

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201791617 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.02.28

(51) Int. Cl. C07K 14/575 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.03.17

(54) АНАЛОГИ АМИЛИНА

(31) 15159737.4

(32) 2015.03.18

(33) EP

(86) PCT/EP2016/055793

(87) WO 2016/146739 2016.09.22

(71) Заявитель:
ЗИЛЭНД ФАРМА А/С (DK);
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Юст Расмус, Деммер Оливер, Гим
Лисе, Вилладсен Йеспер Слот, Мунк
Хенрик Кофод, Скарбалиене Йоланта,
Дерябина Мария Александровна
(DK), Хампрехт Дитер Вольфганг
(DE), Матисен Йеспер Мосольфф (DK)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к аналогам амилина и к применению указанных аналогов в лечении или предотвращении множества заболеваний, состояний или нарушений, включая ожирение, избыточное потребление пищи и связанные метаболические заболевания, такие как диабет. Указанные аналоги обладают высокой физической и химической стабильностью, хорошей растворимостью и большой длительностью действия и хорошо подходят для применения в форме жидкого препарата.

A1

201791617

201791617

A1

АНАЛОГИ АМИЛИНА

Настоящее изобретение относится к аналогам амилина, которые представляют собой агонисты рецептора амилина, и к их медицинскому применению в лечении и/или предотвращении различных заболеваний, состояний или нарушений, включая

5 лечение и/или предотвращение избыточного потребления пищи, ожирения и избыточной массы тела, метаболических заболеваний и других состояний и нарушений, описанных в настоящей заявке. В частности, настоящее изобретение относится к стабильным аналогам амилина, которые характеризуются длительным действием и хорошо подходят для применения в форме жидкого препарата.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Амилин является членом семейства пептидных гормонов, которое включает амилин, кальцитонин, пептид, связанный с геном кальцитонина, аденомедуллин и интермедин (интермедин также известен как AFP-6), вовлеченный во множество

15 метаболических заболеваний и нарушений. Амилин человека впервые был выделен, очищен и охарактеризован в качестве основного компонента отложений амилоида в островках поджелудочной железы пациентов, страдающих от диабета 2 типа.

Нативный амилин человека представляет собой кислый пептид длиной 37 аминокислот формулы

H-KC() $\text{NTATC}()$ ATQRLANFLVHSSNNFGAILSSTNVGSNTY-NH₂,

где H- на N-конце обозначает атом водорода, соответствующий присутствию свободной аминогруппы на N-концевом остатке аминокислоты [т.е. остатке лизина (K) в положении последовательности номер 1 в последовательности, представленной

20 выше]; где -NH₂ на C-конце указывает, что C-концевая карбоксильная группа имеет форму амида; и где скобки (), связанные с двумя остатками цистеина (C, Cys) в положениях последовательности 2 и 7, указывают на наличие внутримолекулярного дисульфидного мостика между двумя остатками Cys, о которых идет речь.

Амилин может быть полезен в лечении метаболических нарушений, таких как диабет и/или ожирение. Считается, что амилин регулирует опорожнение желудка и подавляет секрецию глюкагона и потребление пищи, регулируя, таким образом, скорость высвобождения глюкозы в кровоток. По-видимому, амилин дополняет действие инсулина. По сравнению со здоровыми взрослыми у пациентов, страдающих от диабета 1 типа, отсутствует циркулирующий амилин, а у пациентов,

30 страдающих от диабета 2 типа, наблюдаются уменьшенные концентрации амилина

35

после приема пищи. В исследованиях на человеке было показано, что аналог амилина, известный как прамлинтид, описанный в публикации WO 93/10146 и содержащий последовательность Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Pro-Ile-Leu-Pro-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr, который также содержит дисульфидный мостик между остатками Cys в положениях 2 и 7, уменьшает массу тела или снижает увеличение массы тела. Альтернативный аналог амилина, содержащий N-метилованные остатки и характеризующийся уменьшенной склонностью к фибриллообразованию, обозначенный IAPP-GI, был описан Yan et al. (PNAS, 103(7), 2046-2051, 2006). Однако IAPP-GI, как представляется, обладает более низкой активностью, чем нативный амилин. Другие аналоги амилина или прамлинтида описаны в публикациях WO2013/156594, WO2012/168430, WO2012/168431 и WO2012/168432, а также WO2006/042745.

Считается, что ожирение является основным причинным фактором развития диабета 2 типа, который представляет собой растущую и серьезную проблему здравоохранения в мире. Заболевания или нарушения, которые могут развиваться вследствие диабета без лечения, включают сердечно-сосудистые заболевания и заболевания периферических артерий, микро- и макрососудистые осложнения, инсульт и некоторые формы рака, в частности, гематопозитические типы рака.

В данной области техники существует потребность в других аналогах амилина. Например, аналоги амилина, демонстрирующие уменьшенную склонность к фибриллообразованию и/или высокую химическую стабильность при pH 7 или близком к 7, могут обеспечить приготовление состава при физиологическом или близком к физиологическому pH. Аналоги амилина, обладающие высокими уровнями агонистической активности в отношении рецептора амилина и/или соответствующими длительными периодами полужизни из плазмы, могут также обеспечить более длительные интервалы между введением доз, чем возможные на сегодняшний день (например, один раз в неделю или даже менее часто), и вследствие этого улучшить соблюдение пациентом схемы лечения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые представляют собой аналоги амилина человека.

Согласно первому аспекту настоящее изобретение обеспечивает аналог амилина, который представляет собой соединение формулы:

R^1-Z-R^2 ,

где

R^1 представляет собой водород, C_{1-4} ацил, бензоил или C_{1-4} алкил или группу М, увеличивающую период полужизни, причем М необязательно соединена с Z линкерной группой L;

R^2 представляет собой OH или NHR^3 , где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} -алкил; и

Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы I:

Arg-Cys-X3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-X31-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (I);

где

X3 выбран из группы, состоящей из Asn, Gly, Pro и Gln;

X10 выбран из группы, состоящей из Gln, Asp и Glu;

X14 выбран из группы, состоящей из Asp, His, Asn и Aad;

X17 выбран из группы, состоящей из His, Asn, Gln, Glu, Thr, Val, Lys и Aad;

X19-X20 выбран из группы, состоящей из Ser-Ser, Val-Val, Ser-Val и Val-Ser или отсутствует;

X31 выбран из группы, состоящей из Asp, Glu и Asn;

X35 выбран из группы, состоящей из Asp, Glu, Asn, Ser, Phe, Orn, Aad, Gly и Thr; и

X37 выбран из группы, состоящей из Pro, Arg и Hyp;

и при этом это соединение содержит по меньшей мере один остаток, который выбран из следующих вариантов:

X3 представляет собой Gln;

X14 представляет собой His, Asn или Aad;

X17 представляет собой Asn, Gln, Glu, Thr или Aad;

X19-X20 представляет собой Val-Ser или Ser-Val; и

X35 представляет собой Ser, Phe, Orn, Aad, Gly или Thr;

или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения.

В тексте настоящего описания положения аминокислот в аналогах амилина пронумерованы согласно соответствующим положениям в амилине человека, который содержит последовательность, представленную выше. Последовательность формулы I (и других формул в настоящем документе) содержит две делеции аминокислот, соответствующие двум остаткам Asn21 и Asn22 амилина человека. Таким образом, для удобства сравнения с последовательностью амилина остаток Phe, который является следующим по направлению к С-концу (расположенным «ниже по течению») от положения X20, обозначен как положение 23, поскольку данный остаток при выравнивании соответствует Phe23 амилина человека. Таким образом, нумерация любого данного остатка в формуле I выше и в других формулах в каком-либо другом месте настоящего описания отражает соответствующий остаток в амилине человека при оптимальном выравнивании с последним и не обязательно отражает линейное положение остатка в конкретной последовательности.

(Очевидно, что любую из соответствующих формул, представленных в настоящем описании, можно записать как содержащую остатки X21-X22 в соответствующих положениях, где X21 и X22 отсутствуют.)

Неожиданно было обнаружено, что одновременная делеция остатков в положениях X21 и X22 (и даже дополнительно в положениях X19 и X20) приводит к получению активных и стабильных аналогов амилина. Также, не опираясь на какую-либо конкретную теорию, считают, что делеция данных остатков может усилить химическую стабильность молекул, в частности при нейтральном и/или щелочном pH. Также можно уменьшить фибриллообразование и преципитацию соединений. Таким образом, соединения могут обладать превосходящими свойствами для приготовления в лекарственных форм по сравнению с существующими аналогами амилина.

Помимо этого, соединения, описанные в настоящей заявке, демонстрируют активность, близкую к активности амилина дикого типа, или даже более высокую (например, агонистическую активность в отношении рецепторов hAMYR3 и/или hAMYR1, и/или hCTR2), несмотря на то, что они метилированы в тех же положениях, что и IAPP-GI (который обладает более низкой активностью, чем амилин дикого типа).

В некоторых вариантах реализации формулы I может быть желательно следующее:

X31 представляет собой Glu;

X19-X20 представляет собой Ser-Ser или отсутствует; и/или

X37 представляет собой Hup или Pro.

- 5 Может быть желательным вариант, в котором аналог амилина содержит по меньшей мере один из остатков His14, Asn14, Aad14, Gln17 и Thr17.

Если X14 представляет собой Asp, тогда может быть желательным вариант, в котором X17 представляет собой Asn, Gln, Glu, Thr или Aad.

- 10 X17, который представляет собой Gln, может быть особенно предпочтительным.

В некоторых обстоятельствах может быть желательным вариант, в котором X35 представляет собой не гидрофобный остаток, например, Phe. В некоторых составах такие остатки могут увеличивать склонность к фибриллообразованию.

- 15 Z может представлять собой аминокислотную последовательность формулы II:

Arg-Cys-X3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (II);

где

- 20 X3 выбран из группы, состоящей из Asn, Gly и Gln;
 X10 выбран из группы, состоящей из Gln, Asp и Glu;
 X14 выбран из группы, состоящей из Asp, His и Aad;
 X17 выбран из группы, состоящей из His, Asn, Gln, Glu, Lys и Aad;
 X19-X20 представляет собой Ser-Ser или отсутствует;

- 25 X35 выбран из группы, состоящей из Asp, Glu, Asn, Ser, Orn, Aad, Gly и Thr; и

X37 выбран из группы, состоящей из Pro и Hup;
 и при этом это соединение содержит по меньшей мере один остаток, который выбран из следующих вариантов:

X3 представляет собой Gln;

- 30 X14 представляет собой His или Aad;

X17 представляет собой Asn, Gln, Glu или Aad; и

X35 представляет собой Ser, Phe, Orn, Aad, Gly или Thr.

В некоторых вариантах реализации формулы II X17 может быть выбран из His и Gln.

5

Z может представлять собой аминокислотную последовательность формулы III:

Arg-Cys-X3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (III);

где

10

X3 выбран из группы, состоящей из Asn, Gly и Gln;

X10 выбран из группы, состоящей из Gln, Asp и Glu;

X14 выбран из группы, состоящей из Asp, His и Aad;

X17 выбран из группы, состоящей из His и Gln;

X19-X20 представляет собой Ser-Ser или отсутствует;

15

X35 выбран из группы, состоящей из Asp, Glu, Asn, Aad и Gly; и

X37 выбран из группы, состоящей из Pro и Hyp;

и при этом это соединение содержит по меньшей мере один остаток, который выбран из следующих вариантов:

X3 представляет собой Gln;

20

X14 представляет собой His или Aad;

X17 представляет собой Gln; и

X35 представляет собой Aad.

В любой из формул, описанных выше, может быть желательно следующее:

25

X10 выбран из Gln и Glu;

и/или

X35 выбран из Asp, Glu, Asn и Aad, например, X35 выбран из Asp и Asn.

Дополнительно или в качестве альтернативы, X3 может быть выбран из Asn и Gly, и/или X17 представляет собой Gln. Считается, что присутствие Gln в положении X17 коррелирует с хорошими уровнями химической и физической стабильности.

- 5 Дополнительно или в качестве альтернативы, X35 представляет собой Asn, и/или X37 представляет собой Hур.

В некоторых вариантах реализации формулы, описанной выше:

X3 представляет собой Gln;

- 10 X10 выбран из Glu и Asp;

X14 выбран из His и Aad;

X35 выбран из Gly и Asn; и

X37 выбран из Pro и Hур.

- 15 Согласно другим вариантам реализации формулы, описанной выше:

X3 представляет собой Gly;

X10 выбран из Glu и Asp;

X14 выбран из His и Aad;

X35 выбран из Gly и Asn; и

- 20 X37 выбран из Pro и Hур.

Комбинации конкретных остатков, которые могут присутствовать в любом из описанных аналогов амилина, включают:

Gly3 + Glu10;

- 25 Asn3 + Glu10;

Gln3 + Glu10;

Asn3 + Gln10; или

Gln3 + Asp10.

5

В некоторых вариантах реализации X14 выбран из His и Aad, и/или X17 представляет собой Gln.

Например, по-видимому, комбинация Aad14 и Gln17 обеспечивает хорошую активность.

10

Дополнительно или в качестве альтернативы, X17 может представлять собой Gln, X31 может представлять собой Glu, и X37 может представлять собой Hup, т.е. аналог может содержать комбинацию Gln17 + Glu31 + Hup37.

15

В некоторых вариантах реализации X19-X20 представляет собой Ser-Ser. Согласно другим вариантам реализации X19-X20 отсутствует.

20

Определенные комбинации остатков, которые могут быть благоприятными для химической стабильности, включают следующие варианты:

X3 представляет собой Gly, X10 представляет собой Glu и X14 представляет собой His;

X3 выбран из Asn и Gln, X10 представляет собой Glu, и X14 представляет собой His;

X3 представляет собой Gly, X10 представляет собой Glu, и X14 выбран из Aad и Asp;

X10 представляет собой Asp, и X14 представляет собой Aad;

X14 выбран из Aad и His, X31 представляет собой Glu, и X37 выбран из Pro и Hup; и

25

X14 представляет собой Aad, X31 представляет собой Glu, и X37 представляет собой Hup.

30

Среди данных комбинаций благоприятное влияние на активность могут дополнительно (или в качестве альтернативы) оказывать следующие комбинации:

X3 представляет собой Gly, X10 представляет собой Glu, и X14 выбран из Aad и Asp;

X14 выбран из Aad и His, X31 представляет собой Glu, и X37 выбран из Pro и Hup;

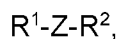
X14 представляет собой Aad, X31 представляет собой Glu, и X37 представляет собой Hyp.

Например, соединение может содержать остатки:

- 5 Gly3 + Glu10 + His14
 Asn3 + Glu10 + His14;
 Gln3 + Glu10 + His14;
 Gly3 + Glu10 + Aad14;
 Gly3 + Glu10 + Asp14;
- 10 Asp10 + Aad14;
 His14 + Glu31 + Pro37
 His14 + Glu31 + Hyp37
 Aad14 + Glu31 + Pro37; и
 Aad14 + Glu31 + Hyp37.
- 15 Другие комбинации желательных остатков включают:
 Gly3 + Glu31;
 Gly3 + Ser19 + Ser20 + Glu31
 Gly3 + Glu10 + Glu31 + Asn35 + Hyp37; и
- 20 Gly3 + Glu10 + Ser19 + Ser20 + Glu31 + Asn35 + Hyp37.

Любые из вышеописанных остатков и комбинаций остатков могут быть объединены, за исключением случаев, когда таковые являются несовместимыми друг с другом.

- 25 В настоящем изобретении также предложен аналог амилина, который представляет собой соединение формулы:



где

- 30 R^1 представляет собой водород, C_{1-4} ацил, бензоил или C_{1-4} алкил или группу M, увеличивающую период полужизни, причем M необязательно соединена с Z линкерной группой L;

R^2 представляет собой OH или NHR^3 , где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} -алкил; и

- 35 Z представляет собой аминокислотную последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из:

RCNTATCATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP;
 RCNTATCATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr; и
 RCNTATCATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr;
 или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения.

5

Таким образом, аналог амилина может иметь формулу:

R^1-Z-R^2 ,

где

10

R^1 представляет собой водород, C_{1-4} ацил, бензоил или C_{1-4} алкил или группу М, увеличивающую период полужизни, причем М необязательно соединена с Z линкерной группой L;

R^2 представляет собой OH или NHR^3 , где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} -алкил; и

15

Z представляет собой аминокислотную последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из:

20

RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP

RCNTATCATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP

RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RCGTATCATERLAHFLELRRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsST-Hyp

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsFT-Hyp

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGs-Orn-T-Hyp

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGs-Aad-T-Hyp

25

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsGT-Hyp

RCNTATCATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP

RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP

RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP

RCGTATCATERLANFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLKRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 5 RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCPTATCATDRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSDTP
 RCNTATCATQRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNTP
 RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 10 RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSDTP
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
 15 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP
 RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP
 RCGTATCATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP
 20 RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP
 RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTP
 RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTP
 RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
 25 RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-T-Hyp
 RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
 RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG-Orn-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Apr
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP
 30 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG-Orn-TP

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFL-Aad-RSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG-S-Orn-T-Hyp
 5 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG-S-Aad-T-Hyp
 RCGTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
 RCGTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
 RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
 10 RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
 RCPTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSN-T-Hyp
 RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSDT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 15 RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
 RCPTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 20 RCPTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 25 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG-S-Aad-T-Hyp
 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG-S-Aad-T-Hyp
 30 RCGTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp

- RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCNTATCATQRLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 5 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTP
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP
 RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 10 RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-Hyp
 RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 15 RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP
 RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 RCQTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP

20 или фармацевтически приемлемую соль или сольват указанного соединения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R¹ представляет собой M или M-L-, и/или R² представляет собой NH₂.

Конкретные аналоги амилина согласно настоящему изобретению включают:

- 25 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr-NH₂

- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- 5 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- 10 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsST-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsFT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGs-Orn-T-Hyp-NH₂
- 15 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGs-Aad-T-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsGT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH₂
- 20 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLANFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- 25 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLKRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂

	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGS DTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGS NTP-NH ₂
5	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGS DTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS T-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS T-Hyp-NH ₂
10	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS T-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS T-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS T-Hyp-NH ₂
15	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS T-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS T-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS TP-NH ₂
20	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS TP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS TP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS TP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS TP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS TP-NH ₂
25	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS TP-NH ₂

	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH ₂
5	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Orn-T-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Apr-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH ₂
10	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Orn-TP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH ₂
15	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFL-Aad-RSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Orn-T-Hyp-NH ₂
20	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Aad-T-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH ₂
25	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH ₂

- [19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH₂-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH₂-Hyp-NH₂
- 5 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNH₂-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSDH₂-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTPH₂-NH₂
- 10 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTPH₂-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH₂-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCPTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH₂-Hyp-NH₂
- 15 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTPH₂-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTPH₂-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTPH₂-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH₂-Hyp-NH₂
- 20 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSH₂-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSH₂-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGH₂-Hyp-NH₂
- 25 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGH₂-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂

5 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂

10 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂

15 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂

20 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-Hyp-NH₂

25 [19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂

5 [19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP-NH₂

10 [19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂,

где [19CD] представляет собой [19-карбоксинонадеканоил];

15 и фармацевтически приемлемые соли и сольваты указанных соединений.

Любые из последовательностей или соединений, описанных выше, могут содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, расположенными в положениях 2 и 7 аминокислотной последовательности (пронумерованных от N- к C-концу и соответствующих остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека). Как правило, может быть желательным вариант, в котором соединения содержат такой дисульфидный мостик во время введения субъекту, но следует понимать, что настоящее изобретение распространяется на соединения, содержащие указанные аминокислотные последовательности до образования дисульфида. Присутствие дисульфида может быть обозначено скобками () после каждого соответствующего остатка цистеина в последовательности. Следует понимать, что все общие и конкретные формулы, приведенные выше, могут включать данную возможность. Таким образом, например, формулы I, II и III могут быть представлены следующим образом:

30 Arg-Cys()-X3-Thr-Ala-Thr-Cys()-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-X31-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (I);

Arg-Cys()-X3-Thr-Ala-Thr-Cys()-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (II); и

Arg-Cys()-X3-Thr-Ala-Thr-Cys()-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (III);

5 при этом конкретные соединения, перечисленные выше, могут быть обозначены следующим образом:

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 1)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 2)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 3)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST-NVGSNT-Apr-NH₂ (Соединение 4)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST-NVGSNT-Apr-NH₂ (Соединение 5)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNТ-Hyp-NH₂ (Соединение 6)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNТ-Hyp-NH₂ (Соединение 7)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFЛRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNТ-Hyp-NH₂ (Соединение 8)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSТ-Hyp-NH₂ (Соединение 9)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Соединение 10)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSOm-T-Hyp-NH₂ (Соединение 11)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGS-Aad-T-Hyp-NH₂ (Соединение 12)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Соединение 13)

5 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 14)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂ (Соединение 15)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂ (Соединение 16).

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLANFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂ (Соединение 17)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂ (Соединение 18)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLKRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂ (Соединение 19)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 20)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 21)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 22)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSDTP-NH₂ (Соединение 23)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 24)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNTP-NH₂ (Соединение 25)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 26)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSSTP-NH₂ (Соединение 27)

5 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Соединение 28)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Соединение 29)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Соединение 30)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Соединение 31)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Соединение 32)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Соединение 33)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂ (Соединение 34)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂ (Соединение 35)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLELSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂ (Соединение 36)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂ (Соединение 37)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂ (Соединение 38)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP-NH₂ (Соединение 39)

- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP-NH₂ (Соединение 40)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Соединение 41)
- 5 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Соединение 42)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSST-Hyp-NH₂ (Соединение 43)
- 10 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSOrrn-T-Hyp-NH₂ (Соединение 44)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Apr-NH₂ (Соединение 45)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Соединение 46)
- 15 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSOrrn-TP-NH₂ (Соединение 47)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Соединение 48)
- 20 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp-NH₂ (Соединение 49)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFL-Aad-RSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 50)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSOrrn-T-Hyp-NH₂ (Соединение 51)
- 25 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTHyp-NH₂ (Соединение 52)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂ (Соединение 53)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 54)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 55)

5 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 56)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 57)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 58)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 59)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsDT-Hyp-NH₂ (Соединение 60)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH₂ (Соединение 61)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH₂ (Соединение 62)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 63)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 64)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH₂ (Соединение 65)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH₂ (Соединение 66)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH₂ (Соединение 67)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp-NH₂ (Соединение 68)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTHyp-NH₂ (Соединение 69)

5 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTHyp-NH₂ (Соединение 70)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTHyp-NH₂ (Соединение 71)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTHyp-NH₂ (Соединение 72)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTHyp-NH₂ (Соединение 73)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTHyp-NH₂ (Соединение 74)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂ (Соединение 75)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂ (Соединение 76)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp-NH₂ (Соединение 77)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTPNH₂ (Соединение 78)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTHyp-NH₂ (Соединение 79)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTPNH₂ (Соединение 80)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTHyp-NH₂ (Соединение 81)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTP-NH₂ (Соединение 82)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Соединение 83)

5 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂ (Соединение 84)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂ (Соединение 85)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 86)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSST-Hyp-NH₂ (Соединение 87)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 88)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 89)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSGT-Hyp-NH₂ (Соединение 90)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSGT-Hyp-NH₂ (Соединение 91)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNTP-NH₂ (Соединение 92)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNTP-NH₂ (Соединение 93)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSGTP-NH₂ (Соединение 94)

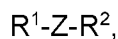
[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLA-Aad-FLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 95)

30 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNTP-NH₂ (Соединение 96),

где [19CD] представляет собой [19-карбоксихекодеканойл];

и фармацевтически приемлемые соли и сольваты указанных соединений.

5 В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения аналог амилина согласно настоящему изобретению не представляет собой соединение формулы:



где

10 R^1 представляет собой водород, C_{1-4} ацил, бензоил или C_{1-4} алкил или группу М, увеличивающую период полужизни, причем М необязательно соединена с Z линкерной группой L;

R^2 представляет собой OH или NHR^3 , где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} -алкил; и

Z представляет собой аминокислотную последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из:

15 RCNTATCATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCNTATCATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCNTATCATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr
 RCNTATCATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr
 20 RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLESSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsST-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsFT-Hyp
 25 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGs-Orn-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGs-Aad-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsGT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP

и

RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP,

или фармацевтически приемлемую соль или сольват указанного соединения.

5 Например, согласно таким вариантам реализации настоящего изобретения соединение не представляет собой:

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂

10 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr-NH₂

15 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂

20 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSO-T-Hyp-NH₂

25 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSA-T-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂

30 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂

или

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂;

(где [19CD] представляет собой [19-карбоксинонадеканоил])

и фармацевтически приемлемые соли и сольваты указанных соединений;

или любые такие соединения, содержащие внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7 аминокислотной последовательности.

5 В настоящем изобретении также предложена композиция, содержащая аналог амилаина, описанный выше. Композиция может представлять собой фармацевтическую композицию и может содержать фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или наполнитель.

10 В настоящем изобретении также предложен способ синтеза аналога амилаина, описанного выше. Способ может включать этапы синтеза пептида посредством твердофазной или жидкофазной методики и необязательно выделения и/или очистки конечного продукта. Способ может также включать этап образования дисульфидной связи между тиольными группами боковых цепей цистеина в положениях 2 и 7.

15 В настоящем изобретении также предложен аналог амилаина согласно настоящему изобретению для применения в способе медицинского лечения.

20 Аналоги амилаина можно применять, среди прочего, для уменьшения потребления пищи, стимуляции снижения массы тела и для ингибирования или снижения увеличения массы тела. Вследствие этого аналоги амилаина можно применять для лечения множества состояний, заболеваний или нарушений у субъекта, включая, но не ограничиваясь указанными: ожирение и различные связанные с ожирением состояния, заболевания или нарушения, такие как диабет (например, диабет 2 типа), гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне и сердечно-сосудистое заболевание. Субъект может страдать от ожирения, сопровождающегося

25 по меньшей мере одним связанным с избыточным весом коморбидным состоянием, таким как диабет (например, диабет 2 типа), гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне и сердечно-сосудистое заболевание. Следует понимать, что аналоги амилаина можно, таким образом, вводить субъектам, страдающим от состояний, которые характеризуются ненадлежащим контролем над аппетитом или

30 перееданием по иной причине, таким как компульсивное переедание и синдром Прадера-Вилли. Очевидно, что аналоги можно использовать для лечения комбинаций описанных состояний.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает аналог амилаина согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения, подавления или

снижения увеличения массы тела, стимуляции снижения массы тела и/или уменьшения избыточной массы тела. Лечение можно осуществить, например, посредством контроля над аппетитом, питанием, потреблением пищи, потреблением калорий и/или расходом энергии.

5 В настоящем изобретении также предложен аналог амилина согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения ожирения, а также связанных заболеваний, нарушений и состояний здоровья, включая, но не ограничиваясь указанными, морбидное ожирение, ожирение перед хирургическим вмешательством, воспаление, связанное с ожирением, заболевание желчного пузыря, связанное с ожирением, и вызванные ожирением синдром обструктивного апноэ во сне и респираторные патологии, дистрофию хряща, остеоартрит и осложнения ожирения или избыточной массы тела, связанных с репродуктивным здоровьем, такие как бесплодие. Субъект может страдать от ожирения, сопровождающегося по меньшей мере одним связанным с избыточным весом коморбидным состоянием, таким как диабет (например, диабет 2 типа), гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне и сердечно-сосудистое заболевание.

20 В настоящем изобретении также предложен аналог амилина согласно настоящему изобретению для применения в способе предотвращения или лечения болезни Альцгеймера, диабета, диабета 1 типа, диабета 2 типа, преддиабета, синдрома резистентности к инсулину, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), болезненных состояний, связанных с повышенными уровнями глюкозы в крови, метаболического заболевания, включая метаболический синдром, гипергликемии, гипертензии, атерогенной дислипидемии, стеатоза печени («жирового перерождения печени»; включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), которая включает в себя неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)), почечной недостаточности, атеросклероза (например, атеросклероза), макрососудистого заболевания, микрососудистого заболевания, диабетического сердца (включая диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение диабета), ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или инсульта, а также комбинаций указанных заболеваний.

В настоящем изобретении также предложен аналог амилина согласно настоящему изобретению для применения в способе понижения уровней циркулирующих ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) и/или увеличения соотношения ЛПВП (липопротеинов высокой плотности)/ЛПНП.

35 Влияние аналогов амилина на данные состояния могут быть полностью или частично опосредованы влиянием на массу тела или могут не зависеть от указанного эффекта.

В настоящем изобретении также предложено применение аналога амилаина согласно настоящему изобретению в изготовлении медицинского препарата для лечения, подавления или снижения увеличения массы тела, для стимуляции снижения массы тела и/или уменьшения избыточной массы тела.

5 В настоящем изобретении также предложено применение аналога амилаина согласно настоящему изобретению в изготовлении медицинского препарата для лечения ожирения, а также связанных заболеваний, нарушений и состояний здоровья, включая, но не ограничиваясь указанными, морбидное ожирение, ожирение перед хирургическим вмешательством, воспаление, связанное с ожирением, заболевание
10 желчного пузыря, связанное с ожирением, и вызванные ожирением синдром обструктивного апноэ во сне и респираторные патологии, дистрофию хряща, остеоартрит и осложнения ожирения или избыточной массы тела, связанных с репродуктивным здоровьем, такие как бесплодие. Субъект может страдать от ожирения, сопровождающегося по меньшей мере одним связанным с избыточным
15 весом коморбидным состоянием, таким как диабет (например, диабет 2 типа), гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне и сердечно-сосудистое заболевание.

В настоящем изобретении также предложено применение аналога амилаина согласно настоящему изобретению в изготовлении медицинского препарата для
20 предотвращения или лечения болезни Альцгеймера, диабета, диабета 1 типа, диабета 2 типа, преддиабета, синдрома резистентности к инсулину, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), болезненных состояний, связанных с повышенными уровнями глюкозы в крови, метаболического заболевания, включая метаболический синдром, гипергликемии, гипертензии, атерогенной дислипидемии, стеатоза печени
25 («жирового перерождения печени»; включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), которая включает в себя неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)), почечной недостаточности, артериосклероза (например, атеросклероза), макрососудистого заболевания, микрососудистого заболевания, диабетического сердца (включая диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение
30 диабета), ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или инсульта, а также комбинаций указанных заболеваний.

В настоящем изобретении также предложено применение аналога амилаина согласно настоящему изобретению в изготовлении медицинского препарата для понижения уровней циркулирующих ЛПНП и/или увеличения соотношения ЛПВП/ЛПНП.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения, подавления или снижения увеличения массы тела, стимуляции снижения массы тела и/или уменьшения избыточной массы тела у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества аналога амилина согласно настоящему изобретению.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения ожирения, а также связанных заболеваний, нарушений и состояний здоровья, включая, но не ограничиваясь указанными, морбидное ожирение, ожирение перед хирургическим вмешательством, воспаление, связанное с ожирением, заболевание желчного пузыря, связанное с ожирением, и вызванные ожирением синдром обструктивного апноэ во сне и респираторные патологии, дистрофию хряща, остеоартрит и осложнения ожирения или избыточной массы тела, связанных с репродуктивным здоровьем, такие как бесплодие, у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества аналога амилина согласно настоящему изобретению. Субъект может страдать от ожирения, сопровождающегося по меньшей мере одним связанным с избыточным весом коморбидным состоянием, таким как диабет (например, диабет 2 типа), гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне и сердечно-сосудистое заболевание.

В настоящем изобретении также предложен способ предотвращения или лечения болезни Альцгеймера, диабета, диабета 1 типа, диабета 2 типа, преддиабета, синдрома резистентности к инсулину, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), болезненных состояний, связанных с повышенными уровнями глюкозы в крови, метаболического заболевания, включая метаболический синдром, гипергликемии, гипертензии, атерогенной дислипидемии, стеатоза печени («жирового перерождения печени»; включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), которая включает в себя неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)), почечной недостаточности, атеросклероза (например, атеросклероза), макрососудистого заболевания, микрососудистого заболевания, диабетического сердца (включая диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение диабета), ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или инсульта, а также комбинаций указанных заболеваний, у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества аналога амилина согласно настоящему изобретению.

В настоящем изобретении также предложен способ понижения уровней циркулирующих ЛПНП и/или увеличения соотношения ЛПВП/ЛПНП у субъекта,

причем указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества аналога амилина согласно настоящему изобретению.

В настоящем изобретении также предложено применение аналога амилина, описанного выше, в способе косметического (т.е. нетерапевтического) снижения массы тела. Следует понимать, что указание на терапевтические применения аналогов амилина и способы, включающие введение аналогов амилина, могут в равной степени включать применения и введение таких композиций.

Дополнительные аспекты и варианты реализации настоящего изобретения будут очевидны из описания изобретения, представленного ниже.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если в настоящей заявке не указано обратное, научные и технические термины, используемые в настоящей заявке, должны иметь значения, которые обычно понимаются средними специалистами в данной области техники. Как правило, номенклатура, используемая в настоящей заявке применительно к методикам химии, молекулярной биологии, клеточной биологии и онкобиологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии и химии белка и нуклеиновых кислот, описанных в настоящей заявке, является хорошо известной и широко используемой в данной области техники.

Все публикации, патенты и опубликованные заявки на патент, ссылки на которые содержатся в настоящей заявке, конкретно включены в настоящую заявку посредством ссылки. В случае противоречий преимущество имеет настоящее описание, включая ее конкретные определения.

В тексте настоящего описания слова «включать» и «содержать» или их варианты, такие как «включает», «содержит» и «включающий», «содержащий», следует понимать как включение указанного целого числа или компонента либо группы целых чисел или компонентов, но не исключение любого другого целого числа или компонента либо группы целых чисел или компонентов.

Формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст однозначно не диктует обратное.

Термин «включая» (включающий) используется для обозначения «включая, но не ограничиваясь указанными». «Включая» и «включая, но не ограничиваясь указанными» используются взаимозаменяемо.

Термины «пациент», «субъект» и «индивидуум» могут использоваться взаимозаменяемо и могут означать человека или животное, отличное от человека. Субъекты, как правило, представляют собой млекопитающих, включая людей, нечеловекообразных приматов (включая высших приматов, мартишковых и капуцинообразных обезьян), домашний скот (например, коров, свиней), домашних животных (например, собак, кошек) и грызунов (например, мышей и крыс).

В настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемая соль» обозначает соль, которая является неопасной для пациента или субъекта, которому вводят соль, о которой идет речь. Соответственно, данная соль может представлять собой соль, выбранную, например, из солей присоединения кислоты и основных солей. Примеры солей присоединения кислоты включают соли хлориды, соли цитраты и соли ацетаты. Примеры основных солей включают соли, в которых катион выбран из катионов щелочных металлов, таких как ионы натрия или калия, катионов щелочноземельных металлов, таких как ионы кальция или магния, а также замещенных ионов аммония, таких как ионы типа $N(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)^+$, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 будут, как правило, независимо означать водород, необязательно замещенный C_{1-6} -алкилом или необязательно замещенный C_{2-6} -алкенилом. Примеры соответствующих C_{1-6} -алкильных групп включают метильную, этильную, 1-пропильную и 2-пропильную группы. Примеры C_{2-6} -алкенильных групп, которые, возможно, будут соответствующими, включают этенильную, 1-пропенильную и 2-пропенильную. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в руководстве "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (и в более поздних изданиях указанного руководства), в руководстве "Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology", 3rd edition, James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007 и в публикации *J. Pharm. Sci.* 66: 2 (1977).

Термин «сольват» в контексте настоящего изобретения означает комплекс определенной стехиометрии, образованный между растворенным веществом (в данном случае, пептидом или фармацевтически приемлемой солью пептида согласно настоящему изобретению) и растворителем. Растворитель в данном контексте может, например, представлять собой воду, этанол или другие фармацевтически приемлемые - как правило, низкомолекулярные – органические вещества, такие как, но не ограничиваясь указанными, уксусная кислота или молочная кислота. Когда растворитель, о котором идет речь, представляет собой воду, такой сольват обычно называют гидратом.

Термин «агонист» в контексте настоящего изобретения обозначает вещество, которое активирует тип рецептора, о котором идет речь, как правило, посредством связывания с данным рецептором (т.е. в качестве лиганда).

5 Каждый вариант реализации настоящего изобретения, описанный в настоящем документе, можно рассматривать сам по себе или в комбинации с одним или несколькими другими вариантами реализации настоящего изобретения.

10 Во всем тексте настоящего описания, за исключением случаев, когда природные аминокислоты обозначаются своими полными названиями (например, аланин, аргинин и т.д.), аминокислоты обозначаются общепринятыми трехбуквенными или
 15 однобуквенными сокращениями (например, Ala или A в случае аланина, Arg или R в случае аргинина и т.д.). В случае определенных менее распространенных или несуществующих в природе аминокислот (т.е. аминокислот, отличных от 20
 кодируемых стандартным генетическим кодом млекопитающих), за исключением случаев, когда аминокислоты обозначаются своими полными названиями (например,
 20 саркозин, орнитин и т.д.), для обозначения остатков используются часто применяемые трех- или четырехзначные коды, включая Orn (орнитин, т.е. 2,5-диаминовалериановая кислота), Aib (α -аминоизомасляная кислота), Dab (2,4-диаминомасляная кислота), Dar (2,3-диаминопропановая кислота), Har (гомоаргинин), γ -Glu (γ -глутаминовая кислота), Gaba (γ -аминомасляная кислота), β -Ala (т.е. 3-аминопропановая кислота), 8Ado (8-амино-3,6-диоксооктановая кислота).

Если не указано обратное, указываются L-изомерные формы аминокислот, о которых идет речь.

Дополнительные сокращения включают следующие:

25	Gly(Me):	N-метилглицин [также известный как саркозин (Sar)]
	Ile(Me):	N-метилизолейцин
	Aad:	2-аминоадипиновая кислота, например, (2S)-2-аминоадипиновая кислота [также (2S)-2-аминогександиовая кислота], также известная как гомоглутаминовая кислота
	Apr:	4-аминопролин, например, (2S,4R)-4-аминопролин
30		[также обозначается (4R)-4-амино-L-пролин]
	Hyp:	4-гидроксипролин, например, (2S,4R)-4-гидроксипролин

[также обозначается (4R)-4-гидрокси-L-пролин]

Термин «терапевтически эффективное количество» в настоящей заявке в контексте вышеописанных способов лечения или других терапевтических мероприятий согласно настоящему изобретению обозначает количество, которое является достаточным для излечения, облегчения, смягчения или частичного приостановления клинических проявлений конкретного заболевания, нарушения или состояния, которые являются объектом лечения или другого терапевтического воздействия, о котором идет речь, например, измеряемых посредством установленных клинических конечных точек или других биомаркеров (установленных или экспериментальных). Специалист в данной области техники может определить соответствующее с терапевтической точки зрения количество эмпирическим путем на основании показателя, лечение или предотвращение которого проводят, и субъекта, которому вводят соответствующее с терапевтической точки зрения количество. Например, квалифицированный работник может измерять один или несколько клинически значимых показателей специфической активности, описанных в настоящей заявке, например, уровни липидов в плазме, уровни глюкозы в крови или высвобождение инсулина. Квалифицированный работник может определить клинически значимое количество посредством измерений *in vitro* или *in vivo*. Другие иллюстративные показатели включают увеличение массы тела, снижение массы тела и изменение кровяного давления.

Количество, достаточное для достижения любого или всех из данных эффектов, определяют как терапевтически эффективное количество. Вводимое количество и способ введения можно адаптировать для достижения оптимальной эффективности. Количество, эффективное для данной цели, будет зависеть, среди прочего, от тяжести заболевания, нарушения или состояния, которое является объектом конкретного лечения или другого терапевтического воздействия, от массы тела и общего состояния субъекта, о котором идет речь, от рациона питания, от возможной сопутствующей терапии и от других факторов, хорошо известных специалистам в области медицины. При определении соответствующего размера дозы и режима введения доз, наиболее подходящего для введения пептида или фармацевтически приемлемой соли или сольвата пептида согласно настоящему изобретению человеку, можно руководствоваться результатами, полученными в настоящем изобретении, и указанное определение можно подтвердить в клинических исследованиях, разработанных соответствующим образом. Эффективную дозу и протокол лечения можно определить общепринятыми способами, начиная с использования низкой дозы на лабораторных животных с последующим увеличением

дозы и наблюдением за эффектами, а также систематическим варьированием режима введения доз. При определении оптимальной дозы для данного субъекта клиницист может принимать во внимание множество факторов. Такие факторы хорошо известны специалисту.

5 Термин «лечение» и грамматические варианты указанного термина (например, «получивший лечение», «лечить»), применяемые в данном контексте, означают подходы для получения полезных или желательных клинических результатов. Для
 10 целей настоящего изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничены указанными, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния
 15 заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или временное ослабление состояния заболевания и ремиссию (будь то частичную или полную), как обнаруживаемые, так и необнаруживаемые. «Лечение» может также означать удлинение выживаемости относительно ожидаемого времени
 20 выживаемости при отсутствии лечения. Субъект (например, человек), который нуждается в лечении, может, таким образом, представлять собой субъекта, уже страдающего от заболевания или нарушения, о которых идет речь. Термин «лечение» включает ингибирование или уменьшение увеличения тяжести патологического состояния или симптомов (например, увеличения массы тела или гипергликемии) по сравнению с отсутствием лечения, и не обязательно подразумевает полное прекращение соответствующего заболевания, нарушения или
 25 состояния.

Термин «предотвращение» и грамматические варианты указанного термина (например, «предотвращенный», «предотвращать»), применяемые в данном
 25 контексте, означают подходы для препятствования или предотвращения развития состояния, заболевания или нарушения или изменения патологии состояния, заболевания или нарушения. Соответственно, «предотвращение» может означать профилактические или превентивные меры. Для целей настоящего изобретения
 30 полезные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничены указанными, предотвращение или замедление симптомов, прогрессирования или развития заболевания, как обнаруживаемые, так и необнаруживаемые. Субъект (например, человек), который нуждается в «предотвращении», может, таким образом, представлять собой субъекта, который еще не страдает заболеванием или
 35 нарушением, о которых идет речь. Термин «предотвращение», таким образом, включает ингибирование или замедление манифестации заболевания по сравнению с отсутствием лечения, и не обязательно подразумевает постоянное предотвращение соответствующего заболевания, нарушения или состояния.

Синтез аналогов амилина

В настоящем изобретении также предложен способ синтеза аналога амилина согласно настоящему изобретению. Аналоги амилина (которые могут также называться соединениями или пептидами) могут быть соответствующим образом получены посредством стандартных способов синтеза. Таким образом, пептиды можно синтезировать, например, с применением способов, включающих синтез пептида посредством стандартной твердофазной или жидкофазной методики, поэтапно или посредством сборки фрагментов и необязательного выделения и очистки конечного пептидного продукта. В данном контексте можно сделать ссылку на публикацию WO 98/11125 или, среди прочего, на публикацию Fields, G.B. et al., "Principles and Practice of Solid-Phase Peptide Synthesis"; in: *Synthetic Peptides*, Gregory A. Grant (ed.), Oxford University Press (2nd edition, 2002) и примеры синтеза, приведенные в настоящей заявке. Способ может также включать этап образования дисульфидной связи между тиольными группами боковых цепей цистеина в положениях 2 и 7, например, посредством окислительной циклизации. В случае твердофазного синтеза циклизацию можно осуществить *in situ* на твердой фазе (например, смоле), т.е. до удаления пептида с твердой фазы.

C₁₋₄ ацильные группы

C₁₋₄ ацильные группы, которые могут присутствовать в виде группы R¹ в контексте соединений согласно настоящему изобретению, включают формильную (т.е. метаноильную), ацетильную (т.е. этаноильную), пропаноильную, 1-бутаноильную и 2-метилпропаноильную группы.

C₁₋₄ алкильные группы

C₁₋₄ алкильные группы, которые могут присутствовать в виде группы R¹ в контексте соединений согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены указанными, C₁₋₃ алкильные, такие как метильная, этильная, 1-пропильная или 2-пропильная, группы.

C₁₋₃ алкильные группы

C₁₋₃ алкильные группы, которые могут присутствовать в виде группы R³ в контексте соединений согласно настоящему изобретению, включают метильную, этильную, 1-пропильную и 2-пропильную.

Группы М, увеличивающие период полужизни

Как описано в настоящей заявке, N-концевая группа R¹ в соединении согласно настоящему изобретению может представлять собой группу, увеличивающую период полужизни (иногда называемую в литературе, среди прочего, группой, увеличивающей срок действия, или группой, связывающей альбумин), необязательно соединенную (присоединенную ковалентным способом) с пептидной группой Z линкерной группой L. К подходящим группам, увеличивающим период полужизни, относятся определенные типы липофильных заместителей. Не опираясь на какую-либо конкретную теорию, считают, что такие липофильные заместители (и другие классы групп, увеличивающих период полужизни) связываются с альбумином в кровотоке, тем самым защищая соединение согласно настоящему изобретению от почечной фильтрации, а также ферментативного расщепления и, таким образом, возможно, увеличивая период полужизни соединения *in vivo*. Липофильный заместитель может также модулировать активность соединения в качестве агониста рецептора амилина (кальцитонина).

Липофильный заместитель может быть присоединен к N-концевому остатку аминокислоты или к линкеру L посредством сложного эфира, сульфонильного сложного эфира, тиоэфира, амида, амина или сульфонамида. Соответственно, следует понимать, что, предпочтительно, липофильный заместитель содержит ацильную группу, сульфонильную группу, атом N, атом O или атом S, которые образуют часть сложного эфира, сложного сульфонильного эфира, тиоэфира, амида, амина или сульфонамида. Предпочтительно, ацильная группа в липофильном заместителе образует часть амида или сложного эфира с остатком аминокислоты или линкером.

Липофильный заместитель может содержать углеводородную цепь, состоящую из от 10 до 24 атомов C, например, от 14 до 22 атомов C, например, от 16 до 20 атомов C. Предпочтительно, углеводородная цепь содержит по меньшей мере 14 атомов C, и, предпочтительно, содержит 20 или менее атомов C. Например, углеводородная цепь может содержать 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. Углеводородная цепь может являться линейной или разветвленной, и может являться насыщенной или ненасыщенной. Помимо этого, углеводородная цепь может содержать функциональную группу на конце липофильной цепи, например, группу карбоновой кислоты, которая может являться защищенной или может не являться защищенной в процессе синтеза. Из обсуждения выше очевидно, что углеводородная цепь, предпочтительно, замещена группой, которая образует часть присоединения к N-концевому остатку аминокислоты пептидной функциональной группы Z или к линкеру

L, например, ацильной группой, сульфонильной группой, атомом N, атомом O или атомом S.

Наиболее предпочтительно, углеводородная цепь замещена ацильной группой, и, соответственно, углеводородная цепь может представлять собой часть алканоильной группы, например, додеканоильной, 2-бутилоктаноильной, тетрадеканоильной, гексадеканоильной, гептадеканоильной, октадеканоильной, нонадеканоильной или эйкозаноильной группы. Примерами функционализированных углеводородных цепей являются 15-карбокси-пентадеканоил, 17-карбокси-гептадеканоил и 19-карбокси-нонадеканоил.

Как указано выше, липофильный заместитель M может быть присоединен к N-концевому остатку аминокислоты Z посредством линкера L. Согласно вариантам реализации настоящего изобретения линкерная группа L может включать в себя одну, две, три или более связанных фрагментов L^1 , L^2 , L^3 и т.д. Когда линкер L содержит только одну такую группу, линкер присоединен к липофильному заместителю и к N-концевому остатку аминокислоты Z. Затем, линкер может быть независимо присоединен к липофильному заместителю и к N-концевому остатку аминокислоты Z посредством сложноэфирной, сульфонильной сложноэфирной, тиоэфирной, амидной, аминной или сульфонамидной связи. Соответственно, линкер может содержать две группы, независимо выбранные из ацила, сульфонила, атома N, атома O или атома S. Линкер может состоять из линейной или разветвленной C_{1-10} углеводородной цепи или, более предпочтительно, линейной углеводородной цепи C_{1-5} . Помимо этого, линкер может являться замещенным одним или несколькими заместителями, которые выбраны из C_{1-6} алкила, амино C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила и карбокси C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер может представлять собой, например, остаток любой существующей в природе или несуществующей в природе аминокислоты. Например, линкер может представлять собой остаток Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α -Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, Asp, β -Asp, Ser, Thr, Gaba, Aib, β -Ala (т.е. 3-аминопропаноила), 4-аминобутаноила, 5-аминопентаноила, 6-аминогексаноила, 7-аминогептаноила, 8-аминооктаноила, 9-аминононаноила, 10-аминодекананоила или 8Ado (т.е. 8-амино-3,6-диоксооктаноила).

Упоминания γ -Glu, ϵ -Lys и β -Asp указывают на остатки аминокислот, которые участвуют в образовании связей посредством своих функциональных карбоксильных

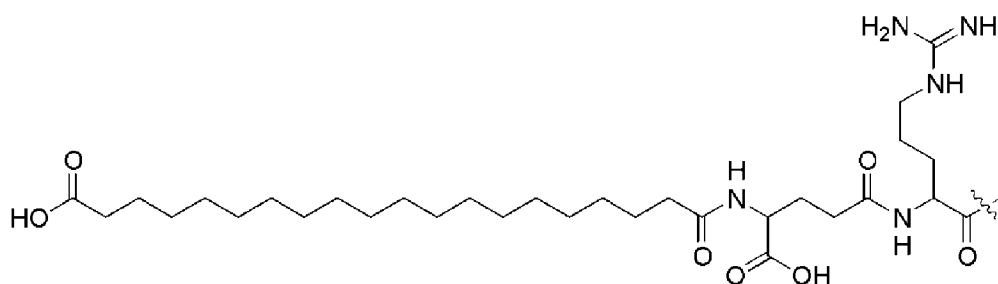
групп или аминогрупп боковых цепей. Таким образом, γ -Glu и β -Asp участвуют в образовании связей своими аминогруппами и карбоксильными группами боковых цепей, тогда как ϵ -Lys участвует своими карбоксильными группами и аминогруппами боковых цепей.

5

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер представляет собой остаток Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, β -Ala, 4-аминобутаноила, 8-аминооктаноила или 8Ado. В контексте настоящего изобретения γ -Glu и isoGlu используются взаимозаменяемо.

10

Пример липофильного заместителя, содержащего липофильную группу М и линкер L, представлен формулой ниже:



15

Здесь азот остова остатка Arg ковалентным способом присоединен к линкеру (L) γ -Glu посредством амидной связи. 19-карбокси-нонадеканоильная группа ковалентным способом присоединена к линкеру γ -Glu посредством амидной связи. Данная комбинация липофильной группы и линкера, присоединенного к остатку Arg, может называться сокращенным обозначением [19CD]-isoGlu-R, например, при демонстрации в формуле конкретных соединений.

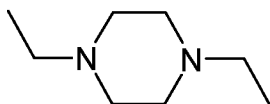
20

Специалисту хорошо известны подходящие методики получения соединений, применяемых в контексте настоящего изобретения. Примеры подходящих химических методик, см., например, в публикациях WO98/08871, WO00/55184, WO00/55119, Madsen et al (*J. Med. Chem.* 2007, 50, 6126-32) и Knudsen et al. 2000 (*J. Med Chem.* 43, 1664-1669).

25

Углеводородная цепь в липофильном заместителе может являться дополнительно замещенной. Например, углеводородная цепь может являться дополнительно замещенной не более тремя заместителями, которые выбраны из NH_2 , OH и COOH . Если углеводородная цепь является дополнительно замещенной, углеводородная цепь, предпочтительно, дополнительно замещена только одним заместителем. В качестве альтернативы или дополнительно, углеводородная цепь может содержать циклоалкановую или гетероциклоалкановую группу, например, как показано ниже:

30

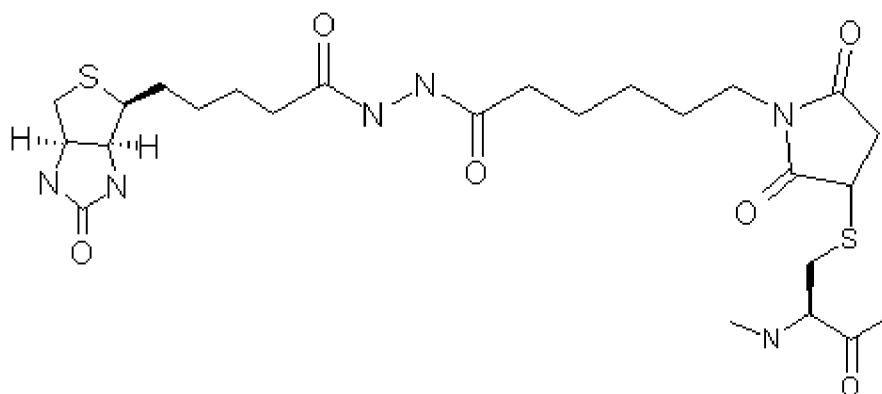


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения циклоалкановая или гетероциклоалкановая группа представляет собой шестичленное кольцо, например, пиперидиновое кольцо.

Согласно альтернативным вариантам реализации настоящего изобретения N-концевая аминокислота Z в соединении согласно настоящему изобретению может быть связана (ковалентным способом присоединена) с биотинилированным заместителем, необязательно линкерной группой L. Не опираясь на какую-либо конкретную теорию, аналогично считают, что такие биотинилированные заместители связываются с альбумином в кровотоке, тем самым защищая соединение согласно настоящему изобретению от ферментативного расщепления и посредством этого, возможно, увеличивая период полужизни соединения *in vivo*. Линкер, в случае присутствия, может обеспечивать расстояние между пептидной ой группой Z и биотинилированным заместителем.

Биотинилированный заместитель может присоединяться к N-концевому остатку аминокислоты или к линкеру посредством малеимидной сложноэфирной связи, сульфонильной сложноэфирной связи, тиоэфирной связи, амидной связи, аминной связи или сульфонамидной связи. Соответственно, следует понимать, что биотинилированный заместитель, предпочтительно, содержит малеимидную группу, ацильную группу, сульфонильную группу, атом N, атом O или атом S, которые образуют часть сложноэфирной, сульфонильной сложноэфирной, тиосложноэфирной, амидной, аминной или сульфонамидной связи, о которых идет речь.

Примеры биотинилированных заместителей могут включать



Биотин известен как витамин Н или кофермент R, и представляет собой водорастворимый витамин В-комплекса (витамин В7). Было показано, что биотин увеличивает пероральное поглощение определенных лекарственных препаратов.

5

Эффективность соединений

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой агонисты рецептора амилина, т.е. способны связываться с одним или несколькими рецепторами или комплексами рецепторов, которые относят к физиологическим рецепторам амилина человека, и способны вызывать передачу сигналов посредством указанных рецепторов или комплексов рецепторов. Данные рецепторы включают рецептор кальцитонина человека hCTR2 (human calcitonin receptor), а также комплексы, содержащие рецептор кальцитонина человека hCTR2 и по меньшей мере один белок, модифицирующий активность рецептора человека, обозначаемый hRAMP1 (human receptor activity modifying protein), hRAMP2 и hRAMP3. Комплексы между hCTR2 и hRAMP1, hRAMP2 и hRAMP3 обозначают hAMYR1, hAMYR2 и hAMYR3 (т.е. рецепторы амилина человека, human amylin receptors, 1, 2 и 3), соответственно.

Не опираясь на какую-либо теорию, соединение можно считать агонистом рецептора амилина, если указанное соединение обладает агонистической активностью в отношении одного или нескольких из hAMYR1, hAMYR2 и hAMYR3, например, в отношении hAMYR1 и/или hAMYR3, например, в отношении hAMYR3.

Как правило, агонист рецептора амилина будет также обладать агонистической активностью в отношении hCTR2 при экспрессии в отсутствии hRAMP1, hRAMP2 и hRAMP3. Как правило, агонист будет обладать активностью в отношении hCTR2 (при

25

экспрессии в отсутствии hRAMP1, hRAMP2 и hRAMP3), которая является менее чем в 10 раз большей, чем активность агониста в отношении любого из hAMYL1, hAMYL2 и hAMYL3 (т.е. активность агониста в отношении всех данных рецепторов), в сравнительном анализе. Агонистическая активность в отношении hCTR2 может

5 являться менее чем в 5 раз большей, чем агонистическая активность в отношении hAMYL1, hAMYL2 и hAMYL3, по существу эквивалентной (например +/- 10%) агонистической активности в отношении hAMYL1, hAMYL2 и hAMYL3, или меньшей, чем агонистическая активность в отношении hAMYL1, hAMYL2 и hAMYL3. В этой

10 связи может быть достаточно просто сравнить активность в отношении hCTR2 и hAMYL3.

Способность вызывать образование цАМФ (т.е. стимулировать активность аденилатциклазы) в результате связывания с соответствующим рецептором или комплексом рецепторов, как правило, считают свидетельством агонистической активности. Другие пути или события внутриклеточной передачи сигналов также

15 можно использовать в качестве показателей агонистической активности в отношении рецептора амилина. Такие пути или события могут включать высвобождение кальция, рекрутирование β -аррестина, интернализацию рецептора, активацию или инактивацию киназы, активацию липазы, высвобождение инозитолфосфата, высвобождение диацилглицерола или транслокацию ядерного фактора

20 транскрипции.

В подходящем формате сравнительного анализа будут применяться клетки, которые экспрессируют hCTR2 и которые отличаются исключительно своей экспрессией hRAMP1, 2 и 3. Например, «основная» линия клеток, которая не экспрессирует ни один из hCTR2, hRAMP1, hRAMP2 и hRAMP3, может быть сконструирована для

25 получения клеток, которые экспрессируют (i) hCTR2 и (ii) один из hAMYL1, hAMYL2 и hAMYL3 (т.е. hCTR2 плюс один из hRAMP1, hRAMP2 и hRAMP3), например, hAMYL3. Основные клетки, как правило, будут представлять собой клетки млекопитающих и могут представлять собой клетки приматов. Данные клетки могут представлять собой клетки нечеловекообразных приматов. Предпочтительно, основная клетка не

30 экспрессирует ни один из CTR2, RAMP1, RAMP2 или RAMP3 (человека или нативных для основной клетки, если основная клетка представляет собой клетку, отличную от клетки человека). Основные клетки могут представлять собой клетки-фибробласты. Подходящие основные клетки-фибробласты, отличные от клеток человека, включают клетки COS7, полученные от африканской зеленой марышки, которые не

35 экспрессируют нативные CTR2 или RAMP.

Сравнительную активность можно измерять любыми подходящими способами, например, посредством определения значений EC_{50} , как описано ниже. Очевидно, что для обоих типов рецептора нужно использовать один и тот же биологический показатель.

5 Соединения согласно настоящему изобретению могут демонстрировать множество преимущественных свойств в отношении амилина человека и существующих аналогов указанного белка, таких как прамлинтид, IAPP-GI и аналоги, описанные в публикациях WO2012/168430, WO2012/168431 и WO2012/168432. По сравнению с амилином человека или любым из указанных аналогов соединения согласно
10 настоящему изобретению могут, например, демонстрировать улучшенную эффективность (например, в форме улучшенной активности или специфической активности *in vitro* в отношении одного или нескольких рецепторов hCTR2, hAMRY1, hAMRY2 или hAMRY3). Дополнительно или в качестве альтернативы, соединения согласно настоящему изобретению могут демонстрировать улучшенную
15 растворимость в водной среде, в особенности при значениях pH в диапазоне от 4 до 7,5, или в диапазоне значений pH по всему данному диапазону. Более того, соединения согласно настоящему изобретению могут дополнительно или в качестве альтернативы демонстрировать уменьшенную склонность к фибриллообразованию в соответствующей с фармацевтической точки зрения водной среде, в особенности при
20 значениях pH в диапазоне от 4 до 7 или в диапазоне значений pH по всему данному диапазону. Помимо этого, соединения согласно настоящему изобретению могут дополнительно или в качестве альтернативы демонстрировать улучшенную химическую стабильность (т.е. уменьшенную склонность подвергаться химической деградации) в водной среде, в особенности при значениях pH в диапазоне от 4 до 9
25 или в диапазоне значений pH по всему данному диапазону.

Соединения согласно настоящему изобретению могут, таким образом, являться в особенности пригодными для приготовления в состав в кислой среде (например, pH 4) и в нейтральной среде или в среде, близкой к нейтральной (например, pH 7 или 7,4). В отличие от, например, прамлинтида, который, как правило, демонстрирует
30 низкую химическую стабильность и быстрое фибрилообразование в соответствующей с фармацевтической точки зрения водной среде при нейтральном pH, соединения согласно настоящему изобретению могут, таким образом, являться в особенности пригодными для совместного приготовления в состав, например, с инсулином, различными аналогами инсулина и/или другими терапевтическими
35 средствами (например, противодиабетическими средствами или средствами против ожирения), для которых требуется нейтральный или близкий к нейтральному pH состава.

- Как правило, предпочтительно использовать биологический анализ, в котором измеряют внутриклеточную передачу сигналов, вызванную связыванием соединения с соответствующим рецептором, как обсуждается выше. Активация рецептора кальцитонина/амилина соединениями согласно настоящему изобретению (которые действуют в качестве агонистов рецептора) вызывает образование цАМФ и активацию других путей и событий внутриклеточной передачи сигналов. Таким образом, образование цАМФ или любой другой подходящий параметр в подходящих клетках, экспрессирующих рецептор, можно использовать для мониторинга агонистической активности в отношении рецептора.
- 10 Специалисту известны подходящие форматы анализа, и примеры таких анализов приведены ниже. Например, в анализах можно использовать рецептор кальцитонина человека (hCTR2), который имеет первичный учетный номер GI: 4502547 (NP_001733.1), или рецептор hAMYL3 (см. пример 2 ниже). В случаях, когда упоминаются последовательности белков-предшественников, следует понимать, что
- 15 в анализах можно использовать зрелый белок, в котором отсутствует сигнальная последовательность.
- Значения EC_{50} можно использовать в качестве количественного показателя агонистической специфической активности в отношении данного рецептора. Значение EC_{50} представляет собой меру концентрации соединения, необходимой для
- 20 достижения половины максимальной активности данного соединения в конкретном анализе. Таким образом, например, соединение, значение EC_{50} [hCTR2] которого ниже, чем EC_{50} [hCTR2] нативного амилина, или ниже, чем таковое прамлинтида, в конкретном анализе может рассматриваться как обладающее большей специфической активностью или активностью в отношении рецептора, чем амилин,
- 25 или большей активностью, чем таковая прамлинтида, соответственно.
- В некоторых вариантах реализации соединений согласно настоящему изобретению EC_{50} в отношении hCTR2 составляет менее 1,4 нМ.
- В некоторых вариантах реализации соединений согласно настоящему изобретению EC_{50} в отношении hCTR2 составляет менее 0,8 нМ.
- 30 В некоторых вариантах реализации соединений согласно настоящему изобретению EC_{50} в отношении hCTR2 составляет менее 0,4 нМ.
- В некоторых вариантах реализации соединений согласно настоящему изобретению EC_{50} в отношении hCTR2 составляет менее 0,2 нМ.

В некоторых вариантах реализации соединений согласно настоящему изобретению EC_{50} в отношении hCTR2 составляет менее 0,1 нМ.

5 EC_{50} в отношении hCTR2, составляющая приблизительно 0,2 (+/- 10%) или ниже, может являться желательной. EC_{50} в отношении hCTR2 может являться показателем влияния соединения на потребление пищи, увеличение массы тела и/или снижение массы тела. Соединения с меньшими значениями EC_{50} в отношении hCTR2 могут оказывать большее влияние на данные параметры.

В некоторых вариантах реализации соединений согласно настоящему изобретению EC_{50} в отношении hAMYR3 составляет менее 1 нМ.

10 В некоторых вариантах реализации соединений согласно настоящему изобретению EC_{50} в отношении hAMYR3 составляет менее 0,5 нМ.

В некоторых вариантах реализации соединений согласно настоящему изобретению EC_{50} в отношении hAMYR3 составляет менее 0,4 нМ.

15 В некоторых вариантах реализации соединений согласно настоящему изобретению EC_{50} в отношении hAMYR3 составляет менее 0,3 нМ.

В некоторых вариантах реализации соединений согласно настоящему изобретению EC_{50} в отношении hAMYR3 составляет менее 0,2 нМ.

20 Например, EC_{50} в отношении hCTR2 (при экспрессии в отсутствии hRAMP1, hRAMP2 и hRAMP3) может являться менее чем в 10 раз меньшей, чем EC_{50} в отношении любого или всех из hAMYR1, hAMYR2 и hAMYR3, например, в отношении hAMYR3.

EC_{50} в отношении hCTR2 (при экспрессии в отсутствии hRAMP1, hRAMP2 и hRAMP3) может являться менее чем в 5 раз меньшей, чем EC_{50} в отношении любого или всех из hAMYR1, hAMYR2 и hAMYR3, например, в отношении hAMYR3.

25 EC_{50} в отношении hCTR2 (при экспрессии в отсутствии hRAMP1, hRAMP2 и hRAMP3) может являться по существу эквивалентной (например +/- 50%) EC_{50} в отношении любого или всех из hAMYR1, hAMYR2 и hAMYR3, например, в отношении hAMYR3.

EC_{50} в отношении hCTR2 (при экспрессии в отсутствии hRAMP1, hRAMP2 и hRAMP3) может являться большей, чем EC_{50} в отношении любого или всех из hAMYR1, hAMYR2 и hAMYR3, например, в отношении hAMYR3.

30 Такие анализы можно проводить в условиях, описанных в примерах 2 и 3.

Дополнительно или в качестве альтернативы, соединения согласно настоящему изобретению могут демонстрировать превосходную растворимость. Например, данные соединения могут демонстрировать растворимость, превышающую или эквивалентную 1 мг/мл при pH 4, pH 5, pH 6, pH 7 и/или pH 7,5, например, при температуре 25°C, например, в условиях, описанных в примере 4.

5

Дополнительно или в качестве альтернативы, соединения согласно настоящему изобретению могут демонстрировать превосходную устойчивость к фибриллообразованию. Например, данные соединения могут не демонстрировать обнаруживаемого фибриллообразования через 96 часов при pH 4,0 и/или pH 7,0, например, при температуре 40°C, например, в условиях, описанных в примере 5.

10

Дополнительно или в качестве альтернативы, соединения согласно настоящему изобретению могут демонстрировать превосходную химическую стабильность, т.е. устойчивость к деградации в растворе. Например, указанные соединения могут сохранять по меньшей мере 70% чистоты, по меньшей мере 75% чистоты, по меньшей мере 80% чистоты, по меньшей мере 85% чистоты, по меньшей мере 90% чистоты или по меньшей мере 95% чистоты после инкубации при pH 4, pH 7,5 и/или pH 9 при температуре 40°C в течение 7 дней, например, в условиях, описанных в примере 6.

15

20

Терапевтические применения

Соединения согласно настоящему изобретению являются пригодными, среди прочего, для уменьшения потребления пищи, стимуляции снижения массы тела и для ингибирования или снижения увеличения массы тела. Вследствие этого данные соединения могут обеспечить перспективный вариант лечения, среди прочего, ожирения и метаболических заболеваний, вызванных, характеризующихся или связанных с избыточной массой тела.

25

Таким образом, соединения можно использовать в способе лечения, подавления или снижения увеличения массы тела, стимуляции снижения массы тела, уменьшения потребления пищи и/или уменьшения избыточной массы тела. Лечение можно достичь, например, посредством контроля над аппетитом, питанием, потреблением пищи, потреблением калорий и/или расходом энергии.

30

Соединения можно использовать в способе лечения ожирения, а также связанных заболеваний, нарушений и состояний здоровья, включая, но не ограничиваясь указанными, морбидное ожирение, ожирение перед хирургическим вмешательством,

воспаление, связанное с ожирением, заболевание желчного пузыря, связанное с ожирением, и вызванные ожирением синдром обструктивного апноэ во сне и респираторные патологии, дистрофию хряща, остеоартрит и осложнения ожирения или избыточной массы тела, связанных с репродуктивным здоровьем, такие как бесплодие.

5

Соединения можно также применять в способе предотвращения или лечения болезни Альцгеймера, диабета, диабета 1 типа, диабета 2 типа, преддиабета, синдрома резистентности к инсулину, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), болезненных состояний, связанных с повышенными уровнями глюкозы в крови, метаболического заболевания, включая метаболический синдром, гипергликемии, гипертензии, атерогенной дислипидемии, стеатоза печени («жирового перерождения печени»; включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), которая включает в себя неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)), почечной недостаточности, артериосклероза (например, атеросклероза), макрососудистого заболевания, микрососудистого заболевания, диабетического сердца (включая диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение диабета), ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или инсульта.

10

15

Соединения могут также являться пригодными для понижения уровней циркулирующих ЛПНП и/или увеличения соотношения ЛПВП/ЛПНП.

20

Эффекты (влияние) соединений, описанных выше, могут быть полностью или частично опосредованы влиянием на массу тела или могут не зависеть от указанного эффекта.

25

Метаболический синдром характеризуется группой метаболических факторов риска у одного человека. Данные факторы риска включают абдоминальное ожирение (избыточную жировую ткань вокруг абдоминальных внутренних органов), атерогенную дислипидемию (нарушения жира в крови, включая высокий уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина ЛПВП и/или высокий уровень холестерина ЛПНП, которые способствуют накоплению бляшек в стенках артерий), увеличенное кровяное давление (гипертензию), устойчивость к инсулину и нарушение толерантности к глюкозе, протромботическое состояние (например, высокий уровень ингибитора активатора фибриногена или плазминогена 1 в крови) и провоспалительное состояние (например, увеличенный уровень С-реактивного белка в крови).

30

Индивидуумы с метаболическим синдромом подвержены увеличенному риску ишемической болезни сердца и других заболеваний, связанных с другими

35

манифестациями артериосклероза (например, инсульта и заболевания периферических сосудов). Доминирующим первопричинным фактором риска в отношении данного синдрома, как представляется, является абдоминальное ожирение.

5

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение также распространяется на композиции, такие как фармацевтические композиции, содержащие аналоги амилина. Как и в случае всех аспектов настоящего изобретения, следует понимать, что упоминание аналога амилина включает упоминание фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

10

Аналоги амилина согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в состав в виде фармацевтических композиций, которые подходят для введения с предполагаемым хранением или без такового, и которые, как правило, содержат терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного пептида согласно настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или наполнителем.

15

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые из стандартных фармацевтических носителей. Фармацевтически приемлемые носители для терапевтического применения хорошо известны в области фармацевтики и описаны, например, в руководстве “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985. Например, можно использовать стерильные солевой раствор и фосфатно-буферный солевой раствор при незначительно кислом или физиологическом pH. Подходящие pH-буферные средства могут, например, представлять собой фосфат, цитрат, ацетат, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS), N- трис(гидроксиметил)метил-3-аминопропансульфоновую кислоту (TAPS), бикарбонат аммония, диэтаноламин, гистидин, аргинин, лизин или ацетат (например, в виде ацетата натрия) или смеси указанных соединений. Данный термин также включает любые средства-носители, перечисленные в Фармакопее США для применения у животных, включая людей.

20

25

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может находиться в единичной лекарственной форме. В такой форме композиция разделена на единичные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента или компонентов. Единичная лекарственная форма может быть представлена в виде упакованного препарата, упаковки, содержащей отдельные количества препарата,

30

например, упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Единичная лекарственная форма также может представлять собой, например, капсулу, крахмальную капсулу или таблетку саму по себе, или может представлять собой подходящее количество нескольких вышеописанных упакованных лекарственных форм. Единичная лекарственная форма может также быть предложена в виде однократной инъекционной формы, например, в форме шприц-ручки, содержащей жидкофазную (как правило, водную) композицию. Композиции могут быть приготовлены в состав для любого подходящего пути и способа введения. Фармацевтически приемлемые носители или разбавители включают таковые, используемые в составах, подходящих для, например, перорального, интравитерального, ректального, вагинального, назального, местного, энтерального или парентерального (включая подкожное (п.к.), внутримышечное (в.м.), внутривенное (в.в.), интрадермальное и трансдермальное) введения или введения посредством ингаляции. Для удобства составы могут быть представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены посредством любого из способов, хорошо известных в области фармацевтических составов.

Подкожный или трансдермальный пути введения могут в некоторых случаях являться подходящими для пептидов согласно настоящему изобретению.

Следующие варианты реализации относятся к устройствам, лекарственным формам и упаковкам, которые используют для доставки фармацевтических составов согласно настоящему изобретению. Таким образом, по меньшей мере один пептид в стабильном или содержащем консерванты составе или растворе, описанных в настоящей заявке, можно вводить пациенту согласно настоящему изобретению посредством множества способов доставки, включая п.к. или в.м. инъекцию, или посредством трансдермального, пульмонального или чресслизистого введения, или посредством имплантата, либо посредством применения осмотического насоса, картриджа, микронасоса или других способов, известных специалисту в данной области техники.

Другие варианты реализации относятся к составам для перорального введения и пероральному введению. Составы для перорального введения основаны на совместном введении вспомогательных средств (например, резорцинов и/или неионных поверхностно-активных веществ, таких как олеиловый эфир полиоксиэтилена и н-гексадецилполиэтиленовый эфир) с целью искусственного увеличения проницаемости кишечных стенок, и/или на совместном введении ингибиторов ферментов (например, ингибиторов трипсина поджелудочной железы, диизопропилфторфосфата (ДФФ) и трасилола) для ингибирования расщепления

ферментами. Активный компонент соединения лекарственной формы твердого типа для перорального введения можно смешать с по меньшей мере одной добавкой, такой как сахароза, лактоза, целлюлоза, маннитол, трегалоза, раффиноза, мальтитол, декстран, крахмалы, агар, альгинаты, хитины, хитозаны, пектины, трагакантовая камедь, аравийская камедь, желатин, коллаген, казеин, альбумин, синтетический или полусинтетический полимер или глицерид. Данные лекарственные формы могут также содержать добавки другого типа или типов, например, неактивный разбавитель, смазывающее вещество (такое как стеарат магния), парабен, консервирующее средство (такое как сорбиновая кислота, аскорбиновая кислота или альфа-токоферол), антиоксидант (такой как цистеин), дезинтегрирующее средство, связывающее средство, загуститель, буферное средство, pH-корректирующее средство, подсластитель, вкусоароматическое вещество или ароматизирующее вещество.

Дозы

Обычная доза аналога амилазы, применяемого в контексте настоящего изобретения, может находиться в диапазоне от приблизительно 0,0001 до приблизительно 100 мг/кг массы тела в день, например, от приблизительно 0,0005 до приблизительно 50 мг/кг массы тела в день, например, от приблизительно 0,001 до приблизительно 10 мг/кг массы тела в день, например, от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг/кг массы тела в день, которые вводят в одной или нескольких дозах, например, от одной до трех доз. Точная применяемая доза будет зависеть, среди прочего, от: природы и тяжести заболевания или нарушения, лечение которого проводят, от пола, возраста, массы тела и общего состояния субъекта, лечение которого проводят, от возможного другого сопутствующего заболевания или нарушения, лечение которого проводят или лечение которого предстоит, а также от других факторов, известных практикующему медику, который является специалистом в данной области техники.

Аналог амилазы согласно настоящему изобретению можно вводить непрерывно (например, посредством внутривенного введения или другого непрерывного способа введения лекарственного препарата), или можно вводить субъекту с интервалами, как правило, через регулярные интервалы времени, в зависимости от желаемой дозы и фармацевтической композиции, выбранной квалифицированным практиком для конкретного субъекта. Регулярные интервалы введения доз включают, например, один раз в день, два раза в день, один раз в два, три, четыре, пять или шесть дней, один или два раза в неделю, один или два раза в месяц и т.п. Такие регулярные режимы введения пептида могут в определенных обстоятельствах, таких как,

например, в течение хронического долгосрочного введения, преимущественно прерываться определенным периодом времени для того, чтобы у принимающего медицинский препарат субъекта понизился уровень медицинского препарата, или чтобы указанный субъект остановил прием медицинского препарата; данный период часто называют «лекарственными каникулами». Лекарственные каникулы пригодны, например, для поддержания или восстановления чувствительности к лекарственному препарату, в особенности, в течение долгосрочного хронического лечения, или для уменьшения нежелательных побочных эффектов долгосрочного хронического лечения субъекта лекарственным препаратом. Продолжительность лекарственных каникул зависит от продолжительности регулярного режима введения доз и целей введения лекарственных каникул (например, для восстановления чувствительности к лекарственному препарату и/или для уменьшения нежелательных побочных эффектов длительного долгосрочного введения). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лекарственные каникулы могут представлять собой уменьшение дозы лекарственного препарата (например, ниже терапевтически эффективного количества для определенного периода времени). Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения введение лекарственного препарата останавливают в определенный период времени перед тем, когда введение начинают снова с применением того же или другого режима введения доз (например, с использованием меньшей или большей дозы и/или частоты введения). Лекарственные каникулы согласно настоящему изобретению можно, таким образом, выбрать из широкого диапазона периодов времени и режимов введения доз. Иллюстративные лекарственные каникулы составляют два или более дней, одну или несколько недель или один или несколько месяцев, вплоть до приблизительно 24 месяцев лекарственных каникул. Таким образом, например, регулярный ежедневный режим введения доз пептида согласно настоящему изобретению может, например, прерываться лекарственными каникулами, продолжительность которых составляет неделю или две недели, или четыре недели, после чего возобновляют предшествующий регулярный режим введения доз (например, ежедневный или еженедельный режим введения доз). Множество других режимов лекарственных каникул представляются пригодными для введения пептидов согласно настоящему изобретению.

Таким образом, пептид можно доставлять посредством режима введения, который включает две или более фаз введения, разделенных соответствующими фазами лекарственных каникул.

В течение каждой фазы введения пептид вводят субъекту-реципиенту в терапевтически эффективном количестве в соответствии с предварительно

определенной схемой введения. Схема введения может включать непрерывное введение лекарственного препарата субъекту-реципиенту в течение фазы введения. В качестве альтернативы, схема введения может включать введение множества доз пептида субъекту-реципиенту, причем указанные дозы разделены интервалами введения.

5

Схема введения доз может включать по меньшей мере две дозы на фазу введения, по меньшей мере пять доз на фазу введения, по меньшей мере 10 доз на фазу введения, по меньшей мере 20 доз на фазу введения, по меньшей мере 30 доз на фазу введения или более.

10

Указанные интервалы введения доз могут представлять собой регулярные интервалы введения доз, которые могут являться таковыми, как изложено выше, включая введение один раз в день, два раза в день, один раз в два, три, четыре, пять или шесть дней, один или два раза в неделю, один или два раза в месяц, или регулярные и даже менее частые интервалы введения доз, в зависимости от конкретной дозы состава, биодоступности и профиля фармакокинетики пептида.

15

Фаза введения может характеризоваться длительностью по меньшей мере два дня, по меньшей мере неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 6 месяцев или более.

20

Когда схема введения включает множество доз, длительность возможной последующей фазы лекарственных каникул является большей, чем интервал введения доз, используемый в данной схеме введения. Когда интервал введения доз является нерегулярным, длительность фазы лекарственных каникул может являться большей, чем средний интервал между дозами в течение фазы введения. В качестве альтернативы, длительность лекарственных каникул может являться большей, чем наибольший интервал между последовательными дозами в течение фазы введения.

25

30

Длительность возможной фазы лекарственных каникул может быть по меньшей мере в два раза большей, чем соответствующий интервал между введением доз (или среднее значение указанного интервала), по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз или по меньшей мере в 20 раз большей, чем соответствующий интервал между введением доз или среднее значение указанного интервала.

35

В пределах данных ограничений фаза лекарственных каникул может характеризоваться длительностью, составляющей по меньшей мере два дня, по меньшей мере неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 6 месяцев или более в зависимости от схемы введения в течение предыдущей фазы введения.

Режим введения, предусматривающий использование лекарственных каникул, включает по меньшей мере 2 фазы введения. Последовательные фазы введения разделены соответствующими фазами лекарственных каникул. Таким образом, режим введения может включать по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 или по меньшей мере 30 фаз введения или более, каждая из которых отделена соответствующими фазами лекарственных каникул.

В последовательных фазах введения можно применять одну схему введения, хотя данный подход может не всегда быть желательным или необходимым. Однако если в комбинации с пептидом согласно настоящему изобретению вводят другие лекарственные препараты или активные средства, тогда, как правило, в последовательных фазах введения вводят одну и ту же комбинацию лекарственных препаратов или активных средств. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения субъект-реципиент представляет собой человека.

Комбинированная терапия

Аналог амилина согласно настоящему изобретению можно вводить в рамках комбинированной терапии вместе с другим активным средством для лечения заболевания или нарушения, о которых идет речь, например, противодиабетическим средством, средством против ожирения, средством для лечения метаболического синдрома, антидислипидемическим средством, гипотензивным средством, ингибитором протонной помпы или противовоспалительным средством. В данных случаях два активных средства можно вводить совместно или отдельно, например, в виде компонентов в одной фармацевтической композиции или составе либо в виде отдельных составов.

Таким образом, пептид согласно настоящему изобретению может быть полезен при введении в комбинации с противодиабетическим средством известного типа, включая, но не ограничиваясь указанными, метформин, сульфонилмочевину, глинид, ингибитор ДПП IV (дипептидилпептидазы IV), глитазон, агонист рецептора ГПП-1

(глюкагоноподобного пептида 1, включая аналог ГПП-1 или ГПП-1, аналог эксендина-4 или эксендин-4, любой другой агонист рецептора ГПП-1, включая лираглутид (Саксенда™, Виктоза™), дулаглутид или албиглутид или двойной агонист глюкагона-ГПП-1, например, описанный в публикациях WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195), ингибитор SGLT2 (sodium glucose transporter, натрий-глюкозного транспортера, т.е. ингибитор транспорта натрия и глюкозы, например, глифлозин, такой как эмпраглифлозин, санаглифлозин, дапаглифлозин или ипраглифлозин), агонист GPR40 (агонист FFAR1/FFA1, например, фазиглифам) или инсулин или аналог инсулина. Примеры соответствующих аналогов инсулина включают, но не ограничены указанными, Лантус™, Новорапид™, Хумалог™, Новомикс™, Актрафан™ НМ, Левемир™ Деглюдек™ и Апидра™. Другие соответствующие в этой связи противодиабетические средства включают агонисты рецептора ГПП-1, такие как эксенатид (эксендин-4 Биетта™ и Бидуреон™) и Биетта LAR™, ликсисенатид (Ликсумия™) и лираглутид (Виктоза™).

Более того, пептид согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации со средством против ожирения известного типа, включая, но не ограничиваясь указанными, пептид YY или аналог указанного пептида, нейропептид Y (NPY) или аналог указанного нейропептида, антагонист каннабиноидного рецептора 1, ингибитор липазы, проостровковый пептид человека (human proislet peptide, HIP), агонист меланокортинового рецептора 4, агонист рецептора ГПП-1 (включая аналог ГПП-1 или ГПП-1, аналог эксендина-4 или эксендин-4, любой другой агонист рецептора ГПП-1, включая лираглутид (Саксенда™, Виктоза™), дулаглутид или албиглутид или двойной агонист глюкагона-ГПП-1, например, описанный в публикациях WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195), Орлистат™, Сибутрамин™, фентермин, антагонист рецептора меланиноконцентрирующего гормона 1, ССК (холецистокинин), амилин, прамлинтид и лептин, а также аналоги указанных соединений.

Пептид согласно настоящему изобретению можно также применять в комбинации с гипотензивным средством известного типа, включая, но не ограничиваясь указанными, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, блокатор ангиотензинового рецептора II, диуретическое средство, бета-блокатор и блокатор кальциевого канала.

Более того, пептид согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации с антидислипидемическим средством известного типа, включая, но не ограничиваясь указанными, статин, фибрат, ниацин, ингибитор PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9) и ингибитор всасывания холестерина.

Пептид согласно настоящему изобретению можно также применять в комбинации с ингибитором протонной помпы (т.е. фармацевтическим средством, обладающим фармакологической активностью в качестве ингибитора H^+/K^+ -АТФазы) известного типа, включая, но не ограничиваясь указанными, средство типа производного бензимидазола или типа производного имидазопиридина, такое как ОмепразолTM, ЛансопразолTM, ДекслансопразолTM, ЭзомепразолTM, ПантопразолTM, РабепразолTM, ЗолпидемTM, АлпидемTM, СарипидемTM или НекопидемTM.

Кроме того, в отношении противовоспалительного лечения пептид согласно настоящему изобретению может обеспечивать пользу при введении в комбинации с противовоспалительным средством известного типа, включая, но не ограничиваясь указанными:

стероиды и кортикостероиды, такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, дексаметазон и гидрокортизон;

нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), такие как производные пропионовой кислоты (например, алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксaproзин, припрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тioxaproфен); производные уксусной кислоты (например, индометацин, ацетметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозевая кислота, фентиазак, фуурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак); производные фенамовой кислоты (например, флуфенамвая кислота, меклофенамвая кислота, мефенамвая кислота, нифлумовая кислота и толфенамвая кислота), производные бифенилкарбоновой кислоты (например, дифлунизал и флуфенизал), оксикамы (например, изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикам); салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин) и пиразолоны (например, апазон, безпиперилон, фепазон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон);

ингибиторы ЦОГ II (циклооксигеназы II), такие как рефекококсиб и целекоксиб; препараты интерферона бета (например, интерферон бета-1a или интерферон бета-1b);

и определенные другие соединения, такие как 5-аминосалициловая кислота, и пролекарства и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

5 Также было продемонстрировано, что метформин обладает противовоспалительными свойствами (см., например, публикацию Haffner et al., *Diabetes* 54: 1566-1572 (2005)), и вследствие этого также может являться пригодным в комбинации с соединениями (пептидами) согласно настоящему изобретению.

10 Устройства и наборы

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к устройству, содержащему аналог амилина или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению для доставки указанного аналога субъекту. С помощью таких устройств аналоги амилина можно вводить пациенту посредством множества 15 способов доставки, включая: внутривенную, подкожную, внутримышечную или интраперитонеальную инъекцию; пероральное введение; трансдермальное введение; пульмональное или чресслизистое введение; введение посредством имплантата, осмотического насоса, картриджа или микронасоса; или посредством других способов, известных специалисту в данной области техники.

20 В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к набору, содержащему аналог амилина согласно настоящему изобретению или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения набор также содержит упаковку и/или инструкции для применения.

25 Устройство или набор может быть пригодным для комбинированной терапии, описанной выше. Таким образом, устройство или набор может также содержать другое активное средство, например, противодиабетическое средство, средство против ожирения, средство для лечения метаболического синдрома, антидислипидемическое средство, гипотензивное средство, ингибитор протонной 30 помпы или противовоспалительное средство, описанное выше, или фармацевтическую композицию, содержащую такое активное средство.

ПРИМЕРЫ

35 Следующие примеры демонстрируют определенные конкретные варианты реализации настоящего изобретения. Следующие примеры выполняли с применением стандартных методик, хорошо известных и общепринятых для

специалистов в данной области техники, а иные случаи были подробно описаны. Следует понимать, что данные примеры приведены исключительно с иллюстративной целью и не претендуют на то, чтобы полностью определять условия или объем настоящего изобретения. Вследствие этого данные примеры не следует истолковывать как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо способом.

Сокращения, используемые в примерах, включают:

5	Asm:	ацетаминометил
10	COMU™:	гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбения
	DCM:	дихлорметан
	DMF:	N,N-диметилформамид
	HATU:	гексафторфосфат 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
15	DIPEA:	диизопропилэтиламин
	DODT:	3,6-диокса-1,8-октандитиол
	EtOH:	этанол
	Et ₂ O:	диэтиловый эфир
	TFA:	трифторуксусная кислота
20	TIS:	триизопропилсилан
	MeCN:	ацетонитрил
	ВЭЖХ:	высокоэффективная жидкостная хроматография
	ОФ-ВЭЖХ:	обращено-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография
25	МС:	масс-спектрометрия
	ИЭР-МС:	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
	IBMX:	3-изобутил-1-метилксантин

	BCA:	бычий сывороточный альбумин
	цАМФ:	циклический аденозинмонофосфат
	DMEM:	среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко
	ЭТС:	эмбриональная телячья сыворотка
5	HEPES:	N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота
	p-ERK:	фосфорилированная киназа, регулируемая внешним стимулом
	ФБСР:	фосфатный буферный солевой раствор
	Вос:	трет-бутоксикарбонил
	Fmoc:	9-флуоренилметилхлороформат
10	Trt:	тритил (т.е. трифенилметил)
	NEP:	N-этилпирролидон
	NMP	N-метилпирролидон
	об./об.:	объем/объем
	масс./об.:	масса/объем

15 Следующие примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов реализации настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Измерение физиологических параметров

20 Если не указано обратное, уровни глюкозы в цельной крови определяли в образцах крови из хвостовой вены с помощью способа Biosen (EKF Diagnostic, Германия) на основе электрода и фермента. Образцы крови анализировали для определения гликированного гемоглобина (HbA1c) с применением анализатора Cobas c111 (Roche Diagnostics, Мангейм, Германия). Уровни инсулина в плазме измеряли с применением системы Meso Scale Discovery (MSD) (Поквилл, Мэриленд, США). Содержание жира в

25 печени определяли посредством магнитно-резонансного (МР) сканирования с применением МР сканера Echo systems. Жировые отложения измеряли посредством взвешивания вырезанного жира.

Пример 1: Синтез соединений

Были синтезированы следующие соединения:

- [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 1)
- 5 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 2)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 3)
- 10 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST-NVGSNT-Apr-NH₂ (Соединение 4)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST-NVGSNT-Apr-NH₂ (Соединение 5)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNТ-Hyp-NH₂ (Соединение 6)
- 15 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNТ-Hyp-NH₂ (Соединение 7)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNТ-Hyp-NH₂ (Соединение 8)
- 20 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSТ-Hyp-NH₂ (Соединение 9)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Соединение 10)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSO-T-Hyp-NH₂ (Соединение 11)
- 25 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSA-T-Hyp-NH₂ (Соединение 12)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Соединение 13)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 14)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂ (Соединение 15)

5 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂ (Соединение 16).

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLANFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp-NH₂ (Соединение 17)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp-NH₂ (Соединение 18)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLKRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp-NH₂ (Соединение 19)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSVF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 20)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 21)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 22)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSDTP-NH₂ (Соединение 23)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 24)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNTP-NH₂ (Соединение 25)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Соединение 26)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSDTP-NH₂ (Соединение 27)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Соединение 28)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Соединение 29)

5 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Соединение 30)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Соединение 31)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFT-Hyp-NH₂ (Соединение 32)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFT-Hyp-NH₂ (Соединение 33)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Соединение 34)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Соединение 35)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLELRRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Соединение 36)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Соединение 37)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Соединение 38)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFTP-NH₂ (Соединение 39)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFTP-NH₂ (Соединение 40)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Соединение 41)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Соединение 42)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSST-Hyp-NH₂ (Соединение 43)

5 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSOrr-T-Hyp-NH₂ (Соединение 44)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Apr-NH₂ (Соединение 45)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Соединение 46)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSOrr-T-Hyp-NH₂ (Соединение 47)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Соединение 48)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 49)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFL-Aad-RSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 50)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSOrr-T-Hyp-NH₂ (Соединение 51)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Соединение 52)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSOrr-T-Hyp-NH₂ (Соединение 53)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 54)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 55)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 56)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 57)

5 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 58)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 59)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsSDT-Hyp-NH₂ (Соединение 60)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH₂ (Соединение 61)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH₂ (Соединение 62)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 63)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 64)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH₂ (Соединение 65)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH₂ (Соединение 66)

[19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH₂ (Соединение 67)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Соединение 68)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsST-Hyp-NH₂ (Соединение 69)

- [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Соединение 70)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Соединение 71)
- 5 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Соединение 72)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Соединение 73)
- 10 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Соединение 74)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂ (Соединение 75)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂ (Соединение 76)
- 15 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp-NH₂ (Соединение 77)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂ (Соединение 78)
- 20 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Соединение 79)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP-NH₂ (Соединение 80)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Соединение 81)
- 25 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTP-NH₂ (Соединение 82)
- [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Соединение 83)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP-NH₂ (Соединение 84)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP-NH₂ (Соединение 85)

5 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 86)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSST-Hyp-NH₂ (Соединение 87)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 88)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 89)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSGT-Hyp-NH₂ (Соединение 90)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSGT-Hyp-NH₂ (Соединение 91)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNTP-NH₂ (Соединение 92)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNTP-NH₂ (Соединение 93)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSGTP-NH₂ (Соединение 94)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLA-Aad-FLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNT-Hyp-NH₂ (Соединение 95)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTE-VGSNTP-NH₂ (Соединение 96)

([19CD]-isoGlu представляет собой группу [19-карбоксинонадеканоил], присоединенную к свободной альфа-аминогруппе остатка N-аргинина посредством линкера изоглутаминовой кислоты).

30

Также были синтезированы для применения в качестве контролей:

Прамлинтид: H-KC() $\text{NTATC}()$ ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH₂

- 5 NN96: N- α -[(S)-4-карбокси-4-(19-карбоксинонадеканоиламино)бутирил]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-прамлинтид-NH₂
- (NN96 раскрыто в публикации WO 2012/168430 и содержит аминокислотную последовательность: RC() $\text{NTATC}()$ ATQRLAEFLHHSSNNFGPILPPTNVGSNTP)
- 10 [19CD]-isoGlu-R-C() $\text{NTATC}()$ ATQRLAEFLHHSSFGPILPPTNVGSNTP-NH₂
(Соединение 97)
- [19CD]-isoGlu-R-C() $\text{GTATC}()$ ATERLA-Aad-FLQRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Соединение 98)
- [19CD]-isoGlu-R-C() $\text{QTATC}()$ ATERLAHFLQRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Соединение 99)
- 15 [19CD]-isoGlu-R-C() $\text{QTATC}()$ ATDRLA-Aad-FLQRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Соединение 100)
- Соединение 97 содержит ту же последовательность, что и NN96, за исключением делеции остатков Asn в положениях 21 и 22.
- 20 Соединения 98, 99 и 100 содержат ту же последовательность, что и соединение 55, соединение 57 и соединение 89, соответственно, за исключением вставки остатков Asn в положениях 21 и 22.
- 25 Скобки « $()$ » обозначают внутримолекулярные дисульфидные мостики между боковыми цепями остатков цистеина в положениях 2 и 7 соответствующих последовательностей аминокислот.
- 30 Если не указано обратное, используемые ниже реактивы и растворители являлись коммерчески доступными реактивами стандартной чистоты лабораторных реактивов или чистоты для анализа, которые использовали без дополнительной очистки.

Подходящие общие процедуры синтеза включают следующие:

Общие процедуры твердофазного синтеза пептидов

Использовали синтезатор пептидов CEM Liberty с применением стандартной химии Fmoc. Перед использованием смоле TentaGel™ S Ram (1 г; 0,25 ммоль/г) позволяли набухнуть в DMF (10 мл), и смолу переносили из пробирки в реакционный сосуд с применением DCM и DMF. При необходимости использовали псевдопролины [т.е. дипептиды, применяемые для минимизации агрегации в течение синтеза пептида, такие как Fmoc-Phe-Thr(ψ-Me,Me-Pro)-OH и Fmoc-Asp-Ser(ψ-Me,Me-Pro)-OH, и Fmoc-Ser-Ser(ψ-Me,Me-Pro)-OH], и несуществующие в природе аминокислоты и другие подходящие структурные элементы использовали без каких-либо изменений общей процедуры.

Для синтеза соединений использовали следующие оптические изомеры конкретных аминокислот (включая несуществующие в природе аминокислоты):

Apr: (2S,4R)-4-аминопролин [также обозначаемый (4R)-4-амино-L-пролин];

Hyp: (2S,4R)-4-гидроксипролин [также обозначаемый (4R)-4-гидрокси-L-пролин].

Aad: (2S)-2-аминоадипиновая кислота

Сочетание:

Fmoc-аминокислоты в DMF/DCM (2:1; 0,2 М; 5 мл) добавляли к смоле в микроволновом блоке CEM Discover вместе с COMU/DMF (0,5 М; 2 мл) и DIPEA/DMF (2,0 М; 1 мл). Смесь для сочетания нагревали до температуры 75°C в течение 5 мин., при этом через смесь барботировали азот. Затем смолу промывали DMF (4 x 10 мл). В качестве альтернативы, сочетание проводили без нагревания, и в данном случае время реакции увеличивали до 60 мин.

В случае сложных сочетаний (например, сочетания остатка непосредственно после N-метилированного остатка аминокислоты или другого стерически затрудненного остатка аминокислоты, что было установлено специалистом в данной области техники) сочетание повторяли один или несколько раз.

Снятие защиты:

Для изначального снятия защиты к смоле добавляли пиперидин/DMF (в соотношении 1:4, т.е. 1 часть пиперидина к 4 частям DMF по объему; 10 мл), и смесь нагревали в микроволновой печи (40°C; 30 сек.). Реакционный сосуд опорожняли, добавляли

вторую часть смеси пиперидин/DMF (1:4; 10 мл) и снова нагревали (75°C; 3 мин.). Затем смолу промывали DMF (6 x 10 мл).

Окислительная циклизация

5 Образование внутримолекулярного кольца (образование дисульфидного мостика) между остатками Cys в положениях 2 и 7 (изначально сочетанных в форме Асм-защищенных цистеинов) осуществляли на пептиде, все еще присоединенном к смоле, с применением 163 мг талия(III) трифторацетата [Ti(TFA)₃] в 5 мл NMP в одновременных этапах снятия защиты Асм и образования дисульфида.

Отщепление:

10 Смолу промывали EtOH (3 x 10 мл) и Et₂O (3 x 10 мл) и высушивали до постоянной массы при комнатной температуре (к.т.). Неочищенный пептид отщепляли от смолы посредством обработки TFA/TIS/H₂O (90:5:5; 40 мл; 2 ч; комнатная темп.) или, в качестве альтернативы, TFA/DODT (95:5; 40 мл; 2 ч; комнатная темп.). Большую часть TFA удаляли при пониженном давлении, неочищенный пептид преципитировали,
15 промывали трижды Et₂O и высушивали до постоянной массы при комнатной температуре.

Очистка и характеристика:

20 Неочищенный пептид очищали посредством препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ с применением системы PerSeptive Biosystems VISION Workstation или Gilson (насосы: «Pump 305», «331 Pump», «332 Pump», «402 Syringe Pump»; устройство для смены колонок «Valvемate® II», УФ-детектор «UV/Vis-155»; и сборщик фракций «GX 281», оборудованный подходящей колонкой и сборщиком фракций, и анализировали с применением градиента буфера А (0,1% водная TFA) и буфера В (0,1% TFA, 90% MeCN, вода). Фракции анализировали методом аналитической ВЭЖХ и МС, и
25 соответствующие фракции объединяли и лиофилизировали. Конечный продукт характеризовали методом ВЭЖХ и МС.

Специалист в данной области техники понимает, что для получения соединений согласно настоящему изобретению можно использовать стандартные способы синтеза пептидов.

30 Пример 2

Получение линий клеток, экспрессирующих (i) рецептор кальцитонина человека (hCTR2) и (ii) рецептор амилина человека 3 (hAMYR3), состоящий из hCTR2,

коэкспрессируемого с белком, модифицирующим активность рецепторов человека, 3 (hRAMP3)

Линию клеток COS7, происходящую из клеток-фибробластов почки африканской зеленой мартышки, использовали для установления стабильных линий клеток, описанных ниже. Клеточный фон COS7 использовали в связи с тем, что данные клетки являются наивными в отношении RAMP, и вследствие этого обеспечивают наилучшую доступную систему исследования мономерных hCTR и различных гетеродимерных подтипов рецептора амилина, функционально полученных посредством введения отдельных RAMP.

Линия клеток рецептора кальцитонина:

Линию клеток, экспрессирующих рецептор кальцитонина человека (hCTR2), получали в клеточном фоне COS7 в виде стабильных клонов. Вкратце, hCTR2 (GI: 4502547) амплифицировали методом ПЦР с применением праймеров, кодирующих концевые сайты рестрикции для субклонирования. 5'-концевые праймеры дополнительно кодировали близлежащую консенсусную последовательность Козака для подтверждения эффективной трансляции. Правильность ДНК, кодирующей рецептор, подтверждали посредством секвенирования ДНК. Продукты ПЦР, кодирующие рецептор, субклонировали в вектор экспрессии млекопитающих, содержащий маркер устойчивости к неомицину (G418). Вектором экспрессии млекопитающих, кодирующим рецептор, трансфицировали клетки COS7 стандартным способом трансфекции на основе липосом. Через 48 часов после трансфекции клетки высевали для клонирования способом ограниченных разведений и проводили селекцию с помощью 1 мг/мл G418 в культуральной среде. Через 3 недели выжившие колонии hCTR2-экспрессирующих клеток отбирали, размножали и исследовали в анализе эффективности амилина, описанном в примере 3 ниже. Один клон, экспрессирующий hCTR2, выбирали для профилирования соединения.

Линия клеток рецептора амилина:

Линию клеток, экспрессирующих рецептор амилина человека 3 (hAMYR3), получали в клеточном фоне COS7 в виде стабильных клонов. Вкратце, hCTR2 (GI:4502547) и hRAMP3 (GI:118572586) амплифицировали методом ПЦР с применением праймеров, кодирующих концевые сайты рестрикции для субклонирования. 5'-концевые праймеры дополнительно кодировали близлежащую консенсусную последовательность Козака для подтверждения эффективной трансляции. Правильность ДНК, кодирующей рецептор, подтверждали посредством секвенирования ДНК. Продукты ПЦР, кодирующие рецептор, субклонировали в

трицистронный вектор экспрессии млекопитающих собственной разработки, содержащий RAMP3, hCTR2 и маркер устойчивости к неомицину (G418). Вектором экспрессии млекопитающих, кодирующим рецептор, трансфицировали клетки COS7 стандартным способом трансфекции на основе липосом. Через 48 часов после трансфекции клетки высевали для клонирования способом ограниченных разведений и проводили селекцию с помощью 1 мг/мл G418 в культуральной среде. Через 3 недели выжившие колонии hAMY3R-экспрессирующих клеток отбирали, размножали и исследовали в анализе эффективности амилина, описанном в примере 3 ниже. Функциональное получение фенотипа рецептора амилина подтверждали в анализе эффективности на основании смещенного влево ответа эффективности на амилин относительно мономерного рецептора кальцитонина, и один клон, экспрессирующий hAMYR3, выбирали для профилирования соединения.

Пример 3

Анализы hCTR2 и hAMYR3

Активность исследуемых пептидов в отношении рецепторов hCTR2 и hAMYR3 *in vitro* оценивали посредством измерения индукции цАМФ после стимуляции рецептора с применением набора для анализа цАМФ AlphaScreen® от Perkin-Elmer.

Вкратце, клетки COS7, экспрессирующие hCTR2 (см. пример 2 выше), высевали в концентрации 30000 – 40000 клеток на лунку в 96-луночных планшетах для микротитрования, сенсibilизированных 0,01 % поли-L-лизином, и выращивали в течение 1 дня в культуре в 100 мкл среды роста [DMEM, 10% ЭТС, пенициллин (100 МЕ/мл), стрептомицин (100 мкг/мл)]. В день анализа среду роста удаляли, и клетки промывали один раз 200 мл буфера Тироде [соли Тироде (9,6 г/л), 10 мМ HEPES, pH 7,4]. Клетки инкубировали в 100 мл буфера Тироде, содержащего увеличивающиеся концентрации исследуемых пептидов, 100 мМ IBMX и 0,1% казеин, в течение 15 мин. при температуре 37° С. Реакцию останавливали посредством аккуратного сливания соединения/буферной среды и замены на буфер для лизиса/обнаружения (80 мкл 0,1 % масс./об. БСА, 5 мМ HEPES, 0,3 % об./об. Tween-20 в деионизированной воде). После инкубации при комнатной температуре в течение 10 мин. содержание цАМФ в полученном в результате лизате клеток определяли в соответствии с инструкциями производителя набора для анализа цАМФ AlphaScreen®. Значения EC₅₀ оценивали посредством построения кривой с помощью компьютера с применением 4-параметровой логистической (4PL) нелинейной модели.

Результаты активности *in vitro* (выраженные в виде значений EC₅₀) обобщены в таблице 1 ниже.

Пример 4Оценка растворимости

Готовили исходный раствор исследуемого пептида (2 мг/мл; определено на основании взвешенного количества пептида) в деминерализованной воде, pH которой был откорректирован до 2,5 с помощью HCl, аликвоты разводили в соотношении 1:1 в 100 мМ ацетатном буфере (pH 4,0 и pH 5,0), 100 мМ гистидиновом буфере (pH 6,0 и pH 7,0) и 100 мМ фосфатном буфере (pH 6,0, pH 7,0 и pH 7,5), соответственно, и вносили в стандартный плоскодонный нестерильный 96-луночный микропланшет для УФ-спектрометрии. Поглощение образцов (отдельные образцы, $n=1$) при длине волны 280 и 325 нм измеряли на считывающем устройстве для планшетов на основе поглощения, который предварительно нагревали до комнатной температуры (как правило, 25°C). Критерий мутности поглощения для растворимости пептида ≥ 1 мг/мл представлял собой поглощение при 325 нм, составляющее $\leq 0,02$ единиц поглощения (что представляет собой 5-6-кратное стандартное отклонение для 8 образцов буфера на планшете).

Измерения проводили с использованием Соединений 1-17, 19, 27-38, 49-69 и 71-87. За исключением Соединения 10 при pH 6,0, Соединения 31 при pH 7,0 и 7,5 и Соединения 38 при pH 6,0 и 7,5, все исследуемые соединения демонстрировали растворимость ≥ 1 мг/мл во всех исследованных буферах.

Пример 5Оценка физической стабильности

Агрегацию в форме образования фибрилл обнаруживали с применением амилоид-специфичного красителя Тиофлавина Т (ThT), который часто используют для демонстрации присутствия фибрилл в растворе (см., например, публикации Groenning, M., *J. Chem. Biol.* **3**(1) (2010), pp. 1-18; Groenning et al., *J. Struct. Biol.* **158** (2007) pp. 358-369; и Levine, H., III, *Protein Sci.* **2** (1993) pp. 404-410) Исследуемые пептиды (2 мг/мл) растворяли в деминерализованной воде, pH которой был откорректирован до 2,5 с помощью HCl, при комнатной температуре (как правило, 25°C). Растворы, содержащие (i) 1 мг/мл исследуемого пептида, 40 мкМ ThT и 50 мМ фосфатного (Фосф.) буфера (pH 7,0), (ii) 1 мг/мл исследуемого пептида, 40 мкМ ThT и 50 мМ гистидинового (Гист.) буфера (pH 7,0), и (iii) 1 мг/мл исследуемого пептида, 40 мкМ ThT и 50 мМ ацетатного (Ацет.) буфера (pH 4,0), вносили в 96-лучночный черный планшет для анализа флуоресценции (с прозрачным дном) в трех повторах.

Данные собирали с фиксированными интервалами 10 мин., каждому из которых предшествовали 300 с автоматического перемешивания (взбалтывания), в течение периода 96 часов при температуре 40 °С. Физическую стабильность, выраженную в виде времени образования фибрилл (в часах), определяли как пересечение между двумя линейными регрессиями, представляющими исходную стабильную фазу и фазу роста. Данные обобщены в таблице 1 ниже.

Пример 6

Оценка химической стабильности

Образцы каждого исследуемого пептида растворяли в воде MilliQ™, и pH раствора доводили до pH 4, pH 6, pH 7,5 или pH 9, соответственно, с применением HCl или NaOH. Конечная концентрация пептида составляла 0,2 мг/мл. Образцы помещали в стеклянные флаконы и инкубировали при температуре 40 °С. Образцы анализировали методом ОФ-ВЭЖХ на колонке C8 при градиентном элюировании с применением системы элюентов формиат аммония/вода или на колонке C18 при градиентном элюировании с применением системы элюентов трифторуксусная кислота/вода. Процент площади (% площади) основного пика после времени инкубации $T = t$ (относительно времени $T = 0$) определяли методом УФ-спектроскопии при длине волны 220 нм.

Сначала определяли чистоту следующим образом:

Чистота (% площади) = (площадь основного пика/суммарная площадь всех пиков) × 100.

Затем нормировали чистоту между временными точками, принимая чистоту в момент времени 0 ($T=0$) за 100 для каждого значения pH для данного пептида, следующим образом:

% Нормированной площади в момент времени t ($T=t$) = [% площади ($T=t$)/ % площади ($T=0$)] × 100.

Результаты оценки химической стабильности (в форме величины нормированной чистоты) обобщены в таблице 1 (ниже). Величины нормированной чистоты в таблице 1 определяли через 7 дней инкубации.

Таблица 1. Данные по EC₅₀, химической стабильности и фибриллообразованию

№ Со- едине- ние	hCTR2 EC ₅₀ (нМ)	hAMYR3 EC ₅₀ (нМ)	Нормированная чистота через 7 дней, 40°C**				Фибриллообразова- ние ^{§§}		
			pH 4	pH 6	pH 7,5	pH 9	pH 4,0 (Ацет.)	pH 7,0 (Гист.)	pH 7,0 (Фосф.)
1	0,079	0,230					ФНО	ФНО	ФНО
2	0,076	0,120	A		A	B	ФНО	ФО	ФНО
3	0,160	0,200	A		B	B	ФО	ФО	ФО
4	0,210	0,220	B		C	C	ФНО	ФНО	ФНО
5	0,200	0,180	B		C	C	ФНО	ФНО	ФНО
6	0,077	0,220	A	B		B	ФНО	ФНО	ФНО
7	0,087	0,340	A	A	A	A	ФНО	ФНО	ФНО
8	0,180	0,360	A	B	A	A	ФНО	ФНО	ФНО
9	0,099	0,290	A	B	B	B	ФНО	ФО	ФО
10	0,160	0,350	A	A	B	B	ФНО	ФО	ФО
11	0,130	0,200	A	B	A	B	ФНО	ФО	ФО
12	0,120	0,250	A	A	B	B	ФНО	ФО	ФО
13	0,120	0,380	A	A	A	A	ФНО	ФО	ФО
14	0,150	0,260	A	A	A	A	ФНО	ФО	ФНО
15	0,044	0,079	A	B	B	B	ФНО	ФО	ФНО
16	0,073	0,110	A	A	A	B	ФО	ФО	ФНО
17	0,13	0,61							
18	0,12	0,41					ФНО	ФО	ФО
19	0,16	0,28	A	A	A	C	ФНО	ФНО	ФНО
20	0,19	0,33					ФНО	ФО	ФНО
21	0,12	0,23					ФНО	ФО	ФО
22	0,078	0,59					ФНО	ФО	ФНО
23	0,094	0,13							
24	0,085	0,19							
25	0,046	0,094							
26	0,057	0,12							
27	0,063	0,16					ФО	ФО	ФО
28	0,11	0,13	A	B	B	B	ФНО	ФНО	ФНО
29	0,09	0,12	A		B	B			
30	0,07	0,12					ФНО	ФО	ФО
31	0,09	0,29							
32	0,17	0,23					ФНО	ФО	ФО
33	0,11	0,15							
34	0,09	0,12	A	B	B	B	ФНО	ФНО	ФНО
35	0,05	0,11	A	A	B	B	ФНО	ФНО	ФНО
36	0,21	0,36	A	A	B	B	ФНО	ФНО	ФО
37	0,04	0,07							

38	0,06	0,12							
39	0,16	0,22							
40	0,12	0,19							
41	0,15	0,34	B	A	A	A			
42	0,12	0,34							
43	0,22	0,35	A	A	A	A			
44	0,2	0,3							
45	0,16	0,31							
46	0,1	0,14							
47	0,1	0,19							
48	0,12	0,26	A	A	A	A	ФНО	ФНО	ФНО
49	0,06	0,15	A	A	A	B	ФО	ФНО	ФНО
50	0,12	0,19							
51	0,08	0,11	A	B	B	B	ФНО	ФНО	ФНО
52	0,07	0,09	A	B	B	B	ФНО	ФНО	ФНО
53	0,14	0,13	A	A	B	B	ФНО	ФНО	ФНО
54	0,08	0,14	A	A	B	B	ФНО	ФНО	ФНО
55	0,11	0,08	A	A	A	B	ФНО	ФНО	ФНО
56	0,06	0,08	A	A	A	B	ФНО	ФНО	ФНО
57	0,08	0,11	A	A	A	A	ФНО	ФНО	ФНО
58	0,05	0,1	A	A	B	B	ФНО	ФО	ФНО
59	0,03	0,11	A	B	C	B	ФНО	ФО	ФО
60	0,08	0,09	A	A	A	B	ФНО	ФНО	ФНО
61	0,12	0,17							
62	0,18	0,22							
63	0,35	0,37							
64	0,11	0,15							
65	0,14	0,26	A	A	A	A			
66	0,19	0,30							
67	0,27	0,65							
68	0,32	0,29							
69	0,12	0,17	A	A	B	B			
70	0,35	0,36							
71	0,11	0,18	A	A	A	B	ФНО	ФО	ФО
72	0,35	0,27							
73	0,12	0,24							
74	0,58	0,39							
75	0,36	0,26							
76	0,44	0,49							
77	0,16	0,42	A	A	B	B	ФНО	ФНО	ФНО
78	0,15	0,24							
79	0,12	0,23	A	A	B	B	ФНО	ФО	ФО
80	0,13	0,28	A	A	A	A			
81	0,10	0,23	A	A	A	A			
82	0,21	0,53							
83	0,13	0,32							

84	0,15	0,54							
85	0,1	0,14							
86	0,1	0,15	A	A	A	A			
87	0,2	0,13							
88	0,06		A	A	A	A	ФНО	ФНО	ФНО
89	0,16	0,20	A	A	A	B	ФНО	ФНО	ФНО
90	0,20	0,24	A	A	A	A	ФНО	ФНО	ФНО
91	0,08	0,17	A	A	A	A	ФНО	ФНО	ФНО
92	0,10	0,22	A	A	A	A			
93		0,43							
95	0,18	0,20	A	A	A	A			
96	0,33	0,28	A	A	A	A	ФНО	ФНО	ФНО
Прам- лин- тид	1,40	0,230					ФО		ФО
NN96	0,089	0,150	A	A	B	B	ФНО	ФО	ФО

** A = >90%; B = 70 – 90%; C = <70%; Пустая ячейка = не определено.

§§ ФНО = фибриллообразование не обнаружено; ФО = фибриллообразование обнаружено.

5

Пример 7

Фармакокинетический (ФК) профиль у крыс

Исследовали фармакокинетические свойства соединений 6, 7, 9, 11, 13, 15, 28, 34, 36, 49, 55, 57 и 71 у крыс.

10 Самцам крыс Спрег-Дуули вводили одну подкожную (п.к.) болюсную инъекцию каждого исследуемого пептида, как указано ниже.

15 Вводили дозы соединений 30 нмоль/кг. Образцы крови отбирали из хвостовой вены перед введением доз и через 24, 48, 72, 96 и 168 часов после введения доз. В каждую временную точку отбирали образцы крови от двух крыс, и от каждой крысы отбирали только 2 образца крови, т.е. для каждого соединения использовали по 10 крыс. Немедленно после последнего забора крови крысам проводили эвтаназию посредством удара и смещения шейных позвонков.

20 Наполнитель для введения, который использовали для каждого исследуемого пептида, представлял собой содержащий маннитол гистидиновый буфер (pH 7,0). Образцы плазмы анализировали после преципитации этанолом посредством жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Средние

концентрации в плазме использовали для расчета фармакокинетических параметров с применением некомпартментного подхода в программном обеспечении Phoenix WinNonlin 6.3.

5 Период конечной полуэлиминации в плазме ($t_{1/2}$) определяли как $\ln(2)/\lambda_z$, где λ_z представляет собой величину наклона логарифмической линейной регрессии логарифма концентрации в зависимости от профиля времени в течение конечной фазы. Кажущийся клиренс (CL/F) определяли как доза/ $AUC_{\text{бескон. (п.к.)}}$, где $AUC_{\text{бескон.}}$ представляет собой площадь под кривой концентрации в плазме в зависимости от времени, экстраполированной к бесконечности ($AUC_{\text{бескон.}} = AUC_{\text{последн.}} + C_{\text{последн.}}/\lambda_z$,
10 где $C_{\text{последн.}}$ представляет собой последнюю концентрацию, наблюдавшуюся в плазме).

Результаты

15 Как показано в таблице 2 ниже, периоды конечной полуэлиминации в плазме для всех исследованных пептидов, как было определено, находились в диапазоне от 14,1 часов до 36,7 часов, при этом значения кажущего клиренса для всех исследованных пептидов находились в диапазоне от 0,00406 до 0,0146 литров/час/кг.

Таблица 2. Периоды конечной полуэлиминации ($t_{1/2}$) в плазме и значения кажущегося клиренса (CL/F ; л/ч/кг)

№ соединения	CL/F	$t_{1/2}$ (часы)
6	0,0069	24,2
7	0,0087	25,4
9	0,0096	17,9
11	0,0118	14,1
13	0,0106	15,0
15	0,0116	18,9
28	0,0128	17,1
34	0,0148	17,2
36	0,0117	25,7
49	0,00406	36,7
55	0,0045	26,2
57	0,0078	17,9
71	0,0146	14,7

Пример 8Влияние на краткосрочное потребление пищи и массу тела у нормальных крыс Спрег-Доули

Исследовали влияние соединений 6, 7, 9, 11, 13, 15, 28, 34, 36, 49, 55, 57, 59, 71 и 79 на потребление пищи и массу тела у крыс.

Крыс Спрег-Доули (SD) получали в компании Taconic A/S, Дания. Животные прибывали по меньшей мере за 7 дней до начала исследования, и крысам позволяли акклиматизироваться к условиям эксперимента. После поступления и в течение всего исследования крыс держали в группах по 2 ($n = 2$) в помещении с контролируемым освещением, температурой и влажностью (обращенный цикл темноты/света 12/12 ч: свет был выключен в течение дня и включен в течение ночи; температура 20 – 22°C; относительная влажность 50 – 80%). В течение всего исследования животные имели неограниченный доступ к пище (Altromin™ 1324, Brogaarden A/S, Gentofte, Дания) и воде (водопроводная вода коммунального качества с добавлением лимонной кислоты до pH ~ 3,6). Стратификацию крыс проводили на основании массы тела (МТ) по принципу от клетки к клетке; среднюю МТ на клетку использовали в качестве основы для объединения четырех клеток в группу ($n = 8$ на группу). В каждую серию экспериментов включали группу наполнителя и группу положительного контроля. Крысам вводили дозы подкожно (п.к.) один раз утром непосредственно перед выключением света, с применением дозы исследуемого пептида, откорректированной с учетом массы тела (30 нмоль/кг). Объем введения дозы составлял 5 мл/кг. Потребление пищи фиксировали вручную в момент времени $t = -24$ и 0 часов (до введения дозы) и в моменты времени $t = 24, 48, 72$ и 96 часов после введения дозы. Массу тела измеряли ежедневно.

Статистические анализы проводили с применением программного обеспечения GraphPad™ Prism, версия 5. Измеренные параметры сравнивали с применением однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующими критериями множественного сравнения Дуннета. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как показано в таблице 3 ниже, через 48 часов после введения дозы каждое из исследуемых соединений вызывало очевидное статистически значимое ингибирование потребления пищи (откорректировано с учетом наполнителя, в %). Данное уменьшение потребления пищи отражалось в уменьшении массы тела

(откорректировано с учетом наполнителя, в %), которое наблюдалось в день 4 после введения дозы (через 96 ч) у крыс, получавших лечение (не показано). Впоследствии нормальное пищевое поведение восстанавливалось.

5

Таблица 3. Данные о краткосрочном потреблении пищи

№ соединения	Ингибирование ПП (потребления пищи) через 48 ч (откорректировано с учетом наполнителя) (%)
6	97 ± 0,2
7	94 ± 1,4
9	91 ± 2,5
11	88 ± 3,4
13	88 ± 2,4
15	93 ± 1,6
28	74 ± 5,4
34	70 ± 6,6
36	20 ± 3,4
49	98 ± 0,2
55	90 ± 2,4
57	77 ± 8,7
59	99 ± 0,1
71	84 ± 5,7
79	71 ± 5,6

Пример 9

Пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) у крыс

10

Самцов крыс Спрег-Дули [CrI:CD(SD), диапазон массы тела 260 – 280 г при поступлении] держали в группах по 2 (n = 2) или 3 (n = 3). Животных содержали при цикле света/темноты 12 ч/12 ч. В течение исходного периода акклиматизации длительною одну неделю животные имели неограниченный доступ к стандартному рациону питания и водопроводной воде (водопроводная вода коммунального качества).

15

В тесте использовали крыс в состоянии натошак (натошак в течение 7 часов). Крыс предварительно рандомизировали на две группы, обозначенные «исследуемая

группа» и «контрольная группа», соответственно. Общее количество животных в группе составляло 10 ($n = 10$).

Каждому животному подкожным способом вводили одну подкожную инъекцию наполнителя (контрольная группа; наполнитель: 50 мМ гистидиновый буфер, pH 7, с 200 мМ маннитола) или Соединения 7 в наполнителе [исследуемая группа; доза 30 нмоль/кг массы тела (2 мл/кг)]. Затем все крысы получали пероральную разовую дозу глюкозы (2 г/кг) через 16 часов после введения наполнителя или соединения. Уровни глюкозы в крови в образцах хвостовой крови, отобранных за 20 мин. до введения глюкозы (нулевой момент времени, исходный уровень), а затем через 15 мин., 30 мин., 60 мин., 90 мин., 120 мин. и 180 мин. после введения глюкозы определяли с применением глюкометра (GlucoSmart Swing™; MSP Bodmann GmbH, Германия).

Уровни глюкозы на исходном уровне являлись по существу одинаковыми в исследуемой и контрольной группах, но увеличение уровней глюкозы в течение периода времени измерения 180 минут было в значительной степени снижено в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой. В таблице 4 (ниже) обобщены данные о AUC (площади под кривой) глюкозы в крови, которую определяли в период от $t = 15$ мин. до $t = 180$ мин. по графику измеренных уровней глюкозы как функцию от времени. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ С.О.С. (стандартная ошибка среднего). Для статистического сравнения исследуемой группы и контрольной группы использовали двухсторонний неспаренный t -критерий Стьюдента.

Таблица 4.

	Контрольная группа	Исследуемая группа (Соединение 7)	p-значение
AUC глюкозы, $t = 15 - 180$ мин. (ммоль/л); среднее значение $\pm$ С.О.С.	270 ± 38	122 ± 29	$p < 0,0062$

Из результатов очевидно, что исследуемое соединение в значительной степени улучшает толерантность к глюкозе в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой.

Пример 10Эффект делеции в положениях 21 и 22

Оценку химической стабильности, описанную в примере 6, повторяли для четырех пар соединений, каждое из которых отличалось исключительно наличием или отсутствием дублета Asn-Asn (N-N) в положениях 21 и 22.

Таблица 5

Соединение	Положения 21-22	pH 4	pH6	pH 7,5	pH 9
NN96	N-N	A	A	B	B
97	Δ	A	A	A	A
55	Δ	A	A	A	B
98	N-N	A	A	B	B
57	Δ	A	A	A	B
99	N-N	A	A	B	B
89	Δ	A	A	A	A
100	N-N	A	A	A	B

[Обозначения «А», «В» и «С» являются такими же, что и в таблице 1. «Δ» обозначает делецию в положениях 21 и 22.]

Видно, что делеция дублета Asn-Asn в положениях 21 и 22 имеет тенденцию к увеличению химической стабильности в диапазоне pH от нейтрального до щелочного.

Также определяли активность в отношении кальцитонина (hCTR2) и амилина (hAMYR3) человека, как описано в примере 3. Как показано в таблице 6, делеция имеет тенденцию к увеличению активности в отношении обоих рецепторов, в особенности в соединениях, содержащих метилированные остатки аминокислот.

Таблица 6

Соединение	EC ₅₀ hCTR2 (нМ)	EC ₅₀ hAMYR3 (нМ)
NN96	0,089	0,150
97	0,10	0,13
55	0,11	0,08
98	7,2	0,38
57	0,08	0,11
99	3,8	0,59
89	0,16	0,20
100	2,2	0,53

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ЗИЛАНД ФАРМА А/С
БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНЕСНЛ ГМБХ

<120> Аналоги амилаина

<130> GRF/FP7180169

<140> РСТ/ЕР2016/055793

<141> 2016-03-17

<150> ЕР 15159737.4

<151> 2015-03-18

<160> 203

<170> PatentIn, версия 3.3

<210> 1

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<400> 1

Lys	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	

Val	His	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Asn	Val
			20					25					30		

Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr
			35	

<210> 2

<211> 37

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилаина

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<400> 2

Lys	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	

Val	His	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Asn	Val
			20					25					30		

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 3
<211> 37
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z формулы I в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в
PCT/EP2016/055793

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(37)
<223> Соединение содержит по меньшей мере один остаток, который выбран из
следующих вариантов: Xaa3 представляет собой Gln;
Xaa14 представляет собой His, Asn или Aad; Xaa17 представляет собой Asn,
Gln, Glu, Thr или Aad;
Xaa19-Xaa20 представляет собой Val-Ser или Ser-Val; и Xaa35 представляет
собой Ser, Phe, Orn, Aad,
Gly или Thr

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Asn, Gly, Pro и
Gln

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Gln, Asp и Glu

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Asp, His, Asn и
Aad

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из His, Asn, Gln, Glu,
Thr, Val, Lys и Aad

<220>
<221> VARIANT
<222> (19)..(20)
<223> Xaa-Xaa выбран из группы, состоящей из Ser-Ser,
Val-Val, Ser-Val и Val-Ser или отсутствует

<220>
<221> SITE

<222> (21)..(22)
<223> Xaa21-Xaa22 отсутствуют

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> MeIle

<220>
<221> VARIANT
<222> (31)..(31)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Asp, Glu и Asn

<220>
<221> VARIANT
<222> (35)..(35)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Asp, Glu, Asn, Ser, Phe, Orn, Aad, Gly и Thr

<220>
<221> VARIANT
<222> (37)..(37)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Pro, Arg и Hyp

<400> 3

Arg Cys Xaa Thr Ala Thr Cys Ala Thr Xaa Arg Leu Ala Xaa Phe Leu
1 5 10 15

Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Xaa Val
20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Xaa
35

<210> 4
<211> 37
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z формулы II в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в
РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(37)
<223> Соединение содержит по меньшей мере один остаток, который выбран из
следующих вариантов: Xaa3 представляет собой Gln;
Xaa14 представляет собой His или Aad; Xaa17 представляет собой Asn, Gln,
Glu или Aad; и Xaa35 представляет собой Ser, Orn, Aad, Gly или Thr

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Asn, Gly и Gln

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Gln, Asp и Glu

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Asp, His и Aad

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из His, Asn, Gln, Glu, Lys и Aad

<220>
<221> VARIANT
<222> (19)..(20)
<223> Xaa-Xaa представляет собой Ser-Ser или отсутствует

<220>
<221> SITE
<222> (21)..(22)
<223> Xaa21-Xaa22 отсутствуют

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> MeIle

<220>
<221> VARIANT
<222> (35)..(35)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Asp, Glu, Asn, Ser, Orn, Aad, Gly и Thr

<220>
<221> VARIANT
<222> (37)..(37)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Pro и Hyp

<400> 4

Arg Cys Xaa Thr Ala Thr Cys Ala Thr Xaa Arg Leu Ala Xaa Phe Leu
1 5 10 15

Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val

Gly Ser Xaa Thr Xaa
35

<210> 5
<211> 37
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z формулы III в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в
РСТ/EP2016/055793

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(37)
<223> Соединение содержит по меньшей мере один остаток, который выбран из
следующих вариантов: Xaa3 представляет собой Gln;
Xaa14 представляет собой His или Aad; Xaa17 представляет собой Gln; и
Xaa35 представляет собой Aad.

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Asn, Gly и Gln

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Gln, Asp и Glu

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Asp, His и Aad

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из His и Gln

<220>
<221> VARIANT
<222> (19)..(20)
<223> Xaa-Xaa представляет собой Ser-Ser или отсутствует

<220>
<221> SITE
<222> (21)..(22)
<223> Xaa21-Xaa22 отсутствуют

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> MeIle

<220>
<221> VARIANT
<222> (35)..(35)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Asp, Glu, Asn, Aad
и Gly

<220>
<221> VARIANT
<222> (37)..(37)
<223> Xaa выбран из группы, состоящей из Pro и Hyp

<400> 5

Arg Cys Xaa Thr Ala Thr Cys Ala Thr Xaa Arg Leu Ala Xaa Phe Leu
1 5 10 15

Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val
20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Xaa
35

<210> 6
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 6

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Glu Thr Pro
35

<210> 7
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<400> 7

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Glu Thr Pro
35

<210> 8
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> 4Hyp

<400> 8

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Asn Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 9

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> 4Hyp

<400> 9

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 10

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> 4Hyp

<400> 10

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Glu Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 11

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (2) .. (7)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22) .. (22)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24) .. (24)
 <223> MeIle

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35) .. (35)
 <223> 4Hyp

<400> 11

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Ser	Thr	Pro
		35

<210> 12
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (2) .. (7)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22) .. (22)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24) .. (24)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35) .. (35)

<223> 4Hyp

<400> 12

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Phe	Thr	Pro
		35

<210> 13

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22) .. (22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24) .. (24)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33) .. (33)

<223> Orn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35) .. (35)

<223> 4Hyp

<400> 13

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Arg Thr Pro
35

<210> 14
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Hyp

<400> 14

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Glu Thr Pro
35

<210> 15
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22) .. (22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24) .. (24)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35) .. (35)

<223> 4Hyp

<400> 15

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Gly	Thr	Pro
		35

<210> 16

<211> 33

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20) .. (20)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22) .. (22)

<223> MeIle

<400> 16

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser Glu Thr
20 25 30

Pro

<210> 17

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<400> 17

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 18

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<400> 18

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 19
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 19

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 20
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и
7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 20

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 21
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22) .. (22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24) .. (24)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35) .. (35)

<223> 4Hyp

<400> 21

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Lys	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Asn	Thr	Pro
		35

<210> 22

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22) .. (22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24) .. (24)

<223> MeIle

<400> 22

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

His	Arg	Ser	Val	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Glu	Thr	Pro
		35

<210> 23

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<400> 23

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

His	Arg	Val	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Glu	Thr	Pro
		35

<210> 24

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой

соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<400> 24

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Val	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Glu	Thr	Pro
		35

<210> 25
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<400> 25

Arg	Cys	Pro	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Asp	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Val Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asp Val Gly Ser
20 25 30

Asp Thr Pro
35

<210> 26
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<400> 26

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Glu Thr Pro
35

<210> 27
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 27

Arg	Cys	Pro	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Asp	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

His	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Asp	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Asn	Thr	Pro
		35

<210> 28
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 28

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

His	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Glu Thr Pro
35

<210> 29
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 29

Arg Cys Pro Thr Ala Thr Cys Ala Thr Asp Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asp Val Gly Ser
20 25 30

Asp Thr Pro
35

<210> 30
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Hyp

<400> 30

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Ser Thr Pro
35

<210> 31
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Hyp

<400> 31

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Asn Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Ser Thr Pro
35

<210> 32
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 32

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Ser Thr Pro
35

<210> 33
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой

соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 33

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Val	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Ser	Thr	Pro
		35

<210> 34
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Нур

<400> 34

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Phe	Thr	Pro
		35

<210> 35
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Нур

<400> 35

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Asn	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Phe	Thr	Pro
		35

<210> 36
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<400> 36

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Ser Thr Pro
35

<210> 37
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<400> 37

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Asn	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Ser	Thr	Pro
		35

<210> 38
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<400> 38

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Glu	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Ser	Thr	Pro
		35

<210> 39
<211> 35
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<400> 39

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

His	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
		20						25					30		

Ser	Thr	Pro
		35

<210> 40

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<400> 40

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Ser Thr Pro
35

<210> 41

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<400> 41

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Phe Thr Pro
35

<210> 42

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой

соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<400> 42

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Asn Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Phe Thr Pro
35

<210> 43
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 43

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe	Leu
1				5					10					15	

Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Ser	Thr	Pro
		35

<210> 44

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> 4Hyp

<400> 44

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe	Leu
1				5					10					15	

Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Phe	Thr	Pro
		35

<210> 45

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Aad

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22) .. (22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24) .. (24)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35) .. (35)

<223> 4Hyp

<400> 45

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	Glu	Phe	Leu
1				5					10					15	

Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Ser	Thr	Pro
		35

<210> 46

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33) .. (33)
<223> Orn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 46

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Glu Phe Leu
1 5 10 15

Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Arg Thr Pro
35

<210> 47
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<220>

<221> SITE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa представляет собой Apr, 4-аминопролин

<400> 47

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Ser	Thr	Xaa
		35

<210> 48

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<400> 48

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Ser	Thr	Pro
		35

<210> 49

<211> 35
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (2) .. (7)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22) .. (22)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24) .. (24)
 <223> MeIle

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33) .. (33)
 <223> Orn

<400> 49

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Arg	Thr	Pro
		35

<210> 50
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (2) .. (7)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Hyp

<400> 50

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Thr Thr Pro
35

<210> 51
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Hyp

<400> 51

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 52
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 52

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Glu Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 53
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33) .. (33)
<223> Orn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 53

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Arg Thr Pro
35

<210> 54
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 54

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Gly	Thr	Pro
		35

<210> 55
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33) .. (33)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)

<223> 4Нур

<400> 55

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Glu	Thr	Pro
		35

<210> 56

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22) .. (22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24) .. (24)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35) .. (35)

<223> 4Нур

<400> 56

Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Asn	Thr	Pro
		35

<210> 57

<211> 35

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 57

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Glu Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 58
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный

между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 58

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 59
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 59

Arg Cys Gln Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 60
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 60

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 61
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 61

Arg Cys Pro Thr Ala Thr Cys Ala Thr Asp Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asp Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 62
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Нур

<400> 62

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25						30	

Asp	Thr	Pro
		35

<210> 63
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 63

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
				20				25						30	

Asn	Thr	Pro
		35

<210> 64
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<400> 64

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
		20						25					30		

Asn	Thr	Pro
		35

<210> 65
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Нур

<400> 65

Arg Cys Pro Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 66
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Нур

<400> 66

Arg Cys Pro Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 67
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 67

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 68
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 68

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Asn	Thr	Pro
		35

<210> 69
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 69

Arg	Cys	Pro	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
				20				25					30		

Asn	Thr	Pro
		35

<210> 70
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 70

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 71
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Hyp

<400> 71

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Ser Thr Pro
35

<210> 72
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Hyp

<400> 72

Arg Cys Pro Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Ser Thr Pro
35

<210> 73
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 73

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Gly Thr Pro
35

<210> 74
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой

соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 74

Arg	Cys	Pro	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Gly	Thr	Pro
		35

<210> 75
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Нур

<400> 75

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Thr	Thr	Pro
		35

<210> 76
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Нур

<400> 76

Arg	Cys	Pro	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Thr	Thr	Pro
		35

<210> 77
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (2) .. (7)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22) .. (22)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24) .. (24)
 <223> MeIle

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33) .. (33)
 <223> Aad

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35) .. (35)
 <223> 4Hyp

<400> 77

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Glu	Thr	Pro
		35

<210> 78
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Hyp

<400> 78

Arg	Cys	Pro	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
		20					25						30		

Glu	Thr	Pro
		35

<210> 79
<211> 33
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> 4Нур

<400> 79

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser Asn Thr
20 25 30

Pro

<210> 80

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<400> 80

Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 81

<211> 33
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33) .. (33)
<223> 4Нур

<400> 81

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1			5						10					15	

Gln	Arg	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser	Gly	Thr
			20					25					30		

Pro

<210> 82
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 82

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
		20						25					30		

Gly	Thr	Pro
		35

<210> 83
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Hyp

<400> 83

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
		20						25					30		

Gly Thr Pro
35

<210> 84
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 84

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Thr Thr Pro
35

<210> 85
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Hyp

<400> 85

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Thr	Thr	Pro
		35

<210> 86
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 86

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Glu	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Ser Thr Pro
35

<210> 87
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 87

Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1			5						10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
		20						25					30		

Ser Thr Pro
35

<210> 88
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES

<222> (14) .. (14)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Hyp

<400> 88

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 89
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в PCT/EP2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Нур

<400> 89

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Ser Thr Pro
35

<210> 90
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35) .. (35)
<223> 4Нур

<400> 90

Arg Cys Gln Thr Ala Thr Cys Ala Thr Asp Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Pro
35

<210> 91
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
 который представляет собой
 соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

 <220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (2) .. (7)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
 мостик, образованный
 между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) .. (14)
 <223> Aad

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22) .. (22)
 <223> MeGly

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24) .. (24)
 <223> MeIle

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35) .. (35)
 <223> 4Hyp

 <400> 91

 Arg Cys Gln Thr Ala Thr Cys Ala Thr Asp Arg Leu Ala Glu Phe Leu
 1 5 10 15

 Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
 20 25 30

 Asn Thr Pro
 35

<210> 92
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
 который представляет собой
 соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

 <220>
 <221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 4Hyp

<400> 92

Arg	Cys	Gln	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Gly	Thr	Pro
		35

<210> 93
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)

<223> 4Нур

<400> 93

Arg	Cys	Gln	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Asp	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Gly	Thr	Pro
		35

<210> 94

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/EP2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22) .. (22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24) .. (24)

<223> MeIle

<400> 94

Arg	Cys	Gln	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Asp	Arg	Leu	Ala	His	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Asn	Thr	Pro
		35

<210> 95

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Aad

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22) .. (22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24) .. (24)

<223> MeIle

<400> 95

Arg	Cys	Gln	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	Glu	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
		20						25					30		

Asn	Thr	Pro
		35

<210> 96

<211> 35

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Aad

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> MeIle

<400> 96

Arg	Cys	Gln	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	Glu	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser
			20					25					30		

Gly	Thr	Pro
		35

<210> 97

<211> 33

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Aad

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> 4Hyp

<400> 97

Arg	Cys	Gln	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Asp	Arg	Leu	Ala	Glu	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln Arg Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser Asn Thr
20 25 30

Pro

<210> 98
<211> 33
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> MeIle

<400> 98

Arg Cys Gln Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

Gln Arg Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser Asn Thr
20 25 30

Pro

<210> 99
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeIle

<400> 99

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser
20 25 30

Glu Thr Pro
35

<210> 100
<211> 37
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина, который представляет собой соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> MeIle

<220>
<221> SITE
<222> (37)..(37)
<223> Хаа представляет собой Apr, 4-аминопролин

<400> 100

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Xaa
35

<210> 101
<211> 37
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность Z в синтетическом аналоге амилина,
который представляет собой
соединение формулы R1-Z-R2 в РСТ/ЕР2016/055793

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2) .. (7)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26) .. (26)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37) .. (37)
<223> Xaa представляет собой Apr, 4-аминопролин

<400> 101

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Xaa
35

<210> 102
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 1.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 102

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Phe
1 5 10 15

Leu His Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Glu Thr Pro
35

<210> 103
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 2.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<400> 103

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	His	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Glu	Thr	Pro
			35

<210> 104

<211> 36

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 3.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<400> 104

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe
1				5					10					15	

Leu	His	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Glu	Thr	Pro
			35

<210> 105

<211> 38

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 4.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> MeIle

<220>

<221> SITE

<222> (38)..(38)

<223> Xaa представляет собой Apr, 4-аминопролин

<400> 105

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe
1				5					10					15	

Leu His Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn
20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Xaa
35

<210> 106
<211> 38
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 5.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> MeIle

<220>
<221> SITE
<222> (38)..(38)
<223> Xaa представляет собой Apr, 4-аминопролин

<400> 106

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu His Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn
20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Xaa
35

<210> 107
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 6.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 107

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Asn Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 108
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 7.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 108

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Pro
			35

<210> 109
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE

<222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 8.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> 4Hyp

<400> 109

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Glu	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Pro
			35

<210> 110
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный

между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 9.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 110

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Ser Thr Pro
35

<210> 111
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 10.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 111

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Phe	Thr	Pro
			35

<210> 112
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 11.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES

<222> (34)..(34)
<223> Orn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 112

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Arg	Thr	Pro
		35	

<210> 113
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 12.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Нур

<400> 113

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Glu Thr Pro
35

<210> 114
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 13.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Нур

<400> 114

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe

1	5	10	15
Leu Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly			
	20	25	30

Ser Gly Thr Pro
35

<210> 115
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 14.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeIle

<400> 115

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu His Arg Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser Glu
20 25 30

Thr Pro

<210> 116
 <211> 36

<212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 15.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<400> 116

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	His	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Pro
			35

<210> 117
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE

<222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 16.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<400> 117

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	His	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Pro
			35

<210> 118
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 17.

<220>

<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 118

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Asn Phe
1 5 10 15

Leu Val Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 119
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 18.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Нур

<400> 119

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Pro
			35

<210> 120
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 19.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Нур

<400> 120

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Lys Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 121
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 20.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 121

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu His Arg Ser Val Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Glu Thr Pro
35

<210> 122

<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 21.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 122

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	His	Arg	Val	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Glu	Thr	Pro
			35

<210> 123
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 22

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<400> 123

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Val	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Glu	Thr	Pro
			35

<210> 124
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 23.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 124

Xaa Arg Cys Pro Thr Ala Thr Cys Ala Thr Asp Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Val Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ser Asp Thr Pro
35

<210> 125
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 24.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 125

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe

1

5

10

15

Leu Val Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
 20 25 30

Ser Glu Thr Pro
 35

<210> 126
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 25.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<400> 126

Xaa Arg Cys Pro Thr Ala Thr Cys Ala Thr Asp Arg Leu Ala His Phe
 1 5 10 15

Leu His Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asp Val Gly
 20 25 30

Ser Asn Thr Pro
 35

<210> 127
 <211> 36

<212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 26.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<400> 127

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	His	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Glu	Thr	Pro
			35

<210> 128
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE

<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 27.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 128

Xaa	Arg	Cys	Pro	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Asp	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	His	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Asp	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asp	Thr	Pro
			35

<210> 129
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 28.

<220>

<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 129

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Ser Thr Pro
35

<210> 130
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 29.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Нур

<400> 130

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Asn	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Ser	Thr	Pro
			35

<210> 131
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 30.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Нур

<400> 131

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu His Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Ser Thr Pro
35

<210> 132
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 31.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 132

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Val Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Ser Thr Pro
35

<210> 133
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 32.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 133

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Phe Thr Pro
35

<210> 134
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

 <220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Хаа представляет собой isoGlu

 <220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

 <220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 33.

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> 4Hyp

 <400> 134

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
 1 5 10 15

Leu Asn Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
 20 25 30

Ser Phe Thr Pro
 35

<210> 135
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 34.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<400> 135

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Ser	Thr	Pro
		35	

<210> 136
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и

7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 35.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 136

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Asn	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Ser	Thr	Pro
			35

<210> 137
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 36.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 137

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Glu Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Ser Thr Pro
35

<210> 138
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 37.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 138

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu His Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Ser Thr Pro
35

<210> 139
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 38.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<400> 139

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5				10					15		

Leu	Val	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Ser	Thr	Pro
			35

<210> 140
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 39.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<400> 140

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Phe	Thr	Pro
			35

<210> 141
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 40.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 141

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Asn	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Phe	Thr	Pro
			35

<210> 142
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 41.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> 4Нур

<400> 142

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe
1				5					10					15	

Leu	Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Ser	Thr	Pro
			35

<210> 143

<211> 36

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 42.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> 4Нур

<400> 143

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe
1				5					10					15	

Leu Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
 20 25 30

Ser Phe Thr Pro
 35

<210> 144
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 43.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Aad

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> 4Hyp

<400> 144

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Glu Phe
 1 5 10 15

Leu Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
 20 25 30

Ser Ser Thr Pro
35

<210> 145
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 44.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Orn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 145

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Glu Phe
1 5 10 15

Leu Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Arg Thr Pro
35

<210> 146
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 45.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> SITE
<222> (36)..(36)
<223> Xaa представляет собой Apr, 4-аминопролин

<400> 146

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Ser Thr Xaa
35

<210> 147
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 46.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 147

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Ser Thr Pro
35

<210> 148
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

 <220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 47.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)..(34)
 <223> Orn

<400> 148

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Thr	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Arg	Thr	Pro
		35	

<210> 149
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 48.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> 4Hyp

<400> 149

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Thr Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Thr Thr Pro
35

<210> 150

<211> 36

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 49.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 150

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 151
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 50.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 151

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Glu Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 152
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 51.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

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

<223> Orn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> 4Hyp

<400> 152

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Arg	Thr	Pro
		35	

<210> 153

<211> 36

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 52.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> 4Hyp

<400> 153

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Gly Thr Pro
35

<210> 154
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 53.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 154

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Glu Thr Pro
35

<210> 155
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 54.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 155

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Asp Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 156
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 55.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 156

Xaa	Arg	Cys	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	Glu	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Pro
			35

<210> 157

<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 56.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 157

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 158
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 57.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 158

Xaa	Arg	Cys	Gln	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Pro
			35

<210> 159
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 58.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 159

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Pro
			35

<210> 160
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и

7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 59.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 160

Xaa	Arg	Cys	Pro	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Asp	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Asp	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Pro
			35

<210> 161
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 60.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 161

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asp	Thr	Pro
		35	

<210> 162
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 61.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 162

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 163
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 62.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 163

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 164
<211> 36
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 63.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> 4Hyp

<400> 164

Xaa Arg Cys Pro Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 165

<211> 36

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 64.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> 4Hyp

<400> 165

Xaa	Arg	Cys	Pro	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1			5						10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Pro
			35

<210> 166

<211> 36

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 65.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 166

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 167
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 66.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 167

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Asp Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 168
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 67.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 168

Xaa Arg Cys Pro Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Asp Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 169
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 68.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 169

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Asp Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 170
<211> 36

```

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный
мостик, образованный
    между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8,
    которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и
    7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 69.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 170

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe
1          5          10          15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
          20          25          30

Ser Ser Thr Pro
          35

<210> 171
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE

```


<222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 70.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> 4Hyp

<400> 171

Xaa	Arg	Cys	Pro	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Ser	Thr	Pro
			35

<210> 172
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 71.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 172

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Gly	Thr	Pro
			35

<210> 173
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 72.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 173

Xaa	Arg	Cys	Pro	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Gly	Thr	Pro
			35

<210> 174
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 73.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 174

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Thr	Thr	Pro
			35

<210> 175
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 74.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 175

Xaa Arg Cys Pro Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Thr Thr Pro
35

<210> 176

<211> 36

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 75.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Aad

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> Hup

<400> 176

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Glu Thr Pro
35

<210> 177
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 76.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Aad

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

<400> 177

Xaa Arg Cys Pro Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Glu Thr Pro
35

<210> 178
<211> 34
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 77.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> 4Hyp

<400> 178

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Pro

<210> 179
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 78.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 179

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 180
<211> 34
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 79.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> 4Hyp

<400> 180

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser Gly
20 25 30

Thr Pro

<210> 181
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 80.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 181

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Gly Thr Pro
35

<210> 182
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 81.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 182

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Gly	Thr	Pro
		35	

<210> 183
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 82.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 183

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe
1				5					10					15	

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
 20 25 30

Ser Thr Thr Pro
 35

<210> 184
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 83.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> 4Hyp

<400> 184

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Phe
 1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
 20 25 30

Ser Thr Thr Pro
 35

<210> 185
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 84.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 185

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Glu Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Ser Thr Pro
35

<210> 186
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

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

<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 85.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<400> 186

Xaa	Arg	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Ser	Thr	Pro
			35

<210> 187

<211> 36

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8,

которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 86.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hyp

<400> 187

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 188
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 87.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

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

<400> 188

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Ser Thr Pro
35

<210> 189
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксиноадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 88.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> Hyp

<400> 189

Xaa	Arg	Cys	Gln	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Asp	Arg	Leu	Ala	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Pro
			35

<210> 190

<211> 36

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 89.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Aad

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

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

<400> 190

Xaa	Arg	Cys	Gln	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Asp	Arg	Leu	Ala	Glu	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Pro
		35	

<210> 191
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 90.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> 4Hуp

<400> 191

Xaa Arg Cys Gln Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Gly Thr Pro
35

<210> 192

<211> 36

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 91.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> 4Hyp

<400> 192

Xaa Arg Cys Gln Thr Ala Thr Cys Ala Thr Asp Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly

Ser Gly Thr Pro
35

<210> 193
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический аналог амилина

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 92.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> MeGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> MeIle

<400> 193

Xaa Arg Cys Gln Thr Ala Thr Cys Ala Thr Asp Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 194
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный

между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8,

которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 93.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Aad

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeIle

<400> 194

Xaa Arg Cys Gln Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 195

<211> 36

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 94.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Aad

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeIle

<400> 195

Xaa	Arg	Cys	Gln	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Glu	Arg	Leu	Ala	Glu	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Gly	Thr	Pro
		35	

<210> 196
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический аналог амилина

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8, которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 95.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Aad

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Hyp

<400> 196

Xaa	Arg	Cys	Gln	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Asp	Arg	Leu	Ala	Glu	Phe
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Phe	Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Val	Gly	Ser	Asn
			20					25					30		

Thr Pro

<210> 197

<211> 34

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический аналог амилина

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Последовательность может содержать внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 3 и 8,

которые соответствуют остаткам цистеина, присутствующим в положениях 2 и 7 амилина человека. Свойство присутствует в Соедин. 96.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> MeIle

<400> 197

Xaa Arg Cys Gln Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu Val Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Pro

<210> 198

<211> 37

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая контрольная последовательность, прамлинтид

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (2)..(7)

<223> Внутримолекулярный дисульфидный мостик между боковыми цепями остатков цистеина в положениях 2 и 7

<400> 198

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 199

<211> 37

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая контрольная последовательность NN96, раскрытая в WO2012/168430

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (2)..(7)
<223> Внутримолекулярный дисульфидный мостик между боковыми цепями остатков цистеина в положениях 2 и 7

<400> 199

Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe Leu
1 5 10 15

His His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Pro
35

<210> 200
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая контрольная последовательность, Соедин. 97

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
<221> ДИСУЛЬФИД
<222> (3)..(8)
<223> Внутримолекулярный дисульфидный мостик между боковыми цепями остатков цистеина в положениях 3 и 8

<400> 200

Xaa Arg Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe
1 5 10 15

Leu His His Ser Ser Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Pro
35

<210> 201
<211> 38
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая контрольная последовательность Соедин. 98

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>

<221> ДИСУЛЬФИД

<222> (3)..(8)

<223> Внутримолекулярный дисульфидный мостик между боковыми цепями остатков цистеина в положениях 3 и 8

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Aad

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> MeIle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> 4Hyp

<400> 201

Xaa Arg Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu
20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Pro
35

<210> 202

<211> 38

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая контрольная последовательность Соедин. 99

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Хаа представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Внутримолекулярный дисульфидный мостик между боковыми цепями остатков цистеина в положениях 3 и 8

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> MeGly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> MeIle

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> 4Hyp

<400> 202

Xaa Arg Cys Gln Thr Ala Thr Cys Ala Thr Glu Arg Leu Ala His Phe
 1 5 10 15

Leu Gln Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Glu
 20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Pro
 35

<210> 203
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая контрольная последовательность Соедин. 100

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa представляет собой isoGlu

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(1)
 <223> Присоединенный к [19-карбоксинонадеканоилу]

<220>
 <221> ДИСУЛЬФИД
 <222> (3)..(8)
 <223> Внутримолекулярный дисульфидный мостик между боковыми цепями остатков цистеина в положениях 3 и 8

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аналог амилина, который представляет собой соединение формулы:

R^1-Z-R^2 ,

где

R^1 представляет собой водород, C_{1-4} ацил, бензоил или C_{1-4} алкил или группу М, увеличивающую период полужизни, причем М необязательно соединена с Z линкерной группой L;

R^2 представляет собой OH или NHR^3 , где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} -алкил; и

Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы I:

Arg-Cys-X3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-X31-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (I);

где

X3 выбран из группы, состоящей из Asn, Gly, Pro и Gln;

X10 выбран из группы, состоящей из Gln, Asp и Glu;

X14 выбран из группы, состоящей из Asp, His, Asn и Aad;

X17 выбран из группы, состоящей из His, Asn, Gln, Glu, Thr, Val, Lys и Aad;

X19-X20 выбран из группы, состоящей из Ser-Ser, Val-Val, Ser-Val и Val-Ser или отсутствует;

X31 выбран из группы, состоящей из Asp, Glu и Asn;

X35 выбран из группы, состоящей из Asp, Glu, Asn, Ser, Phe, Orn, Aad, Gly и Thr; и

X37 выбран из группы, состоящей из Pro, Arg и Hyp;

и при этом это соединение содержит по меньшей мере один остаток, который выбран из следующих вариантов:

X3 представляет собой Gln;

X14 представляет собой His, Asn или Aad;

X17 представляет собой Asn, Gln, Glu, Thr или Aad;

X19-X20 представляет собой Val-Ser или Ser-Val; и

X35 представляет собой Ser, Phe, Orn, Aad, Gly или Thr;

или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения.

2. Аналог амилина по п. 1, в котором X31 представляет собой Glu.
3. Аналог амилина по п. 1 или п. 2, в котором X19-X20 представляет собой Ser-Ser или отсутствует.
4. Аналог амилина по любому из пп. 1 – 3, в котором X37 представляет собой Hyr или Pro.
5. Аналог амилина по п. 1, в котором Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы II:
 Arg-Cys-X3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (II);
 где
 X3 выбран из группы, состоящей из Asn, Gly и Gln;
 X10 выбран из группы, состоящей из Gln, Asp и Glu;
 X14 выбран из группы, состоящей из Asp, His и Aad;
 X17 выбран из группы, состоящей из His, Asn, Gln, Glu, Lys и Aad;
 X19-X20 представляет собой Ser-Ser или отсутствует;
 X35 выбран из группы, состоящей из Asp, Glu, Asn, Ser, Orn, Aad, Gly и Thr; и
 X37 выбран из группы, состоящей из Pro и Hyr;
 и при этом это соединение содержит по меньшей мере один остаток, который выбран из следующих вариантов:
 X3 представляет собой Gln;
 X14 представляет собой His или Aad;
 X17 представляет собой Asn, Gln, Glu или Aad; и
 X35 представляет собой Ser, Phe, Orn, Aad, Gly или Thr.
6. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором X17 выбран из His и Gln.

7. Аналог амилина по п. 1, в котором Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы III:

Arg-Cys-X3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (III);

5 где

X3 выбран из группы, состоящей из Asn, Gly и Gln;

X10 выбран из группы, состоящей из Gln, Asp и Glu;

X14 выбран из группы, состоящей из Asp, His и Aad;

X17 выбран из группы, состоящей из His и Gln;

10 X19-X20 представляет собой Ser-Ser или отсутствует;

X35 выбран из группы, состоящей из Asp, Glu, Asn, Aad и Gly; и

X37 выбран из группы, состоящей из Pro и Hup;

и при этом это соединение содержит по меньшей мере один остаток, который выбран из следующих вариантов:

15 X3 представляет собой Gln;

X14 представляет собой His или Aad;

X17 представляет собой Gln; и

X35 представляет собой Aad.

20 8. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором:

X10 выбран из Gln и Glu;

и/или

X35 выбран из Asp, Glu, Asn и Aad.

25 9. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором

X3 выбран из Asn и Gly, и/или X17 представляет собой Gln.

10. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором X35 представляет собой Asn, и/или X37 представляет собой Hup.

11. Аналог амилина по любому из пп. 1 – 7, в котором:

X3 представляет собой Gln;

X10 выбран из Glu и Asp;

X14 выбран из His и Aad;

5 X35 выбран из Gly и Asn; и

X37 выбран из Pro и Hyp.

12. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, содержащий остатки:

X3 представляет собой Gly;

10 X10 выбран из Glu и Asp;

X14 выбран из His и Aad;

X35 выбран из Gly и Asn; и

X37 выбран из Pro и Hyp.

15 13. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, содержащий остатки:

Gly3 + Glu10;

Asn3 + Glu10;

Gln3 + Glu10;

Asn3 + Gln10; или

20 Gln3 + Asp10.

14. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором X14 выбран из His и Aad, и/или X17 представляет собой Gln.

25 15. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, содержащий остатки:

Gln17 + Glu31 + Hyp37

Gly3 + Glu10 + His14

Asn3 + Glu10+ His14;

Gln3 + Glu10+ His14;

Gly3 + Glu10 + Aad14;

Gly3 + Glu10 + Asp14;

Asp10 + Aad14;

His14 + Glu31 + Pro37

5 His14 + Glu31 + Hyp37

Aad14 + Glu31 + Pro37;

Aad14 + Glu31 + Hyp37;

Gly3 + Glu31; или

Gly3 + Glu10 + Glu31 + Asn35 + Hyp37.

10

16. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором X19-X20 представляет собой Ser-Ser.

17. Аналог амилина по п. 16, содержащий остатки:

15 Gly3 + Ser19 + Ser20 + Glu31 или

Gly3 + Glu10 + Ser19 + Ser20 + Glu31 + Asn35 + Hyp37.

18. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором Z представляет собой:

20 RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP

RCNTATCATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP

RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp

RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp

RCGTATCATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp

25 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-T-Hyp

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Orn-T-Hyp

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Aad-T-Hyp

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSG-T-Hyp

30 RCNTATCATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP

RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCGTATCATERLANFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 5 RCGTATCATERLAHFLKRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCPTATCATDRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSDTP
 10 RCNTATCATQRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNTP
 RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSDTP
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
 15 RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 20 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP
 RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP
 RCGTATCATERLAHFLELSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP
 RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP
 RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP
 25 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP
 RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP
 RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
 RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp

RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGS-Orn-T-Hyp

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSST-Apr

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSSTP

RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGS-Orn-TP

5 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp

RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSNT-Hyp

RCNTATCATQRLAHFL-Aad-RSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSNT-Hyp

RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGS-Orn-T-Hyp

RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp

10 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGS-Aad-T-Hyp

RCGTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSNT-Hyp

RCGTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSNT-Hyp

RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSNT-Hyp

RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSNT-Hyp

15 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSNT-Hyp

RCPTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNT-Hyp

RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSDT-Hyp

RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP

RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP

20 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSNT-Hyp

RCPTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSNT-Hyp

RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP

RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP

RCPTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP

25 RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSNT-Hyp

RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSST-Hyp

RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGGSST-Hyp

RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp

RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp

RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp
 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp
 5 RCGTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCNTATCATQRLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 10 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTP
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP
 RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 15 RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-Hyp
 RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 20 RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP
 RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp или
 RCQTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP

25

19. Аналог амилина, который представляет собой соединение формулы:

R^1-Z-R^2 ,

где

R^1 представляет собой водород, C_{1-4} ацил, бензоил или C_{1-4} алкил или группу М, увеличивающую период полужизни, причем М необязательно соединена с Z линкерной группой L;

R^2 представляет собой OH или NHR^3 , где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} -алкил; и

Z представляет собой аминокислотную последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из:

RCNTATCATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP;

RCNTATCATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr; и

RCNTATCATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr;

или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения.

20. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором R^1 представляет собой M- или M-L-.

21. Аналог амилина по п. 20, в котором М представляет собой алканоильную группу.

22. Аналог амилина по п. 21, в котором М выбрана из 15-карбокси-пентадеканоила, 17-карбокси-гептадеканоила и 19-карбокси-нонадеканоила.

23. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором R^1 представляет собой M-L-, и L представляет собой остаток аминокислоты, которая выбрана из группы, состоящей из Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α -Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, Asp, β -Asp, Ser, Thr, Gaba, Aib, β -Ala, 4-аминобутаноила, 5-аминопентаноила, 6-аминогексаноила, 7-аминогептаноила, 8-аминооктаноила, 9-аминононаноила, 10-аминодекананоила и 8Ado.

24. Аналог амилина по п. 23, в котором L представляет собой остаток γ -Glu.

25. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором R^2 представляет собой NH_2 .

26. Аналог амилина по п. 1, который выбран из группы, состоящей из:

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂

5 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr-NH₂

10 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂

15 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-T-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSO-T-Hyp-NH₂

20 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSA-T-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSG-T-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂

25 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLANFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂

30 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLKRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂

	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSSTP-NH ₂
5	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSSTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSSTP-NH ₂
10	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH ₂
15	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFT-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFT-Hyp-NH ₂
20	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH ₂
25	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH ₂
30	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFT-Hyp-NH ₂

- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Orn-T-Hyp-NH₂
- 5 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Apr-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Orn-TP-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂
- 10 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFL-Aad-RSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Orn-T-Hyp-NH₂
- 15 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Aad-T-Hyp-NH₂
- 20 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- 25 [19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- 30 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSDT-Hyp-NH₂

	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH ₂
5	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH ₂
10	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH ₂
15	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH ₂
20	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH ₂
25	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH ₂
30	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH ₂
	[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP-NH ₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTP-NH₂

5

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH₂-Hyp-NH₂

10

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSH₂-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH₂-Hyp-NH₂

15

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH₂-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂

20

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP-NH₂

25

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH₂-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂,

где [19CD] представляет собой [19-карбоксинонадеканоил];

и фармацевтически приемлемых солей и сольватов указанных соединений.

30

27. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, содержащий внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками

цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7 аминокислотной последовательности.

- 5 28. Фармацевтическая композиция, содержащая аналог амилина по любому из предыдущих пунктов в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или наполнителем.
- 10 29. Устройство, содержащее аналог амилина по любому из пп. 1 – 27, для доставки указанного аналога амилина субъекту.
30. Набор, содержащий аналог амилина по любому из пп. 1 – 25 и необязательно дополнительно содержащий упаковку и инструкции для применения.
- 15 31. Устройство по п. 29 или набор по п. 30, также содержащие противодиабетическое средство, средство против ожирения, средство для лечения метаболического синдрома, антидислипидемическое средство, гипотензивное средство, ингибитор протонной помпы или противовоспалительное средство.
- 20 32. Способ синтеза аналога амилина по любому из пп. 1 – 27.
- 25 33. Способ по п. 32, включающий синтез аналога амилина посредством твердофазной или жидкофазной методики, необязательно выделение и очистку конечного продукта, и дополнительно необязательно включающий этап образования дисульфидной связи между тиольными группами боковых цепей цистеина в положениях 2 и 7.
34. Аналог амилина по любому из пп. 1 – 27 для применения в способе медицинского лечения.
- 30 35. Аналог амилина по любому из пп. 1 – 27 для применения в способе лечения, подавления или снижения увеличения массы тела, стимуляции снижения массы тела, уменьшения потребления пищи и/или уменьшения избыточной массы тела.

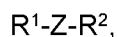
- 5 36. Аналог амилаина по любому из пп. 1 – 27 для применения в способе лечения ожирения, морбидного ожирения, ожирения перед хирургическим вмешательством, воспаления, связанного с ожирением, заболевания желчного пузыря, связанного с ожирением, вызванных ожирением синдрома обструктивного апноэ во сне и респираторных патологий, дистрофии хряща, остеоартрита или осложнений ожирения или избыточной массы тела, связанных с репродуктивным здоровьем, таких как бесплодие.
- 10 37. Аналог амилаина для применения по п. 36, причем указанное ожирение сопровождается по меньшей мере одним связанным с избыточным весом коморбидным состоянием, таким как диабет (например, диабет 2 типа), гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне и сердечно-сосудистое заболевание.
- 15 38. Аналог амилаина по любому из пп. 1 – 27 для применения в способе предотвращения или лечения болезни Альцгеймера, диабета, диабета 1 типа, диабета 2 типа, преддиабета, синдрома резистентности к инсулину, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), болезненных состояний, связанных с повышенными уровнями глюкозы в крови, метаболического заболевания, включая метаболический
- 20 синдром, гипергликемии, гипертензии, атерогенной дислипидемии, стеатоза печени («жирового перерождения печени»), почечной недостаточности, атеросклероза (например, атеросклероза), макрососудистого заболевания, микрососудистого заболевания, диабетического сердца (включая диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение диабета), ишемической болезни сердца,
- 25 заболевания периферических артерий или инсульта, а также комбинаций указанных заболеваний.
- 30 39. Аналог амилаина по любому из пп. 1 – 27 для применения в способе понижения уровней циркулирующих ЛПНП и/или увеличения соотношения ЛПВП/ЛПНП.
- 35 40. Аналог амилаина для применения по любому из пп. 34 – 39, причем указанный аналог амилаина вводят в сочетании с противодиабетическим средством, средством против ожирения, средством для лечения метаболического синдрома, антидислипидемическим средством, гипотензивным средством, ингибитором протонной помпы или противовоспалительным средством.

- 5 41. Аналог амилаина для применения по п. 40, в котором указанное противодиабетическое средство представляет собой метформин, сульфонилмочевину, глинид, ингибитор ДПП IV (дипептидилпептидазы IV), глитазон, агонист рецептора ГПП-1 (глюкагоноподобного пептида 1), ингибитор SGLT2 (натрий-глюкозного транспортера 2), агонист GPR40, инсулин или аналог инсулина.
- 10 42. Аналог амилаина для применения по п. 40, причем указанное средство против ожирения представляет собой пептид YY или аналог указанного пептида, нейропептид Y (NPY) или аналог указанного нейропептида, антагонист каннабиноидного рецептора 1, ингибитор липазы, проостровковый пептид человека (HIP), агонист рецептора меланокортина 4, агонист рецептора ГПП-1, Орлистат™, Сибутрамин™, фентермин, антагонист рецептора меланиноконцентрирующего гормона 1, ССК (холецистокинин), амилаин, прамлинтид или лептин.
- 15 43. Аналог амилаина для применения по п. 40, в котором указанное гипотензивное средство представляет собой ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, блокатор ангиотензинового рецептора II, диуретическое средство, бета-блокатор или блокатор кальциевого канала.
- 20 44. Аналог амилаина для применения по п. 40, в котором указанное антидислипидемическое средство представляет собой статин, фибрат, ниацин, ингибитор PCSK9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9) или ингибитор всасывания холестерина.
- 25 45. Аналог амилаина для применения по п. 40, в котором указанный ингибитор протонной помпы представляет собой средство типа производного бензимидазола или типа производного имидазопиридина.
- 30 46. Аналог амилаина для применения по п. 40, в котором указанное противовоспалительное средство представляет собой стероид или кортикостероид, нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), ингибитор ЦОГ II (циклооксигеназы II), 5-аминосалициловую кислоту или метформин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

(измененная по ст. 34, для рассмотрения на рег. фазе)

1. Аналог амилина, который представляет собой соединение формулы:



где

R^1 представляет собой водород, C_{1-4} ацил, бензоил или C_{1-4} алкил или группу М, увеличивающую период полужизни, причем М необязательно соединена с Z линкерной группой L;

R^2 представляет собой OH или NHR^3 , где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} -алкил; и

Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы I:

Arg-Cys-X3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-X31-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (I);

где

X3 выбран из группы, состоящей из Asn, Gly, Pro и Gln;

X10 выбран из группы, состоящей из Gln, Asp и Glu;

X14 выбран из группы, состоящей из Asp, His, Asn и Aad;

X17 выбран из группы, состоящей из His, Asn, Gln, Glu, Thr, Val, Lys и Aad;

X19-X20 выбран из группы, состоящей из Ser-Ser, Val-Val, Ser-Val и Val-Ser или отсутствует;

X31 выбран из группы, состоящей из Asp, Glu и Asn;

X35 выбран из группы, состоящей из Asp, Glu, Asn, Ser, Phe, Orn, Aad, Gly и Thr; и

X37 выбран из группы, состоящей из Pro, Apr и Hyp;

и причем это соединение содержит по меньшей мере один остаток, который выбран из следующих вариантов:

X3 представляет собой Gln;

X14 представляет собой His, Asn или Aad;

X17 представляет собой Asn, Gln, Glu, Thr или Aad;

X19-X20 представляет собой Val-Ser или Ser-Val; и

X35 представляет собой Ser, Phe, Orn, Aad, Gly или Thr;

или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения, причем указанный аналог амилина обладает агонистической активностью в отношении одного или нескольких из hAMYR1, hAMYR2 и hAMYR3

2. Аналог амилина по п. 1, в котором X31 представляет собой Glu.

3. Аналог амилина по п. 1 или п. 2, в котором X19-X20 представляет собой Ser-Ser или отсутствует.

4. Аналог амилина по любому из пп. 1 – 3, в котором X37 представляет собой Hup или Pro.

5. Аналог амилина по п. 1, в котором Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы II:

Arg-Cys-X3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (II);

где

X3 выбран из группы, состоящей из Asn, Gly и Gln;

X10 выбран из группы, состоящей из Gln, Asp и Glu;

X14 выбран из группы, состоящей из Asp, His и Aad;

X17 выбран из группы, состоящей из His, Asn, Gln, Glu, Lys и Aad;

X19-X20 представляет собой Ser-Ser или отсутствует;

X35 выбран из группы, состоящей из Asp, Glu, Asn, Ser, Orn, Aad, Gly и Thr; и

X37 выбран из группы, состоящей из Pro и Hup;

и при этом это соединение содержит по меньшей мере один остаток, который выбран из следующих вариантов:

X3 представляет собой Gln;

X14 представляет собой His или Aad;

X17 представляет собой Asn, Gln, Glu или Aad; и

X35 представляет собой Ser, Phe, Orn, Aad, Gly или Thr.

6. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором X17 выбран из His и Gln.

7. Аналог амилина по п. 1, в котором Z представляет собой аминокислотную последовательность формулы III:

Arg-Cys-X3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (III);

где

X3 выбран из группы, состоящей из Asn, Gly и Gln;

X10 выбран из группы, состоящей из Gln, Asp и Glu;

X14 выбран из группы, состоящей из Asp, His и Aad;

X17 выбран из группы, состоящей из His и Gln;

X19-X20 представляет собой Ser-Ser или отсутствует;

X35 выбран из группы, состоящей из Asp, Glu, Asn, Aad и Gly; и

X37 выбран из группы, состоящей из Pro и Hyp;

и при этом это соединение содержит по меньшей мере один остаток, который выбран из следующих:

X3 представляет собой Gln;

X14 представляет собой His или Aad;

X17 представляет собой Gln; и

X35 представляет собой Aad.

8. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором:

X10 выбран из Gln и Glu;

и/или

X35 выбран из Asp, Glu, Asn и Aad.

9. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором

X3 выбран из Asn и Gly, и/или X17 представляет собой Gln.

10. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором X35 представляет собой Asn, и/или X37 представляет собой Hup.

11. Аналог амилина по любому из пп. 1 – 7, в котором:

X3 представляет собой Gln;

X10 выбран из Glu и Asp;

X14 выбран из His и Aad;

X35 выбран из Gly и Asn; и

X37 выбран из Pro и Hup.

12. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, содержащий следующие остатки:

X3 представляет собой Gly;

X10 выбран из Glu и Asp;

X14 выбран из His и Aad;

X35 выбран из Gly и Asn; и

X37 выбран из Pro и Hup.

13. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, содержащий остатки:

Gly3 + Glu10;

Asn3 + Glu10;

Gln3 + Glu10;

Asn3 + Gln10; или

Gln3 + Asp10.

14. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором X14 выбран из His и Aad, и/или X17 представляет собой Gln.

15. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, содержащий остатки:

Gln17 + Glu31 + Hyp37

Gly3 + Glu10 + His14

Asn3 + Glu10+ His14;

Gln3 + Glu10+ His14;

Gly3 + Glu10 + Aad14;

Gly3 + Glu10 + Asp14;

Asp10 + Aad14;

His14 + Glu31 + Pro37

His14 + Glu31 + Hyp37

Aad14 + Glu31 + Pro37;

Aad14 + Glu31 + Hyp37;

Gly3 + Glu31; или

Gly3 + Glu10 + Glu31 + Asn35 + Hyp37.

16. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором X19-X20 представляет собой Ser-Ser.

17. Аналог амилина по п. 16, содержащий остатки:

Gly3 + Ser19 + Ser20 + Glu31 или

Gly3 + Glu10 + Ser19 + Ser20 + Glu31 + Asn35 + Hyp37.

18. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором Z представляет собой:

RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP

RCNTATCATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP

RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG-S-Orn-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG-S-Aad-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSG-T-Hyp
RCNTATCATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
RCGTATCATERLANFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLKRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RCNTATCATQRLAHFLHRVVF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
RCPTATCATDRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGS-DTP
RCNTATCATQRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNTP
RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGS-DTP
RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-T-Hyp

RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP
RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP
RCGTATCATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP
RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP
RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP
RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP
RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP
RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Orn-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Apr
RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP
RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Orn-TP
RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
RCNTATCATQRLAHFL-Aad-RSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Orn-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Aad-T-Hyp
RCGTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
RCGTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
RCPTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGST-Hyp

RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSDT-Hyp
RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
RCPTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
RCPTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp
RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp
RCGTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
RCNTATCATQRLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP
RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTP
RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
RCNTATCATQRLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP
RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP
RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp

RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
 RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNТ-Hyp
 RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNТ-Hyp
 RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP
 RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNТ-Hyp или
 RCQTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP

19. Аналог амилина, который представляет собой соединение формулы:

R^1-Z-R^2 ,

где

R^1 представляет собой водород, C_{1-4} ацил, бензоил или C_{1-4} алкил или функциональную группу М, увеличивающую период полужизни, причем М необязательно соединена с Z посредством линкерной функциональной группы L;

R^2 представляет собой OH или NHR^3 , где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} -алкил; и

Z представляет собой аминокислотную последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из:

RCNTATCATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP;

RCNTATCATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr; и

RCNTATCATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

20. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором R^1 представляет собой М- или М-L-.

21. Аналог амилина по п. 20, в котором М представляет собой алканоильную группу.

22. Аналог амилина по п. 21, в котором М выбрана из 15-карбокси-пентадеканоила, 17-карбокси-гептадеканоила и 19-карбокси-нонадеканоила.

23. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором R¹ представляет собой M-L-, и L представляет собой остаток аминокислоты, которая выбрана из группы, состоящей из Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α-Glu, γ-Glu, ε-Lys, Asp, β-Asp, Ser, Thr, Gaba, Aib, β-Ala, 4-аминобутаноила, 5-аминопентаноила, 6-аминогексаноила, 7-аминогептаноила, 8-аминооктаноила, 9-аминононаноила, 10-аминодекананоила и 8Ado.

24. Аналог амилина по п. 23, в котором L представляет собой остаток γ-Glu.

25. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, в котором R² представляет собой NH₂.

26. Аналог амилина по п. 1, который выбран из группы, состоящей из:

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSP-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSP-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Orn-T-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Aad-T-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLANFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLKRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSSTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSSTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTP-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Orn-T-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Apr-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Orn-TP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFL-Aad-RSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Orn-T-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Aad-T-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSDT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCPTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGS-Aad-T-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGS-Aad-T-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂
[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-NH₂,

где [19CD] представляет собой [19-карбоксинонадеканоил];

и фармацевтически приемлемые соли и сольваты указанных соединений.

27. Аналог амилина по п. 19, который выбран из группы, состоящей из:

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂;

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr-NH₂; и

[19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr-NH₂.

28. Аналог амилина по любому из предыдущих пунктов, содержащий внутримолекулярный дисульфидный мостик, образованный между остатками цистеина, присутствующими в положениях 2 и 7 аминокислотной последовательности.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая аналог амилина по любому из предыдущих пунктов в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или наполнителем.

30. Устройство, содержащее аналог амилина по любому из пп. 1 – 28, для доставки указанного аналога амилина субъекту.

31. Набор, содержащий аналог амилина по любому из пп. 1 – 28 и необязательно дополнительно содержащий упаковку и инструкции для применения.

32. Устройство по п. 30 или набор по п. 31, дополнительно содержащие противодиабетическое средство, средство против ожирения, средство для лечения метаболического синдрома, антидислипидемическое средство, гипотензивное средство, ингибитор протонной помпы или противовоспалительное средство.

33. Способ синтеза аналога амилина по любому из пп. 1 – 28.

34. Способ по п. 33, включающий синтез указанного аналога амилаина по твердофазной или жидкофазной методике, необязательно выделение и очистку конечного продукта, и дополнительно необязательно включающий этап образования дисульфидной связи между тиольными группами боковых цепей цистеина в положениях 2 и 7.
35. Аналог амилаина по любому из пп. 1 – 28 для применения в способе медицинского лечения.
36. Аналог амилаина по любому из пп. 1 – 28 для применения в способе лечения, подавления или снижения увеличения массы тела, стимуляции снижения массы тела, уменьшения потребления пищи и/или уменьшения чрезмерной массы тела.
37. Аналог амилаина по любому из пп. 1 – 28 для применения в способе лечения ожирения, морбидного ожирения, ожирения перед хирургическим вмешательством, воспаления, связанного с ожирением, заболевания желчного пузыря, связанного с ожирением, вызванных ожирением синдрома обструктивного апноэ во сне и респираторных патологий, дистрофии хряща, остеоартрита или осложнений ожирения или избыточной массы тела, связанных с репродуктивным здоровьем, таких как бесплодие.
38. Аналог амилаина для применения по п. 37, характеризующийся тем, что указанное ожирение сопровождается по меньшей мере одним связанным с избыточным весом коморбидным состоянием, таким как диабет (например, диабет 2 типа), гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне и сердечно-сосудистое заболевание.
39. Аналог амилаина по любому из пп. 1 – 28 для применения в способе предотвращения или лечения болезни Альцгеймера, диабета, диабета 1 типа, диабета 2 типа, преддиабета, синдрома резистентности к инсулину, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), болезненных состояний, связанных с повышенными уровнями глюкозы в крови, метаболического заболевания, включая метаболический синдром, гипергликемии, гипертензии, атерогенной дислипидемии, стеатоза печени («жирового перерождения печени»), почечной недостаточности, артериосклероза (например, атеросклероза), макрососудистого заболевания, микрососудистого заболевания, диабетического сердца

(включая диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение диабета), ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или инсульта, а дополнительно комбинаций указанных заболеваний.

40. Аналог амилина по любому из пп. 1 – 28 для применения в способе понижения уровней циркулирующих ЛПНП и/или увеличения соотношения ЛПВП/ЛПНП.

41. Аналог амилина для применения по любому из пп. 35 – 40, характеризующийся тем, что указанный аналог амилина вводят в сочетании с противодиабетическим средством, средством против ожирения, средством для лечения метаболического синдрома, антидислипидемическим средством, гипотензивным средством, ингибитором протонной помпы или противовоспалительным средством.

42. Аналог амилина для применения по п. 41, характеризующийся тем, что указанное противодиабетическое средство представляет собой метформин, сульфонилмочевину, глинид, ингибитор ДПП IV (дипептидилпептидазы IV), глитазон, агонист рецептора ГПП-1 (глюкагоноподобного пептида 1), ингибитор SGLT2 (натрий-глюкозного транспортера 2), агонист GPR40, инсулин или аналог инсулина.

43. Аналог амилина для применения по п. 41, характеризующийся тем, что указанное средство против ожирения представляет собой пептид YY или аналог указанного пептида, нейропептид Y (NPY) или аналог указанного нейропептида, антагонист каннабиноидного рецептора 1, ингибитор липазы, проостровковый пептид человека (HIP), агонист рецептора меланокортина 4, агонист рецептора ГПП-1, ОрлистатTM, СибутраминTM, фентермин, антагонист рецептора меланиноконцентрирующего гормона 1, ССК (холецистокинин), амилин, прамлинтид или лептин.

44. Аналог амилина для применения по п. 41, характеризующийся тем, что указанное гипотензивное средство представляет собой ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, блокатор ангиотензинового рецептора II, диуретическое средство, бета-блокатор или блокатор кальциевого канала.

45. Аналог амилаина для применения по п. 41, характеризующийся тем, что указанное антидислипидемическое средство представляет собой статин, фибрат, ниацин, ингибитор PCSK9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9) или ингибитор всасывания холестерина.

46. Аналог амилаина для применения по п. 41, характеризующийся тем, что указанный ингибитор протонной помпы представляет собой средство типа производного бензимидазола или типа производного имидазопиридина.

47. Аналог амилаина для применения по п. 41, характеризующийся тем, что указанное противовоспалительное средство представляет собой стероид или кортикостероид, нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), ингибитор ЦОГ II (циклооксигеназы II), 5-аминосалициловую кислоту или метформин.