



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101435** (13) **C2**

(51) МПК (2013.01)

A61K 38/16 (2006.01)

A61P 3/00

A61P 9/00

A61P 25/00

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 11164	(72) Винахідник(и):	Дун Чжен Сін (US), Чжоу Кевін Л. (US), Деолівейра Деніел Б. (US)
(22) Дата подання заявки:	19.02.2010	(73) Власник(и):	ІПСЕН ФАРМА С.А.С., 65, Quai Georges Gorse, F-92100 Boulogne- Billancourt, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2013	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/208,151	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 5 328 899 A, 14.07.1994 US 2006/0211610 A1, 21.09.2006 US 2006/0105942 A1, 18.05.2006 US 2005/001984 A1, 27.01.2005 US 2007/0086942 A1, 19.04.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20.02.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.12.2011, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2013, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/US2010/000491, 19.02.2010		

(54) АНАЛОГИ НЕЙРОПЕПТИДУ Y, ЩО МІСТЯТЬ ЩОНАЙМЕНШЕ ОДНУ ЗАМІНУ НА СИНТЕТИЧНУ АМІНОКИСЛОТУ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових аналогів нейропептиду Y, фармацевтичних композицій, що містять їх, лікарських форм, що містять їх, а також способу лікування захворювань або станів, опосередкованих зв'язуванням рецептора нейропептиду Y. Більш конкретно, даний винахід пов'язаний з новими аналогами нейропептиду Y, що включають щонайменше одну амінокислотну заміну на неприродну амінокислоту, таку як 4Нур, в положенні 34, які селективно зв'язуються з нейропептидним рецептором підтипу Y1 в порівнянні з рецептором нейропептиду підтипу Y2.

UA 101435 C2

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід належить до нових аналогів нейропептиду Y, фармацевтичних композицій, що містять їх, лікарським формам, що містять їх, а також способу лікування захворювань або станів, опосередкованих зв'язуванням рецептора нейропептиду Y. Більш конкретно, даний

винахід стосується нових аналогів нейропептиду Y, що містять щонайменше одну амінокислотну заміну на неприродну амінокислоту, таку як 4Нур, в положенні 34, які селективно зв'язуються з нейропептидним рецептором підтипу Y1 в порівнянні з нейропептидним рецептором підтипу Y2.

Рівень техніки

Нейропептид Y ("NPY"), пептидний нейромедіатор довжиною 36 амінокислот, є представником сімейства панкреатичних пептидів і має значну гомологію послідовності з панкреатичним поліпептидом і пептидом YY. Людський нейропептид Y ("hNPY") має послідовність: H-Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Met-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH₂ (SEQ ID NO:1). NPY був виявлений, виділений і секвенований з мозку свині і був названий "нейропептидом Y" внаслідок його виділення з нервової тканини і присутності тирозину як N- і C-кінцевої амінокислоти.

NPY і інші представники його сімейства пептидів всі характеризуються третинною структурою, що складається з N-кінцевої поліпролінової спіралі і амфіфільної α-спіралі, зв'язаної з β-вигином, що утворює шпилькоподібну петлю, яку іноді називають "панкреатичним поліпептидним укладанням". Спіралі утримуються разом гідрофобними взаємодіями. Амідований C-кінець виступає з петлі шпильки.

Услід за своїм відкриттям, NPY ідентифікували як найбільш поширений пептид в центральній нервовій системі, з широкою поширеністю, що включає кору головного мозку, стовбур мозку, гіпокамп, гіпоталамус, мигдалевидне тіло і таламус, а також присутній в периферичній нервовій системі в симпатичних нейронах і хромафінних клітинах надниркових залоз.

Очевидно, NPY відповідає головним критеріям нейромедіатора, оскільки він нагромаджується в синаптичних гранулах, вивільняється при електричній стимуляції нервів і діє в специфічних рецепторах. Очевидно, що NPY сам по собі є важливим месенджером, ймовірно в мозку, де NPY потужно інгібує активність аденілатциклази і спричиняє підвищення внутрішньоклітинних рівнів кальцію. Внутрішньомозкова ін'єкція NPY викликає зміни кров'яного тиску, підвищення споживання їжі, збільшення накопичення жиру, підвищення рівня цукру і інсуліну в крові, зниження рухової активності, зниження температури тіла і катаlepsію.

Ймовірно, NPY взаємодіє з сімейством близькоспоріднених рецепторів. Вказані рецептори загалом розділяють на декілька підтипів на основі здатності різних тканин і рецепторів зв'язувати різні фрагменти нейропептиду Y і близькоспорідненого PYY. Рецептор підтипу Y1 ("рецептор NPY-Y1"), очевидно, є головним судинним рецептором NPY. Рецептор підтипу Y2 ("рецептор NPY-Y2") також може зустрічатися постсинаптично на гладких м'язах судин. Рецептор підтипу Y3 ("рецептор NPY-Y3"), ймовірно, є NPY-специфічним, не зв'язуючи при цьому PYY. Даний рецептор, можливо, присутній серед інших областей в тканинах надниркових залоз, кістковому мозку, серці і стовбурі мозку. Як огляд щодо нейропептиду Y і рецепторів нейропептиду Y, див., наприклад, C. Wahlestedt and D. Reis, Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 33:309-352 (1993). В публікації за Договором про патентну кооперацію (PCT) WO 95/00161 описаний ряд антагоністів і агоністів NPY для регуляції біологічної активності, таких як ожиріння і серцево-судинна функція.

У європейському патенті 0759441 і патенті США 5576337 указано, що фізіологічні порушення, пов'язані з надлишком нейропептиду Y, включають: порушення або захворювання, що стосуються серця, кровоносних судин або ниркової системи, такі як спазм судин, серцева недостатність, шок, гіпертрофія серця, підвищений кров'яний тиск, стенокардія, інфаркт міокарда, раптова серцева смерть, аритмія, хвороба периферичних судин і ниркові порушення, такі як порушення циркуляції рідини, порушення масообміну або ниркова недостатність; стани, пов'язані з підвищеною активністю симпатичного нерва, наприклад, під час або після операції на коронарних артеріях, а також впливів і операцій в шлунково-кишковому тракті; хвороби мозку і захворювання, пов'язані з центральною нервовою системою, такі як церебральний інфаркт, нейродегенерація, епілепсія, інсульт, і стани, пов'язані з інсультом, спазмом судин і крововиливом в мозку, депресією, тривогою, шизофренією і деменцією; стани, пов'язані з болем або ноцицепцією; захворювання, пов'язані з патологічною моторикою і секрецією шлунково-кишкового тракту, такі як різні форми непрохідності кишечника, нетримання сечі і хвороба Крона; порушення, пов'язані з патологією споживання напоїв і їжі, такі як анорексія і метаболічні порушення; захворювання, пов'язані з статевою дисфункцією і репродуктивними порушеннями;

стани або порушення, пов'язані із запаленням; респіраторні захворювання, такі як астма і стани, пов'язані з астмою і бронхоспазмом; а також захворювання, пов'язані з аномальною секрецією гормонів, такі як лютеїнізуючий гормон, гормон росту, інсулін і пролактин.

У публікації РСТ WO 02/43776 (Reubi) описане застосування сполук, які зв'язують рецептор NPY-Y1, для приготування фармацевтичної композиції для діагностики або лікування пухлин, що експресують рецептор NPY-Y1, зокрема рак молочної залози, рак яєчників і гліобластоми.

Існують численні патенти і патентні публікації, в яких розкриті деякі аналоги NPY і їх застосування, такі як патент США 5026685, патент США 5328899, патент США 6511984, публікація РСТ WO 02/43776, публікація РСТ WO2007/039318 і т.д. Незважаючи на вищесказане, зберігається потреба в аналогах NPY, що мають поліпшені активність і/або селективність, і/або in vivo або in vitro характеристики.

Суть винаходу

В одному аспекті, даний винахід надає пептидні варіанти hNPY наступної формули (I) (SEQ ID NO:2):

(R²R³)-A¹-A²-A³-A⁴-A⁵-A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-A¹⁰-A¹¹-A¹²-A¹³-A¹⁴-A¹⁵-A¹⁶-A¹⁷-A¹⁸-A¹⁹-A²⁰-A²¹-A²²-A²³-A²⁴-A²⁵-A²⁶-A²⁷-A²⁸-A²⁹-A³⁰-A³¹-A³²-A³³-A³⁴-A³⁵-A³⁶-A³⁷-R¹

(I)

в якій:

A¹ являє собою Tyr, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A² являє собою Pro, 3Hyp, цис-3Hyp, 4Hyp або цис-4Hyp;

A³ являє собою Ser, Abu, Aib, Ala, Thr або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A⁴ являє собою Lys, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A⁵ являє собою Pro, 3Hyp, цис-3Hyp, 4Hyp або цис-4Hyp;

A⁶ являє собою Asp, Aib, Asn, Gln, Glu або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A⁷ являє собою Asn, Aib, Gln або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A⁸ являє собою Pro, 3Hyp, цис-3Hyp, 4Hyp або цис-4Hyp;

A⁹ являє собою Gly, Aib або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A¹⁰ являє собою Glu, Aib, Asn, Asp, Gln або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A¹¹ являє собою Asp, Aib, Asn, Gln, Glu або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A¹² являє собою Ala, Abu, Aib, Nva, Val або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A¹³ являє собою Pro, 3Hyp, цис-3Hyp, 4Hyp або цис-4Hyp;

A¹⁴ являє собою Ala, Abu, Aib, Nva, Val або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A¹⁵ являє собою Glu, Aib, Asn, Asp, Gln або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A¹⁶ являє собою Asp, Aib, Asn, Gln, Glu або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A¹⁷ являє собою Met, Acc, Aib, Cha, Ile, Leu, hLeu, Nle, Nva, Tle, Val або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A¹⁸ являє собою Ala, Abu, Aib, Nva, Val або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A¹⁹ являє собою Arg, hArg, Apc, Dab, Dap, Lys, Orn або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A²⁰ являє собою Tyr, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A²¹ являє собою Tyr, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A²² являє собою Ser, Abu, Aib, Ala, Thr або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A²³ являє собою Ala, Abu, Aib, Nva, Val або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A²⁴ являє собою Leu, Acc, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Tle, Val або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A²⁵ являє собою Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A²⁶ являє собою His, 2Pal, 3Pal, 4Pal або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A²⁷ являє собою Tyr, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A²⁸ являє собою Ile, Acc, Cha, Leu, hLeu, Nle, Nva, Tle, Val або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A²⁹ являє собою Asn, Aib, Gln або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A³⁰ являє собою Leu, Acc, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Tle, Val або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A³¹ являє собою Ile, Acc, Cha, Leu, hLeu, Nle, Nva, Tle, Val або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A³² являє собою Thr, Aib, Ser або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A³³ являє собою Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A³⁴ являє собою Gln, Asn, Dhp, 3Hyp, цис-3Hyp, 4Hyp, цис-4Hyp, Inp, Ktp, Nip, Oic, hPro, Tic або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A³⁵ являє собою Arg, Aic, Ape, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, NH₂Phe, NH₂CH₂Phe або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A³⁶ являє собою Tyr, Aic, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe або HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

A³⁷ являє собою HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O) або відсутній;

R¹ являє собою OH, NH₂, (C₁₋₃₀)алкокси або NH-X⁶-CH₂-X⁷, де X⁶ являє собою (C₁₋₄₀)алкіл або (C₂₋₄₀)алкеніл, і де X⁷ являє собою H, OH, CO₂H або C(O)-NH₂;

кожний з R^2 і R^3 , незалежно в кожному випадку, вибраний з групи, що складається з H, (C_{1-30}) алкілу, (C_{1-30}) гетероалкілу, (C_{1-30}) ацилу, (C_{2-30}) алкенілу, (C_{2-30}) алкінілу, арил (C_{1-30}) алкілу, арил (C_{1-30}) ацилу, заміщеного (C_{1-30}) алкілу, заміщеного (C_{1-30}) гетероалкілу, заміщеного (C_{2-30}) ацилу, заміщеного (C_{2-30}) алкенілу, заміщеного (C_{2-30}) алкінілу, заміщеного арил (C_{1-30}) алкілу і заміщеного арил (C_{1-30}) ацилу;

за умови, що коли R^2 являє собою (C_{1-30}) ацил, арил (C_{1-30}) ацил, заміщений (C_{2-30}) ацил або заміщений арил (C_{1-30}) ацил, R^3 являє собою H, (C_{1-30}) алкіл, (C_{1-30}) гетероалкіл, (C_{2-30}) алкеніл, (C_{2-30}) алкініл, арил (C_{1-30}) алкіл, заміщений (C_{1-30}) алкіл, заміщений (C_{1-30}) гетероалкіл, заміщений (C_{2-30}) алкеніл, заміщений (C_{2-30}) алкініл або заміщений арил (C_{1-30}) алкіл;

кожний з R^4 і R^5 , незалежно в кожному випадку, являє собою H, (C_{1-40}) алкіл, (C_{1-40}) гетероалкіл, (C_{1-40}) ацил, (C_{2-40}) алкеніл, (C_{2-40}) алкініл, арил (C_{1-40}) алкіл, арил (C_{1-40}) ацил, заміщений (C_{1-40}) алкіл, заміщений (C_{1-40}) гетероалкіл, заміщений (C_{1-40}) ацил, заміщений (C_{2-40}) алкеніл, заміщений (C_{2-40}) алкініл, заміщений арил (C_{1-40}) алкіл, заміщений арил (C_{1-40}) ацил, (C_{1-40}) алкілсульфоніл або $C(NH)-NH_2$, коли R^4 являє собою (C_{1-40}) ацил, арил (C_{1-40}) ацил, заміщений (C_{1-40}) ацил, заміщений арил (C_{1-40}) ацил, (C_{1-40}) алкілсульфоніл або $C(NH)-NH_2$, тоді R^5 являє собою H або (C_{1-40}) алкіл, (C_{1-40}) гетероалкіл, (C_{2-40}) алкеніл, (C_{2-40}) алкініл, арил (C_{1-40}) алкіл, заміщений (C_{1-40}) алкіл, заміщений (C_{1-40}) гетероалкіл, заміщений (C_{2-40}) алкеніл, заміщений (C_{2-40}) алкініл або заміщений арил (C_{1-40}) алкіл;

n, незалежно в кожному випадку, являє собою 1, 2, 3, 4 або 5;

кожний з X^1 , X^2 , X^3 , X^4 і X^5 , незалежно в кожному випадку, являє собою H, F, Cl, Br, I, (C_{1-10}) алкіл, заміщений (C_{1-10}) алкіл, арил, заміщений арил, O, CH_2NH_2 , NH_2 , NO_2 або CN; і

за умови, що сполука містить щонайменше одну заміну на неприродну амінокислоту.

Підгрупою (IA) сполук, що охоплюються вищезгаданою формулою I, є сполуки, в яких:

A^1 являє собою Tyr;

A^2 являє собою Pro;

A^3 являє собою Ser або Aib;

A^4 являє собою Lys;

A^5 являє собою Pro;

A^6 являє собою Asp або Aib;

A^7 являє собою Asn або Aib;

A^8 являє собою Pro;

A^9 являє собою Gly або Aib;

A^{10} являє собою Glu або Aib;

A^{11} являє собою Asp або Aib;

A^{12} являє собою Ala або Aib;

A^{13} являє собою Pro;

A^{14} являє собою Ala або Aib;

A^{15} являє собою Glu або Aib;

A^{16} являє собою Asp або Aib;

A^{17} являє собою Met, A6c, Aib або Nle;

A^{18} являє собою Ala або Aib;

A^{19} являє собою Arg;

A^{20} являє собою Tyr;

A^{21} являє собою Tyr;

A^{22} являє собою Ser або Aib;

A^{23} являє собою Ala або Aib;

A^{24} являє собою Leu або A6c;

A^{25} являє собою Arg;

A^{26} являє собою His;

A^{27} являє собою Tyr;

A^{28} являє собою Ile або A6c;

A^{29} являє собою Asn або Aib;

A^{30} являє собою Leu або A6c;

A^{31} являє собою Ile, A6c або Leu;

A^{32} являє собою Thr або Aib;

A^{33} являє собою Arg;

A^{34} являє собою Dhp, 4Hyp, Inp, Nip, hPro, Tic або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;

A^{35} являє собою Arg, Arc, Lys, $4NH_2Phe$ або $4NH_2CH_2Phe$;

A^{36} являє собою Tyr або Aic;

A^{37} відсутній;

R^1 являє собою NH_2 ;

кожний з R^2 і R^3 , незалежно в кожному випадку, являє собою H або (C_{1-30}) ацил;

за умови, що коли R^2 являє собою (C_{1-30}) ацил, R^3 являє собою H;

кожний з R^4 і R^5 , незалежно в кожному випадку, являє собою H або (C_{1-40}) ацил;

5 п дорівнює 4; і

кожний з X^1 , X^2 , X^3 , X^4 і X^5 , незалежно в кожному випадку, являє собою H, CH_2NH_2 або NH_2 .

У формулі (I) або підгрупі (IA) пептидний зв'язок між A^{35} і A^{36} може бути замінений псевдопептидним зв'язком, де $A^{35}-A^{36}$ може бути $Lys-\psi(CH_2-NH)Tyr$ або $Lys-\psi(CH_2-N(Ac))Tyr$.

У формулі (I) або підгрупі (IA) A^{34} переважно являє собою 4Hyp.

10 У формулі (I) або підгрупі (IA) $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$ переважно являє собою $Lys(N^\epsilon-C(O)-(CH_2)_{12}-CH_3)$.

Переважними сполуками формули (I) або підгрупи (IA) є наступні сполуки:

Приклад 1: $[Aib^{10}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:3);

Приклад 2: $[Aib^{17}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:4);

15 Приклад 3: $[Aib^{11,17}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:5);

Приклад 4: $[4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:6);

Приклад 5: $[Aib^{22}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:7);

Приклад 6: $[A6c^{31}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:8);

Приклад 7: $[A6c^{30}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:9);

20 Приклад 8: $[A6c^{28}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:10);

Приклад 9: $[Aib^3, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:11);

Приклад 10: $[A6c^{24}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:12);

Приклад 11: $[Aib^6, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:13);

Приклад 12: $[Aib^{18}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:14);

25 Приклад 13: $[Aib^{29}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:15);

Приклад 14: $[Aib^{32}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:16);

Приклад 15: $[Aib^{23}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:17);

Приклад 16: $[A6c^{17}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:18);

Приклад 17: $[Aib^{11}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:19);

30 Приклад 18: $[Aib^{12}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:20);

Приклад 19: $[Aib^{14}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:21);

Приклад 20: $[Aib^{15}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:22);

Приклад 21: $[Aib^{16}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:23);

Приклад 22: $[Aib^7, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO: 24);

35 Приклад 23: $[Aib^9, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:25);

Приклад 24: $[Aib^{10,17}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:26);

Приклад 25: $[Aib^{15,17}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:27);

Приклад 26: $[Aib^{11,15}, Nle^{17}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:28);

Приклад 27: $[Aib^{10,15}, Nle^{17}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:29);

40 Приклад 28: $[Aib^{11,15,17}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:30);

Приклад 29: $[Aib^{12,15,17}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:31);

Приклад 30: $[Aib^{10,15,17}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:32);

Приклад 31: $[Aib^{11,16}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:33);

Приклад 32: $[Aib^{10,16}, 4Hyp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:34);

45 Приклад 33: $[Aib^{11,17}, 4Hyp^{34}, Lys^{35}-\psi(CH_2-N(Ac))Tyr^{36}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:35);

Приклад 34: $[Aib^{17}, 4Hyp^{34}, Apc^{35}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:36);

Приклад 35: $[Aib^{17}, 4Hyp^{34}, Aic^{36}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:37);

Приклад 36: $[Aib^{17}, 4Hyp^{34}, 4NH_2Phe^{35}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:38);

Приклад 37: $[Aib^{17}, 4Hyp^{34}, 4NH_2CH_2Phe^{35}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:39);

50 Приклад 38: $[Aib^{17}, 4Hyp^{34}, Lys^{35}-\psi(CH_2-NH)Tyr^{36}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:40);

Приклад 39: $[Aib^{11,17}, 4Hyp^{34}, Lys^{35}-\psi(CH_2-NH)Tyr^{36}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:41);

Приклад 40: $[Nip^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:42);

Приклад 41: $[Inp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:43);

Приклад 42: $[Dhp^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:44);

55 Приклад 43: $[hPro^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:45);

Приклад 44: $[Tic^{34}]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:46) и

Приклад 45: $[Leu^{31}, Lys^{34}(N^\epsilon-C(O)-(CH_2)_{12}-CH_3)]hNPY(1-36)-NH_2$ (SEQ ID NO:47).

Докладний опис винаходу

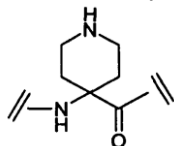
Термін "амінокислота", що використовується в даній заявці, стосується будь-якої природної або неприродної амінокислоти, включаючи, крім іншого, α -амінокислоти, β -амінокислоти або γ -амінокислоти, яка також може бути D- або L-амінокислотою, якщо не вказане інше.

5 За винятком N-кінцевої амінокислоти, всі скорочення амінокислот (наприклад, Ala) в даному описі мають структуру -NH-C(R)(R')-CO- , де всі R і R', незалежно, є воднем або боковим ланцюгом амінокислоти (наприклад, у випадку Ala $R=\text{CH}_3$, а $R'=\text{H}$), або R і R' можуть бути

10 сполучені з формуванням кільцевої системи. У випадку N-кінцевої амінокислоти скорочення означає структуру $(\text{R}^2\text{R}^3)\text{-N-C(R)(R')-CO-}$, де R^2 і R^3 мають значення, визначене в формулі (I).
Пептид даного винаходу також позначається згідно з іншим форматом, наприклад, $[\text{Pro}^{34}]\text{hNPY}(1\text{-}36)\text{-NH}_2$ (SEQ ID NO:48), причому заміщені амінокислоти в природній послідовності вказані в квадратних дужках, наприклад, Pro замість Gln в hNPY. Позначення "NH₂" в hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:1) вказує, що C-кінець пептиду амідований, тоді як hNPY(1-36)-OH (SEQ ID NO:49) означає форму вільної кислоти.

15 Наступний перелік деяких скорочень, що використовуються в даній заявці, представлений для простоти пошуку, проте, будь-яке скорочення, що використовується, але не визначене в даній заявці, не використовується в суперечності з його загальновизнаними значеннями.

Abu	α -аміномасляна кислота
Acc	1-аміно-1-цикло(C_{3-9})алкілкарбонова кислота, де A3с означає 1-аміно-1-циклопропанкарбонову кислоту; A4с означає 1-аміно-1-циклобутанкарбонову кислоту; A5с означає 1-аміно-1-циклопентанкарбонову кислоту; і A6с означає 1-аміно-1-циклогексанкарбонову кислоту
Adc	10-амінодеканова кислота
Ado	12-амінододеканова кислота
Ahp	7-аміногептанова кислота
Ahx	6-аміногексанова кислота
Aib	α -аміноізомасляна кислота
Aic	2-аміноіндан-2-карбонова кислота
Ala або A	аланін
Anc	9-амінононанова кислота
Aoc	8-амінооктанова кислота
Apc	4-аміно-4-карбоксіпіперидин, представлений структурною формулою:



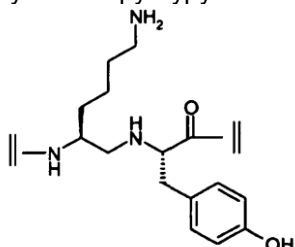
в якій паралельні лінії "=" означають положення приєднання молекули до іншої молекули або послідовності.

Apr	5-амінопентанова кислота
Arg або R	аргінін
hArg	гомоаргінін
Asn або N	аспарагін
Asp або D	аспарагінова кислота
Aun	11-аміоундеканова кислота
Cha	β -циклогексилаланін
Cys або C	цистеїн
Dab	2,4-діаміномасляна кислота
Dap	2,3-діамінопропіонова кислота
Dhp	3,4-дегідропролін
Dmt	5,5-диметилтіазолідин-4-карбонова кислота
Gaba	4-аміномасляна кислота
Gln або Q	глутамін
Glu або E	глутамінова кислота
Gly або G	гліцин
His або H	гістидин
3Hyp	транс-3-гідрокси-L-пролін, тобто, (2S, 3S)-3-гідроксіпіролідин-2-карбонова кислота

цис-3Нур	цис-3-гідрокси-L-пролін, тобто, (2S, 3R)-3-гідроксипіролідін-2-карбонова кислота
4Нур	4-гідроксипролін, тобто, (2S, 4R)-4-гідроксипіролідін-2-карбонова кислота
цис-4Нур	цис-4-гідрокси-L-пролін, тобто, (2S, 4S)-4-гідроксипіролідін-2-карбонова кислота
Ile або I	ізолейцин
Inc	індолін-2-карбонова кислота
Inp	ізоніпекотова кислота
Ktp	4-кетопролін
Leu або L	лейцин
hLeu	гомолейцин
Lys або K	лізин
Met або M	метіонін
Nip	ніпекотова кислота
Nle	норлейцин
N ^ε	вказує, що група в круглих дужках приєднана до епсилон-атома азоту бокового ланцюга Lys
Nva	норвалін
Oic	октагідроіндол-2-карбонова кислота
Orn	орнітин
2-Pal	β-(2-піридил)аланін
3-Pal	β-(3-піридил)аланін
4-Pal	β-(4-піридил)аланін
Phe або F	фенілаланін
hPhe	гомофенілаланін
4NH ₂ CH ₂ Phe	4-амінометилфенілаланін
4NH ₂ Phe	4-амінофенілаланін
Pro або P	пролін
hPro	гомопролін
Sar	саркозин або N-метилгліцин
Ser або S	серин
Thr або T	треонін
Tic	1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонова кислота
Tle	трет-лейцин
Val або V	валін
Деякі інші скорочення, що використовуються в даному описі, визначені таким чином:	
Ac	ацетил
Aloc	алілоксикарбоніл
Boc	трет-бутилоксикарбоніл
Bhoc	бензгідрилоксикарбоніл
BSA	бичачий сироватковий альбумін
Bzl	бензил
DCM	дихлорметан
Dde	1-(4,4-диметил-2,6-діоксоциклогекс-1-илідин)етил
DIC	N, N-діізопропілкарбодіїмід
DIEA	діізопропілетиламін
Dmab	4-{N-(1-(4,4-диметил-2,6-діоксоциклогексиліден)-3-метилбутил)аміно}бензил
DMAP	4-(диметиламіно)піридин
ДМФА	диметилформамід
DNP	2,4-динітрофеніл
EMEM	мінімальне підтримуюче середовище Ігла
Et	етил
Fmoc	флуоренілметилоксикарбоніл
HATU	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію
HBTU	гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію
cHex	циклогексил
HOAT	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію
HOBT	1-гідроксибензотриазол
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
MBHA	4-метилбензгідриламін

Mmt	4-метокситритил
NMP	N-метил-2-піролідинон
Pbf	2,2,4,6,7-пентаметилдигідробензофуран-5-сульфоніл
tBu	трет-бутил
TIS	триізопропілсилан
TOS	тозил
Trt	тритил
ТФО	трифтороцтова кислота
TFFH	гексафторфосфат тетраметилфторфорамідинію

Lys-ψ(CH₂-NH)Tyr має структуру:



Грецька буква пси "ψ" використовується в даній заявці для позначення того, що пептидний зв'язок був замінений псевдопептидним зв'язком. При позначенні амінокислотної послідовності термін ψ використовується в форматі А-ψ(Х-Х')-В, де А являє собою аміноацильний радикал, карбонільна група якого була модифікована до Х, а В являє собою аміноацильний радикал, аміногрупа якого була модифікована до Х'. Х і Х' показані у вигляді послідовностей символів елементів, розділених зв'язком, наприклад, Lys-ψ(CH₂-NH)-Tyr.

"Алкіл" стосується вуглеводневої групи, що містить один або декілька атомів вуглецю, в якій деяка кількість атомів вуглецю, якщо такі присутні, сполучені одинарними зв'язками, приклади яких включають, крім іншого, метил, етил, пропіл і бутил. Алкільна вуглеводнева група може бути лінійною або містити один або декілька бокових ланцюгів або циклічних груп, приклади яких включають, крім іншого, ізопропіл і трет-бутил.

"Заміщений алкіл" стосується алкілу, в якому один або декілька атомів водню вуглеводневої групи заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену (наприклад, фтору, хлору, броду або йоду), OH, CN, SH, NH₂, NHCH₃, NO₂, (C₁₋₂)алкілу, заміщеного 1-6 атомами галогену, CF₃, OCH₃, OCF₃ і (CH₂)₀₋₄-COOH. У різних варіантах здійснення присутні 1, 2, 3 або 4 замісники. Присутність (CH₂)₀₋₄-COOH приводить до утворення алкілвмісної кислоти. Приклади алкілвмісних кислот, що містять (CH₂)₀₋₄-COOH, включають, крім іншого, 2-норборнаноцтову кислоту, трет-масляну кислоту і 3-циклопентилпропіонову кислоту.

"Гетероалкіл" стосується алкілу, в якому один або декілька атомів вуглецю у вуглеводневій групі заміщені одним або декількома з наступних атомів або груп: аміно, амідно, О, S, N або карбоніл. У різних варіантах здійснення присутні 1 або 2 гетероатоми.

"Заміщений гетероалкіл" стосується гетероалкілу, в якому один або декілька атомів водню вуглеводневої групи заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену (тобто фтору, хлору, броду і йоду), OH, CN, SH, NH₂, NHCH₃, NO₂, (C₁₋₂)алкілу, заміщеного 1-6 атомами галогену, CF₃, OCH₃, OCF₃ і (CH₂)₀₋₄-COOH. У різних варіантах здійснення присутні 1, 2, 3 або 4 замісники.

"Алкеніл" стосується вуглеводневої групи, що складається з двох або більше атомів вуглецю, в якій присутній один або декілька подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, приклади якої включають, крім іншого, вініл, аліл, бутеніл і пропеніл. Алкенільна вуглеводнева група може бути лінійною або містити один або декілька бокових ланцюгів або циклічних груп, приклади яких включають, крім іншого, н-бутеніл або т-бутеніл, і н-пентеніл або циклопентеніл.

"Заміщений алкеніл" стосується алкенілу, в якому один або декілька атомів водню заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену (тобто фтору, хлору, броду і йоду), OH, CN, SH, NH₂, NHCH₃, NO₂, (C₁₋₂)алкілу, заміщеного 1-6 атомами галогену, CF₃, OCH₃, OCF₃ і (CH₂)₀₋₄-COOH. У різних варіантах здійснення присутні 1, 2, 3 або 4 замісники.

"Арил" стосується необов'язково заміщеної ароматичної групи щонайменше з одним кільцем, що має кон'юговану π-електронну систему, що містить до двох кон'югованих або конденсованих кільцевих систем. Арил включає, крім іншого, карбоциклічну арильну, гетероциклічну арильну і біарильну групи. Переважно, арил є 5- або 6-членним кільцем. Переважні атоми для гетероциклічного арилу включають, крім іншого, один або декілька атомів

сірки, кисню і азоту. Приклади арилу включають, крім іншого, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, індол, хінолін, 2-імідазол і 9-антрацен. Замісники арилу вибрані з групи, що складається з (C₁₋₄)алкілу, (C₁₋₄)алкокси, галогену (тобто фтору, хлору, бромі і йоду), OH, CN, SH, NH₂, NO₂, (C₁₋₂)алкілу, заміщеного 1-5 атомами галогену, CF₃, OCF₃ і (CH₂)₀₋₄-COOH. У різних варіантах здійснення

5 присутні 1, 2, 3 або 4 замісники.

"Алкіларил" означає "алкіл", приєднаний до "арилу", як визначено вище.

Термін "циклоалкіл" включає моноциклоалкільну групу або біциклоалкільну групу з вказаною кількістю атомів вуглецю, відомі фахівцям в даній галузі.

10 Термін "гетероцикл" включає в себе моноциклічні і біциклічні системи, що містять один або декілька гетероатомів, таких як атоми кисню, азоту і/або сірки. Вказані кільцеві системи можуть бути ароматичними, такими як, наприклад, піридин, індол, хінолін, піримідин, тіофен (також відомий як тієніл), фуран, бензотіофен, тетразол, дигідроіндол, індазол, N-форміліндол, бензімідазол, тіазол і тіадіазол. Вказані кільцеві системи також можуть бути неароматичними, такими як, наприклад, піролідин, піперидин, морфолін і т.п.

15 Синтез

Сполуки даного винаходу можуть бути, і були отримані із застосуванням методик, розкритих в даних прикладах, а так само методик, відомих з рівня техніки. Наприклад, поліпептидна область аналога NPY може бути хімічно або біохімічно синтезована і/або модифікована. Див., наприклад, Stewart, J. M., et al., Solid Phase Synthesis, Pierce Chemical Co., 2-ге вид. (1984); а також див., наприклад, Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989) з приводу прикладів методик біохімічного синтезу, що включає введення нуклеїнової кислоти в клітину і експресію нуклеїнових кислот.

Приклади наводяться з метою ілюстрації і не повинні розглядатися як обмеження об'єму даного винаходу яким-небудь чином.

25 Приклад 1: [Aib¹⁰, 4Нур³⁴]hNPY(1-36)-NH₂

Вказаний в заголовку пептид синтезували з використанням Fmoc-хімії. С-кінцеву частину пептиду (залишки 18-36) синтезували на пептидному синтезаторі ABI 433 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) в масштабі 1,0 ммоль. У реакційну ямку вносили 1,37 г 0,73 ммоль/смоли Rink Amide MBHA (Novabiochem, San Diego, CA, USA). Потім смолу обробляли 10 мл NMP протягом 15 хвилин до набухання смоли. При синтезі пептиду використовували методику ABI FastMoc 1,0[®].

30 Кожний цикл складався із зняття N-кінцевих Fmoc-груп з використанням 20 % піперидину з подальшим ретельним промиванням в NMP. Потім заздалегідь заряджені 1,0 ммоль картриджі з кожною амінокислотою розчиняли в 0,45 М НОВТ/НВТУ. Після закінчення достатнього часу для розчинення амінокислоти, її автоматично переносили в активаційну ямку. Ще два 1,0 ммоль картриджі з амінокислотою розчиняли і переносили в активаційну ямку з використанням, таким чином, загалом 3 еквівалентів амінокислоти в стадії приєднання. Потім в активаційну ямку вносили 3 мл 2 М розчину DIPEA, загалом до 6 екв. DIPEA.

40 Потім всю отриману суміш наносили на смолу і проводили перемішування протягом 15 хвилин. Реакційну ямку звільняли, промивали NMP, і потім проводили другу стадію приєднання. Після другої стадії приєднання смолу знов ретельно промивали. Кожну подальшу амінокислоту приєднували аналогічним способом. Після стадії приєднання першого залишку Тур, в кожній з наступних 4 стадій приєднання, а також в кожній стадії приєднання Arg, смолу блокували 5 мл блокуючого розчину (0,5 М оцтовий ангідрид/0,13 М DIPEA/0,01 М НОВТ) для захисту неацильованих груп смоли. У стадіях приєднання використовували наступні амінокислотні картриджі: Цикл 1) Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Цикл 2) Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Цикл 3) Fmoc-4Нур-OH; Цикл 4) Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Цикл 5) Fmoc-Thr(tBu)-OH; Цикл 6) Fmoc-Ile-OH; Цикл 7) Fmoc-Leu-OH; Цикл 8) Fmoc-Asn(Trt)-OH; Цикл 9) Fmoc-Ile-OH; Цикл 10) Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Цикл 11) Fmoc-His(Trt)-OH; Цикл 12) Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Цикл 13) Fmoc-Leu-OH; Цикл 14) Fmoc-Ala-OH; Цикл 15) Fmoc-Ser(tBu)-OH; Цикл 16) Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Цикл 17) Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Цикл 18) Fmoc-Arg(Pbf)-OH; і Цикл 19) Fmoc-Ala-OH. Після останньої стадії приєднання смолу промивали NMP, після чого проводили стандартне зняття N-кінцевої Fmoc-групи з подальшим промиванням NMP і потім DCM.

55 Після збирання С-кінцевої частини пептидного скелету (залишки 18-36) для синтезу N-кінцевої частини пептиду використали тільки одну десятю частину смоли (0,1 ммоль), а іншу смолу зберегли. N-кінцеву частину вказаного в заголовку пептиду (залишки 1-17) синтезували з використанням Fmoc-хімії при допомозі НВЧ на пептидному синтезаторі Liberty (CEM, Matthews, NC, USA) в масштабі 0,1 ммоль. Смолу з попереднього синтезу вміщували в конічну пробірку об'ємом 50 мл разом з 15 мл ДМФА і вводили в положення смоли на синтезаторі. Потім смолу 60 кількісно переносили в реакційну ямку за допомогою автоматизованого процесу.

Використовували стандартну методику синтезу Liberty для синтезу в масштабі 0,1 ммоль. Дана методика включає зняття N-кінцевої Fmoc-групи шляхом первинної обробки 7 мл 20 % піперидину, що містить 0,1 М НОВТ, в ДМФА. Початкову стадію зняття захисту проводили протягом 30 секунд при НВЧ-опроміненні (45 ват, максимальна температура 75 °С) і барботуванні азотом (цикл 3 секунди/з перервою 7 секунд). Потім реакційну ямку звільняли і проводили другу обробку піперидином, ідентичну першій обробці, за винятком того, що її тривалість становила 3 хвилини.

Потім зі смоли видаляли піперидин і ретельно промивали декілька разів ДМФА. Потім додавали захищену амінокислоту, Fmoc-Met-OH (2,5 мл, 5 еквівалентів), отриману у вигляді 0,2 М стокового розчину в ДМФА, з подальшим додаванням 1,0 мл 0,45 М (4,5 екв.) НВТУ в ДМФА. Потім додавали 0,5 мл 2 М (10 екв.) DIPEA в NMP. Стадію приєднання проводили протягом 5 хвилин при використанні НВЧ-випромінювання потужністю 20 ват, при максимальній температурі 75 °С, і аналогічного режиму барботування азотом. Після першої стадії приєднання реакційну ямку звільняли від рідкої фази і повторювали стадію приєднання.

Потім аналогічно Циклу 1 ініціювали Цикл 2. Всі амінокислоти вводили аналогічним чином, і в ході синтезу всієї послідовності використовували стратегію подвійного приєднання. Приєднання залишків 9-10 (Gly-Aib) включало застосування методики блокування безпосередньо після стадії приєднання. Блокування проводили, додаючи 7 мл 0,5 М оцтового ангідриду, що містить 0,015 М НОВТ в NMP, разом з 2 мл 2 М розчину DIPEA, при використанні багатостадійної методики з обробкою НВЧ: потужність 50 ват протягом 30 секунд (максимальна температура 65 °С), з подальшим вимкненням НВЧ-випромінювання на 30 секунд, потім другий раунд обробки НВЧ-випромінюванням протягом 30 секунд (50 ват), а потім знов вимкнення НВЧ-випромінювання на 30 секунд. Після цього зі смоли видаляли рідку фазу і повністю промивали смолу ДМФА. Використовували наступні амінокислоти (Advanced Chemtech, Louisville, KY, USA): Цикл 20) Fmoc-Met-OH; Цикл 21) Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Цикл 22) Fmoc-Glu(OtBu)-OH; Цикл 23) Fmoc-Ala-OH; Цикл 24) Fmoc-Pro-OH; Цикл 25) Fmoc-Ala-OH; Цикл 26) Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Цикл 27) Fmoc-Aib-OH; Цикл 28) Fmoc-Gly-OH; Цикл 29) Fmoc-Pro-OH; Цикл 30) Fmoc-Asn(Trt)-OH; Цикл 31) Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Цикл 32) Fmoc-Pro-OH; Цикл 33) Fmoc-Lys(Boc)-OH; Цикл 34) Fmoc-Ser(tBu)-OH; Цикл 35) Fmoc-Pro-OH; Цикл 36) Fmoc-Tyr(tBu)-OH.

Після того як пептидний скелет повністю синтезували, стандартну обробку піперидином використовували для видалення N-кінцевої Fmoc-групи при використанні стандартної методики зняття захисту, описаної вище. Потім смолу ретельно промивали ДМФА, після чого переносили назад в конічну пробірку об'ємом 50 мл, використовуючи ДМФА як розчинник для перенесення.

З пептиду знімали захисні групи і від'єднували від смоли за допомогою обробки 5 мл наступного реагенту: 5 % TIS, 2 % води, 5 % (мас./об.) DTT і 88 % ТФО, з подальшим перемішуванням протягом 3,5 годин. Фільтрат збирали в 45 мл холодного безводного діетилового ефіру. Тверду фазу осаджували протягом 10 хвилин при 3500 об./хв. в центрифугі, що охолоджується. Ефір видаляли з осаду і пептид ресуспендували в новій порції ефіру. Обробку ефіром проводили в цілому 2 рази. Після останнього промивання ефіром пептид залишали на повітрі для видалення залишків ефіру. Осад пептиду ресуспендували в 8 мл ацетонітрилу, а потім в 8 мл деіонізованої води до повного розчинення.

Далі розчин пептиду аналізували з допомогою мас-спектрометрії. Мас-спектрометричний аналіз з використанням іонізації електророзпиленням виявив основний продукт, що має масу 4212,1, що відповідало цільовому продукту. Аналіз з допомогою аналітичної ВЕРХ при використанні колонки C18 250×4,6 мм (Phenomenex, Torrance, CA, USA) з використанням градієнта ацетонітрилу 2-60 % (0,1 % ТФО) протягом 30 хвилин виявив основний продукт з чистотою 45 %. Потім неочищений пептид очищали з допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C18 в зверненій фазі, використовуючи 10-60 % ацетонітрil (0,1 % ТФО) протягом 50 хвилин при швидкості потоку 10 мл/хв. Очищений продукт аналізували з допомогою ВЕРХ на предмет чистоти (>99 %) і з допомогою мас-спектрометрії (4212,8 Да), що показала хорошу відповідність експериментальної маси розрахунковій масі 4212,7. Потім пептид ліофілізували, отримавши внаслідок 39 мг очищеного продукту, що відповідає 9 % виходу.

Приклад 2: [Aib¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂

Вказаний в заголовку пептид синтезували, використовуючи Fmoc-хімію. С-кінцеву частину пептиду (залишки 18-36) синтезували на пептидному синтезаторі ABI 433A (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) в масштабі 1,0 ммоль. У реакційну ямку вносили 1,37 г 0,73 ммоль/смоли Rink Amide MBHA (Novabiochem, San Diego, CA, USA). Потім смолу обробляли 10 мл NMP протягом 15 хвилин до набухання смоли. При синтезі пептиду використовували методику ABI FastMoc 1,0об.

Кожний цикл складався із зняття N-кінцевих Fmoc-груп з використанням 20 % піперидину з подальшим ретельним промиванням в NMP. Потім заздалегідь заряджені 1,0 ммоль картриджі з кожною амінокислотою розчиняли в 0,45 М НОВТ/НВТУ. Після розчинення амінокислоти, її автоматично переносили в активаційну ямку. Ще два 1,0 ммоль картриджі з амінокислотою розчиняли і переносили в активаційну ямку з використанням, таким чином, в цілому 3 еквівалентів амінокислоти в стадії приєднання. Потім в активаційну ямку вносили 3 мл 2 М розчину DIPEA, в цілому до 6 екв. DIPEA.

Потім всю отриману суміш наносили на смолу і проводили перемішування протягом 15 хвилин. Реакційну ямку звільняли, промивали NMP, і потім проводили другу стадію приєднання. Після другої стадії приєднання смолу знов ретельно промивали. Кожну наступну амінокислоту приєднували аналогічним способом. Після стадії приєднання першого залишку Tyr, в кожній з наступних чотирьох стадій приєднання, а також в кожній стадії приєднання Arg, смолу блокували 5 мл блокуючого розчину (0,5 М оцтовий ангідрид/0,13 М DIPEA/0,01 М НОВТ) для захисту неацильованих груп смоли. У стадіях приєднання використовували наступні амінокислотні картриджі: Цикл 1) Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Цикл 2) Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Цикл 3) Fmoc-4Hyp-OH; Цикл 4) Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Цикл 5) Fmoc-Thr(tBu)-OH; Цикл 6) Fmoc-Ile-OH; Цикл 7) Fmoc-Leu-OH; Цикл 8) Fmoc-Asn(Trt)-OH; Цикл 9) Fmoc-Ile-OH; Цикл 10) Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Цикл 11) Fmoc-His(Trt)-OH; Цикл 12) Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Цикл 13) Fmoc-Leu-OH; Цикл 14) Fmoc-Ala-OH; Цикл 15) Fmoc-Ser(tBu)-OH; Цикл 16) Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Цикл 17) Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Цикл 18) Fmoc-Arg(Pbf)-OH; і Цикл 19) Fmoc-Ala-OH.

Після останньої стадії приєднання смолу промивали NMP, після чого проводили стандартне зняття N-кінцевої Fmoc-групи з подальшим промиванням NMP і потім DCM. Після збирання C-кінцевої частини пептидного скелета (залишки 18-36) для синтезу N-кінцевої частини пептиду використали одну десятю частину смоли (0,1 ммоль), а іншу смолу зберегли. N-кінцеву частину вказаного в заголовку пептиду (залишки 1-17) синтезували з використанням Fmoc-хімії при допомозі НВЧ на пептидному синтезаторі Liberty (CEM, Matthews, NC, USA) в масштабі 0,1 ммоль. Смолу з попереднього синтезу вміщували в конічну пробірку об'ємом 50 мл разом з 15 мл ДМФА і вводили в положення смоли на синтезаторі. Потім смолу кількісно переносили в реакційну ямку за допомогою автоматизованого процесу. Використовували стандартну методику синтезу Liberty для синтезу в масштабі 0,1 ммоль, що включає зняття N-кінцевої Fmoc-групи шляхом первинної обробки 7 мл 20 % піперидину, що містить 0,1 М НОВТ, в ДМФА. Початкова стадія зняття захисту продовжувалася протягом 30 секунд при НВЧ-опроміненні (45 ват, максимальна температура 75 °C) і барботуванні азотом (цикл 3 секунди/з перервою 7 секунд). Потім реакційну ямку звільняли від рідкої фази і проводили другу обробку піперидином, ідентичну першій обробці, протягом 3 хвилин. Потім смолу осушували і ретельно промивали декілька разів ДМФА. Потім додавали захищену амінокислоту, Fmoc-Aib-OH (2,5 мл, 5 еквівалентів), отриману у вигляді 0,2 М стокового розчину в ДМФА, з подальшим додаванням 1,0 мл 0,45 М (4,5 екв.) НВТУ в ДМФА. Потім додавали 0,5 мл 2 М (10 екв.) DIPEA в NMP. Стадію приєднання проводили протягом 5 хвилин при використанні НВЧ-випромінювання потужністю 20 ват, при максимальній температурі 75 °C, і аналогічного режиму барботування азотом. Після першої стадії приєднання реакційну ямку звільняли від рідкої фази і повторювали стадію приєднання.

Потім ініціювали Цикл 2, аналогічний Циклу 1. Всі амінокислоти вводили аналогічним чином, і в ході синтезу всієї послідовності використали стратегію подвійного приєднання. Приєднання залишків 16-17 (Asp-Aib) включало застосування методики блокування безпосередньо після стадії приєднання. Блокування проводили, додаючи 7 мл 0,5 М оцтового ангідриду, що містить 0,015 М НОВТ в NMP, разом з 2 мл 2 М розчину DIPEA, при використанні багатостадійної методики з обробкою НВЧ: потужність 50 ват протягом 30 секунд (максимальна температура 65 °C), з подальшим вимкненням НВЧ-випромінювання на 30 секунд, потім другий раунд обробки НВЧ-випромінюванням протягом 30 секунд (50 ват), а потім знов вимкнення НВЧ-випромінювання на 30 секунд. Після цього смолу осушували і повністю промивали смолу ДМФА. Використовували наступні амінокислоти (Advanced Chemtech, Louisville, KY, USA): Цикл 20) Fmoc-Aib-OH; Цикл 21) Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Цикл 22) Fmoc-Glu(OtBu)-OH; Цикл 23) Fmoc-Ala-OH; Цикл 24) Fmoc-Pro-OH; Цикл 25) Fmoc-Ala-OH; Цикл 26) Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Цикл 27) Fmoc-Glu(OtBu)-OH; Цикл 28) Fmoc-Gly-OH; Цикл 29) Fmoc-Pro-OH; Цикл 30) Fmoc-Asn(Trt)-OH; Цикл 31) Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Цикл 32) Fmoc-Pro-OH; Цикл 33) Fmoc-Lys(Boc)-OH; Цикл 34) Fmoc-Ser(tBu)-OH; Цикл 35) Fmoc-Pro-OH; і Цикл 36) Fmoc-Tyr(tBu)-OH.

Після того як пептидний скелет повністю синтезували, стандартну обробку піперидином використовували для видалення N-кінцевої Fmoc-групи при використанні стандартної методики

зняття захисту, описаної вище. Потім смолу ретельно промивали ДМФА, після чого переносили назад в конічну пробірку об'ємом 50 мл, використовуючи ДМФА як розчинник для перенесення.

З пептиду знімали захисні групи і від'єднували від смоли за допомогою обробки 5 мл наступного реагенту: 5 % TIS, 2 % води, 5 % (мас./об.) DTT і 88 % ТФО, з подальшим перемішуванням протягом 3,5 годин. Фільтрат збирали в 45 мл холодного безводного діетилового ефіру. Тверду фазу осаджували протягом 10 хвилин при 3500 об./хв. в центрифугі, що охолоджується. Ефір видаляли з осаду і пептид ресуспендували в новій порції ефіру. Обробку ефіром проводили в цілому 2 рази. Після останнього промивання ефіром пептид залишали на повітрі для видалення залишків ефіру. Осад пептиду ресуспендували в 8 мл ацетонітрилу, а потім в 8 мл деіонізованої води до повного розчинення.

Далі розчин пептиду аналізували з допомогою мас-спектрометрії. Мас-спектрометричний аналіз з використанням іонізації електророзпиленням виявив основний продукт, що має масу 4210,8, що відповідало цільовому продукту. Аналіз з допомогою аналітичної ВЕРХ при використанні колонки C18 250×4,6 мм (Phenomenex, Torrance, CA, USA) з використанням градієнта ацетонітрилу 2-60 % (0,1 % ТФО) протягом 30 хвилин виявив основний продукт з чистотою 54 %. Потім неочищений пептид очищали з допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C18 в зверненій фазі, використовуючи 10-60 % ацетонітрil (0,1 % ТФО) протягом 50 хвилин при швидкості потоку 10 мл/хв. Очищений продукт аналізували з допомогою ВЕРХ на предмет чистоти (>99 %) і з допомогою мас-спектрометрії (4210,6 Да), що показала хорошу відповідність експериментальної маси розрахунковій масі 4210,6. Потім пептид ліофілізували, отримавши в результаті 53 мг очищеного продукту, що відповідає 13 % виходу.

Приклад 3: [Aib^{11,17},4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂

Вказаний в заголовку пептид синтезували, використовуючи Fmoc-хімію. С-кінцеву частину пептиду (залишки 18-36) синтезували на пептидному синтезаторі ABI 433A (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) в масштабі 1,0 ммоль. У реакційну ямку вносили 1,37 г 0,73 ммоль/смоли Rink Amide MBHA (Novabiochem, San Diego, CA, USA). Потім смолу обробляли 10 мл NMP протягом 15 хвилин до набухання смоли. При синтезі пептиду використовували методику ABI FastMoc 1,0[®].

Кожний цикл складався із зняття N-кінцевих Fmoc-груп з використанням 20 % піперидину з подальшим ретельним промиванням в NMP. Потім заздалегідь заряджені 1,0 ммоль картриджі з кожною амінокислотою розчиняли в 0,45 М НОВТ/НВТУ. Після розчинення амінокислоти, її автоматично переносили в активаційну ямку. Ще два 1,0 ммоль картриджі з амінокислотою розчиняли і переносили в активаційну ямку з використанням, таким чином, в цілому 3 еквівалентів амінокислоти в стадії приєднання. Потім в активаційну ямку вносили 3 мл 2 М розчину DIPEA, в цілому до 6 екв. DIPEA.

Потім всю отриману суміш наносили на смолу і проводили перемішування протягом 15 хвилин. Реакційну ямку звільняли, промивали NMP, і потім проводили другу стадію приєднання. Після другої стадії приєднання смолу знов ретельно промивали. Кожну подальшу амінокислоту приєднували аналогічним способом. Після стадії приєднання першого залишку Tyr, в кожній з наступних чотирьох стадій приєднання, а також в кожній стадії приєднання Arg, смолу блокували 5 мл блокуючого розчину (0,5 М оцтовий ангідрид/0,13 М DIPEA/0,01 М НОВТ) для захисту неацильованих груп смоли. У стадіях приєднання використовували наступні амінокислотні картриджі: Цикл 1) Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Цикл 2) Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Цикл 3) Fmoc-4Hyp-OH; Цикл 4) Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Цикл 5) Fmoc-Thr(tBu)-OH; Цикл 6) Fmoc-Ile-OH; Цикл 7) Fmoc-Leu-OH; Цикл 8) Fmoc-Asn(Trt)-OH; Цикл 9) Fmoc-Ile-OH; Цикл 10) Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Цикл 11) Fmoc-His(Trt)-OH; Цикл 12) Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Цикл 13) Fmoc-Leu-OH; Цикл 14) Fmoc-Ala-OH; Цикл 15) Fmoc-Ser(tBu)-OH; Цикл 16) Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Цикл 17) Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Цикл 18) Fmoc-Arg(Pbf)-OH; і Цикл 19) Fmoc-Ala-OH. Після останньої стадії приєднання смолу промивали NMP, після чого проводили стандартне зняття N-кінцевої Fmoc-групи з подальшим промиванням NMP і потім DCM.

Після збирання С-кінцевої частини пептидного скелету (залишки 18-36) для синтезу N-кінцевої частини пептиду використали тільки одну десяту частину смоли (0,1 ммоль), а іншу смолу зберегли. N-кінцеву частину вказаного в заголовку пептиду (залишки 1-17) синтезували з використанням Fmoc-хімії при допомозі НВЧ на пептидному синтезаторі Liberty (CEM, Matthews, NC, USA) в масштабі 0,1 ммоль. Смолу з попереднього синтезу вміщували в конічну пробірку об'ємом 50 мл разом з 15 мл ДМФА і вводили в положення смоли на синтезаторі. Потім смолу кількісно переносили в реакційну ямку за допомогою автоматизованого процесу. Використали стандартну методику синтезу Liberty для синтезу в масштабі 0,1 ммоль. Дана методика включає зняття N-кінцевої Fmoc-групи шляхом первинної обробки 7 мл 20 % піперидину, що містить 0,1 М НОВТ, в ДМФА. Початкова стадія зняття захисту тривала протягом 30 секунд при НВЧ-

опроміненні (45 ват, максимальна температура 75 °C) і барботуванні азотом (цикл 3 секунди/з перервою 7 секунд). Потім реакційну ямку звільняли від рідкої фази і проводили другу обробку піперидином, ідентичну першій обробці, за винятком того, що тривалість обробки становила 3 хвилини. Потім зі смоли видаляли піперидин і ретельно промивали декілька разів ДМФА. Потім

5 додавали захищену амінокислоту, Fmoc-Aib-OH (2,5 мл, 5 еквівалентів), отриману у вигляді 0,2 М стокового розчину в ДМФА, з подальшим додаванням 1,0 мл 0,45 М (4,5 екв.) HBTU в ДМФА. Потім додавали 0,5 мл 2 М (10 екв.) DIPEA в NMP. Стадію приєднання проводили протягом 5 хвилин при використанні НВЧ-випромінювання потужністю 20 ват, при максимальній температурі 75 °C, і аналогічного режиму барботування азотом. Після першої стадії приєднання

10 реакційну ямку звільняли від рідкої фази і повторювали стадію приєднання.

Потім ініціювали Цикл 2, аналогічний Циклу 1. Всі амінокислоти вводили аналогічним чином, при цьому в ході всього процесу використали стратегію подвійного приєднання. Приєднання залишків 10-11 і 16-17 (Glu-Aib і Asp-Aib) включало застосування методики блокування безпосередньо після стадії приєднання. Блокування проводили, додаючи 7 мл 0,5 М оцтового ангідриду, що містить 0,015 М HOBt в NMP, разом з 2 мл 2 М розчину DIPEA, при використанні багатостадійної методики з обробкою НВЧ: потужність 50 ват протягом 30 секунд (максимальна температура 65 °C), з подальшим вимкненням НВЧ-випромінювання на 30 секунд, потім другий раунд обробки НВЧ-випромінюванням протягом 30 секунд (50 ват), а потім знов вимкнення НВЧ-випромінювання на 30 секунд. Після цього зі смоли видаляли рідку фазу і повністю

20 промивали смолу ДМФА. Використали наступні амінокислоти (Advanced Chemtech, Louisville, KY, USA): Цикл 20) Fmoc-Aib-OH; Цикл 21) Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Цикл 22) Fmoc-Glu(OtBu)-OH; Цикл 23) Fmoc-Ala-OH; Цикл 24) Fmoc-Pro-OH; Цикл 25) Fmoc-Ala-OH; Cycle 26) Fmoc-Aib-OH; Цикл 27) Fmoc-Glu(OtBu)-OH; Цикл 28) Fmoc-Gly-OH; Цикл 29) Fmoc-Pro-OH; Цикл 30) Fmoc-Asn(Trt)-OH; Цикл 31) Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Цикл 32) Fmoc-Pro-OH; Цикл 33) Fmoc-Lys(Boc)-OH;

25 Цикл 34) Fmoc-Ser(tBu)-OH; Цикл 35) Fmoc-Pro-OH; і Цикл 36) Fmoc-Tyr(tBu)-OH.

Після того як пептидний скелет повністю синтезували, стандартну обробку піперидином використали для видалення N-кінцевої Fmoc-групи при використанні стандартної методики зняття захисту, описаної вище. Потім смолу ретельно промивали ДМФА, після чого переносили назад в конічну пробірку об'ємом 50 мл, використовуючи ДМФА як розчинник для перенесення.

30 З пептиду знімали захисні групи і від'єднувати від смоли за допомогою обробки 5 мл наступного реагенту: 5 % TIS, 2 % води, 5 % (мас./об.) DTT і 88 % ТФО, з подальшим перемішуванням протягом 3,5 годин. Фільтрат збирали в 45 мл холодного безводного етилового ефіру. Тверду фазу осаджували протягом 10 хвилин при 3500 об./хв. в центрифугі, що охолоджується. Ефір видаляли з осаду і пептид ресуспендували в новій порції ефіру. Обробку ефіром проводили в цілому 2 рази. Після останнього промивання ефіром пептид залишали на повітрі для видалення залишків ефіру. Осад пептиду ресуспендували в 8 мл ацетонітрилу, а потім в 8 мл деіонізованої води до повного розчинення.

Далі розчин пептиду аналізували з допомогою мас-спектрометрії. Мас-спектрометричний аналіз з використанням іонізації електророзпиленням виявив основний продукт, що має масу

40 4180,7, що відповідало цільовому продукту. Аналіз з допомогою аналітичної ВЕРХ при використанні колонки C18 250×4,6 мм (Phenomenex, Torrance, CA, USA) з використанням градієнта ацетонітрилу 2-60 % (0,1 % ТФО) протягом 30 хвилин виявив основний продукт з чистотою 68 %. Потім неочищений пептид очищали з допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C18 в зверненій фазі, використовуючи 10-60 % ацетонітрil (0,1 % ТФО) протягом 50

45 хвилин при швидкості потоку 10 мл/хв. Очищений продукт аналізували з допомогою ВЕРХ на предмет чистоти (>99 %) і з допомогою мас-спектрометрії (4180,5 Так), при цьому експериментальна маса відповідала розрахунковій масі 4180,6. Потім пептид ліофілізували, отримавши внаслідок 53 мг очищеного продукту, що відповідає 13 % виходу.

Інші сполуки винаходу можуть бути отримані середнім фахівцем в даній галузі із застосуванням методик синтезу, аналогічних розкритим в попередніх прикладах. Фізичні дані сполук, представлених в даній заявці, наведені в Таблиці 1.

50

Таблиця 1

Номер прикладу	Мол. маса (розрахункова)	Мол. маса (МС-ІЕР)	% чистоти (ВЕРХ)
1	4212.7	4212.8	99.9
2	4210.6	4210.6	99.9
3	4180.6	4180.5	99.9
4	4256.7	4257.3	98.2
5	4254.7	4255.0	98.7
6	4268.7	4268.9	98.8
7	4268.7	4268.7	97.3
8	4268.7	4268.9	96.7
9	4254.7	4254.8	96.3
10	4268.7	4268.9	95.6
11	4226.7	4227.0	95.2
12	4270.7	4270.9	99.9
13	4227.7	4227.4	99.9
14	4240.7	4241.0	99.9
15	4270.7	4270.6	99.9
16	4250.7	4250.9	99.9
17	4226.7	4226.9	99.9
18	4270.7	4270.8	99.9
19	4270.7	4270.5	99.9
20	4212.7	4212.7	99.9
21	4226.7	4226.8	99.9
22	4227.7	4227.8	99.9
23	4284.8	4284.7	99.9
24	4166.6	4166.9	99.9
25	4166.6	4166.6	99.9
26	4164.7	4164.7	98.1
27	4150.7	4150.4	99.9
28	4136.6	4136.5	99.9
29	4180.6	4181.0	99.9
30	4122.6	4122.6	99.9
31	4196.7	4197.0	98.9
32	4182.7	4182.7	99.9
33	4180.7	4180.9	99.9
34	4180.6	4180.5	99.9
35	4206.6	4206.8	99.9
36	4216.6	4217.0	99.9
37	4230.6	4231.1	99.9
38	4168.6	4168.2	99.9
39	4138.6	4139.1	99.9
40	4254.7	4255.4	97.7
41	4254.7	4255.9	98.2
42	4238.7	4238.5	99.9
43	4254.7	4254.7	96.5
44	4302.8	4302.7	98.8
45	4482.1	4482.4	>99

In vitro радіолігандні аналізи зв'язування рецепторів NPY-Y1 і NPY-Y2

- 5 Лінії клітин нейробластоми людини, SK-N-MC і SK-N-BE2 (Американська колекція типових культур, Rockville, MD, USA), що експресують рецептори NPY-Y1 і NPY-Y2, відповідно, культивували в ЕМЕМ, що містить 10 % ембріональної сироватки теляти і 5 % екстракту курячих ембріонів, і інкубували при 37 °С в зволоженій атмосфері 95 % повітря і 5 % CO₂.

Для in vitro аналізів зв'язування радіолігандів рецепторами NPY-Y1 і NPY-Y2, отримували відповідні клітини (SK-N-MC для NPY-Y1; SK-N-BE2 для NPY-Y2), гомогенізували їх в 20 мл

охолодженого на льоду 50 мМ Трис-НСІ при допомозі Brinkman Polytron (Westbury, NY, USA) (режим 6, 15 сек). Гомогенати двічі промивали при допомозі центрифугування (39000 g/10 хв.), і отримані осаді ресуспендували в 50 мМ Трис-НСІ, що містить 2,5 мМ MgCl₂, 0,1 мг/мл бацитрацину (Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA) і 0,1 % BSA.

- 5 Для аналізу аліквоти (0,4 мл) вищезгаданих суспензій інкубували з 0,05 нМ [¹²⁵I]РYY (2200 Кі/ммоль, Perkin-Elmer, Boston, MA), з і без 0,05 мл немічених конкурентних пептидів, що тестуються. Після інкубації протягом 100 хв. (25 °С), зв'язаний [¹²⁵I]РYY відділяли від вільного шляхом швидкої фільтрації через фільтри GF/C (Brandel, Gaithersburg, MD, USA), що заздалегідь просочилися 0,3 % поліетиленіміном. Потім фільтри промивали три рази 5 мл
- 10 аліквотами охолодженого на льоду 50 мМ Трис-НСІ, і визначали радіоактивність зв'язаного радіоізоотопу, що уловлюється на фільтрах, при допомозі гамма-спектрометрії (Wallac LKB, Gaithersburg, MD, USA). Специфічне зв'язування визначали як різницю загальної кількості зв'язаного [¹²⁵I]РYY і кількості [¹²⁵I]РYY, зв'язаної в присутності 1000 нМ РYY (Bachem, Torrence, CA, USA). Константи інгібування (K_i) обчислювали, використовуючи відоме рівняння Ченга-Прусофа, і вказані дані, а також селективність вказаних сполук відносно NPY-Y1 і NPY-Y2, наведені в Таблиці 2.

- 15 Кожну із сполук Прикладів 1-38 і 40-45 піддавали вищеописаним радіолігандним аналізам, і при цьому було встановлено, що майже всі вказані сполуки мали K_i нижче за 100 нМ, причому деякі з представлених сполук мали K_i в суб-нМ діапазоні. Також було встановлено, що майже
- 20 всі вказані сполуки надзвичайно селективно зв'язуються з NPY-Y1 в порівнянні з NPY-Y2.

Таблиця 2

Номер прикладу	K _i (нМ) для Y1	K _i (нМ) для Y2	Селективність
1	0.04	198	Y1
2	0.08	>1000	Y1
3	0.11	944	Y1
4	0.21	658	Y1
5	0.68	420	Y1
6	0.31	319	Y1
7	0.60	347	Y1
8	3.48	52	Y1
9	2.58	420	Y1
10	0.98	578	Y1
11	2.95	178	Y1
12	1.19	505	Y1
13	3.47	727	Y1
14	257.27	>1000	Y1
15	0.26	710	Y1
16	0.29	>1000	Y1
17	0.03	595	Y1
18	0.21	171	Y1
19	0.24	997	Y1
20	0.20	>1000	Y1
21	0.13	45	Y1
22	1.23	>1000	Y1
23	0.20	>1000	Y1
24	0.19	>1000	Y1
25	0.85	841	Y1
26	0.94	198	Y1
27	0.74	104	Y1
28	0.18	441	Y1
29	1.16	>1000	Y1
30	0.59	766	Y1
31	1.91	202	Y1
32	1.40	483	Y1
33	239.06	>1000	Y1
34	69.78	>1000	Y1

35	3.58	>1000	Y1
36	34.23	>1000	Y1
37	52.94	>1000	Y1
38	502.28	>1000	Y1
39	Немає даних	Немає даних	Немає даних
40	11.80	895	Y1
41	9.68	>1000	Y1
42	0.48	466	Y1
43	0.67	22	Y1
44	1.44	151	Y1
45	55.85	38	Y2

Вступ

Пептиди даного винаходу можуть бути надані в формі фармацевтично прийнятних солей. Приклади таких солей включають, крім іншого, солі, утворені з органічними кислотами (наприклад, оцтовою, молочною, малеїною, лимонною, яблучною, аскорбіною, янтарною, бензойною, метансульфоною, толуолсульфоною або памовою кислотою), неорганічними кислотами (наприклад, соляною кислотою, сірчаною кислотою або фосфорною кислотою), а також полімерними кислотами (наприклад, дигалова кислота, карбоксилметилцелюлоза, полімолочна, полігліколева або співполімери полімолочної-гліколевої кислот). Типовий спосіб отримання солі пептиду даного винаходу відомий в рівні техніки і може бути виконаний за допомогою стандартних способів сольового обміну. Відповідно, сіль ТФО пептиду даного винаходу (сіль ТФО отримують в результаті очищення пептиду з використанням препаративної ВЕРХ при елюції буферними розчинами, що містять ТФО) може бути перетворена в іншу сіль, таку як ацетат, шляхом розчинення пептиду в невеликій кількості 0,25 Н водного розчину оцтової кислоти. Розчин, що отримується, наносять на напівпрепаративну колонку ВЕРХ (Zorbax, 300 SB, C-8). Колонку елюють (1) 0,1 Н водним розчином ацетату амонію протягом 0,5 години, (2) 0,25 Н водним розчином оцтової кислоти протягом 0,5 години, і (3) лінійним градієнтом (20 %-100 % розчину В протягом 30 хвилин) при швидкості потоку 4 мл/хв. (розчин А являє собою 0,25 Н водний розчин оцтової кислоти; розчин В являє собою 0,25 Н розчин оцтової кислоти в ацетонітрилі/вода, 80:20). Фракції, що містять пептид, збирають і ліофілізують до сухого стану.

Дозування активного компонента в композиціях даного винаходу може бути різне, проте, необхідно, щоб кількість активного компонента була такою, щоб була отримана відповідна дозована лікарська форма. Вибране дозування залежить від необхідного терапевтичного ефекту, шляху введення і тривалості терапії. Як правило, ефективне дозування відносно активності даного винаходу знаходиться в діапазоні 1×10^{-7} - 200 мг/кг/день, переважно 1×10^{-4} - 100 мг/кг/день, і може бути введена у вигляді разової дози або розділена на декілька доз.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені пероральним, перентеральним (наприклад, з допомогою внутрішньом'язової, внутрішньоочеревинної, внутрішньовенної або підшкірної ін'єкції, або імпланту), назальним, вагінальним, ректальним, під'язиковим або місцевим шляхами введення, і можуть бути об'єднані з фармацевтично прийнятними носіями з отриманням дозованих лікарських форм, що відповідають кожному шляху введення.

Тверді дозовані форми для перорального введення можуть включати в себе капсули, таблетки, пілюлі, порошки і гранули. У таких твердих дозованих формах активна сполука змішана щонайменше з одним інертним фармацевтично прийнятним носієм, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі дозовані форми також можуть містити, згідно із загальноприйнятими стандартами, інші додаткові речовини, що відрізняються від таких інертних розріджувачів, наприклад, ковзних речовин, таких як стеарат магнію. У випадку капсул, таблеток і пілюль, дозовані лікарські форми також можуть містити буферні агенти. Таблетки і пілюлі додатково можуть бути приготовані з ентросолубільними покриттями.

Рідкі дозовані лікарські форми для перорального введення включають, крім іншого, фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи, еліксири і т.п., що містять інертні розріджувачі, що звичайно використовуються в даній галузі, такі як вода. Крім таких інертних розріджувачів, композиції також можуть включати в себе допоміжні добавки, такі як змочувальні агенти, емульгуючі і суспендує агенти, а також підсолоджувачі, ароматизатори і віддушки.

Препарати згідно з винаходом для парентерального введення включають, крім іншого, стерильні водні або неводні розчини, суспензії, емульсії і т.п. Прикладами неводних розчинників

або носіїв є пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рослинні олії, такі як оливкова олія і кукурудзяна олія, желатин, а також органічні ефіри, що вводять ін'єкцією, такі як етилолеат. Такі дозовані лікарські форми також можуть містити допоміжні добавки, такі як консерванти, змочувальні, емульгуючі і диспергуючі агенти. Вони можуть бути стерилізовані, наприклад, шляхом фільтрації через фільтр, що затримує бактерії, шляхом введення стерилізуючих агентів, опромінення або нагрівання вказаних композицій. Вони можуть бути приготовані в формі стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені в стерильній воді або якому-небудь іншому стерильному ін'єкційному середовищі, безпосередньо перед застосуванням.

Композиціями для ректального або вагінального введення переважно є супозиторії, які можуть містити, крім активної речовини, інертні основи, такі як масло какао або віск для супозиторіїв.

Композиції для назального або під'язикового введення також готують зі стандартними інертними основами, добре відомими в даній галузі.

Крім того, сполука даного винаходу може бути введена в формі композиції з уповільненим вивільненням, такий як композиції, описані в наступних патентах і заявках на патенти. У патенті США 5672659 описані композиції з уповільненим вивільненням, що включають біоактивний засіб і поліефір. У патенті США 5595760 описані композиції з уповільненим вивільненням, що включають біоактивний засіб в гелевій формі. У патенті США 5821221 описані полімерні композиції з уповільненим вивільненням, що включають біоактивний засіб і хітозан. У патенті США 5916883 описані композиції з уповільненим вивільненням, що включають біоактивний засіб і циклодекстрин. У публікації PCT WO99/38536 описані композиції, що абсорбуються з уповільненим вивільненням біоактивного засобу. У публікації PCT WO00/04916 описаний спосіб отримання мікрочастинок, що включають терапевтичний засіб, таких як пептид, в процесі "масло у воді". У публікації PCT WO00/09166 описані комплекси, що включають терапевтичний засіб, такий як пептид, і фосфорильований полімер. У публікації PCT WO00/25826 описані комплекси, що включають терапевтичний засіб, такий як пептид, і полімер, що містить лактон, що не полімеризується.

Якщо не визначене інше, всі технічні і наукові терміни, використані в даній заявці, мають таке ж значення, в якому вони звичайно розуміються середнім фахівцем в даній галузі техніки, до якої належить даний винахід. Крім того, всі публікації, заявки на патенти, патенти і інші джерела, вказані в даній заявці, на даний час повністю включені шляхом посилання.

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> IPSEN Pharma S.A.S.
 Biomeasure, Incorporated
 DONG, Zheng Xin
 ZHOU, Kevin L
 DeOLIVEIRA, Daniel B

<120> АНАЛОГИ НЕЙРОПЕПТИДУ Y, ЩО МІСТЯТЬ ЩОНАЙМЕНШЕ ОДНУ ЗАМІНУ
 НА СИНТЕТИЧНУ АМІНОКИСЛОТУ

<130> 205P/PCT2

<150> 61/208151

<151> 2009-02-20

<160> 49

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 1

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

<210> 2
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Загальна формула

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa=Tyr, (X1,X2,X3,X4,X5)Phe або HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), де X1-5, де кожен із X1, X2, X3, X4 і X5, незалежно в кожному випадку, представляє собою H, F, Cl, Br, I, (C1-10)алкіл, заміщені, n представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>
 <221> MISC_FEATURE

```

<222> (1)..(1)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою H, (C1-40)алкілом, (C1-40) гетероалкілом,
(C1-40)ацилом, (C2-40)алкенілом, (C2-40)алкінілом, арил(C1-40)алкілом, арил(C1-
40)ацилом, заміщеним (C1-40)алкілом, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою заміщений (C1-40)гетероалкіл, заміщений (C1-
40)ацил, заміщений (C2-40)алкеніл, заміщений (C2-40)алкініл, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою заміщений арил(C1-40)ацил, (C1-
40)алкілсульфоніл або C(NH)-NH2, де коли R4 представляє собою (C1-40)ацил,
арил(C1-40)ацил, заміщений (C1-40)ацил, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою арил(C1-40)ацил, заміщений (C1-40)ацил,
заміщений арил(C1-40)ацил, заміщений арил(C1-40)ацил, (C1-40)алкілсульфоніл, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою C(NH)-NH2, то R5 представляє собою H або (C1-
40)алкіл, (C1-40)гетероалкіл, (C2-40)алкеніл, (C2-40)алкініл, арил(C1-40)алкіл,
або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою заміщений (C1-40)алкіл, заміщений (C1-
40)гетероалкіл, заміщений (C2-40)алкеніл, заміщений (C2-40)алкініл або заміщений
арил(C1-40)алкіл

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> (R2R3)-Хаа, при цьому кожен із R2 і R3, незалежно в кожному
випадку, вибраний з групи, що складається із заміщеного (C1-30) алкілу,
заміщеного (C1-30)гетероалкілу, заміщеного (C2-30)ацилу, заміщеного (C2-30)
алкенілу, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> (R2R3)-Хаа, при цьому кожен із R2 і R3, незалежно в кожному
випадку, вибраний з групи, що складається із заміщеного (C2-30)алкінілу,
заміщеного арил(C1-30)алкілу і заміщеного арил(C1-30)ацилу

<220>

```


<221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> (R2R3)-Хаа, при цьому кожен із R2 і R3, незалежно в кожному випадку, вибраний з групи, що складається із заміщеного (C2-30)алкінілу, заміщеного арил(C1-30)алкілу і заміщеного арил(C1-30)ацилу; за умови, що

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> коли R2 представляє собою (C1-30)ацил, арил(C1-30)ацил, заміщений (C2-30)ацил або заміщений арил(C1-30)ацил, R3 представляє собою H, (C1-30)алкіл, (C1-30)гетероалкіл, (C2-30)алкеніл, (C2-30)алкініл, або

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> коли R2 представляє собою арил(C1-30)алкіл, заміщений (C1-30)алкіл, заміщений (C1-30)гетероалкіл, заміщений (C2-30)алкеніл, заміщений (C2-30)алкініл або заміщений арил(C1-30)алкіл

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Хаа=Pro, транс-3-гідрокси-L-пролін (3Нур), цис-3-гідрокси-L-пролін (цис-3Нур), 4-гідроксипролін (4Нур) або цис-4-гідрокси-L-пролін (цис-4Нур)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Хаа=Ser, альфа-аміномасляна кислота (Abu), альфа-аміноізомасляна кислота (Aib), Ala, Thr або HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), де n представляє собою 1-5, R₄ і R₅ визначені в USSN 61/208153

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(4)
 <223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою H, (C1-40)алкіл, (C1-40)гетероалкіл, (C1-40)ацил, (C2-40)алкеніл, (C2-40)алкініл, арил(C1-40)алкіл, арил(C1-40)ацил, заміщений (C1-40)алкіл, або

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(4)
 <223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою заміщений (C1-40)гетероалкіл, заміщений (C1-40)ацил, заміщений (C2-40)алкеніл, заміщений (C2-40)алкініл, або

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(4)
 <223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою заміщений арил(C1-40)алкіл, заміщений арил(C1-40)ацил, (C1-40)алкілсульфоніл або C(NH)-NH₂, де коли R₄ представляє собою

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(4)
 <223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою арил(C1-40)ацил, заміщений (C1-40)ацил, заміщений арил(C1-40)ацил, заміщений арил(C1-40)ацил, (C1-40)алкілсульфоніл, або

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(4)
 <223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою C(NH)-NH₂, то R₅ представляє собою H або (C1-40)алкіл, (C1-40)гетероалкіл, (C2-40)алкеніл, (C2-40)алкініл, арил(C1-40)алкіл, або

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(4)
 <223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою заміщений (C1-40)алкіл, заміщений (C1-40)гетероалкіл, заміщений (C2-40)алкеніл, заміщений (C2-40)алкініл або заміщений арил(C1-40)алкіл

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa=Lys, Arg, гомоаргінін (hArg), 2,4-діаміномасляна кислота (Dab), 2,3-діамінопропіонова кислота (Dap), орнітин (Orn) або HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), де n представляє собою 1-5, R₄ і R₅ визначені в USSN 61/208153

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa=Pro, транс-3-гідрокси-L-пролін (3Нур), цис-3-гідрокси-L-пролін (цис-3Нур), 4-гідроксипролін (4нур) або цис-4-гідрокси-L-пролін (цис-4Нур)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(7)
 <223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою H, (C1-40)алкіл, (C1-40)гетероалкіл, (C1-40)ацил, (C2-40)алкеніл, (C2-40)алкініл, арил(C1-40)алкіл, арил(C1-40)ацил, заміщений (C1-40)алкіл, або

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(7)
 <223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою заміщений (C1-40)гетероалкіл, заміщений (C1-40)ацил, заміщеним (C2-40)алкенілом, заміщеним (C2-40)алкінілом, або

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(7)
 <223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою заміщений арил(C1-40)алкіл, заміщений арил(C1-40)ацил, (C1-40)алкілсульфоніл або C(NH)-NH₂, де коли R₄ представляє собою

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(7)
 <223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою арил(C1-40)ацил, заміщений (C1-40)ацил, заміщений арил(C1-40)ацил, заміщений арил(C1-40)ацил, (C1-40)алкілсульфоніл, або

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(7)
 <223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою C(NH)-NH₂, то R₅ представляє собою H або (C1-40)алкіл, (C1-40)гетероалкіл, (C2-40)алкеніл, (C2-40)алкініл, арил(C1-40)алкіл,

або

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(7)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою заміщений (C1-40)алкіл, заміщений (C1-
40)гетероалкіл, заміщений (C2-40)алкеніл, заміщений (C2-40)алкініл або заміщений
арил(C1-40)алкіл

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Хаа=Asn, альфа-аміноізомасляна кислота (Aib), Gln або HN-CH((CH2)n-
N(R4R5))-C(O), де n представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Хаа=Pro, транс-3-гідрокси-L-пролін (3Нур), цис-3-гідрокси-L-пролін
(цис-3Нур), 4-гідроксипролін (4Нур) або цис-4-гідрокси-L-пролін (цис-4Нур)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Хаа=Gly, альфа-аміноізомасляна кислота (Aib) або HN-CH((CH2)n-
N(R4R5))-C(O), де n представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(12)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою Н, (C1-40)алкіл, (C1-40)гетероалкіл, (C1-
40)ацил, (C2-40)алкеніл, (C2-40)алкініл, арил(C1-40)алкіл, арил(C1-40)ацил,
заміщений (C1-40)алкіл, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(12)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою заміщений (C1-40)гетероалкіл, заміщений (C1-
40)ацил, заміщений (C2-40)алкеніл, заміщений (C2-40)алкініл, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(12)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою заміщений арил(C1-40)алкіл, заміщений
арил(C1-40)ацил, (C1-40)алкілсульфоніл або C(NH)-NH2, де коли R4 представляє
собою

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(12)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою арил(C1-40)ацил, заміщений (C1-40)ацил,
заміщений арил(C1-40)ацил, заміщений арил(C1-40)ацил, (C1-40)алкілсульфоніл, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(12)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою C(NH)-NH2, то R5 представляє собою Н або (C1-
40)алкіл, (C1-40)гетероалкіл, (C2-40)алкеніл, (C2-40)алкініл, арил(C1-40)алкіл,

```

або

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(12)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою заміщений (C1-40)алкіл, заміщений (C1-
40)гетероалкіл, заміщений (C2-40)алкеніл, заміщений (C2-40)алкініл або заміщений
арил(C1-40)алкіл

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Хаа=Glu, альфа-аміноізомасляна кислота (Aib), Asn, Asp, Gln або HN-
CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), де n представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN
61/208153

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Хаа=Asp, альфа-аміноізомасляна кислота (Aib), Asn, Gln, Glu або HN-
CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), де n представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN
61/208153

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Хаа=Ala, альфа-аміномасляна кислота (Abu), альфа-аміноізомасляна
кислота (Aib), норвалін (Nva), Val або HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), де n
представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Хаа=Pro, транс-3-гідрокси-L-пролін (3Нур), цис-3-гідрокси-L-пролін
(цис-3Нур), 4-гідроксипролін (4Нур) або цис-4-гідрокси-L-пролін (цис-4Нур)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Хаа=Ala, альфа-аміномасляна кислота (Abu), альфа-аміноізомасляна
кислота (Aib), норвалін (Nva), Val або HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), де n
представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(37)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою H, (C1-40)алкіл, (C1-40)гетероалкіл, (C1-
40)ацил, (C2-40)алкеніл, (C2-40)алкініл, арил(C1-40)алкіл, арил(C1-40)ацил,
заміщений (C1-40)алкіл, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(37)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою заміщений (C1-40)гетероалкіл, заміщений (C1-
40)ацил, заміщений (C2-40)алкеніл, заміщений (C2-40)алкініл, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(37)
<223> HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), при цьому кожен із R4 і R5, незалежно в
кожному випадку, представляє собою заміщений арил(C1-40)алкіл, заміщений

```

арил(C1-40)ацил, (C1-40)алкілсульфоніл, або C(NH)-NH₂, де коли R₄ представляє собою

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(37)

<223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою арил(C1-40)ацил, заміщений (C1-40)ацил, заміщений арил(C1-40)ацил, заміщений арил(C1-40)ацил, (C1-40)алкілсульфоніл, або

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(37)

<223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою C(NH)-NH₂, то R₅ представляє собою H або (C1-40)алкіл, (C1-40)гетероалкіл, (C2-40)алкеніл, (C2-40)алкініл, арил(C1-40)алкіл, або

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(37)

<223> HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), при цьому кожен із R₄ і R₅, незалежно в кожному випадку, представляє собою заміщений (C1-40)алкіл, заміщений (C1-40)гетероалкіл, заміщений (C2-40)алкеніл, заміщений (C2-40)алкініл або заміщений арил(C1-40)алкіл

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa=Glu, альфа-аміноізомасляна кислота (Aib), Asn, Asp, Gln або HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), де n представляє собою 1-5, R₄ і R₅ визначені в USSN 61/208153

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=Asp, альфа-аміноізомасляна кислота (Aib), Asn, Gln, Glu або HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), де n представляє собою 1-5, R₄ і R₅ визначені в USSN 61/208153

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=Met, 1-аміно-1-цикло(C3-9)алкілкарбонова кислота (Acc), альфа-аміноізомасляна кислота (Aib), бета-циклогексилаланін (Cha), Ile, Leu, гомо-, нор-, трет-лейцин (hLeu, Nle, Tle), норвалін (Nva), Val або

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), де n представляє собою 1-5, R₄ і R₅ визначені в USSN 61/208153

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> Xaa=Ala, альфа-аміномасляна кислота (Abu), альфа-аміноізомасляна кислота (Aib), норвалін (Nva), Val або HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), де n представляє собою 1-5, R₄ і R₅ визначені в USSN 61/208153

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa=Arg, гомоаргінін (hArg), 4-аміно-4-карбоксипіперидин (Apc),

2,4-діаміномасляна кислота (Dab), 2,3-діамінопропіонова кислота (Dap), Lys, орнітин (Orn) або $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}_4\text{R}_5))\text{-C(O)}$, де n представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(21)

<223> Xaa=Tyr, (X1,X2,X3,X4,X5)Phe або $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}_4\text{R}_5))\text{-C(O)}$, де x1-5, n представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa=Ser, альфа-аміномасляна кислота (Abu), альфа-аміноізомасляна кислота (Aib), Ala, Thr або $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}_4\text{R}_5))\text{-C(O)}$, де n представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa=Ala, альфа-аміномасляна кислота (Abu), альфа-аміноізомасляна кислота (Aib), норвалін (Nva), Val або $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}_4\text{R}_5))\text{-C(O)}$, де n представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa=Leu, 1-аміно-1-цикло(С3-9)алкілкарбонова кислота (Acc), бета-циклогексилаланін (Cha), Ile, гомолейцин (hLeu), норлейцин (Nle), норвалін (Nva), трет-лейцин (Tle), Val або

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa=HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), де представляє собою n 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Xaa=Arg, гомоаргінін (hArg), 4-аміно-4-карбоксипіперидин (Apc), 2,4-діаміномасляна кислота (Dab), 2,3-діамінопропіонова кислота (Dap), Lys, орнітин (Orn) або $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}_4\text{R}_5))\text{-C(O)}$, де n представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> Xaa=His, бета-(2-піридил)аланін (2Pal), бета-(3-піридил)аланін (3Pal), бета-(4-піридил)аланін (4Pal) або $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}_4\text{R}_5))\text{-C(O)}$, де n представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=Tyr, (X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe або $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}_4\text{R}_5))\text{-C(O)}$, де X1-5, n представляє собою 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa=Ile, 1-аміно-1-цикло(С3-9)алкілкарбонова кислота (Acc), бета-циклогексилаланін (Cha), Leu, гомолейцин (hLeu), норлейцин (Nle), норвалін (Nva), третлейцин (Tle), Val або

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Хаа=HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), де n представляє собою 1-5, R₄ і R₅ визначені в USSN 61/208153

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Хаа=Asn, альфа-аміноізомасляна кислота (Aib), Gln або HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), де n представляє собою 1-5, R₄ і R₅ визначені в USSN 61/208153

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (30)..(30)
 <223> Хаа=Leu, 1-аміно-1-цикло(С3-9)алкілкарбонова кислота (Acc), бета-циклогексилаланін (Cha), Ile, гомолейцин (hLeu), норлейцин (Nle), норвалін (Nva), трет-лейцин (Tle), Val або

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (30)..(30)
 <223> Хаа=HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), де n представляє собою 1-5, R₄ і R₅ визначені в USSN 61/20815

61/20815

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Хаа=HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), де n представляє собою 1-5, R₄ і R₅ визначені в USSN 61/20815

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Хаа=Ile, 1-аміно-1-цикло(С3-9)алкілкарбонова кислота (Acc), бета-циклогексилаланін (Cha), Leu, гомолейцин (hLeu), норлейцин (Nle), норвалін (Nva), третлейцин (Tle), Val або

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(32)
 <223> Хаа=Thr, альфа-аміноізомасляна кислота (Aib), Ser або HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), де n представляє собою 1-5, R₄ і R₅ визначені в USSN 61/208153

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (33)..(33)
 <223> Хаа=Arg, гомоаргінін (hArg), 4-аміно-4-карбоксипіперидин (Apc), 2,4-діаміномасляна кислота (Dab), 2,3-діамінопропіонова кислота (Dap), Lys, орнітин (Orn) або HN-CH((CH₂)_n-N(R₄R₅))-C(O), де n представляє собою 1-5, R₄ і R₅ визначені в USSN 61/208153

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Хаа=Gln, Asn, 3,4-дегідропролін (Dhp), транс-3-гідрокси-L-пролін (3Нур), цис-3-гідрокси-L-пролін (цис-3Нур), 4-гідроксипролін (4Нур), цис-4-гідрокси-L-пролін (цис-4Нур), ізоніпекотова кислота (Inp), або

<220>
 <221> MISC_FEATURE

```

<222> (34)..(34)
<223> Хаа=4-кетопролін (Ktp), ніпекотова кислота (Nip), октагідроіндол-2-
карбонова кислота (Oic), Pro, гомопролін (hPro), 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-
карбонова кислота (Tic) або HN-CH((CH2)0-5-N(R2R3))-C(O), де

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа=де кожен із R2 і R3, незалежно в кожному випадку, представляє
собойо H, (C1-40)алкіл, (C1-40)гетероалкіл, (C1-40)ацил, (C2-40)алкенілом, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа=де кожен із R2 і R3, незалежно в кожному випадку, представляє
собойо (C2-40)алкініл, арил(C1-40)алкіл, арил(C1-40)ацил, заміщений (C1-40)алкіл,
заміщений (C1-40)гетероалкіл, заміщений (C1-40)ацил, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа=де кожен із R2 і R3, незалежно в кожному випадку, представляє
собойо заміщений (C2-40)алкеніл, заміщений (C2-40)алкініл, заміщений арил(C1-
40)алкіл, заміщений арил(C1-40)ацил, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа=де кожен із R2 і R3, незалежно в кожному випадку, представляє
собойо (C1-40)алкілсульфоніл або C(NH)-NH2, де коли R2 представляє собойо (C1-
40)ацил, арил(C1-40)ацил, заміщений (C1-40)ацил, або

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа= коли R2 - заміщений арил(C1-40)ацил, (C1-40)алкілсульфонілом
або C(NH)-NH2, R3 представляє собойо H або (C1-40)алкіл, (C1-40)гетероалкіл,
(C2-40)алкеніл,

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа=R3 представляє собойо (C2-40)алкініл, арил(C1-40)алкіл,
заміщений (C1-40)алкіл, заміщений (C1-40)гетероалкіл, заміщений (C2-40)алкеніл,
заміщений (C2-40)алкініл або заміщений арил(C1-40)алкіл,

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)
<223> Хаа=Arg, Aic, Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, NH2Phe, NH2CH2Phe або
HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), де n представляє собойо 1-5, R4 і R5 визначені в USSN
61/208153

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(36)
<223> Хаа=Tyr, Aic, (X1,X2,X3,X4,X5)Phe або HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O),
де n представляє собойо 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (37)..(37)
<223> Хаа=відсутній або HN-CH((CH2)n-N(R4R5))-C(O), де n представляє
собойо 1-5, R4 і R5 визначені в USSN 61/208153

```


<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (37)..(37)
 <223> Хаа-R1, при цьому R1 представляє собою OH, NH₂, (C1-30)алкокси або NH-X6-CH₂-X7, де X6 представляє собою (C1-40)алкіл або (C2-40)алкеніл, і де X7 представляє собою H, OH, CO₂H або C(O)-NH₂

<400> 2

Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
 1 5 10 15

Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
 20 25 30

Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
 35

<210> 3
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Хаа=альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Хаа=4-гідроксипролін (4Hyp)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 3

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Xaa Asp Ala Pro Ala Glu Asp
 1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
 35

<210> 4
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

```

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 4

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

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
          20          25          30

Arg Xaa Arg Tyr
          35

<210> 5
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 5

```

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Xaa Ala Pro Ala Glu Asp
1 5 10 15

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 6
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 6

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 7
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Нур)

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 7

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Xaa Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
          20          25          30

Arg Xaa Arg Tyr
          35

<210> 8
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Xaa = 1-аміно-1-циклогексанкарбонова кислота (A6c)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Hyp)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 8

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Xaa Thr
          20          25          30

Arg Xaa Arg Tyr
          35

<210> 9
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>

```

<223> синтетичний аналог NPY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa = 1-аміно-1-циклогексанкарбонова кислота (Абс)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> АМІДУВАННЯ

<400> 9

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

Met	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Ala	Leu	Arg	His	Tyr	Ile	Asn	Xaa	Ile	Thr
			20					25					30		

Arg	Xaa	Arg	Tyr
			35

<210> 10

<211> 36

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> синтетичний аналог NPY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa = 1-аміно-1-циклогексанкарбонова кислота (Абс)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> АМІДУВАННЯ

<400> 10

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

Met	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Ala	Leu	Arg	His	Tyr	Xaa	Asn	Leu	Ile	Thr
			20					25				30			

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 11
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 11

Tyr Pro Xaa Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 12
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa = 1-аміно-1-циклотексанкарбонова кислота (A6c)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>

<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 12

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Xaa Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 13
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Alb)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Hyp)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 13

Tyr Pro Ser Lys Pro Xaa Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 14
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 14

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

Met Xaa Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
 35

<210> 15
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 15

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Xaa Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 16
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 16

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Xaa
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 17
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)

<223> АМІДУВАННЯ

<400> 17

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Xaa Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 18

<211> 36

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> синтетичний аналог NPY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa = 1-аміно-1-циклогексанкарбонова кислота (A6c)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Hyp)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> АМІДУВАННЯ

<400> 18

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

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 19

<211> 36

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> синтетичний аналог NPY

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 19

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Xaa Ala Pro Ala Glu Asp
 1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
 35

<210> 20
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 20

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Xaa Pro Ala Glu Asp
 1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
 35

<210> 21
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 21

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Xaa Glu Asp
 1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
 35

<210> 22
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 22

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Xaa Asp
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 23

<211> 36

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> синтетичний аналог NPY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Hyp)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> АМІДУВАННЯ

<400> 23

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Xaa
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 24

<211> 36

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> синтетичний аналог NPY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> АМІДУВАННЯ

<400> 24

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Xaa Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 25

<211> 36

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> синтетичний аналог NPY

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> АМІДУВАННЯ

<400> 25

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Xaa Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 26
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 26

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Xaa Asp Ala Pro Ala Glu Asp
 1 5 10 15

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
 35

<210> 27
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)
 <223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 27

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Xaa Asp
 1 5 10 15

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
 35

<210> 28
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> Хаа = норлейцин (Nle)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 28

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Xaa Ala Pro Ala Xaa Asp
 1 5 10 15

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 29
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa = норлейцин (Nle)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Hyp)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 29

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Xaa Asp Ala Pro Ala Xaa Asp
1 5 10 15

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 30
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>

```

<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 30

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Xaa Ala Pro Ala Xaa Asp
1          5          10          15

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
          20          25          30

Arg Xaa Arg Tyr
          35

<210> 31
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE

```

<222> (34)..(34)
<223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 31

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Xaa Pro Ala Xaa Asp
1 5 10 15

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 32
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 32

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Xaa Asp Ala Pro Ala Xaa Asp
1 5 10 15

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 33
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Hyp)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 33

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Xaa Ala Pro Ala Glu Xaa
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 34
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>

```

<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 34

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Хаа Asp Ala Pro Ala Glu Хаа
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Хаа Arg Tyr
35

<210> 35
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(36)
<223> N-ацетильований відновлений пептидний зв'язок

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 35

```

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Xaa Ala Pro Ala Glu Asp
1 5 10 15

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Lys Tyr
35

<210> 36
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Hyp)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)
<223> Xaa = 4-аміно-4-карбоксипіперидин (Arc)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 36

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

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Xaa Tyr
35

<210> 37
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (36)..(36)
<223> Xaa = 2-аміноіндан-2-карбонова кислота (Aic)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 37

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

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
          20          25          30

Arg Xaa Arg Xaa
          35

<210> 38
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)
<223> Xaa = 4NH2Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 38

```

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

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Xaa Tyr
35

<210> 39
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = 4-гідроксипролін (4Hyp)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)
<223> Xaa = 4NH₂CH₂Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 39

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

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Xaa Tyr
35

<210> 40
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY


```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(36)
<223> відновлений пептидний зв'язок

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> АМІДУВАННЯ

<400> 40

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

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
          20          25          30

Arg Xaa Lys Tyr
          35

<210> 41
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> синтетичний аналог NPY

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Хаа = альфа-аміноізомасляна кислота (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Хаа = 4-гідроксипролін (4Нур)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(36)
<223> відновлений пептидний зв'язок

```

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 41

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Xaa Ala Pro Ala Glu Asp
 1 5 10 15

Xaa Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Lys Tyr
 35

<210> 42
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Xaa = ніпекотова кислота (Nip)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 42

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
 35

<210> 43
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)

<223> Xaa = ізоніпекотова кислота (Inp)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> АМІДУВАННЯ

<400> 43

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 44

<211> 36

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> синтетичний аналог NPҀ

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> Xaa = 3,4-дегідропролін (Dhp)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> АМІДУВАННЯ

<400> 44

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
35

<210> 45

<211> 36

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> синтетичний аналог NPҀ

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Xaa = гомопролін (hPro)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 45

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
 35

<210> 46
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Xaa = 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонова кислота (Tic)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 46

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Xaa Arg Tyr
 35

<210> 47
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)..(34)
 <223> група C(O)-(CH₂)₁₂-CH₃, приєднана до епсилон-азоту Lys
 бокового ланцюга

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 47

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Leu Thr
 20 25 30

Arg Lys Arg Tyr
 35

<210> 48
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> синтетичний аналог NPY

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> АМІДУВАННЯ

<400> 48

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
 35

<210> 49
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 49

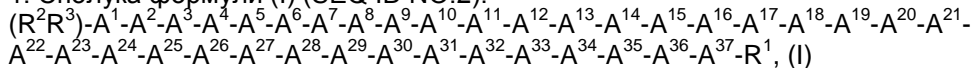
Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp
 1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули (I) (SEQ ID NO:2):



де:

- 10 A^1 являє собою Tyr, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^2 являє собою Pro, 3Hyp, цис-3Hyp, 4Hyp або цис-4Hyp;
 A^3 являє собою Ser, Abu, Aib, Ala, Thr або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^4 являє собою Lys, Arg, hArg, Dab, Dap, Orn або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^5 являє собою Pro, 3Hyp, цис-3Hyp, 4Hyp або цис-4Hyp;
 A^6 являє собою Asp, Aib, Asn, Gln, Glu або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
15 A^7 являє собою Asn, Aib, Gln або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^8 являє собою Pro, 3Hyp, цис-3Hyp, 4Hyp або цис-4Hyp;
 A^9 являє собою Gly, Aib або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{10} являє собою Glu, Aib, Asn, Asp, Gln або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{11} являє собою Asp, Aib, Asn, Gln, Glu або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
20 A^{12} являє собою Ala, Abu, Aib, Nva, Val або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{13} являє собою Pro, 3Hyp, цис-3Hyp, 4Hyp або цис-4Hyp;
 A^{14} являє собою Ala, Abu, Aib, Nva, Val або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{15} являє собою Glu, Aib, Asn, Asp, Gln або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{16} являє собою Asp, Aib, Asn, Gln, Glu або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
25 A^{17} являє собою Met, Acc, Aib, Cha, Ile, Leu, hLeu, Nle, Nva, Tle, Val або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{18} являє собою Ala, Abu, Aib, Nva, Val або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{19} являє собою Arg, hArg, Apc, Dab, Dap, Lys, Orn або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{20} являє собою Tyr, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
30 A^{21} являє собою Tyr, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{22} являє собою Ser, Abu, Aib, Ala, Thr або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{23} являє собою Ala, Abu, Aib, Nva, Val або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{24} являє собою Leu, Acc, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Tle, Val або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{25} являє собою Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
35 A^{26} являє собою His, 2Pal, 3Pal, 4Pal або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{27} являє собою Tyr, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{28} являє собою Ile, Acc, Cha, Leu, hLeu, Nle, Nva, Tle, Val або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{29} являє собою Asn, Aib, Gln або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{30} являє собою Leu, Acc, Cha, Ile, hLeu, Nle, Nva, Tle, Val або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
40 A^{31} являє собою Ile, Acc, Cha, Leu, hLeu, Nle, Nva, Tle, Val або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{32} являє собою Thr, Aib, Ser або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{33} являє собою Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{34} являє собою Gln, Asn, Dhp, 3Hyp, цис-3Hyp, 4Hyp, цис-4Hyp, Inp, Ktp, Nip, Oic, hPro, Tic або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
45 A^{35} являє собою Arg, Aic, Apc, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn, NH_2Phe , NH_2CH_2Phe або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{36} являє собою Tyr, Aic, (X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{37} являє собою $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$ або відсутній;
 R^1 являє собою OH, NH_2 , (C_{1-30})алкокси або $NH-X^6-CH_2-X^7$, де X^6 являє собою (C_{1-40})алкіл або
50 (C_{2-40})алкеніл, і де X^7 являє собою H, OH, CO_2H або $C(O)-NH_2$;
кожний з R^2 і R^3 , незалежно в кожному випадку, вибраний з групи, що складається з H, (C_{1-30})алкілу, (C_{1-30})гетероалкілу, (C_{1-30})ацилу, (C_{2-30})алкенілу, (C_{2-30})алкінілу, арил(C_{1-30})алкілу, арил(C_{1-30})ацилу, заміщеного (C_{1-30})алкілу, заміщеного (C_{1-30})гетероалкілу, заміщеного (C_{2-30})ацилу, заміщеного (C_{2-30})алкенілу, заміщеного (C_{2-30})алкінілу, заміщеного арил(C_{1-30})алкілу і
55 заміщеного арил(C_{1-30})ацилу;

- за умови, що, коли R^2 являє собою (C_{1-30}) ацил, арил (C_{1-30}) ацил, заміщений (C_{2-30}) ацил або заміщений арил (C_{1-30}) ацил, R^3 являє собою H, (C_{1-30}) алкіл, (C_{1-30}) гетероалкіл, (C_{2-30}) алкеніл, (C_{2-30}) алкініл, арил (C_{1-30}) алкіл, заміщений (C_{1-30}) алкіл, заміщений (C_{1-30}) гетероалкіл, заміщений (C_{2-30}) алкеніл, заміщений (C_{2-30}) алкініл або заміщений арил (C_{2-30}) алкіл;
- 5 кожний з R^4 і R^5 , незалежно в кожному випадку, являє собою H, (C_{1-40}) алкіл, (C_{1-40}) гетероалкіл, (C_{1-40}) ацил, (C_{2-40}) алкеніл, (C_{2-40}) алкініл, арил (C_{1-40}) алкіл, арил (C_{1-40}) ацил, заміщений (C_{1-40}) алкіл, заміщений (C_{1-40}) гетероалкіл, заміщений (C_{1-40}) ацил, заміщений (C_{2-40}) алкеніл, заміщений (C_{2-40}) алкініл, заміщений арил (C_{1-40}) алкіл, заміщений арил (C_{1-40}) ацил, (C_{1-40}) алкілсульфоніл або $C(NH)-NH_2$, причому в тому випадку, коли R^4 являє собою (C_{1-40}) ацил, арил (C_{1-40}) ацил, 10 заміщений (C_{1-40}) ацил, заміщений арил (C_{1-40}) ацил, (C_{1-40}) алкілсульфоніл або $C(NH)-NH_2$, R^5 являє собою H або (C_{1-40}) алкіл, (C_{1-40}) гетероалкіл, (C_{2-40}) алкеніл, (C_{2-40}) алкініл, арил (C_{1-40}) алкіл, заміщений (C_{1-40}) алкіл, заміщений (C_{1-40}) гетероалкіл, заміщений (C_{2-40}) алкеніл, заміщений (C_{2-40}) алкініл або заміщений арил (C_{1-40}) алкіл;
- 15 п, незалежно в кожному випадку, являє собою 1, 2, 3, 4 або 5;
- кожний з X^1 , X^2 , X^3 , X^4 і X^5 , незалежно в кожному випадку, являє собою H, F, Cl, Br, I, (C_{1-10}) алкіл, заміщений (C_{1-40}) алкіл, арил, заміщений арил, OH, CH_2NH_2 , NH_2 , NO_2 або CN; і за умови, що сполука містить щонайменше одну заміну на неприродну амінокислоту; або її фармацевтично прийнятна сіль.
2. Сполука за п. 1, в якій:
- 20 A^1 являє собою Tyr;
 A^2 являє собою Pro;
 A^3 являє собою Ser або Aib;
 A^4 являє собою Lys;
 A^5 являє собою Pro;
- 25 A^6 являє собою Asp або Aib;
 A^7 являє собою Asn або Aib;
 A^8 являє собою Pro;
 A^9 являє собою Gly або Aib;
 A^{10} являє собою Glu або Aib;
- 30 A^{11} являє собою Asp або Aib;
 A^{12} являє собою Ala або Aib;
 A^{13} являє собою Pro;
 A^{14} являє собою Ala або Aib;
 A^{15} являє собою Glu або Aib;
- 35 A^{16} являє собою Asp або Aib;
 A^{17} являє собою Met, A6c, Aib або Nle;
 A^{18} являє собою Ala або Aib;
 A^{19} являє собою Arg;
 A^{20} являє собою Tyr;
- 40 A^{21} являє собою Tyr;
 A^{22} являє собою Ser або Aib;
 A^{23} являє собою Ala або Aib;
 A^{24} являє собою Leu або A6c;
 A^{25} являє собою Arg;
- 45 A^{26} являє собою His;
 A^{27} являє собою Tyr;
 A^{28} являє собою Ile або A6c;
 A^{29} являє собою Asn або Aib;
 A^{30} являє собою Leu або A6c;
- 50 A^{31} являє собою Ile, A6c або Leu;
 A^{32} являє собою Thr або Aib;
 A^{33} являє собою Arg;
 A^{34} являє собою Dhp, 4Hyp, Inp, Nip, hPro, Tic або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;
 A^{35} являє собою Arg, Apc, Lys, $4NH_2Phe$ або $4NH_2CH_2Phe$;
- 55 A^{36} являє собою Tyr або Aic;
 A^{37} відсутній;
 R^1 являє собою NH_2 ;
- кожний з R^2 і R^3 , незалежно в кожному випадку, являє собою H або (C_{1-30}) ацил;
за умови, що коли R^2 являє собою (C_{1-30}) ацил, R^3 являє собою H;
- 60 кожний з R^4 і R^5 , незалежно в кожному випадку, являє собою H або (C_{1-40}) ацил;

п являє собою 4; і

кожний з X^1 , X^2 , X^3 , X^4 і X^5 , незалежно в кожному випадку, являє собою H, CH_2NH_2 або NH_2 ; або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1 або 2, в якій $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}^4\text{R}^5))\text{-C(O)}$ являє собою $\text{Lys}(\text{N}^\epsilon\text{-C(O)}-(\text{CH}_2)_{12}\text{-CH}_3)$ або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1, де вказана сполука являє собою:

[Aib¹⁰, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:3);

[Aib¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:4);

[Aib^{11,17}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:5);

10 [4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:6);

[Aib²², 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:7);

[A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:8);

[A6c³⁰, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:9);

[A6c²⁸, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:10);

15 [Aib³, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:11);

[A6c²⁴, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:12);

[Aib⁶, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:13);

[Aib¹⁸, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:14);

[Aib²⁹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:15);

20 [Aib³², 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:16);

[Aib²³, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:17);

[A6c¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:18);

[Aib¹¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:19);

[Aib¹², 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:20);

25 [Aib¹⁴, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:21);

[Aib¹⁵, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:22);

[Aib¹⁶, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:23);

[Aib⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:24);

[Aib⁹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:25);

30 [Aib^{10,17}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:26);

[Aib^{15,17}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:27);

[Aib^{11,15}, Nie¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:28);

[Aib^{10,15}, Nie¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:29);

[Aib^{11,15,17}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:30);

35 [Aib^{12,15,17}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:31);

[Aib^{10,15,17}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:32);

[Aib^{11,16}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:33);

[Aib^{10,16}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:34);

[Aib¹⁷, 4Hyp³⁴, Apc³⁵]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:36);

40 [Aib¹⁷, 4Hyp³⁴, Aic³⁶]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:37);

[Aib¹⁷, 4Hyp³⁴, 4NH₂Phe³⁵]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:38);

[Aib¹⁷, 4Hyp³⁴, 4NH₂CH₂Phe³⁵]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:39);

[Nip³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:42);

[Inp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:43);

45 [Dhp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:44);

[hPro³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:45);

[Tic³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:46) або

[Leu³¹, Lys³⁴(N^ε-C(O)-(CH₂)₁₂-CH₃)]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:47),

або її фармацевтично прийнятна сіль.

50 5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, в якій A³⁴ являє собою 4Hyp або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 5, де вказана сполука являє собою:

[Aib¹⁰, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:3);

[Aib¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:4);

55 [Aib^{11,17}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:5);

[4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:6);

[Aib²², 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:7);

[A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:8);

[A6c³⁰, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:9);

60 [A6c²⁸, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:10);

- [Aib³, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:11);
 [A6c²⁴, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:12);
 [Aib⁶, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:13);
 [Aib¹⁸, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:14);
 5 [Aib²⁹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:15);
 [Aib³², 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:16);
 [Aib²³, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:17);
 [A6c¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:18);
 [Aib¹¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:19);
 10 [Aib¹², 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:20);
 [Aib¹⁴, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:21);
 [Aib¹⁵, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:22);
 [Aib¹⁶, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:23);
 [Aib⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:24);
 15 [Aib⁹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:25);
 [Aib^{10,17}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:26);
 [Aib^{15,17}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:27);
 [Aib^{11,15}, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:28);
 [Aib^{10,15}, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:29);
 20 [Aib^{11,15,17}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:30);
 [Aib^{12,15,17}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:31);
 [Aib^{10,15,17}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:32);
 [Aib^{11,16}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:33);
 [Aib^{10,16}, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:34);
 25 [Aib¹⁷, 4Hyp³⁴, Apc³⁵]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:36);
 [Aib¹⁷, 4Hyp³⁴, Aic³⁶]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:37);
 [Aib¹⁷, 4Hyp³⁴, 4NH₂Phe³⁵]hNPY(1-30)-NH₂ (SEQ ID NO:38) або
 [Aib¹⁷, 4Hyp³⁴, 4NH₂CH₂Phe³⁵]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:39),
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 30 7. Сполука за п. 1 або 2, в якій пептидний зв'язок між A³⁵ і A³⁶ замінений псевдопептидним зв'язком; або її фармацевтично прийнятна сіль.
 8. Сполука за п. 7, в якій A³⁵-A³⁶ являє собою Lys-ψ(CH₂-NH)Tyr або Lys-ψ(CH₂-N(Ac))Tyr; або її фармацевтично прийнятна сіль.
 9. Сполука за п. 8, де вказана сполука являє собою:
 35 [Aib^{11,17}, 4Hyp³⁴, Lys³⁵-ψ(CH₂-N(Ac))Tyr³⁶]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:35);
 [Aib¹⁷, 4Hyp³⁴, Lys³⁵-ψ(CH₂-NH)Tyr³⁶]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:40) або
 [Aib^{11,17}, 4Hyp³⁴, Lys³⁵-ψ(CH₂-NH)Tyr³⁶]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:41),
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 10. Фармацевтична композиція, що містить ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-9
 40 або її фармацевтично прийнятну сіль.
 11. Фармацевтична композиція за п. 10, що додатково містить фармацевтично прийнятний носій.
 12. Спосіб лікування порушення або захворювання, опосередкованого зв'язуванням рецептора
 45 нейропептиду Y, що стосується серця, кровоносних судин або ниркової системи, такого як
 спазм судин, серцева недостатність, шок, гіпертрофія серця, підвищений кров'яний тиск,
 стенокардія, інфаркт міокарда, раптова серцева смерть, аритмія, хвороба периферичних судин,
 порушення циркуляції рідини, порушення масообміну, ниркова недостатність, підвищена
 активність симпатичного нерва, церебральний інфаркт, нейродегенерація, епілепсія, інсульт,
 50 спазм судин мозку, крововилив в мозок, депресія, тривога, шизофренія, деменція, біль,
 ноцицепція, аномальна моторика і секреція шлунково-кишкового тракту, різні форми
 непрохідності кишечника, нетримання сечі, хвороба Крона, порушення, пов'язані з аномальним
 споживанням напоїв і їжі, анорексія, метаболічні порушення, статевая дисфункція і репродуктивні
 порушення, порушення або захворювання, пов'язане із запаленням, респіраторне
 55 захворювання, астма, бронхоспазм або аномальна секреція лютеїнізуючого гормону, гормону
 росту, інсуліну або пролактину, артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіперфазія або булімія, що
 включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за
 будь-яким з пп. 1-9 або фармацевтичної композиції за п. 10 або 11.
 13. Спосіб за п. 12, в якому вказаний рецептор нейропептиду Y являє собою рецептор NPY-Y1.
 14. Спосіб за п. 13, в якому вказаний стан або захворювання є пухлиною, що експресує
 60 рецептор NPY-Y1.

15. Спосіб за п. 14, в якому вказана пухлина являє собою рак молочної залози, рак яєчників або гліобластому.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601