkinElmer)中测量,在人NPY2R转染的HEK细胞中毛喉素诱导的cAMP的产生降低。

[1328] 将细胞从低温储藏中解冻并添加到15ml细胞培养基(DMEM/高葡萄糖(Cellgro),10%FBS(Hyclone),1%Pen/Strep(生命技术公司),1%L-谷氨酸盐(Thermo Scientific),1%丙酮酸Na(Thermo Scientific)中。以450×g离心细胞5分钟,吸出上清液,并将细胞以0.2×10^6细胞/ml的密度再悬浮于培养基中。将细胞分配(25μL/孔)至Biocoat胶原涂覆的白色384-孔板(Becton Dickinson)至最终密度为5000个细胞/孔,并且在37℃,5%CO_2下温育16至24小时。滗出测定板中的上清液。在1x HBSS(Cellgro),5mM HEPES(Cellgro),0.1%BSA(PerkinElmer)和0.5mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(Sigma)中制备PYY类似物和对照物的稀释液,并且将6μL/孔的每个样品添加到指定的孔中。将Lance cAMP抗体(PerkinElmer)在11x HBSS(Cellgro),5mM HEPES(Cellgro),0.005mM毛喉素(Sigma),0.1%BSA(PerkinElmer)和0.5mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(Sigma)中稀释1:100,并且将6μL的抗体混合物添加至该板,其然后在室温下温育25分钟。然后将包含生物素cAMP(1:750)和Europium-W8044(1:2250)(PerkinElmer)的12μL/孔LANCE cAMP检测试剂混合物添加到每个测定板中,然后将其在室温下温育2小时。在PerkinElmer Envision平板读出器(激发320nm,发射—615nm和665nm)上读取该板,具有相对荧光单位(RFU)计算为(615nm/665nm)x10,000。对所有样品均进行三次重复测量。使用由Eudean Shaw设计的Crucible内部数据分析软件来分析数据。从每个板中包括的已知cAMP浓度的参考标准内推每个孔内的未知cAMP浓度。诸如EC_{50}、Log(EC_{50})、HillSlope(nH)、顶部和底部的参数是通过在R环境中使用由

Janssen R&D的非临床统计&计算部门实施的非线性加权最小二乘应用(开源http://cran.us.r-project.org/)在配有4-P模型的对数化合物浓度上绘制cAMP浓度值导出的。

[1329] 在相同测定中用作对照的本发明的NTSC-PYY类似物相对于PYY_{3-36}的效能在下表2中呈现:

[1330] 表2:NTSC-PYY化合物和PYY_{3-36}(SEQ ID NO:111)hY2受体效能

[1331]

SEQ ID NO.	Y2R EC_{50} (nM) SEQ ID NO: 2-39	Y2R EC_{50} (nM) SEQ ID NO: 111
2	0.14	0.19
3	0.11	0.12
4	0.74	0.05
5	9.8	0.05
6	10.5	0.05
7	0.56	0.05
8	0.06	0.05
9	0.02	0.12
10	0.12	0.12
11	0.13	0.15
12	0.21	0.09
13	0.04	0.09
14	0.10	0.13
15	0.08	0.12
16	0.17	0.12
17	0.31	0.12
18	1.4	0.12
19	2.9	0.07
20	4.1	0.07
21	0.49	0.12
22	4.4	0.12
23	9.4	0.12
24	6.1	0.12
25	0.02	0.12
26	0.03	0.12
27	0.70	0.11
28	0.05	0.11
29	0.09	0.11
30	1.6	0.08
31	0.01	0.10
32	0.15	0.08
33	0.13	0.08
34	0.09	0.08
35	0.18	0.10
36	1.5	0.10
37	0.09	0.09
38	0.21	0.09
39	0.02	0.05
40	0.01	0.08
41	0.07	0.08
42	11.3	0.08
43	0.01	0.09
44	2.11	0.09

[1332]

45	0.01	0.09
46	0.02	0.09
47	3.3	0.08
48	6.9	0.10
49	0.35	0.10
50	11.9	0.10
51	0.10	0.10
52	0.01	0.08
53	0.02	0.08
54	0.09	0.08
55	0.02	0.08
56	0.09	0.06
57	0.03	0.11
58	0.11	0.07
59	0.01	0.08
60	0.01	0.08
61	0.05	0.08
62	0.12	0.08
63	0.11	0.06
64	0.08	0.06
65	0.04	0.06
66	0.03	0.06
67	0.07	0.06
68	0.27	0.06
69	8.97	0.08
70	0.02	0.08
71	0.07	0.04
72	1.75	0.07

[1333] 实施例102:体内效能研究

[1334] A)LeanC57BL6N小鼠的食物摄取:急性给药

[1335] 从Taconic实验室获得雄性C57BL/6小鼠(10-12周大)。在一个具有12小时的亮/暗循环的温度受控室内,小鼠被安置,一个带有AlphaDri被褥的笼子一只小鼠。使小鼠随意触及水,并保持它们的普通膳食(实验室饮食目录:5001)。在开始实验前不少于72小时,将动物在BioDAQ笼子(研究饮食公司,新不伦瑞克,新泽西州(Research Diets,Inc.,New Brunswick,NJ))中驯化。

[1336] 一旦在BioDAQ笼中驯化,小鼠就根据它们在先前的24小时内的个体食物摄取被分成八个动物的组群。在4:00-5:00pm,将动物称重并用溶媒(2.7mM磷酸二钠,61.33mM丙二醇,19.5mM苯酚,pH 8.2)或测试化合物以1μmol/kg(500nmol/mL)的剂量通过皮下施用处理。在化合物施用后,由BioDAQ自动监测系统连续记录对于每个笼子的食物重量变化24小时。每天从料斗和笼子周围的区域用真空移除碎屑。必要时补充食物。计算化合物施用后24小时内平均累积食物摄入量相对于溶媒的百分比,并报告于表3中。使用单向ANOVA,在Prism中使用Tukey的事后检验进行统计分析。所有数据均显示为平均值。

[1337] B)饮食诱导肥胖(DIO)小鼠的体重减轻:急性给药

[1338] 从Taconic实验室获得雄性DIO C57BL/6小鼠(20周大,14周的高脂饮食)。在一个具有12小时的亮/暗循环的温度受控室内,小鼠被安置,一个带有AlphaDri被褥的笼子一只小鼠。使小鼠随意触及水,并保持它们的高脂饮食(D12492,研究饮食)。在实验开始之前,使

动物适应该设施至少一周。

[1339] 在给药前的一天,基于个体体重,将小鼠分成八种动物的组群。在接下来的一天3:00-4:00pm,对动物称重并用溶媒(2.7mM磷酸二钠,61.33mM丙二醇,19.5mM苯酚,pH 8.2)或测试化合物以100nmol/kg(50nmol/mL)的剂量通过皮下施用处理。在给药后24小时测量体重,并计算重量损失的百分比,并报告于表3中。使用单向ANOVA,在Prism中使用Tukey的事后检验进行统计分析。所有数据均显示为平均值。

[1340] C)饮食诱导肥胖小鼠的体重减轻:慢性给药

[1341] 从Taconic实验室获得雄性DIO C57BL/6小鼠(20周大,14周的高脂饮食)。在一个具有12小时的亮/暗循环的温度受控室内,小鼠被安置,一个带有AlphaDri被褥的笼子一只小鼠。使小鼠随意触及水,并保持它们的高脂饮食(D12492,研究饮食)。在实验开始之前,将动物驯化至该设施至少一周。

[1342] 在给药前的一天,基于个体体重,将小鼠分组。对于在接下来的7天的每一天,在3:00-4:00pm,对动物称重,然后用溶媒(2.7mM磷酸二钠,61.33mM丙二醇,19.5mM苯酚,pH 8.2)或测试化合物以100nmol/kg(50nmol/mL)的剂量通过皮下施用处理。7天后,测量体重并计算重量损失百分比,并报告于表3中。使用单向ANOVA,在Prism中使用Tukey的事后检验进行统计分析。所有数据均显示为平均值。

[1343] 表3:NTSC-PYY化合物的体内功效研究

[1344]

Seq.I.D.No.	瘦肉型小鼠食物摄取溶媒的%(剂量=1μM/kg)	急性DIO小鼠体重减轻%重量变化#(24小时)(剂量=100nM/kg)	慢性DIO小鼠体重减轻%重量变化#(7天)(剂量=100nM/kg)
PYY3-36	84	ND	ND
2	65***	ND	ND
3	76*	ND	ND
8	48***	-4.95***	-10.23***
9	83	ND	ND
10	26***	-2.06**	ND
11	ND	-5.10***	-9.65***
13	ND	-3.58***	-10.20***
14	ND	-2.56*	-5.66**
25	ND	-3.95***	ND
26	ND	-4.69***	ND
39	ND	-4.73***	ND
43	ND	-1.96**	ND
46	ND	-2.86*	ND
51	ND	-4.16***	ND
68	ND	-5.68***	ND

[1345] ND=未测定的

[1346] 相对于溶媒对照动物的重量变化%

[1347] *p<0.05;**p<0.01;***p<0.001

[1348] 尽管上述说明通过提供的实施例进行说明来指出了本发明的原理,但应当理解,本发明的实践涵盖以下权利要求书及其等同形式的范围内的所有一般变型形式、改变形式和/或修改形式。

[1349] 本文引用的所有文献均以引用方式并入本文。

序列表

<110> Janssen Pharmaceutica NV

<120> 作为神经肽 Y 受体调节剂的环状肽酪氨酸酪氨酸化合物
<130> PRD3411
<150> US62/413,613
<151> 2016-10-27
<150> US62/413,586
<151> 2016-10-27
<160> 111
<170> PatentIn 版本 3.5
<210> 1
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
[0001]
<222> (10)..(10)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 Cys 为具有如在说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 1

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 2
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物

<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cyse，其中 Cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 2
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 3
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
[0002]
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Leu
<222> (29)..(29)
<223> Leu，其中 Leu 为具有如说明书中所述的化学修饰的正亮氨酸
<400> 3
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 4
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile

<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 4
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 5
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
[0003] <221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 5
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 6
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物

<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Leu
<222> (29)..(29)
<223> Leu，其中 leu 为具有如说明书中所述的化学修饰的正亮氨酸
<400> 6
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 7
<211> 34
<212> PRT
[0004] <213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (7)..(7)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 7
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Lys Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 8
<211> 34

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 8

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

[0005]

<210> 9
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 9

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 10
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 10

[0006]

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Lys Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 11
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>

<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 11
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Lys Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 12
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
[0007] <223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 12
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 13
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>

<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 13
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 14
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

[0008]

<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 14
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 15
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Lys
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Lys
<222> (27)..(27)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 15
Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg
1 5 10 15
Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln Arg
20 25 30
Tyr

[0009]

<210> 16
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Lys
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Lys
<222> (27)..(27)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 16
Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg

1 5 10 15
Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln Arg
20 25 30
Tyr

<210> 17
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸

[0010]

<400> 17
Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 18
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys

<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 18
Ile Glu Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 19
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
[0011] <223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 19
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 20
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile

<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 20

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 21

[0012]

<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 21

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 22
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 22
Ile Glu Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

[0013]

<210> 23
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)

<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 23
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 24
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
[0014]
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 24
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 25
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)

<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有如说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有如说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 25

```
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1               5                   10                  15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
            20                  25                  30
Arg Tyr
```

[0015]

<210> 26
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有专利申请中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有专利申请中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有专利申请中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有专利申请中所述的化学修饰的 Arg
<400> 26

```
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1               5                   10                  15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
```

20 25 30

Arg Tyr

<210> 27
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
[0016] <222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 27
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 28
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Lys
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Lys
<222> (27)..(27)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys

<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (32)..(32)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 28
Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg
1 5 10 15
Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln Arg
20 25 30
Tyr

<210> 29
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
[0017] <221> Lys
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Lys
<222> (27)..(27)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (32)..(32)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 29
Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg
1 5 10 15
Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln Arg
20 25 30
Tyr

<210> 30
<211> 33

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Lys
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Lys
<222> (27)..(27)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (32)..(32)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 30

[0018]

Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg
1 5 10 15
Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln Arg
20 25 30
Tyr

<210> 31
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>

[0019]

<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 31
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 32
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 32
Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 33
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>

[0020]

<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Gln
<222> (32)..(32)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gln
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 33
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 34
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Lys
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Lys
<222> (27)..(27)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg

<222> (32)..(32)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 34
Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg
1 5 10 15
Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln Arg
20 25 30
Tyr

<210> 35
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
[0021] <223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 35
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 36
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Lys

<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Lys
<222> (27)..(27)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (32)..(32)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 36

Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg
1 5 10 15
Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln Arg
20 25 30
Tyr

[0022]

<210> 37
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 37

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 38
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
[0023]
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 38
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 39
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 39
Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 40
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物

[0024]

<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Leu
<222> (29)..(29)
<223> Leu，其中 leu 为具有说明书中所述的化学修饰的正亮氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 40
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Leu Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 41

<210> 34
<211> PRT
<212> 人工序列
<213>
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Leu
<222> (29)..(29)
<223> Leu，其中 leu 为具有说明书中所述的化学修饰的正亮氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 41

[0025]

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Leu Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 42
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Leu
<222> (29)..(29)
<223> Leu，其中 leu 为具有说明书中所述的化学修饰的正亮氨酸

<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 42
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Leu Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 43
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 43
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 44
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物

[0026]

<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 44

```
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1               5                  10                  15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
            20                  25                  30
Arg Tyr
```

[0027]

<210> 45
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 45

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 46
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
[0028]
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 46
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 47
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>

<220>
<221> Lys
<222> (5)..(5)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 47
Ile Lys Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 48
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

[0029]

<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (20)..(20)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 48
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Lys Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 49
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg

[0030] <400> 49

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 50
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (21)..(21)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys

<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 50
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Lys Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 51
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
[0031] <223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 51
Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 52
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 52
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30

[0032]

Arg Tyr

<210> 53
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 53
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 54
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>

[0033]

<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 54
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 55
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (21)..(21)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 55
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Lys Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

[0034]

<210> 56
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 56
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 57

<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<400> 57

Ile	Lys	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn
1				5				10					15		
Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Lys	Cys	Thr	Arg	Gln
			20				25					30			

Arg Tyr

[0035]

<210> 58
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg

<400> 58
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 59
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (20)..(20)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
[0036]
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 59
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Lys Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 60
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile

<220>
<221> Lys
<222> (5)..(5)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 60
Ile Lys Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

[0037]

<210> 61
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 61
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 62
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
[0038]
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 62

```
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1               5                  10                  15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
            20                  25                  30
Arg Tyr
```

<210> 63
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>

<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 63
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 64
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
[0039]
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 64
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 65
<211> 34
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 65

[0040]

```
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1               5                  10                  15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
            20                  25                  30
Arg Tyr
```

<210> 66
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg

<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 66
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 67
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys

[0041]

<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 67
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 68
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile

<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 68
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

[0042]

<210> 69
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Glu
<222> (30)..(30)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Glu
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 69
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Glu Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0043]

<210> 70
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Glu
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Glu
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 70
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 71
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Glu
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Glu
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 71
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 72
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Glu
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Glu
<220>
[0044]
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 72
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 73
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 73
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 74
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物

[0045]

<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 74
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 75

<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 75

[0046]

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 76
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Lys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys

<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 76
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Lys Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 77
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
[0047]
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Lys
<222> (19)..(19)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 77
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Lys Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30

Gln Arg Tyr
35

<210> 78
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Gln
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gln
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 78

[0048]

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 79
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>

<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 79
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 80
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

[0049]

<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 80
Ala Ile Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Trp Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr

35

<210> 81
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg

[0050]

<400> 81

Ile Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Trp Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 82
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Lys
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Lys
<222> (8)..(8)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys

<222> (28)..(28)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (32)..(32)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 82
Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg
1 5 10 15
Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln Arg
20 25 30
Tyr

<210> 83
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
[0051] <223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Leu
<222> (29)..(29)
<223> Leu，其中 leu 为具有说明书中所述的化学修饰的正亮氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 83
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 84
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 84
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Val Thr Arg
20 25 30

[0052]

Gln Arg Tyr
35
<210> 85
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (22)..(22)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 85
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Lys Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Val Thr
20 25 30
Arg Gln Arg Tyr
35
<210> 86
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (21)..(21)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
[0053]
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 86
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Lys Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Val Thr
20 25 30
Arg Gln Arg Tyr
35
<210> 87
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (6)..(6)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 87

```
Ala Ile Lys Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1               5                  10                  15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Val Thr
            20                  25                  30
Arg Gln Arg Tyr
        35
```

[0054]

<210> 88
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 88

```
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1               5                  10                  15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
```

20 25 30

Gln Arg Tyr

35

<210> 89

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 环状 PYY 肽化合物

<220>

<221> Gly

<222> (1)..(1)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys

<220>

<221> Cys

<222> (29)..(29)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys

<220>

<221> Arg

[0055]

<222> (34)..(34)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg

<400> 89

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu

1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg

20 25 30

Gln Arg Tyr

35

<210> 90

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 环状 PYY 肽化合物

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys

<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 90
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 91
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
[0056]
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 91
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 92
<211> 35

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 92

[0057]

```
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1               5                  10                  15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
            20                  25                  30
Gln Arg Tyr
        35
```

<210> 93
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>

[0058]

<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 93
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 94
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 94
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 95
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>

<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的Lys
<220>
<221> Glu
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的Glu
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的Arg
<400> 95
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0059]

<210> 96
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状PYY肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中cys为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的Arg
<400> 96
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu

1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 97
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
[0060]
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 97
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 98
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Lys

<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 98
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 99
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0061] <223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 99
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 100
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 100

[0062]

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 101
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 101
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 102
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>

[0063]

<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有说明书中所述的化学修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 102
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 103
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)

<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Glu
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Glu
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 103
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 104
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>

[0064]

<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Glu
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Glu
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 104
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 105

[0065]

<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 105
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 106
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg

<400> 106
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 107
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
[0066] <222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 107
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 108
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys

<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 108
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 109
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
[0067] <221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg
<400> 109
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 110
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物

<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Ala
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有说明书中所述的化学修饰的 Arg

[0068] <400> 110

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 111
<211> 34
<212> PRT
<213> 智人
<400> 111

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr