

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390043 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.15

(22) Дата подачи заявки
2021.07.28

(51) Int. Cl. A61K 38/04 (2006.01)
A61K 38/08 (2019.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

(54) КОНЬЮГИРОВАННЫЕ МИМЕТИКИ ГЕПСИДИНА

(31) 63/057,574; 63/057,577; 63/057,582;
63/057,583; 63/169,515; 63/169,527;
63/169,533

(32) 2020.07.28; 2020.07.28; 2020.07.28;
2020.07.28; 2021.04.01; 2021.04.01;
2021.04.01

(33) US

(86) PCT/US2021/043581

(87) WO 2022/026631 2022.02.03

(71) Заявитель:
ПРОТАГОНИСТ ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Борн Грегори Томас (AU), Бхандари
Ашок, Чжан Цзе, Фредерик Брайан
Трой (US), Смайт Марк Лесли (AU),
Руна Таранатх (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении предлагаются аналоги гепсидина с оптимизированным периодом полужизни in vivo, а также родственные фармацевтические композиции и способы их применения.

A1

202390043

202390043

A1

КОНЬЮГИРОВАННЫЕ МИМЕТИКИ ГЕПСИДИНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/057582, поданной 28 июля 2020 г.; предварительной заявке на патент США № 63/057577, поданной 28 июля 2020 г.; и предварительной заявке на патент США № 63/169527, поданной 1 апреля 2021 г.; предварительной заявке на патент США № 63/169533, поданной 1 апреля 2021 г.; предварительной заявке на патент США № 63/169515, поданной 1 апреля 2021 г.; предварительной заявке на патент США № 63/057583, поданной 28 июля 2020 г.; предварительной заявке на патент США № 63/057574, поданной 28 июля 2020 г.; содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронной виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная ASCII-копия, созданная 28 июля 2021 г., называется PRTH_057_02WO_ST25 и имеет размер 275 KB.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Настоящее изобретение относится, среди прочего, к некоторым аналогам пептидов гепсидина, включая как пептидные мономеры, так и пептидные димеры, их конъюгаты и производные, а также к композициям, содержащим аналоги пептидов, и к применению аналогов пептидов в лечении и/или предотвращении различных заболеваний, патологических состояний или нарушений, включая лечение и/или предотвращение эритроцитозов, таких как истинная полицитемия, заболевания, связанные с перенасыщением железом, таких как наследственный гемохроматоз, анемии с повышенным содержанием железа, и других патологических состояний и нарушений, описанных в настоящем документе.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Гепсидин (также называемый LEAP-1), пептидный гормон, вырабатываемый печенью, является регулятором гомеостаза железа у человека и других млекопитающих. Гепсидин действует путем связывания со своим рецептором, каналом экспорта железа

ферропортином, вызывая его интернализацию и деградацию. Гепсидин человека представляет собой пептид из 25 аминокислот (Hep25). См. Krause et al. (2000) FEBS Lett 480:147-150, и Park et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:7806-7810. Структура биоактивной формы гепсидина, состоящей из 25 аминокислот, представляет собой простую шпильку с 8 цистеинами, образующими 4 дисульфидные связи, как описано в публикации Jordan et al. J Biol Chem 284:24155-67. N-концевая область необходима для функции регуляции железа, а делеция 5 N-концевых аминокислотных остатков приводит к потере функции регуляции железа. См. Nemeth et al. (2006) Blood 107:328-33.

[0005] Аномальная активность гепсидина ассоциируется с заболеваниями, связанными с перенасыщением железом, включая наследственный гемохроматоз (НН) и анемию с повышенным содержанием железа. Наследственный гемохроматоз представляет собой генетическое заболевание с перенасыщением железом, которое в основном вызывается дефицитом гепсидина или, в некоторых случаях, резистентностью к гепсидину. Это способствует чрезмерному усвоению железа из пищи и развитию перенасыщения железом. Клинические проявления НН могут включать заболевания печени (например, цирроз печени, NASH и гепатоцеллюлярную карциному), диабет и сердечную недостаточность. В настоящее время единственным методом лечения НН является регулярная терапевтическая флеботомия, что очень обременительно для пациентов. Анемия с повышенным содержанием железа представляют собой наследственные анемию с неэффективным эритропоэзом, такие как β -талассемия, которые сопровождаются выраженным перенасыщением железом. Осложнения, связанные с перенасыщением железом, являются основной причиной заболеваемости и смертности этих пациентов. Дефицит гепсидина является основной причиной перенасыщения железом у пациентов, не получавших трансфузии, и способствует перенасыщению железом у пациентов, получавших трансфузии. В настоящее время лечение перенасыщения железом у таких пациентов заключается в хелатировании железа, что очень обременительно, иногда неэффективно и сопровождается частыми побочными эффектами.

[0006] Гепсидин имеет ряд характеристик, ограничивающих его применение в качестве лекарственного препарата, включая сложный процесс синтеза, частично обусловленный агрегацией и преципитацией белка в процессе сворачивания, что в свою очередь приводит к низкой биодоступности, реакциям в месте инъекции, иммуногенности и высокой стоимости товара. В данной области существует потребность в соединениях, обладающих активностью гепсидина, а также другими полезными физическими свойствами, такими как

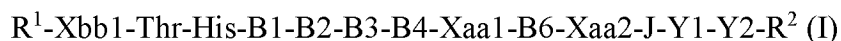
улучшенная растворимость, стабильность и/или активность, чтобы гепсидиноподобные соединения можно было производить по доступной цене и применять для лечения связанных с гепсидином заболеваний и нарушений, таких как, например, описанные в настоящем документе.

[0007] Настоящее изобретение удовлетворяет такие потребности, предоставляя новые аналоги пептидов, включая как аналоги пептидных мономеров, так и аналоги пептидных димеров, обладающие активностью гепсидина, а также обладающие другими полезными свойствами, что делает пептиды по настоящему изобретению пригодными альтернативами гепсидину.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Настоящее изобретение в целом относится к аналогам пептидов, включая мономерные и димерные пептиды, проявляющим гепсидиновую активность, и к способам их применения.

[0009] В одном аспекте настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (I):



или пептидный димер, содержащий два пептида согласно Формуле I, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

где:

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил или C_1 - C_{20} циклоалканоил;

R^2 представляет собой NH_2 или OH ;

Xbb1 представляет собой isoAsp, Asp(OMe), Gly, замещенный Gly, Glu, замещенный Glu, bhGlu, bGlu, Gla, or Glp;

каждый Xaa1 и Xaa2 независимо представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Lys, (D)Lys, Lys(Ac), или (D)Lys(Ac);

или

Хаа1 представляет собой B5; и B5 отсутствует, представляет собой Lys, D-Lys, (D)Leu, (D)Ala или Lys(Ac); и Хаа2 представляет собой B7(L1Z); и B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α-Me-Lys;

или

Хаа1 представляет собой B5 (L1Z); B5 представляет собой Lys, D-Lys или Lys(Ac); и Хаа2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует;

каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Gly, замещенный Gly, Phe, замещенный Phe, Dpa, bhPhe, α-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B3 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, α-MeCys, или Pen;

B4 представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Ile, (Me)Ile, Val, Leu, или NLeu;

L1 отсутствует, представляет собой Dapa, D-Dapa или isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, PEG-isoGlu, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx; Ahx представляет собой фрагмент аминоксепановой кислоты; PEG представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-(Peg)}_n\text{-N(H)]}_m-$ или $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_n\text{-N(H)]}_m-$; и Peg представляет собой $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100K;

Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни;

J представляет собой Lys, D-Lys, Arg, Pro, Pro-Arg, Pro-Lys, Pro-(D)Lys, Pro-Arg-Ser, Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249), Pro-Arg-Ser-Lys-Sar (SEQ ID NO:250), Pro-Arg-Ser-Lys-Gly (SEQ ID NO:251), His-(D)Phe-Arg-Trp или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту;

Y1 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, NMeCys, αMeCys, или Pen;

Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует;

Dapa представляет собой диаминопропановую кислоту, Dpa или DIP представляет собой 3,3-дифенилаланин или b,b-дифенилаланин, bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, Vip представляет собой бифенилаланин, bhPro представляет собой b-гомопролин, Tis представляет собой L-1,2,3,4,-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, NPC представляет собой L-нипекотиновую кислоту, bhTrp представляет собой b-гомотриптофан, 1-Nal представляет собой 1-нафтилаланин, 2-Nal представляет собой 2-нафтилаланин, Orn представляет собой орнитин, Nleu представляет собой норлейцин, Abu представляет собой 2-аминомасляную кислоту, 2Pal представляет собой 2-пиридилаланин, Pen представляет собой пеницилламин;

замещенный Phe представляет собой фенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный Trp представляет собой N-метил-L-триптофан, α-метилтриптофан или триптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

замещенный bhTrp представляет собой N-метил-L-b-гомотриптофан, α-метил-b-гомотриптофан или b-гомотриптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

где

i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R¹, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и

ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1.

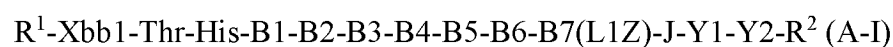
[0010] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни, представляет собой C₁₀-C₂₁ алканоил.

[0011] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xaa1 представляет собой B5; B5 отсутствует, представляет собой Lys или D-Lys; и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α-Me-Lys.

[0012] В другом варианте осуществления настоящего изобретения, Xaa1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Lys, или D-Lys; и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует.

[0013] В одном варианте осуществления изобретения Xaa1 представляет собой Lys(Ac), а Xaa2 представляет собой (D)Lys(Ac).

[0014] В другом аспекте настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (A-I):



или пептидный димер, содержащий два пептида согласно Формуле A-I, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

где:

R^1 , R^2 , B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для формулы (I);

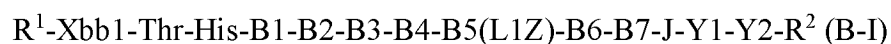
B7 представляет собой Lys, или D-Lys;

где

- i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B5, B6, J, Y1, Y2 или R^2 ;
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1;
- iii) когда пептид представляет собой пептидный димер, тогда B7(L1Z)-J-Y1-Y2 отсутствует;
- iv) когда пептид представляет собой пептидный димер, пептидный димер димеризован;
 - a) через линкерный фрагмент,
 - b) через межмолекулярную дисульфидную связь между двумя остатками B3, по одному в каждой мономерной субъединице, или
 - c) как через линкерную часть, так и через межмолекулярную дисульфидную связь между двумя остатками B3; и
 - d) линкерный фрагмент содержит фрагмент продления периода полужизни.

[0015] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни, представляет собой C_{10} - C_{21} алканоил.

[0016] В другом аспекте осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (B-I):



или пептидный димер, содержащий два пептида согласно Формуле B-I, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

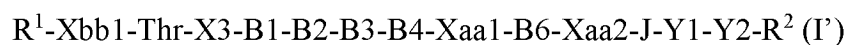
где:

R^1 , R^2 , B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для формулы (I);

где

- i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B6, B7, J, Y1, Y2 или R^2 ; и
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1; и
- iii) когда B6 представляет собой Phe, Y1 представляет собой Cys, а Y2 представляет собой Lys, тогда J представляет собой Pro, Arg, Gly, Pro-Arg, Pro-Lys, Pro-(D)Lys, Pro-Arg-Ser, Pro-Arg-Ser-Lys (SEQ ID NO:249) или отсутствует.

[0017] В одном аспекте осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (I'):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где:

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил, C_2 - C_{20} алкеноил или C_1 - C_{20} циклоалканоил;

R^2 представляет собой NH_2 или OH ;

Xbb1 представляет собой Asp, isoAsp, Asp(OMe), Gly, замещенный Gly, Glu, замещенный Glu, isoGlu, (D)Glu, (D)isoGlu, bhGlu, bGlu, Gla или Glp;

X3 представляет собой His или замещенный His;

каждый Xaa1 и Xaa2 независимо представляет собой Ala, Gly, N-замещенный Gly, Lys, (D)Lys, Lys(Ac) или (D)Lys(Ac);

или

Xaa1 представляет собой B5; и B5 отсутствует, представляет собой Lys, D-Lys, (D)Leu, (D)Ala, a-Me-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); и B7 представляет собой Lys, D-Lys, homoLys или a-Me-Lys;

или

Xaa1 представляет собой B5 (L1Z); B5 представляет собой Lys, D-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует;

каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Gly, замещенный Gly, Phe, замещенный Phe, Dpa, замещенный Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, замещенный Pro, propanoicPro, butanoicPro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B3 представляет собой Cys, homoCys, (D)Cys, a-MeCys, или Pen;

B4 представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Ile, (Me)Ile, Val, Leu, или NLeu;

L1 отсутствует, представляет собой Dapa, D-Dapa или isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, isoGlu-PEG, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx;

где Ahx представляет собой фрагмент аминокснковой кислоты; PEG представляет собой $[C(O)-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m$, или $[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m$; и Peg представляет собой OCH_2CH_2 , m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100K;

Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни;

J отсутствует, представляет собой любую аминокислоту или пептидную цепь, состоящую из 1-5 аминокислот, при этом каждая аминокислота независимо выбрана из Pro, (D)Pro, гидроксипро, гидроксид(Д)Pro, Arg, MeArg, Lys, (D)Lys, Lys(Ac), (D)Lys(Ac), Ser, MeSer, Sar и Gly;

Y1 представляет собой Abu, Cys, гомоCys, (D)Cys, NMeCys, aMeCys или Pen;

Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует;

Dara представляет собой диаминопропановую кислоту, Dpa или DIP представляет собой 3,3-дифенилаланин или b,b-дифенилаланин, bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, Bip представляет собой бифенилаланин, bhPro представляет собой b-гомопролин, Tis представляет собой L-1,2,3,4,-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, NPC представляет собой L-нипекотиновую кислоту, bhTrp представляет собой b-гомотриптофан, 1-Nal представляет собой 1-нафтилаланин, 2-Nal представляет собой 2-нафтилаланин, Orn представляет собой орнитин, Nleu представляет собой норлейцин, Abu представляет собой 2-аминомасляную кислоту, 2Pal представляет собой 2-пиридилаланин, Pen представляет собой пеницилламин;

замещенный Phe представляет собой фенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилем, CN или гуанидином;

замещенный bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилем, CN или гуанидином;

замещенный Trp представляет собой N-метил-L-триптофан, α-метилтриптофан или триптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu; и

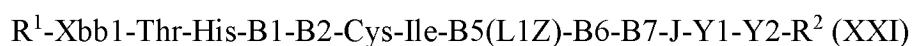
замещенный bhTrp представляет собой N-метил-L-b-гомотриптофан, α-метил-b-гомотриптофан или b-гомотриптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

где

i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и

ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1; при условии, что когда Xbb1 представляет собой Asp, тогда R^1 представляет собой алкеноил C₂-C₂₀.

[0018] В одном аспекте осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (XXI):



где:

L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для Формулы (I);

R^1 представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₂ арил, C₆-C₁₂ арил-C₁-C₆ алкил, C₁-C₂₀ алканоил, C₂-C₂₀ алкеноил или C₁-C₂₀ циклоалканоил;

R^2 представляет собой NH₂ или OH;

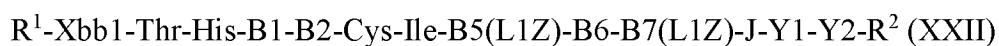
Xbb1 представляет собой Glu, замещенный Glu, IsoGlu, (D)Glu, (D)isoGlu, bhGlu или bGlu; каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Phe, замещенный Phe, Dpa, замещенный Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, замещенный Pro, propanoicPro, butanoicPro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B5 представляет собой Lys или (D)Lys; и

B7 представляет собой Glu или отсутствует.

[0019] В одном аспекте осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (XXII):



где:

L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для Формулы (I);

R^1 представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₂ арил, C₆-C₁₂ арил-C₁-C₆ алкил, C₁-C₂₀ алканоил, C₂-C₂₀ алкеноил или C₁-C₂₀ циклоалканоил;

R^2 представляет собой NH₂ или OH;

Xbb1 представляет собой Glu, замещенный Glu, IsoGlu, (D)Glu, (D)isoGlu, bhGlu или bGlu; каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Phe, замещенный Phe, Dpa, замещенный Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, замещенный Pro, propanoicPro, butanoicPro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B5 представляет собой Lys или (D)Lys; и

B7 представляет собой Lys или (D) Lys.

[0020] В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения -L1Z представляет собой:

- PEG11_OMe;
- PEG12_C18 кислота;
- 1PEG2_1PEG2_Ahx_Palm;
- 1PEG2_Ahx_Palm;
- Ado_Palm;
- Ahx_Palm;
- Ahx_PEG20K;
- PEG12_Ahx_IsoGlu_Behenic;
- PEG12_Ahx_Palm;
- PEG12_DEKHK_S_Palm;
- PEG12_IsoGlu_C18 кислота;
- PEG12_Ahx_C18 кислота;
- PEG12_IsoGlu_Palm;
- PEG12_KKK_Palm;
- PEG12_KKKG_Palm;
- PEG12_DEKHK_S_Palm;
- PEG12_Palm;
- PEG12_PEG12_Palm;
- PEG20K;
- PEG4_Ahx_Palm;
- PEG4_Palm;
- PEG8_Ahx_Palm; или
- IsoGlu_Palm;
- 1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота;
- 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C10_Дикислота;

-1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C12_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C14_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C22_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота;
 -1PEG8_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -IsoGlu_C18_Дикислота;
 -PEG12_Ahx_C18_Дикислота;
 -PEG12_C16_Дикислота;
 -PEG12_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -PEG12_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -PEG4_IsoGlu_C18_Дикислота; или
 -PEG4_PEG4_IsoGlu_C18_Дикислота;

где

PEG11_ОМе представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{11}-\text{OMe}$;

1PEG2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$;

PEG4 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4-\text{NH}-$;

PEG8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_8-\text{NH}-$;

1PEG8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_8-\text{NH}-$;

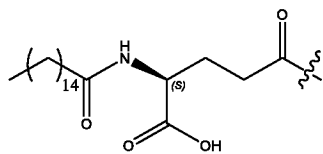
PEG12 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{12}-\text{NH}-$;

Ado представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{11}-\text{NH}-$

C_n кислота представляет собой $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n-2}-\text{CH}_3$; C18 кислота представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{16}-\text{Me}$;

Palm представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{14}-\text{Me}$;

isoGlu представляет собой изоглутаминовую кислоту;



isoGlu_Palm представляет собой

Ahx представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-$;

C_n_Дикислота представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n-2}-\text{COOH}$; где n равно 10, 12, 14, 16, 18 или 22.

[0021] В конкретных вариантах осуществления аналогов гепсидина, описанных в данном документе, фрагмент продления периода полужизни представляет собой C₁₀-C₂₁ алканоил.

[0022] В одном конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α-Me-Lys.

[0023] В конкретных вариантах осуществления любого из аналогов или димеров гепсидина по настоящему изобретению линкерный фрагмент выбран из IsoGlu, Dapa, PEG_n, где n= от 1 до 25, PEG11(40 атомов), OEG, IsoGlu-Ahx, IsoGlu-OEG-OEG, IsoGlu-PEG5, IsoGlu-PEG_n, PEG_n-isoGlu, PEG_n-Ahx, где n= от 1 до 25 βAla-PEG2, и βAla-PEG11(40 атомов). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения с пептидом аналога или димера гепсидина конъюгировано более одного линкерного фрагмента.

[0024] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой Lys. В другом варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой Lys.

[0025] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой D-Lys. В другом варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой D-Lys.

[0026] В одном аспекте осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (LI):



или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,
где:

R¹ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₂ арил, C₆-C₁₂ арил-C₁-C₆ алкил, C₁-C₂₀ алканоил или C₁-C₂₀ циклоалканоил;

R² представляет собой NH₂ или OH;

Xbb1 представляет собой isoAsp, Asp(OMe), Glu, bhGlu, bGlu, Gla или Glp;

Xcc1 представляет собой любую аминокислоту, кроме Thr; и Xdd1 представляет собой любую аминокислоту; или Xcc1 представляет собой любую аминокислоту; и Xdd1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His;

Xaa1 представляет собой B5; и

i) B5 отсутствует, представляет собой , Lys, D-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); и B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α-Me-Lys;

или

ii) Xaa1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Lys, D-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует;

каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Phe, Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B3 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, a-MeCys, или Pen;

B4 представляет собой Ile, Val, Leu, или NLeu;

L1 отсутствует, представляет собой Dapa, D-Dapa или isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, PEG-isoGlu, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx; Ahx представляет собой фрагмент аминокснковой кислоты; PEG представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_n\text{-N(H)}]_m-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_n\text{-N(H)}]_m-$; и Peg представляет собой $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100K;

Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни;

J представляет собой Lys, D-Lys, Arg, Pro, -Pro-Arg-, -Pro-Lys-, -Pro-(D)Lys-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys- (SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar- (SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly- (SEQ ID NO:251), или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту;

Y1 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, NMeCys, aMeCys, или Pen; Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует;

Dapa представляет собой диаминопропановую кислоту, Dpa или DIP представляет собой 3,3-дифенилаланин или b,b-дифенилаланин, bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, Bip представляет собой бифенилаланин, bhPro представляет собой b-гомопролин, Tic представляет собой L-1,2,3,4,-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, NPC представляет собой L-нипекотиновую кислоту, bhTrp представляет собой b-гомотриптофан, 1-Nal представляет собой 1-нафтилаланин, 2-Nal представляет собой 2-нафтилаланин, Orn представляет собой орнитин, Nleu представляет собой норлейцин, Abu представляет собой 2-аминомасляную кислоту, 2Pal представляет собой 2-пиридилаланин, Pen представляет собой пеницилламин;

замещенный Phe представляет собой фенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилем, CN или гуанидином;

замещенный bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилом, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилом, трифторметокси, трифторметилом, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный Tgr представляет собой N-метил-L-триптофан, α-метилтриптофан или триптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

замещенный bhTgr представляет собой N-метил-L-b-гомотриптофан, α-метил-b-гомотриптофан или b-гомотриптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

где

i) пептид формулы L1 необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R¹, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и

ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1.

[0027] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни, представляет собой C₁₀-C₂₁ алканоил.

[0028] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xaa1 представляет собой B5; B5 отсутствует, представляет собой Lys или D-Lys; и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α-Me-Lys.

[0029] В другом варианте осуществления настоящего изобретения, Xaa1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Lys, или D-Lys; и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует.

[0030] В другом аспекте настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (LI-A1) или (LI-A2):

$$R^1\text{-Xbb1-Xcc1-His-B1-B2-B3-B4-B5-B6-B7(L1Z)-J-Y1-Y2-R}^2 \text{ (LI-A1); или}$$

$$R^1\text{-Xbb1-Thr-Xdd1-B1-B2-B3-B4-B5-B6-B7(L1Z)-J-Y1-Y2-R}^2 \text{ (LI-A2)}$$

или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,

где:

Xbb1, Xcc1, Xdd1, R¹, R², B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для формулы (L1);

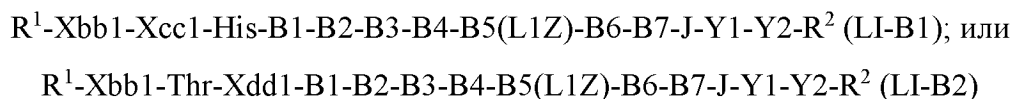
B7 представляет собой Lys, или D-Lys;

где

- i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B5, B6, J, Y1, Y2 или R2;
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1;
- iii) когда пептид представляет собой пептидный димер, тогда B7(L1Z)-J-Y1-Y2 отсутствует;
- iv) когда пептид представляет собой пептидный димер, пептидный димер димеризован;
 - a) через линкерный фрагмент,
 - b) через межмолекулярную дисульфидную связь между двумя остатками B3, по одному в каждой мономерной субъединице, или
 - c) как через линкерную часть, так и через межмолекулярную дисульфидную связь между двумя остатками B3; и
 - d) линкерный фрагмент содержит фрагмент продления периода полужизни.

[0031] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни, представляет собой C_{10} - C_{21} алканоил.

[0032] В другом аспекте настоящее изобретение включает аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (LI-B1) или (LI-B2):



или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,
где:

Xbb1, Xcc1, Xdd1, R^1 , R^2 , B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для формулы (L1);

где

- i) пептид формулы L1 необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1; и
- iii) когда B6 представляет собой Phe, Y1 представляет собой Cys и Y2 представляет собой Lys, тогда J представляет собой Pro, Arg, Gly, -Pro-Arg-, -Pro-Lys-, -Pro-(D)Lys-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249) или отсутствует.

[0033] В конкретных вариантах осуществления аналогов гепсидина, описанных в данном документе, фрагмент продления периода полужизни представляет собой C_{10} - C_{21} алканоил.

[0034] В одном конкретном варианте осуществления настоящего изобретения В7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α -Me-Lys.

[0035] В конкретных вариантах осуществления любого из аналогов или димеров гепсидина по настоящему изобретению линкерный фрагмент выбран из IsoGlu, Dapa, PEG_n, где n= от 1 до 25, PEG11(40 атомов), OEG, IsoGlu-Ahx, IsoGlu-OEG-OEG, IsoGlu-PEG5, IsoGlu-PEG_n, PEG_n-isoGlu, PEG_n-Ahx, где n= от 1 до 25 β Ala-PEG2, и β Ala-PEG11(40 атомов). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения с пептидом аналога или димера гепсидина конъюгировано более одного линкерного фрагмента.

[0036] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В5 представляет собой Lys. В другом варианте осуществления настоящего изобретения В7 представляет собой Lys.

[0037] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В5 представляет собой D-Lys. В другом варианте осуществления настоящего изобретения В7 представляет собой D-Lys.

[0038] В конкретных вариантах осуществления любого из аналогов или димеров гепсидина по настоящему изобретению фрагмент продления периода полужизни выбран из C12 (лауриновой кислоты), C14 (миристиновой кислоты), C16 (пальмитиновой кислоты), C18 (стеариновой кислоты), C20, C12 дикислоты, C14 дикислоты, C16 дикислоты, C18 дикислоты, C20 дикислоты, биотина и изовалериановой кислоты или их остатков. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни присоединен к линкерному фрагменту, который присоединен к пептиду. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни увеличивает молекулярную массу аналога гепсидина на величину от около 50 D до около 2 KD. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни увеличивает период полужизни в сыворотке крови, улучшает растворимость и/или повышает биодоступность аналога гепсидина.

[0039] В определенных вариантах осуществления аналог или димер пептида по настоящему изобретению содержит фрагмент изовалериановой кислоты, конъюгированный с N-концевым остатком Asp.

[0040] В определенных вариантах осуществления аналог пептида по настоящему изобретению включает амидированный C-концевой остаток.

[0041] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предлагаются аналоги гепсидина, включая любой аналог гепсидина или пептид, описанный в данном

документе, или содержащий или состоящий из последовательности или структуры, описанных в данном документе, включая, помимо прочего, аналог или пептид гепсидина, содержащий дисульфидную связь между двумя остатками Cys.

[0042] В определенных вариантах осуществления аналог или димер гепсидина по настоящему изобретению содержит последовательность: Asp-Thr-His-Phe-Pro-Cys-Ile-Lys-Phe-Glu-Pro-Arg-Ser-Lys-Gly-Cys-Lys (SEQ ID NO:252), или содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 94% идентичности с этой последовательностью.

[0043] В определенных вариантах осуществления аналог или димер гепсидина по настоящему изобретению содержит последовательность: Asp-Thr-His-Phe-Pro-Cys-Ile-Lys-Phe-Lys-Pro-Arg-Ser-Lys-Gly-Cys-Lys (SEQ ID NO:1), или содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 94% идентичности с этой последовательностью.

[0044] В родственном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается полинуклеотид, кодирующий пептид аналога или димера гепсидина (или мономерной субъединицы димера) по настоящему изобретению.

[0045] В еще одном родственном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается вектор, содержащий полинуклеотид по настоящему изобретению. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный вектор представляет собой вектор экспрессии, содержащий промотор, функционально связанный с полинуклеотидом, например, таким образом, который способствует экспрессии данного полинуклеотида.

[0046] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая аналог гепсидина, димер, полинуклеотид или вектор по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или несущую среду.

[0047] В других вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ связывания ферропортина или индуцирования интернализации и деградации ферропортина, включающий приведение в контакт ферропортина по меньшей мере с одним аналогом гепсидина, димером или композицией по настоящему изобретению.

[0048] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения заболевания, связанного с обменом железа, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества фармацевтической

композиции по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально, внутривенно, перитонеально, внутрикочно, подкожно, внутримышечно, интратекально, путем ингаляции, вапоризации, распыления, сублингвально, трансбуккально, парентерально, ректально, вагинально или путем местного нанесения. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту путем перорального или подкожного введения. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения заболевание, связанное с обменом железа, представляет собой заболевание, связанное с перенасыщением железом. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту не более или около двух раз в день, не более или около одного раза в день, не более или около одного раза в два дня, не более или около одного раза в неделю или не более или около одного раза в месяц.

[0049] В конкретных вариантах осуществления аналог гепсидина вводят субъекту в дозе от около 1 мг до около 100 мг или от около 1 мг до около 5 мг.

[0050] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается устройство, содержащее фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, для доставки аналога или димера гепсидина по настоящему изобретению субъекту, необязательно перорально или подкожно.

[0051] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение включает набор, содержащий фармацевтическую композицию по изобретению, упакованную с реагентом, устройством, инструктивным материалом или их комбинацией.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0052] Настоящее изобретение в целом относится к пептидам-аналогам гепсидина и способам их получения и применения. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналоги гепсидина проявляют одну или большее количество активностей гепсидина. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к аналогам пептида гепсидина, содержащим одну или большее количество пептидных субъединиц, которые образуют циклизованные структуры посредством внутримолекулярной связи, например, внутримолекулярной дисульфидной связи. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения циклизованная структура обладает повышенной активностью и селективностью по сравнению с нециклизованными пептидами гепсидина и их аналогами. В конкретных вариантах осуществления настоящего

изобретения пептиды-аналоги гепсидина по настоящему изобретению демонстрируют увеличенный период полужизни, например, при пероральном введении, по сравнению с гепсидином или ранее известными аналогами гепсидина.

Определения и номенклатура

Если в данном документе не определено иное, научные и технические термины, применяемые в данной заявке, должны иметь значения, которые обычно понятны специалистам в данной области техники. Как правило, номенклатура, применяемая в связи с химическими методами, методами молекулярной биологии, клеточной и онкологической биологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, химии белков и нуклеиновых кислот, описанными в данном документе, является хорошо известной и общепринятой в данной области техники.

[0054] В контексте данного документа, следующие термины имеют присвоенные им значения, если не указано иное.

В данном описании слово «содержать» или его варианты, такие как «содержит» или «содержащий», будет подразумевать включение указанного целого числа (или компонентов) или группы целых чисел (или компонентов), но не исключение любого другого целого числа (или компонентов) или группы целых чисел (или компонентов).

Формы единственного числа включают формы множественного числа, если иное четко не следует из контекста.

Термин «включая» применяется для обозначения «включая, помимо прочего». Термины «включая» и «включая, помимо прочего» применяются взаимозаменяемо.

[0058] Термины «пациент», «субъект» и «индивидуум» применяются взаимозаменяемо и относятся к человеку или животному, не являющемуся человеком. Эти термины включают млекопитающих таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (например, крупный рогатый скот и свиньи), домашние животные (например, собаки, кошки) и грызуны (например, мыши и крысы). Термин «млекопитающее» относится к любому виду млекопитающих такому как человек, мышь, крыса, собака, кошка, хомяк, морская свинка, кролик, домашний скот и т.п.

[0059] В контексте данного документа термин «пептид» в широком смысле относится к последовательности из двух или большего количества аминокислот, соединенных вместе пептидными связями. Следует понимать, что этот термин не означает конкретную длину полимера аминокислот, а также не предназначен для обозначения или различия того,

получен ли полипептид с применением рекомбинантных технологий, химического или ферментативного синтеза или встречается в природе.

[0060] В контексте данного документа термин «аналог пептида» или «аналог гепсидина» в широком смысле относится к пептидным мономерам и пептидным димерам, имеющим один или большее количество структурных признаков и/или функциональных характеристик, общих с гепсидином или его функциональной областью. В определенных вариантах осуществления аналог пептида включает пептиды, имеющие значительную идентичность аминокислотной последовательности с гепсидином, например, пептиды, которые включают одну или большее количество аминокислотных вставок, делеций или замен по сравнению с аминокислотной последовательностью гепсидина дикого типа, например, человеческого гепсидина. В определенных вариантах осуществления аналог пептида включает одну или большее количество дополнительных модификаций, таких как, например, конъюгация с другим соединением. Термин «аналог пептида» представляет собой любой пептидный мономер или пептидный димер по настоящему изобретению. В определенных случаях «аналог пептида» может также или альтернативно упоминаться в данном документе как «аналог гепсидина», «аналог пептида гепсидина» или «пептид-аналог гепсидина».

[0061] В контексте данного документа выражения «идентичность последовательности», «процент идентичности», «процент гомологии» или, например, «последовательность, идентичная на 50%» относятся к степени идентичности последовательностей по нуклеотидам или аминокислотам в окне сравнения. Таким образом, «процент идентичности последовательности» может быть вычислен путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей в окне сравнения, определения количества положений, в которых идентичное основание нуклеиновой кислоты (например, A, T, C, G, I) или идентичный остаток аминокислоты (например, Ala, Pro, Ser, Thr, Gly, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Lys, Arg, His, Asp, Glu, Asn, Gln, Cys и Met) встречается в обеих последовательностях сполучением определенного числа совпадающих положений, деления числа совпадающих положений на общее число положений в окне сравнения (т. е. размер окна) и умножения результата на 100 для получения процента идентичности последовательности.

[0062] Расчеты сходства последовательностей или идентичности последовательностей между последовательностями (эти термины применяются в данном документе взаимозаменяемо) могут быть выполнены следующим образом. Для определения процента идентичности двух аминокислотных последовательностей или двух последовательностей

нуклеиновых кислот, последовательности могут быть выровнены с целью оптимального сравнения (например, гэпы могут быть введены в одну или обе из первой и второй последовательностей аминокислот или нуклеиновых кислот для оптимального выравнивания, а негомологичные последовательности можно не учитывать для целей сравнения). В определенных вариантах осуществления длина эталонной последовательности, выровненной с целью сравнения, составляет по меньшей мере 30%, предпочтительно по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 50%, 60% и еще более предпочтительно по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 100% длины эталонной последовательности. Затем сравнивают аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих положениях аминокислот или нуклеотидов. Когда положение в первой последовательности занято тем же аминокислотным остатком или нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы в этом положении являются идентичными.

[0063] Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией от числа совпадающих положений в последовательностях с учетом числа гэпов и длины каждого гэпа, которые необходимо вносить для оптимального выравнивания двух последовательностей.

[0064] Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно осуществлять с помощью математического алгоритма. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями можно определять, применяя алгоритм Needleman и Wunsch, (1970, J. Mol. Biol. 48: 444-453), который был включен в программу GAP в программном пакете GCG, с применением матрицы Blossum 62 или матрицы PAM250, веса гэпа, равного 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и веса длины, равного 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями определяют с применением программы GAP в программном пакете GCG, применяя матрицу NWSgapdna.CMP и вес гэпа, равный 40, 50, 60, 70 или 80, и вес длины, равный 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Другой типовый набор параметров включает оценочную матрицу Blossum 62 со штрафом за гэп, равным 12, штрафом за удлинение гэпа, равным 4, и штрафом за смещение рамки гэпа, равным 5. Процент идентичности между двумя аминокислотными или нуклеотидными последовательностями можно также определить с помощью алгоритма E. Meyers и W. Miller (1989, Cabios, 4: 11-17), который был включен в программу ALIGN

(версия 2.0), с применением таблицы весовых остатков PAM120, штрафа за длину гэпа, равного 12 и штрафа за гэг, равного 4.

[0065] Описанные в данном документе пептидные последовательности можно применять в качестве «запрашиваемой последовательности» для выполнения поиска в общедоступных базах данных, например, для идентификации других представителей семейства или родственных последовательностей. Такой поиск можно проводить, применяя программы NBLAST и XBLAST (версия 2.0) по Altschul, et al., (1990) J. Mol. Biol, 215: 403-10). Поиск нуклеотидов BLAST можно осуществлять с помощью программы NBLAST, балл = 100, длина слова = 12, для получения нуклеотидных последовательностей, гомологичных с молекулами нуклеиновых кислот по настоящему изобретению. Поиск белков BLAST можно осуществлять с помощью программы XBLAST, балл = 50, длина слова = 3, для получения аминокислотных последовательностей, гомологичных с белковыми молекулами согласно настоящему изобретению. Для получения выравниваний с гэпами в целях сравнения можно применять программу Gapped BLAST, как описано в Altschul et al. (Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997). При использовании программ BLAST и Gapped BLAST можно применять параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST).

[0066] В контексте данного документа термин «консервативная замена», означает, что одна или большее количество аминокислот заменены другим, биологически сходным остатком. Примеры включают замену аминокислотных остатков со сходными характеристиками, например, низкомолекулярные аминокислоты, кислые аминокислоты, полярные аминокислоты, основные аминокислоты, гидрофобные аминокислоты и ароматические аминокислоты. См., например, таблицу ниже. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество остатков Met заменены норлейцином (Nle), который является биоизостерным соединением для Met, но который, в отличие от Met, не легко окисляется. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество остатков Trp заменены на Phe, или один или большее количество остатков Phe заменены на Trp, а в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество остатков Pro заменены на Npc, или один или большее количество остатков Npc заменены на Pro. Другим примером консервативной замены остатком, обычно не встречающимся в эндогенных пептидах и белках млекопитающих, является консервативная замена Arg или Lys, например, орнотином, канаванином, аминоэтилцистеином или другой основной аминокислотой. В

некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения другая консервативная замена представляет собой замену одного или большего количества остатков Pro на bhPro или Leu или D-Npc (изонипекотиновая кислота). Дополнительную информацию о фенотипически молчащих заменах в пептидах и белках см., например, в Bowie et. al. Science 247, 1306-1310, 1990. На схеме ниже консервативные замены аминокислот сгруппированы по физико-химическим свойствам. I: нейтральные, гидрофильные, II: кислоты и амиды, III: основные, IV: гидрофобные, V: ароматические, объемные аминокислоты.

I	II	III	IV	V
A	N	H	M	F
S	D	R	L	Y
T	E	K	I	W
P	Q		V	
G			C	

[0067] На схеме ниже консервативные замены аминокислот сгруппированы по физико-химическим свойствам. VI: нейтральные или гидрофобные, VII: кислые, VIII: основные, IX: полярные, X: ароматические.

VI	VII	VIII	IX	X
A	E	H	M	F
L	D	R	S	Y
I		K	T	W
P			C	
G			N	
V			Q	

[0068] В контексте данного документа термин «аминокислота» или «любая аминокислота» относится ко всем без исключения аминокислотам, включая встречающиеся в природе аминокислоты (например, α-аминокислоты), ненатуральные аминокислоты, модифицированные аминокислоты и неприродные аминокислоты. Указанный термин включает как D-, так и L-аминокислоты. К природным аминокислотам относятся те, которые встречаются в природе, такие как, например, 23 аминокислоты, которые объединяются в пептидные цепи, образуя структурные блоки огромного количества белков. В основном это L-стереоизомеры, хотя некоторые D-аминокислоты встречаются в

бактериальных оболочках и некоторых антибиотиках. 20 «стандартных» природных аминокислот перечислены в таблицах выше. «Нестандартными» природными аминокислотами являются пирролизин (обнаружен у метаногенных организмов и других эукариот), селеноцистеин (присутствует у многих неэукариотических организмов, а также у большинства эукариот) и N-формилметионин (кодируется стартовым кодоном AUG в бактериях, митохондриях, и хлоропластах). «Неприродные» или «ненатуральные» аминокислоты представляют собой непротеиногенные аминокислоты (т. е. те, которые не закодированы естественным образом или не обнаружены в генетическом коде), которые либо встречаются в природе, либо синтезируются химическим путем. Известно более 140 природных аминокислот, и возможны еще тысячи комбинаций. Примеры «неприродных» аминокислот включают β -аминокислоты (β^3 и β^2), гомоаминокислоты, производные пролина и пировиноградной кислоты, 3-замещенные производные аланина, производные глицина, производные фенилаланина и тирозина с замещенными кольцами, аминокислоты с линейным остовом, диаминокислоты, D-аминокислоты и N-метиламинокислоты. Неприродные или ненатуральные аминокислоты также включают модифицированные аминокислоты. «Модифицированные» аминокислоты включают аминокислоты (например, природные аминокислоты), которые были химически модифицированы для включения группы, групп или химического фрагмента, не присутствующего в природе в аминокислоте.

[0069] Как понятно специалисту в данной области техники, описанные в данном документе пептидные последовательности показаны слева направо, причем левый конец последовательности представляет собой N-конец пептида, а правый конец последовательности представляет собой C-конец пептида. Среди описанных в данном документе последовательностей есть последовательности, включающие фрагмент «Н_у-» на амино-конце (N-конце) последовательности и либо фрагмент «-ОН», либо фрагмент «-NH₂» на карбокси-конце (C-конце) последовательности. В таких случаях, если не указано иное, фрагмент «Н_у-» на N-конце рассматриваемой последовательности указывает на атом водорода, соответствующий присутствию свободной первичной или вторичной аминогруппы на N-конце, тогда как фрагмент «-ОН» или «-NH₂» на C-конце последовательности указывает на гидроксигруппу или аминогруппу, что соответствует присутствию амидогруппы (CONH₂) на C-конце соответственно. В каждой последовательности по настоящему изобретению C-концевой фрагмент «-ОН» может быть заменен на C-концевой фрагмент «-NH₂» и наоборот. Кроме того, следует понимать, что фрагмент на амино- или карбокси-конце может быть связью, например, ковалентной

связью, особенно в ситуациях, когда амино-конец или карбокси-конец связан с линкером или с другим химическим фрагментом, например, PEG фрагментом.

[0070] В контексте данного документа термин «NH₂» относится к свободной аминогруппе, присутствующей на амино-конце полипептида. В контексте данного документа термин «ОН» относится к свободной карбоксигруппе, присутствующей на карбокси-конце пептида. Кроме того, в контексте данного документа термин «Ac» относится к постановке защиты ацетила посредством ацилирования C- или N-конца полипептида.

[0071] В контексте данного документа термин «карбокси» относится к –CO₂H.

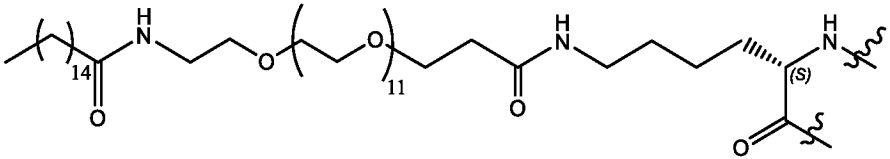
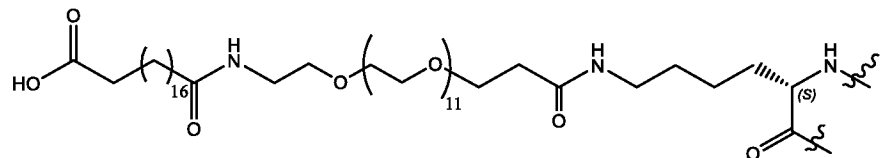
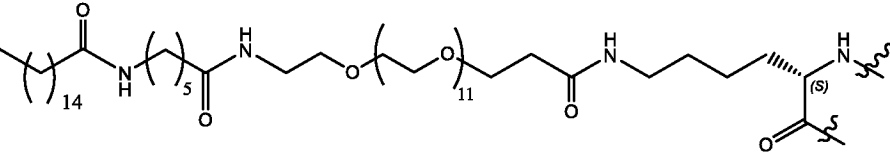
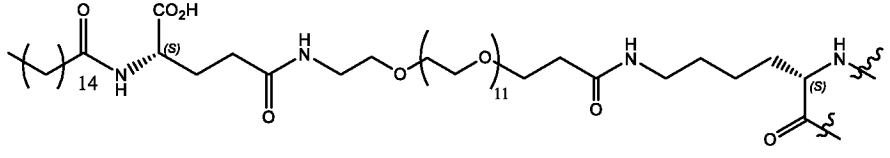
[0072] В основном, названия встречающихся в природе и не встречающихся в природе аминокислотных остатков, используемые в данном документе, соответствуют соглашениям о наименованиях, предложенным Комиссией IUPAC по номенклатуре органической химии и Комиссией IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре, изложенным в “Nomenclature of α -Amino Acids (Recommendations, 1974)” Biochemistry, 14(2), (1975). В той мере, в какой названия и аббревиатуры аминокислот и аминокислотных остатков, используемые в этом описании и прилагаемой формуле изобретения, отличаются от этих предложенных, они будут разъяснены читателю. Некоторые аббревиатуры, используемые в описании настоящего изобретения, определены в нижеследующих Таблицах 1A и 1B.

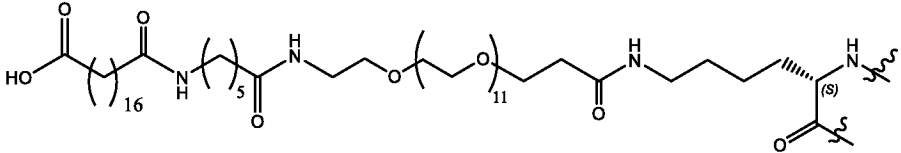
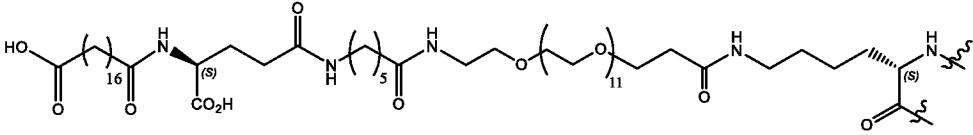
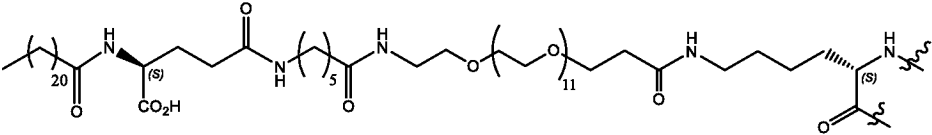
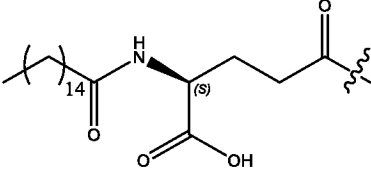
Таблица 1A. Аббревиатуры неприродных аминокислот и химических фрагментов

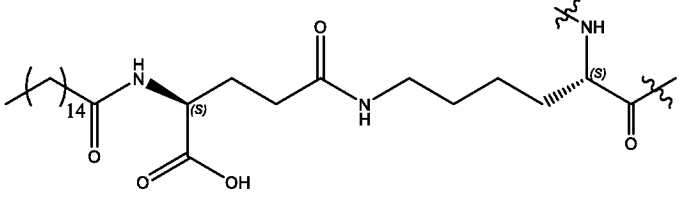
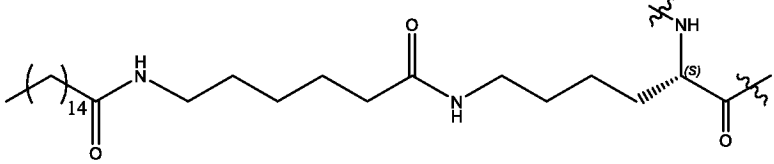
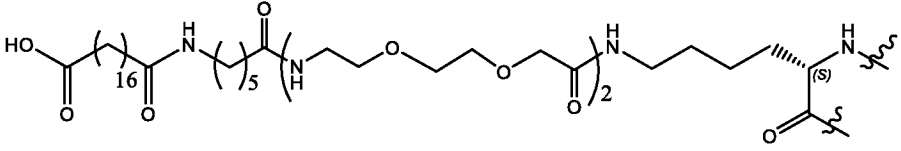
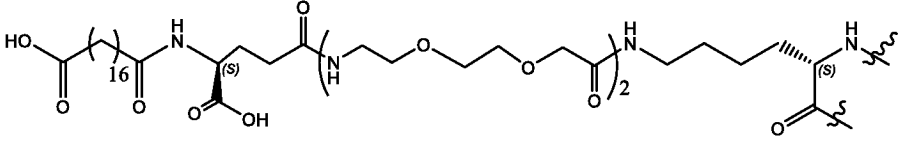
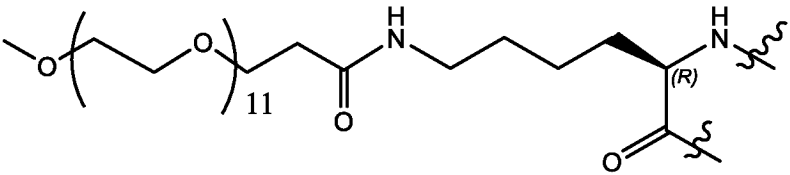
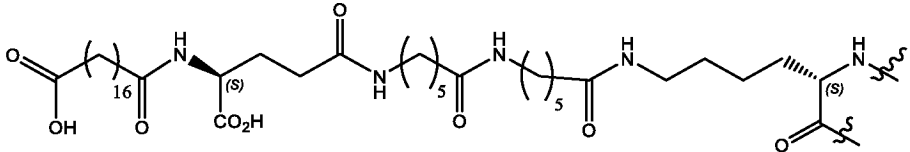
Аббревиатура	Определение
bh, b-h, бгомо или b-гомо	β -гомо
DIG	Дигликолевая кислота
Dap или Dap	Диаминопропионовая кислота
Dab или Dab	Диаминомасляная кислота
Pen	Пеницилламин
Sarc или Sar	Саркозин
Cit	Цитруллин
Cav	Каванин
NMe-Arg	N-метил-аргинин

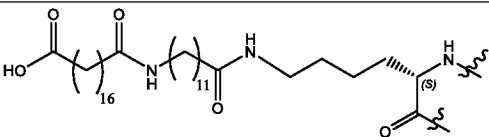
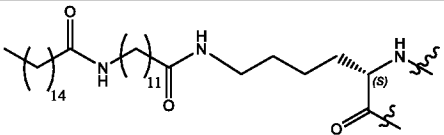
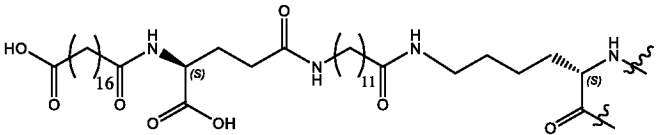
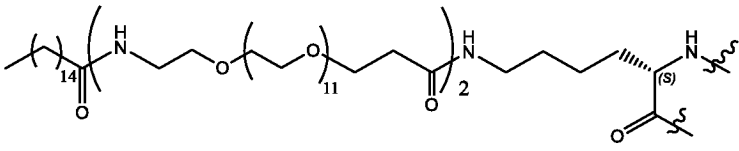
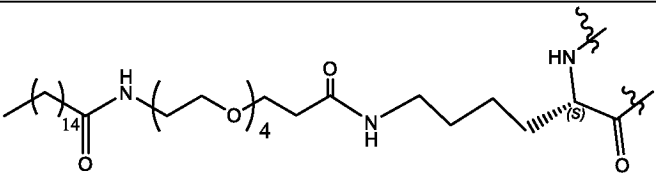
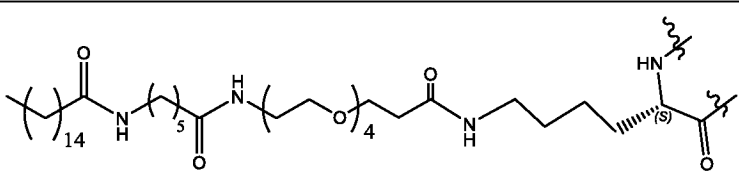
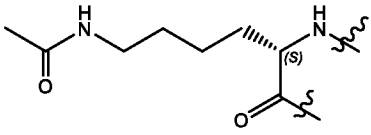
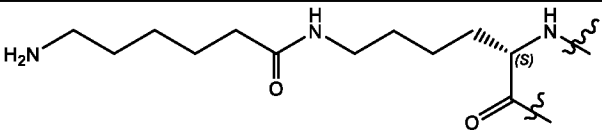
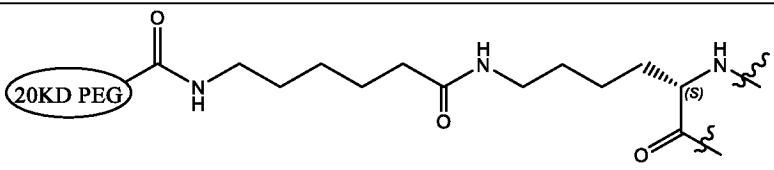
Аббревиатура	Определение
NMe-Trp	N-метил-триптофан
NMe-Phe	N-метил-фенилаланин
Ac-	Ацетил
2-Nal	2-нафтилаланин
1-Nal	1-нафтилаланин
Bip	Бифенилаланин
2Pal	2-пиридиаланин
β Ala или bAla	бета-аланин
Aib	2-аминоизомасляная кислота
Azt	<i>ацетидин</i> -2-карбоновая кислота
Tic	L-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота
Phe(OMe) или Tyr(Me)	Тирозин (4-метил)
N-MeLys или (Me)Lys	N-метил-лизин
Dpa или DIP	β,β -дифенилаланин
NH ₂	Свободный амин
CONH ₂	Амид
COOH	Кислота
Phe(4-F), Phe(4F), (4-F)Phe или (4F)Phe	4-фтор-L-фенилаланин
Phe(4-CF ₃), Phe(4-CF ₃), (4-CF ₃)Phe или (4CF ₃)Phe	(4-трифторметил)-L-фенилаланин

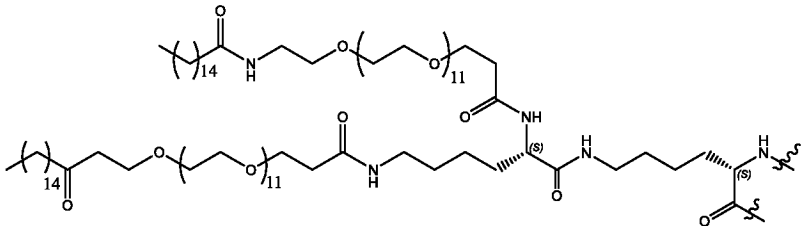
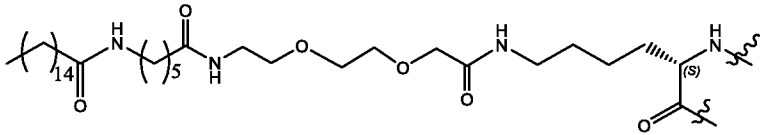
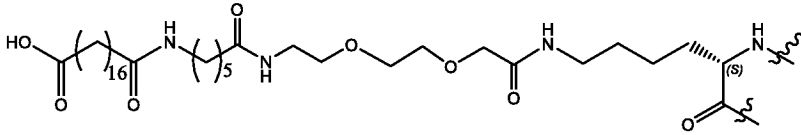
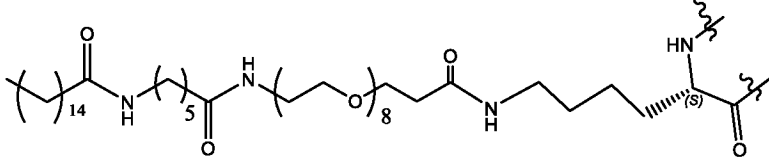
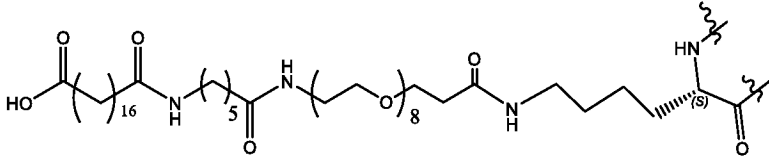
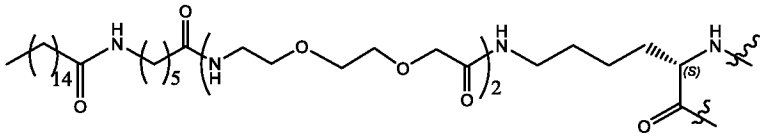
Аббревиатура	Определение
Phe(2,3,5-triF), или (2,3,5-triF)Phe	(2,3,5-трифтор)-L-фенилаланин
Palm	Пальмитоиновая или пальмитоил или $C(O)-(CH_2)_{14}CH_3$
(Peg)n	$-(OCH_2CH_2)_n-$ n - 1, 2, 3, 4 и т.д.
Peg2	$-(OCH_2CH_2)_2-$
Peg4	$-(OCH_2CH_2)_2-$
Peg8	$-(OCH_2CH_2)_2-$
Peg11	$-(OCH_2CH_2)_2-$
Peg12	$-(OCH_2CH_2)_2-$
1Peg2 или 1PEG2	$-[C(O)-CH_2-(Peg)_2-NH]-$ или $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH]-$
1Peg2-1Peg2 или 1PEG2-1PEG2	$-[(C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH-C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH]-$
2Peg2 или PEG2	$-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_2-NH]-$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH]-$
2Peg4 или PEG4	$-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_4-NH]-$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_4-NH]-$
1Peg8 или 1PEG8	$-[C(O)-CH_2-(Peg)_8-NH]-$ или $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_8-NH]-$
2Peg8 или PEG8	$-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_8-NH]-$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_8-NH]-$
1Peg11 или 1PEG11	$-[C(O)-CH_2-(Peg)_{11}-NH]-$ или $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_{11}-NH]-$
2Peg11 или PEG11	$-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_{11}-NH]-$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{11}-NH]-$
2Peg11' или 2Peg12 или PEG12	$-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_{12}-NH]-$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{12}-NH]-$
2Peg11'_Palm или 2Peg12_Palm или PEG12_Palm	$-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_{12}-NH]- C(O)-(CH_2)_{14}CH_3$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{12}-NH]- C(O)-(CH_2)_{14}CH_3$

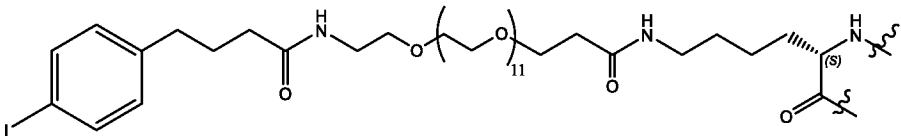
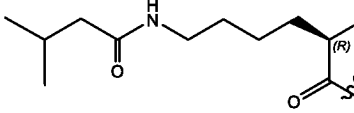
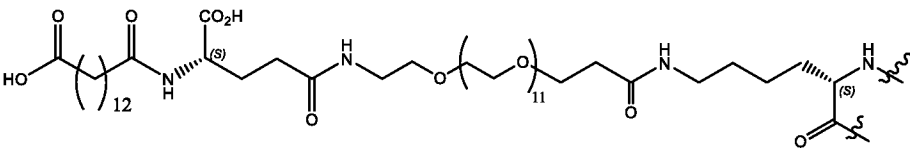
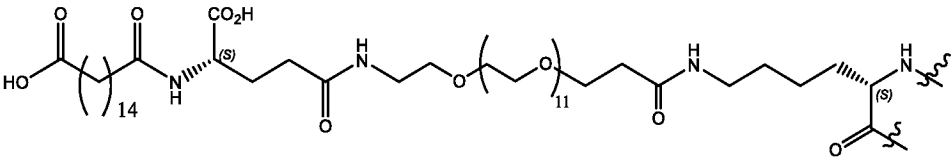
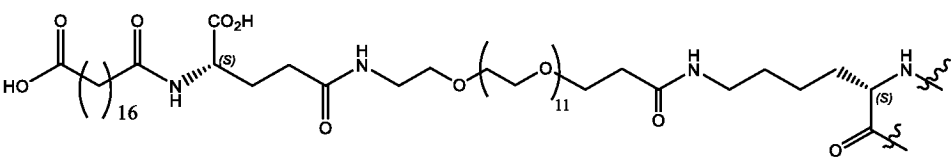
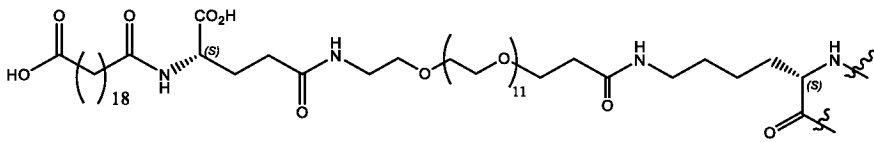
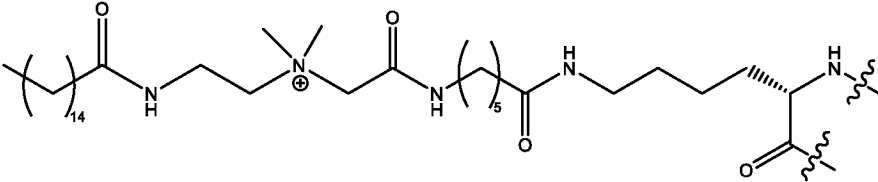
Аббревиатура	Определение
2Peg11'_C18_Дикислота или 2Peg12_C18_Дикислота или PEG12_C18_Дикислота	$-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_{12}-NH]-C(O)-(CH_2)_{16}C(O)OH$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{12}-NH]-C(O)-(CH_2)_{16}C(O)OH$
2Peg11'_Ahx_Palm или 2Peg12_Ahx_Palm или PEG12_Ahx_Palm	$-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_{12}-NH]-C(O)-(CH_2)_5-N(H)-C(O)-(CH_2)_{14}CH_3$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{12}-NH]-C(O)-(CH_2)_5-N(H)-C(O)-(CH_2)_{14}CH_3$
Lys(2Peg11'_Palm) или Lys(PEG11'_Palm) или Lys(PEG12_Palm)	
Lys(2Peg11'_C18_Дикислота) или Lys(PEG12_C18_Дикислота)	
Lys(2Peg11'_Ahx_Palm) или Lys(PEG12_Ahx_Palm)	
Lys(2Peg11'_IsoGlu_Palm) или	

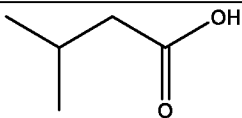
Аббревиатура	Определение
Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)	
Lys(2Peg11'_Ahx_C18_Дикислота) или Lys(PEG12_Ahx_C18_Дикислота)	
Lys(2Peg11'_Ahx_IsoGlu_C18_Дикислота) или Lys(PEG12_Ahx_IsoGlu_C18_Дикислота)	
Lys(2Peg11'_Ahx_IsoGlu_Бегеновая_кислота) или Lys(PEG12_Ahx_IsoGlu_Бегеновая_кислота)	
IsoGlu_Palm	

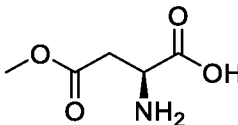
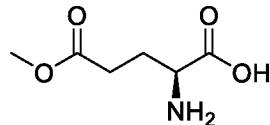
Аббревиатура	Определение
Lys(IsoGlu_Palm) или Z_minus	
Lys(Ahx_Palm)	
Lys(1Peg2_1Peg2_Ahx_C18_Дикислота) или Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)	
Lys(1Peg2_1Peg2_IsoGlu_C18_Дикислота) или Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)	
(D)Lys(Peg11_OMe) или (D)Lys(PEG11_OMe)	
Peg11_OMe или PEG11_OMe	$-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{11}-OMe]$
Lys(Ahx_Ahx_C18_Дикислота)	

Аббревиатура	Определение
Lys(Ado_C18_Дикислота)	
Lys(Ado_Palm)	
Lys(Ado_IsoGlu_C18_Дикислота)	
Lys(2Peg11'_2Peg11'_Palm) или Lys(PEG12_PEG12_Palm)	
Lys(2Peg4_Palm) или Lys(PEG4_Palm)	
Lys(2Peg4_Ahx_Palm) или Lys(PEG4_Ahx_Palm)	
Lys(Ac)	
Lys(Ahx)	
Lys(Ahx_PEG20K)	

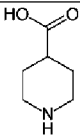
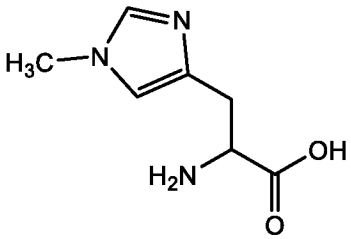
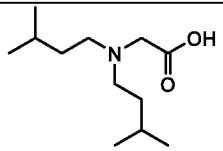
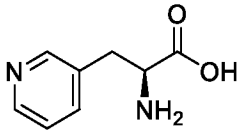
Аббревиатура	Определение
Lys([Lys(2Peg11'_Palm) m)2 или Lys([Lys(PEG12_Palm))2	
Lys(1Peg2_Ahx_Palm) или Lys(1PEG2_Ahx_Palm)	
Lys(1Peg2_Ahx_C18_ Дикислота) или Lys(1PEG2_Ahx_C18_ _Дикислота)	
Lys(2Peg8_Ahx_Palm) или Lys(PEG8_Ahx_Palm)	
Lys(2Peg8_Ahx_C18_ Дикислота) или Lys(PEG8_Ahx_C18_ _Дикислота)	
Lys(1Peg2_1Peg2_Ahx_ _Palm) или Lys(1PEG2_1PEG2_A hx_Palm)	

Аббревиатура	Определение
Lys(2Peg11'_AlbuTag) или Lys(PEG12_AlbuTag)	
(D)Lys_IVA	
Lys(2Peg11'_IsoGlu_C 14_Дикислота) или Lys(PEG12_IsoGlu_C 14_Дикислота)	
Lys(2Peg11'_IsoGlu_C 16_Дикислота) или Lys(PEG12_IsoGlu_C 16_Дикислота)	
Lys(2Peg11'_IsoGlu_C 18_Дикислота) или Lys(PEG12_IsoGlu_C 18_Дикислота)	
Lys(2Peg11'_IsoGlu_C 20_Дикислота) или Lys(PEG12_IsoGlu_C 20_Дикислота)	
Lys(Ahx_DMG_N_2ae _Palm)	

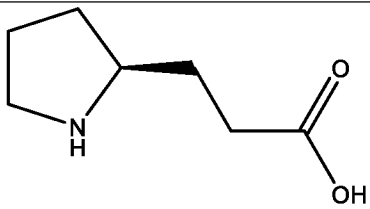
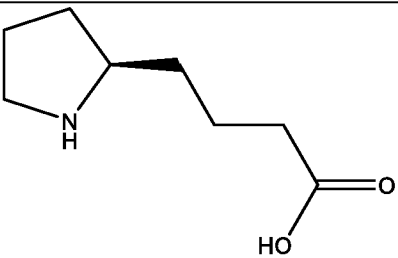
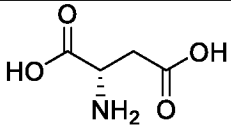
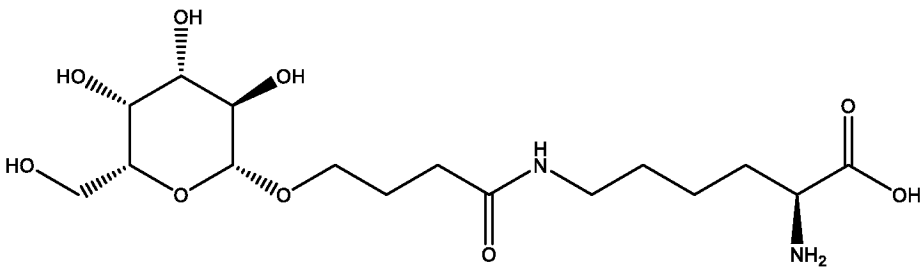
Аббревиатура	Определение
Peg13	Бифункциональный PEG линкер с 13 полиэтиленгликолевыми звеньями
Peg25	Бифункциональный PEG линкер с 25 полиэтиленгликолевыми звеньями
Peg1K	Бифункциональный PEG линкер с полиэтиленгликолем с молекулярной массой 1000 Да
Peg2K	Бифункциональный PEG линкер с полиэтиленгликолем с молекулярной массой 2000 Да
Peg3.4K	Бифункциональный PEG линкер с полиэтиленгликолем с молекулярной массой 3400 Да
Peg5K	Бифункциональный PEG линкер с полиэтиленгликолем с молекулярной массой 5000 Да
IDA или Ida	Иминодиуксусная кислота
IDA-Palm	(Пальмитил)-Иминодиуксусная кислота
hPhe	гомофенилаланин
Ahx	Аминогексановая кислота
Изовалериановая кислота	 <chem>CC(C)CC(=O)O</chem>
DIG-OH	Гликолевая монокислота
Триазин	Аминопропилтриазиндикислота
Вос-триазин	Вос-триазиндикислота
Трифтормасляная кислота	4,4,4-Трифтормасляная кислота

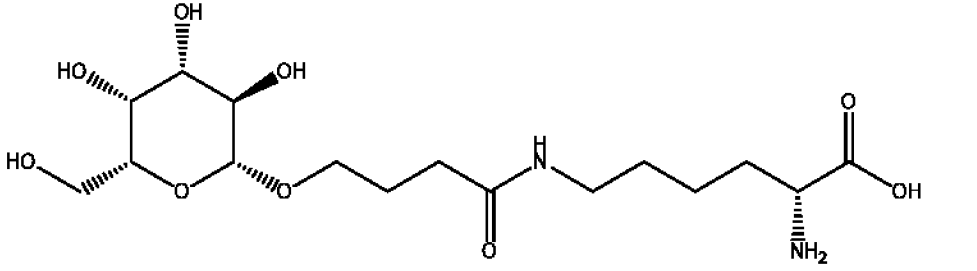
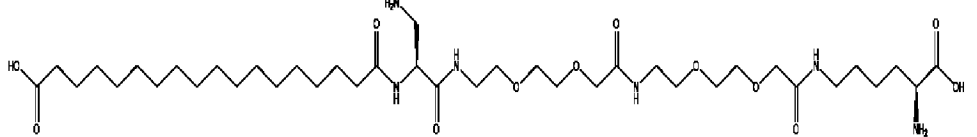
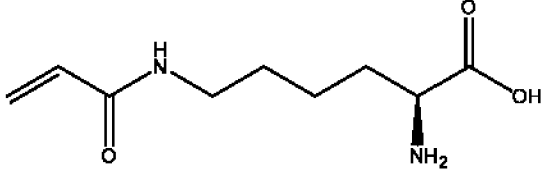
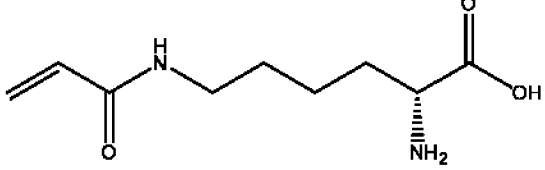
Аббревиатура	Определение
2- Метилтрифтормасляная кислота	2-метил-4,4,4-бутировая кислота
Трифторпентановая кислота	5,5,5-Трифторпентановая кислота
1,4- фенилендиуксусная кислота	<i>пара</i> -фенилендиуксусная кислота
1,3- фенилендиуксусная кислота	<i>мета</i> -фенилендиуксусная кислота
DTT	Дитиотреитол
β hTrp или bhTrp	β -гомотриптофан
β hPhe или bhPhe	β -гомофенилаланин
Phe(4-CF ₃)	4-Трифторметилфенилаланин
β Glu или bGlu	β -глутаминовая кислота
Asp_OMe или (OMe)Asp	L-аспарагиновая кислота β -метилэфир 
Glu_OMe или (OMe)Glu	L-аспарагиновая кислота гамма-метилэфир 
β hGlu или bhGlu	β -гомоглутаминовая кислота
2-2-индан	2-аминоиндан-2-карбоновая кислота
1-1-индан	1-аминоиндан-1-карбоновая кислота
hCha	гомоциклогексилаланин

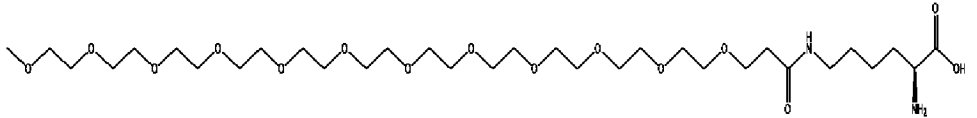
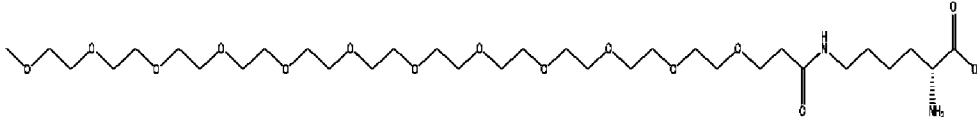
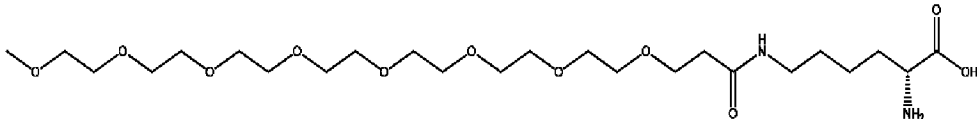
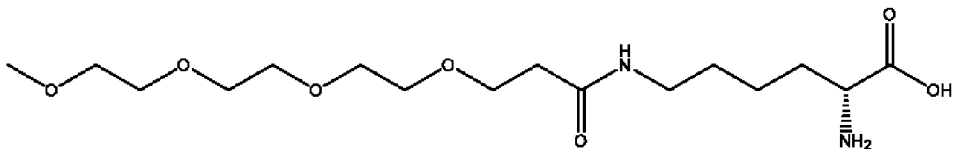
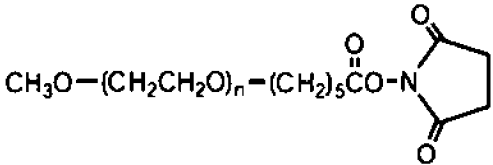
Аббревиатура	Определение
Циклобутил	Циклобутилаланин
hLeu	Гомолейцин
Gla	γ -Карбокси-глутаминовая кислота
Glp	Пироглутаминовая кислота
Aep	3-(2-аминоэтокси)пропановая кислота
Aea	(2-аминоэтокси)уксусная кислота
IsoGlu-октановая кислота	октаноил- γ -Glu
K-октановая кислота	октаноил- ϵ -Lys
Dapa(Palm)	Гексадеканоил- β -диаминопропионовая кислота
IsoGlu-Palm	гексадеканоил- γ -Glu
C-StBu	S-терт-бутилтио-цистеин
C-tBu	S-терт-бутил-цистеин
N-MeCys, (Me)Cys или NMeCys	N-метил-цистеин
α -MeCys, aMeCys, или α -MeCys	α -метил-цистеин
hCys	гомо-цистеин
Dapa(AcBr)	NY-(бromoацетил)-2,3-диаминопропионовая кислота
Tle	<i>терт</i> -Лейцин
Phg	фенилглицин
Oic	октагидроиндол-2-карбоновая кислота
Chg	α -циклогексилглицин
GP-(Hyp)	Gly-Pro-HydroxyPro

Аббревиатура	Определение
Inp	изонипекотовая кислота или 
Amc	4-(аминометил) циклогексанкарбоновая кислота
Бетаин	$(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
D-Npc или D-NPC	(D)-нипекотовая кислота
Npc или NPC	Нипекотовая кислота
(D)Lys, D-Lys, k, или dK	D-лизин
Orn	Орнитин
Гомосерин или hSer	гомосерин
Nleu или Nle	Норлейцин
bhPro	b-гомопролин
1-MeHis, His_1Me, His(1-Me), или MeHis	1-Метил-гистидин 
DiIsoAmylAmine_CH 2_кислота	
(Me)Glu или Glu_Me	N-Ме-глутаминовая кислота
3Pal или 3-Pal	3-пиридилаланин 

Аббревиатура	Определение
3Quin или 3-Quin	3-Хинолинилаланин
aMeF или a-MePhe или (a-Me)Phe	Альфа-метилфенилаланин
Me_Thr	N-Ме-треонин
Hyp	гидроксипролин (все изомеры)
Tet1	(S)-2-амино-3-(2H-тетразол-5-ил)пропановая кислота
Tet2	(S)-2-амино-4-(1H-тетразол-5-ил)бутановая кислота
Z_minus	Lys(isoglu_Palm)
(Me)Ile или (N-Me)Ile	N-метил-изолейцин
C18_Дикислота_isoGl u_1Peg2_1Peg2 или C18_Дикислота_isoGl u_1PEG2_1PEG2	
C18_Дикислота_Ahx_ 1Peg2_1Peg2 или C18_Дикислота_Ahx_ 1PEG2_1PEG2	

Аббревиатура	Определение
PropanoicP, ProtanoicPro или Ppa	 <i>(S)</i>-3-(pyrrolidin-2-yl)propanoic acid <i>(S)</i>-3-(пирролидин-2-ил)пропановая кислота
ButanoicP, ButanoicPro, или Pba	 <i>(R)</i>-4-(pyrrolidin-2-yl)butanoic acid <i>(R)</i>-4-(пирролидин-2-ил)бутановая кислота
Gaba или GABA	γ-аминомасляная кислота (NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H)
алканоил	-C(O)-алканоил
алканоил	-C(O)-алканоил
isoAsp	
Lys(Gal) или Lys_Gal	

Аббревиатура	Определение
dLys_Gal	
Lys_1PEG2_1PEG2_D ap_C18_Дикислота	
Lys_Акриламид	
dK_Акриламид	

Аббревиатура	Определение
Lys_PEG11_OMe	
dLys_PEG11_OMe	
dLys_PEG8'_OMe или dLYs_PEG7_OMe)	
dLys_PEG4'_OMe или dLYs_PEG3_OMe	
PEG20K	$\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_5\text{CO}-\text{N}$ 

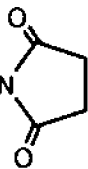
Аббревиатура	Определение
	Соединение, приготовленное с применением вышеуказанного реагента из SUNBRIGHT® ME-200HS (MW~20000)
	$\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{N}$  Соединение, приготовленное с применением вышеуказанного реагента из SUNBRIGHT® ME-300CS (MW~30000)
PEG40KB	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CO}-\text{N} \end{array}$  Соединение, приготовленное с применением вышеуказанного реагента из SUNBRIGHT® GL2400GS2 (MW~40000)

Таблица 1В. Аббревиатуры неприродных аминокислот и химических фрагментов

Аббревиатура	Определение
(D)Arg	D-аргинин
(D)Asp	D-аспарагиновая кислота
(D)Cys	D-Цистеин
(D)Glu	D-глутамовая кислота
(D)IsoGlu	D-изоглутаминовая кислота
(D)Lys(Ac)	N6-ацетил-D-лизин
(D)Lys (Акриламид)	N6- акрилоил-D-лизин
(D)Lys (Бетаин)	(R)-2-((5-амино-5-карбоксипентил)амино)-N,N,N-триметил-2-оксоэтан-1-аминий

Аббревиатура	Определение
(D)Lys (Карнитин)	(R)-4-(((R)-5-амино-5-карбоксипентил)амино)-2-гидрокси-N,N,N-триметил-4-оксобутан-1-аминий
(D)Lys(Gal)	N6-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутаноил)-D-лизин
(D)Lys(PEG12_OMe)	(R)-47-амино-41-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-тридекаокса-42-азаоктатетраконтан-48-овая кислота
(D)Lys(PEG23_OMe)	(R)-80-амино-74-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-тетракозаокса-75-азагеноктаконтан-81-овая кислота
(D)Lys(PEG8_OMe)	(R)-32-амино-26-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-27-азатритриаконтан-33-овая кислота
(D)Lys_PEG15_OMe	(R)-56-амино-50-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47-гексадекаокса-51-азагептапентаконтан-57-овая кислота
(D)Ser	D-серин
1Nal	3-(1-Нафтил)-L-аланин
2Nal	3-(2-Нафтил)-L-аланин
2Quin	2-амино-3-(2-хинолил)пропановая кислота
4Pal	3-(4-Пиридил)-L-аланин
Achc	Гомоциклолейцин
Aic	2-аминоиндан-2-карбоновая кислота
Amb	4-(Аминометил)бензойная кислота
aMeLeu	(2S)-2-амино-2,4-диметилпентаноиновая кислота
aMePhe	альфа-метил-L-фенилаланин
bhPhe(4-Me)	4-[(2S)-2-амино-3-гидрокси-3-оксопропил]бензойная кислота
Cha	бета-Циклогексил-L-аланин
Дар (глутаровая кислота)	(S)-5-((2-амино-2-карбоксиэтил)амино)-5-оксопентановая кислота
Дар(IVA)	(S)-2-амино-3-(3-метилбутанамидо)пропановая кислота
Дар_Ahx	(S)-2-амино-4-(6-аминогексанамидо)бутановая кислота

Аббревиатура	Определение
Dap_Бутановая_кислота_3ОН	(S)-2-амино-3-((R)-3-гидроксибутанамидо)пропановая кислота
Dap_Циклогексановая_кислота	(S)-2-амино-3-(циклогексанкарбоксамидо)пропановая кислота
Dap_DIP_CH2CO2H	(S)-2-амино-3-((S)-2-((карбоксиметил)амино)-3,3-дифенилпропанамидо)пропановая кислота
Dap_Имидазол_Уксусная кислота	(S)-3-(2-(1H-имидазол-4-ил)ацетамидо)-2-аминопропановая кислота
Dap_Фенилуксусная_кислота_4F	(S)-2-амино-3-(2-(4-фторфенил)ацетамидо)пропановая кислота
dLys_PEG11_OMe	(R)-44-амино-38-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39-азапентатетраконтан-45-овая кислота
Glu(OMe)	L-глутаминовая кислота 5-метилвый эфир
His(1-Me)	3-(1-Метилимидазол 4-ил)-L-аланин
Hph	(S)-2-амино-4-фенилбутановая кислота
Igl	(2S)-2-амино-2-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусная кислота
IsoGlu	L-Глутаминовая кислота
IsoGlu(OMe)	L-Изоглутаминовая кислота 1-метилвый эфир
Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)	(2S,27S)-2-амино-27-(аминаметил)-8,17,26,29-тетраоксо-10,13,19,22-тетраокса-7,16,25,28-тетраазагексатетраконтандиовая кислота
Lys(1PEG2_1PEG2_DM_G_N_2am_C18_Дикислота)	(S)-26-амино-26-карбокси-N-(2-(17-карбоксигептадеканамидо)этил)-N,N-диметил-2,11,20-триоксо-6,9,15,18-тетраокса-3,12,21-триазагексакозан-1-аминий
Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Метабензоат_гидрокси_9C_кислота)	(2S,29S)-29-амино-2-(10-(3-карбоксифеноксид)деканамидо)-5,14,23-триоксо-9,12,18,21-тетраокса-6,15,24-триазатриаконтандиовая кислота
Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Парабензоат_гидрокси_10C_кислота)	(2S,29S)-29-амино-2-(11-(4-карбоксифеноксид)ундеканамидо)-5,14,23-триоксо-9,12,18,21-тетраокса-6,15,24-триазатриаконтандиовая кислота
Lys(Акриламид)	(2S)-6-акриламидо-2-аминогексановая кислота

Аббревиатура	Определение
Lys(Ahx_DMG_N_2ae_Palm)	(2S,29S)-29-амино-2-(10-(3-карбоксифеноксидеканамидо)-5,14,23-триоксо-9,12,18,21-тетраокса-6,15,24-триазатриаконтандиовая кислота
Lys(DMG_N_2ae_Palm)	(S)-2-((5-амино-5-карбоксипентил)амино)-N,N-диметил-2-оксо-N-(2-пальмитамидоэтил)этан-1-аминий
Lys(Gal)	N6-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутаноил)-L-лизин
Lys(Me3)	N-Триметиллизин
Lys(PEG12_Ahx_Palm)	(S)-2-амино-8,48,55-триоксо-11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44-додекаокса-7,47,54-триазагептаконтановая кислота
Lys(PEG12_Dap_C18_Ди кислота)	(2S,49R)-2-амино-49-(аминометил)-8,48,51-триоксо-11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44-додекаокса-7,47,50-триазаоктагексаконтандиовая кислота
Lys(PEG12_DMG_N_2ae_Palm)	(S)-48-амино-48-карбокси-N,N-диметил-2,42-диоксо-N-(2-пальмитамидоэтил)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-додекаокса-3,43-диазаоктатетраконтан-1-аминий
Lys(PEG12_Palm)	(S)-2-амино-8,48-диоксо-11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44-додекаокса-7,47-диазатригексаконтановая кислота
Lys(PEG12_PEG12_Dap_C18_Дикислота)	(2S,89R)-2-амино-89-(аминометил)-8,48,88,91-тетраоксо-11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,51,54,57,60,63,66,69,72,75,78,81,84-тетракозаокса-7,47,87,90-тетраазаоктагетандиовая кислота
Lys(PEG2_1PEG2_DMG_N_2ae_C18_Дикислота)	(S)-26-амино-26-карбокси-N-(2-(17-карбоксигептадеканамидо)этил)-N,N-диметил-2,11,20-триоксо-6,9,15,18-тетраокса-3,12,21-триазагексакозан-1-аминий
Lys(PEG24_Ahx_Palm)	(S)-2-амино-8,84,91-триоксо-11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80-тетракозаокса-7,83,90-триазагексагектановая кислота
Lys(PEG24_PEG24_Ahx_Palm)	(S)-2-амино-8,84,160,167-тетраоксо-11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,87,90,93,96,99,102,105,108,111,114,117,120,123,126,129,132,135,138,141,144,147,150,153,156-октатетраконтаокса-7,83,159,166-тетраазадооктаконтагетановая кислота

Аббревиатура	Определение
Lys(PEG36_Ahx_Palm)	(S)-2-амино-8,120,127-триоксо-11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110,113,116-гексатриаконтаокса-7,119,126-триазадотетраконтагетановая кислота
Lys_1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота	(S)-2-амино-8,17,26,33-тетраоксо-10,13,19,22-тетраокса-7,16,25,32-тетраазапентаконтандиовая кислота
Lys_PEG12_PEG12_Ahx_Palm	(S)-2-амино-8,48,88,95-тетраоксо-11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,51,54,57,60,63,66,69,72,75,78,81,84-тетракозаокса-7,47,87,94-тетраазадекагектановая кислота
N-(гидроксиэтил)Gly	2-(2-гидроксиэтиламино)этанолевая кислота
N-(Имидазолэтил)Gly	(2-(1H-имидазол-5-ил)этил)глицин
N-Me(D)Gln	N-Метил-D-глутамин
N-Me(D)Leu	N-метил-D-лейцин
N-Me(D)Lys(PEG11_OMe)	(R)-44-(метиламино)-38-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39-азапентакетраконтан-45-овая кислота
N-Me(D)Phe	N-Метил-L-фенилаланин
N-Me(D)Ser	N-Метил-D-серин
N-Me(D)Tyr	N-Метил-D-тирозин
N-Me(Gln)	N-Метил-L-глутамин
N-Me(Leu)	N-Метил-L-лейцин
N-Me(Ser)	N-Метил-L-серин
N-MeAla	N-метил-L-аланин
N-MeHis	N-Метил-L-гистидин
N-Melle	N-Метил-L-изолейцин
N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)	(S)-2-(метиламино)-8,17,26,33-тетраоксо-10,13,19,22-тетраокса-7,16,25,32-тетраазапентаконтандиовая кислота
N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота_Me)	(S)-51-(метиламино)-3,20,27,36,45-пентаоксо-2,31,34,40,43-пентаокса-21,28,37,46-тетраазадопентаконтан-52-овая кислота

Аббревиатура	Определение
N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dar_C18_Дикислота)	(2S,27S)-27-(аминометил)-2-(метиламино)-8,17,26,29-тетраоксо-10,13,19,22-тетраокса-7,16,25,28-тетраазагексатетраконтандиовая кислота
N-MeLys(Ahx_Palm)	N2-метил-N6-(6-пальмитамидогексаноил)-L-лизин
N-MePhe	N-Метил-L-фенилаланин гидрохлорид
N-MeThr	N-Метил-L-треонин
N-MeTyr	N-Метил-L-тирозин
Phe(4-COOH)	N-Метил-L-фенилаланин гидрохлорид
Trp(5-OH)	L-5-гидрокситриптофан
Trp(6-OMe)	L-6-метокситриптофан

[0073] В настоящем описании, если встречающиеся в природе аминокислоты не упоминаются по их полному названию (например, аланин, аргинин и т. д.), они обозначаются их обычными трехбуквенными или однобуквенными аббревиатурами (например, Ala или A для аланина, Arg или R для аргинина и т. д.). В случае менее распространенных или ненатуральных аминокислот, если они не упоминаются по их полному названию (например, саркозин, орнитин и т. д.), для их остатков используются часто применяемые трех- или четырехсимвольные коды, включая: Sar или Sarc (саркозин, т.е. N-метилглицин), Aib (α -аминоизомасляная кислота), Daba (2,4-диаминобутановая кислота), Dapa (2,3-диаминопропановая кислота), γ -Glu (γ -глутаминовая кислота), pGlu (пироглутаминовая кислота), Gaba (γ -аминобутановая кислота), β -Pro (пирролидин-3-карбоновая кислота), 8Ado (8-амино-3,6-диоксооктановая кислота), Abu (4-аминомасляная кислота), bhPro (β -гомопролин), bhPhe (β -гомо-L-фенилаланин), bhAsp (β -гомоаспарагиновая кислота)], Dpa (β,β -дифенилаланин), Ida (иминодиуксусная кислота), hCys (гомоцистеин), bhDpa (β -гомо- β,β -дифенилаланин).

[0074] Кроме того, R¹ во всех последовательностях может быть заменен на изовалериановую кислоту или ее эквивалент. В некоторых вариантах осуществления, когда пептид по настоящему изобретению конъюгирован с кислотным соединением, таким как, например, изовалериановая кислота, изомасляная кислота, валериановая кислота и тому подобное, наличие такой конъюгации относится к кислотной форме. Так, например, помимо прочего, вместо указания конъюгации изовалериановой кислоты с пептидом путем

ссылки на изовалероил, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения такая конъюгация может быть указана как изовалериановая кислота.

[0075] Следует понимать, что для каждой из формул аналога гепсидина, представленных в данном документе, связи могут быть указаны через «-» или подразумеваться на основании формулы и составляющего(их) компонента(ов). Например, «B7(L1Z)» означает связь между B7 и L1, если L1 присутствует, или между B7 и Z, если L1 отсутствует. Аналогично, «B5(L1Z)» означает связь между B5 и L1, если L1 присутствует, или между B5 и Z, если L1 отсутствует. Кроме того, подразумевается, что связь существует между L1 и Z, когда оба присутствуют. Соответственно, определения некоторых заместителей, таких как, например, B7, L1 и J, могут включать «-» до и/или после определяемого заместителя, но в каждом случае подразумевается, что данный заместитель связан с другими заместителями посредством одной связи. Например, когда «J» определяется как Lys, D-Lys, Arg, Pro, -Pro-Arg- и т.д., подразумевается, что J связан с Хаа2 и Y1 посредством одинарных связей. Таким образом, определения заместителей могут включать или не включать «-», но при этом подразумевается, что они связаны с соседними заместителями.

[0076] В контексте данного документа термин «L-аминокислота» относится к «L»-изомерной форме пептида, и, наоборот, термин «D-аминокислота» относится к «D»-изомерной форме пептида. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислотные остатки, описанные в данном документе, находятся в «L»-изомерной форме, однако остатки в «D»-изомерной форме могут быть заменены на любой остаток L-аминокислоты, при условии, что в пептиде сохраняется желаемая функциональность.

[0077] Если не указано иное, ссылка делается на L-изомерные формы рассматриваемых природных и неприродных аминокислот, обладающих хиральным центром. В соответствующих случаях D-изомерная форма аминокислоты обозначается обычным образом с помощью префикса «D» перед обычным трехбуквенным кодом (например, Dasp, (D)Asp или D-Asp; Dphe, (D)Phe или D-Phe).

[0078] В контексте данного документа «низший гомолог Lys» относится к аминокислоте, имеющей структуру лизина, но с одним или большим количеством меньших углеродов в боковой цепи по сравнению с лизином.

[0079] В контексте данного документа термин «высший гомолог Lys» относится к аминокислоте, имеющей структуру лизина, но с одним или большим количеством дополнительных атомов углерода в боковой цепи по сравнению с лизином.

[0080] В контексте данного документа термин «DRP» относится к пептидам, насыщенным дисульфидами.

[0081] В контексте данного документа термин «димер» в широком смысле относится к пептиду, содержащему две или большее количество мономерных субъединиц. Некоторые димеры состоят из двух DRP. Димеры по настоящему изобретению включают гомодимеры и гетеродимеры. Мономерная субъединица димера может быть связана на его С- или N-конце или может быть связана через внутренние аминокислотные остатки. Каждая мономерная субъединица димера может быть связана через один и тот же сайт или может быть связана через другой сайт (например, С-конец, N-конец или внутренний сайт).

[0082] Термины «изостерная замена» или «изостереозамещение», применяемые в данном документе взаимозаменяемо для обозначения любой аминокислоты или другого аналога, имеющего химические и/или структурные свойства, сходные с определенной аминокислотой. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения изостерная замена представляет собой консервативную замену на природную или неприродную аминокислоту.

[0083] В контексте данного документа термин «циклизованный» относится к реакции, в которой одна часть молекулы полипептида становится связанной с другой частью молекулы полипептида с образованием замкнутого кольца, например, путем образования дисульфидного мостика или другой подобной связи.

[0084] В контексте данного документа термин «субъединица» относится к одному из пары полипептидных мономеров, которые соединены с образованием димерной пептидной композиции.

[0085] В контексте данного документа термин «линкерный фрагмент» в широком смысле относится к химической структуре, которая способна связывать или соединять вместе две пептидные мономерные субъединицы с образованием димера.

[0086] В контексте данного документа термин «сольват» относится к комплексу определенной стехиометрии, образованному между растворимым веществом (например, аналогом гепсидина или его фармацевтически приемлемой солью по настоящему изобретению) и растворителем. Растворителем в этой связи может быть, например, вода, этанол или другие фармацевтически приемлемые, обычно низкомолекулярные органические вещества, такие как, помимо прочего, уксусная кислота или молочная кислота. Когда растворителем является вода, такой сольват обычно называют гидратом.

[0087] В контексте данного документа термин «заболевание, связанное с обменом железа» включает заболевания, при которых аберрантный обмен железа непосредственно вызывает заболевание, или когда дисрегуляция уровня железа в крови вызывает заболевание, или когда дисрегуляция железа является следствием другого заболевания, или когда заболевания можно лечить путем модуляции уровня железа, и тому подобное. Более конкретно, заболевание, связанное с обменом железа, в соответствии с настоящим изобретением включает заболевания с перенасыщением железом, нарушения с дефицитом железа, нарушения биораспределения железа, другие нарушения обмена железа и другие нарушения, потенциально связанные с обменом железа, и т.д. Заболевания, связанные с обменом железа, включают гемохроматоз, гемохроматоз с мутацией HFE, гемохроматоз с мутацией ферропортина, гемохроматоз с мутацией рецептора трансферрина 2, гемохроматоз с мутацией гемоювелина, гемохроматоз с мутацией гепсидина, ювенильный гемохроматоз, неонатальный гемохроматоз, дефицит гепсидина, трансфузионное перенасыщение железом, талассемию, промежуточную талассемию, альфа-талассемию, сидеробластическую анемию, порфирию, позднюю кожную порфирию, Африканское перенасыщение железом, гиперферритинемию, дефицит церулоплазмينا, атрансферринемия, врожденную дизэритропоэтическую анемию, анемию при хроническом заболевании, анемию при воспалении, анемию при инфекции, гипохромную микроцитарную анемию, серповидноклеточную болезнь, истинную полицитемию (первичную и вторичную), миелодисплазию, дефицит пируваткиназы, железodefицитную анемию, железорезистентную железodefицитную анемию, анемию при хронических заболеваниях почек, резистентность к эритропоэтину, дефицит железа при ожирении, другие анемии, доброкачественные или злокачественные опухоли, которые избыточно продуцируют гепсидин или вызывают его избыточную продукцию, состояния с избытком гепсидина, атаксию Фридрейха, синдром GRACILE, болезнь Халлервордена-Шпатца, болезнь Вильсона, легочный гемосидероз, гепатоцеллюлярную карциному, рак, гепатит, цирроз печени, болезнь Пика, хроническую почечную недостаточность, резистентность к инсулину, диабет, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и болезнь Альцгеймера.

[0088] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения заболевание и нарушения относятся к заболеваниям, связанным с перенасыщением железом, таким как гемохроматоз железа, гемохроматоз с мутацией HFE, гемохроматоз с мутацией ферропортина, гемохроматоз с мутацией рецептора трансферрина 2, гемохроматоз с

мутацией гемоувелина, гемохроматоз с мутацией гепсидина, ювенильный гемохроматоз, неонатальный гемохроматоз, дефицит гепсидина, трансфузионное перенасыщение железом, талассемия, промежуточная талассемия, альфа-талассемия, серповидноклеточная болезнь, истинная полицитемия (первичная и вторичная), миелодисплазия и дефицит пируваткиназы.

[0089] В некоторых вариантах осуществления аналоги гепсидина по настоящему изобретению применяются для лечения заболеваний и нарушений, которые обычно не идентифицируются как связанные с железом. Например, гепсидин высоко экспрессируется в поджелудочной железе мыши, что позволяет предположить, что тяжесть диабета (типа I или типа II), резистентности к инсулину, непереносимости глюкозы и других заболеваний можно снизить путем лечения фоновых нарушений обмена железа. См. публикацию *Puin, G. et al. (2003) FEBS Lett. 542 22-26*, которая включена в данный документ посредством ссылки. Таким образом, пептиды по настоящему изобретению могут быть применены для лечения этих заболеваний и состояний. Специалисты в данной области техники могут легко определить, можно ли лечить данное заболевание пептидом по настоящему изобретению, применяя способы, известные в данной области техники, включая анализы, описанные в публикации *WO 2004092405*, которая включена в данный документ посредством ссылки, и анализы, которые контролируют уровни и экспрессию гепсидина, гемоувелина или железа, которые известны в данной области техники, например, те, которые описаны в патенте США № 7534764, который включен в данный документ посредством ссылки.

[0090] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения заболевания, связанные с обменом железа, представляют собой заболевания с перенасыщением железом, которые включают наследственный гемохроматоз, анемии с повышенным содержанием железа, алкогольные заболевания печени и хронический гепатит C.

[0091] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемая соль» представляет соли или цвиттер-ионные формы пептидов или соединений по настоящему изобретению, которые являются растворимыми или диспергируемыми в воде или масле и пригодны для лечения заболеваний без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергической реакции; при этом они характеризуются разумным соотношением польза/риск, и эффективны при применении по назначению. Указанные соли могут быть получены в ходе окончательного выделения и очистки соединений или отдельно путем взаимодействия аминокислоты с пригодной кислотой. Репрезентативные кислотно-аддитивные соли включают ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат,

бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, формиат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат. (изетионат), лактат, малеат, мезитиленсульфонат, метансульфонат, нафтиленсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, пара-толуолсульфонат и ундеканоеат. Также аминогруппы, присутствующие в соединениях по настоящему изобретению, могут быть кватернизованы метиловым, этиловым, пропиловым и бутиловым хлоридами, бромидами и иодидами; диметилем, диэтилом, дибутил- и диамилсульфатами; децилом, лаурилом, миристил- и стерил хлоридами, бромидами и йодидами; и бензил- и фенетилбромидами. Примеры кислот, которые можно использовать для образования терапевтически приемлемых аддитивных солей, включают неорганические кислоты, такие как соляная, бромистоводородная, серная и фосфорная, и органические кислоты, такие как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная. Фармацевтически приемлемая соль может представлять собой соль, выбранную, например, из кислотно-аддитивных солей и основных солей. Примеры кислотно-аддитивных солей включают хлориды, цитраты и 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 независимо обычно обозначают водород, необязательно замещенный C1-6-метокситриптофан-алкил или необязательно замещенный C2-6-алкенил. Примеры соответствующих C1-6-алкильных групп включают метильную, этильную, 1-пропильную и 2-пропильную группы. Примеры C2-6-алкенильных групп, которые могут иметь значение, включают этенил, 1-пропенил и 2-пропенил. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (и более поздних изданиях), в "Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology", 3rd edition, James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007, и в J. Pharm. Sci. 66: 2 (1977). Кроме того, обзор пригодных солей см. в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* авторов Stahl и Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Другие пригодные основные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Репрезентативные примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина,

лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка. Также могут быть образованы полусоли кислот и оснований, например, полусульфатные и полукальциевые соли.

[0092] В контексте данного документа термин «N(альфа)метилование» описывает метилирование альфа-аминной аминокислоты, также обычно называемое N-метилованием.

[0093] В контексте данного документа термин «симм. метилирование» или «Arg-Me-sym» описывает симметричное метилирование двух атомов азота гуанидиновой группы аргинина. Кроме того, термин «асимм. метилирование» или «Arg-Me-asym» описывает метилирование одного атома азота гуанидиновой группы аргинина.

[0094] В контексте данного документа термин «ацилирование органических соединений» относится к различным соединениям с функциональностью карбоновой кислоты, которые применяются для ацилирования N-конца субъединицы аминокислоты перед образованием C-концевого димера. Неограничивающие примеры ацилирующих органических соединений включают циклопропилуксусную кислоту, 4-фторбензойную кислоту, 4-фторфенилуксусную кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, цикlopentanкарбоновую кислоту, 3,3,3-трифторпропионовую кислоту, 3-фторметилмасляную кислоту, тетраэдро-2H-пиран-4-карбоновую кислоту.

[0095] Термин «алкил» включает линейный или разветвленный, нециклический или циклический, насыщенный алифатический углеводород, содержащий от 1 до 24 атомов углерода. Репрезентативные насыщенные алкилы с прямой цепью включают, помимо прочего, метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил и т.п., в то время как насыщенные алкилы с разветвленной цепью включают, без ограничения, изопропил, *втор*-бутил, *изобутил*, *трет*-бутил, изопентил и т.п. Репрезентативные насыщенные циклические алкилы включают, помимо прочего, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и т.п., тогда как ненасыщенные циклические алкилы включают, помимо прочего, цикlopентенил, циклогексенил и т.п.

[0096] В контексте данного документа термин «терапевтически эффективное количество» агонистов пептида по настоящему изобретению означает достаточное количество агониста пептида для лечения связанного с гепсидином заболевания, включая, помимо прочего, любое из заболеваний и нарушений, описанных в данном документе (например, заболевание, связанное с обменом железа). В конкретных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество обеспечивает желаемое соотношение польза/риск, применимое к любому медицинскому лечению.

Пептидные аналоги гепсидина

[0097] В настоящем изобретении предлагаются пептидные аналоги гепсидина, которые могут быть мономерами или димерами (собираательно «аналоги гепсидина»).

[0098] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению связывает ферропортин, например, ферропортин человека. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналоги гепсидина по настоящему изобретению специфически связывают ферропортин человека. В контексте данного документа термин «специфически связывает» относится к предпочтительному взаимодействию специфического связывающего агента с данным лигандом по сравнению с другими агентами в образце. Например, специфический связывающий агент, который специфически связывается с данным лигандом, связывает данный лиганд в пригодных условиях в количестве или степени, которые наблюдаются по сравнению с любым неспецифическим взаимодействием с другими компонентами в образце. Пригодными условиями являются такие, которые обеспечивают взаимодействие между данным специфически связывающим агентом и данным лигандом. Эти условия включают pH, температуру, концентрацию, растворитель, время инкубации и т.п., и могут различаться среди заданных пар специфического связывающего агента и лиганда, но могут быть легко определены специалистами в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению связывает ферропортин с большей специфичностью, чем эталонное соединение гепсидина (например, любое из эталонных соединений гепсидина, представленных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению проявляет специфичность к ферропортину, которая составляет по меньшей мере около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 700%, 1000% или 10000% выше, по сравнению с эталонным соединением гепсидина (например, по сравнению с любым из эталонных соединений гепсидина, представленных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению проявляет специфичность к ферропортину, которая по меньшей мере около в 5 раз или по меньшей мере около в 10, 20, 50 или 100 раз выше, по сравнению с эталонным соединением гепсидина (например, по сравнению с любым из эталонных соединений гепсидина, представленных в данном документе).

[0099] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению проявляет гепсидиновую активность. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанная активность представляет собой активность *in vitro* или *in vivo*, например, активность *in vivo* или активность *in vitro*, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению проявляет по меньшей мере около 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или более 99% активности, проявляемой эталонным соединением гепсидина (например, любым одним из эталонных соединений гепсидина, представленных в данном документе).

[00100] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению проявляет по меньшей мере около 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или более 99% способности связывания ферропортина, которую проявляет эталонное соединение гепсидина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению имеет более низкие значения EC_{50} или IC_{50} (т.е. более высокую аффинность связывания) для связывания с ферропортином (например, ферропортином человека) по сравнению с эталонным соединением гепсидина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению имеет значение EC_{50} в анализе конкурентного связывания ферропортина, которое составляет по меньшей мере около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 700% или 1000% по сравнению с эталонным соединением гепсидина.

[00101] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению проявляет повышенную активность гепсидина по сравнению с эталонным соединением гепсидина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанная активность представляет собой активность *in vitro* или *in vivo*, например, активность *in vivo* или активность *in vitro*, описанную в данном документе. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению проявляет 1, 5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180 или 200-кратную активность гепсидина по сравнению с эталонным соединением гепсидина. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению проявляет по меньшей мере на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%,

80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или более 99%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 700% или 1000% большую активность по сравнению с эталонным соединением гепсидина.

[00102] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пептидный аналог по настоящему изобретению проявляет по меньшей мере на около 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или более 99%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 700% или 1000% большую активность *in vitro* для индуцирования деградации белка ферропортина человека по сравнению с эталонным соединением гепсидина, при этом активность измеряется в соответствии с описанным в данном документе способом.

[00103] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пептид или пептидный димер по настоящему изобретению проявляет по меньшей мере на около 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или более 99%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 700% или 1000% большую активность *in vivo* для индуцирования снижения свободного железа в плазме крови у человека по сравнению с эталонным соединением гепсидина, при этом активность измеряется в соответствии с описанным в данном документе способом.

[00104] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанная активность представляет собой активность *in vitro* или *in vivo*, например, активность *in vivo* или активность *in vitro*, описанную в данном документе. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению проявляет 1, 5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180 или 200-кратное увеличение или по меньшей мере на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 700% или 1000% большую активность по сравнению с эталонным соединением гепсидина, при этом активность представляет собой активность *in vitro* для индуцирования деградации ферропортина, например, как измерено в соответствии с примерами, приведенными в данном документе; или при этом активность представляет собой активность *in vivo* по снижению свободного железа в плазме, например, как измерено в соответствии с примерами, приведенными в данном документе.

[00105] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналоги гепсидина по настоящему изобретению, имитирующие гепсидиновую активность Нер25, биоактивной формы из 25 аминокислот человека, в настоящем описании называются «мини-гепсидинами». В контексте данного документа, в определенных вариантах осуществления, соединение (например, аналог гепсидина), имеющее «гепсидиновую активность», означает, что соединение обладает способностью снижать концентрацию

железа в плазме у субъектов (например, мышей или людей) при введении им (например, при парентеральном введении или пероральном приеме), дозо- и времязависимым образом. Например, как продемонстрировано в публикации Rivera et al. (2005), Blood 106:2196-9. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пептиды по настоящему изобретению снижают концентрацию железа в плазме крови субъекта по меньшей мере в около 1,2, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз, или по меньшей мере на около 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или около 99%.

[00106] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналоги гепсидина по настоящему изобретению обладают активностью *in vitro*, оцениваемой по способности вызывать интернализацию и деградацию ферропортина в линии клеток, экспрессирующих ферропортин, как описано в публикации Nemeth et al. (2006) Blood 107:328-33. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активность *in vitro* измеряется по дозозависимой потере флуоресценции клеток, сконструированных для отображения ферропортина, слитого с зеленым флуоресцентным белком, как описано в публикации Nemeth et al. (2006) Blood 107:328-33. Аликвоты клеток инкубировали в течение 24 часов с градуированными концентрациями эталонного препарата Нер25 или мини-гепсидина. Как предлагается в настоящем изобретении, значения EC_{50} представлены как концентрация данного соединения (например, пептида-аналога гепсидина или пептидного димера по настоящему изобретению), которая вызывает 50% от максимальной потери флуоресценции, вызванной эталонным соединением. EC_{50} препаратов Нер25 в этом анализе составляет от 5 до 15 нМ, и в некоторых вариантах осуществления предпочтительные аналоги гепсидина по настоящему изобретению имеют значения EC_{50} в анализах активности *in vitro* около 1000 нМ или менее. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению имеет IC_{50} или EC_{50} в анализе активности *in vitro* (например, как описано в Nemeth et al. (2006) Blood 107:328-33 или в Примере, описанном в данном документе) меньше, чем примерно любое из следующих значений: 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200 или 500 нМ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина или биотерапевтическая композиция (например, любая из фармацевтических композиций, описанных в данном документе) имеет значение IC_{50} или EC_{50} около 1 нМ или менее.

[00107] Для расчета активности гепсидина и активности *in vitro* аналогов гепсидина в соответствии с настоящим изобретением могут быть применены другие способы, известные в данной области техники. Например, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения активность *in vitro* аналогов гепсидина или эталонных пептидов измеряется их способностью интернализировать клеточный ферропортин, что определяется с помощью иммуногистохимии или проточной цитометрии с применением антител, распознающих внеклеточные эпитопы ферропортина. Альтернативно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения активность *in vitro* аналогов гепсидина или эталонных пептидов измеряется по их дозозависимой способности ингибировать отток железа из ферропортин-экспрессирующих клеток, предварительно нагруженных радиоизотопами или стабильными изотопами железа, как описано в публикации Nemeth et al. (2006) Blood 107:328-33.

[00108] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналоги гепсидина по настоящему изобретению демонстрируют повышенную стабильность (например, измеряемую периодом полужизни, скоростью деградации белка) по сравнению с эталонным соединением гепсидина. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения стабильность аналога гепсидина по настоящему изобретению повышается по меньшей мере в около 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180 или 200 раз больше или по меньшей мере на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400% или 500% больше по сравнению с эталонным соединением гепсидина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильность представляет собой стабильность, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильность представляет собой стабильность в плазме, например, необязательно измеренную в соответствии с описанным в данном документе способом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильность представляет собой стабильность при пероральном введении.

[00109] В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению демонстрирует более длительный период полужизни по сравнению с эталонным соединением гепсидина. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению имеет период полужизни при заданном наборе условий (например, температуре, pH) по меньшей мере около 5 минут, по меньшей мере около 10 минут, по меньшей мере около 20

минут, по меньшей мере около 30 минут, по меньшей мере около 45 минут, по меньшей мере около 1 часа, по меньшей мере около 2 часов, по меньшей мере около 3 часов, по меньшей мере около 4 часов, по меньшей мере около 5 часов, по меньшей мере около 6 часов, по меньшей мере около 12 часов, по меньшей мере около 18 часов, по меньшей мере, около 1 дня, по меньшей мере около 2 дней, по меньшей мере около 4 дней, по меньшей мере около 7 дней, по меньшей мере около 10 дней, по меньшей мере около двух недель, по меньшей мере около трех недель, по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев или более, или любой промежуточный период полужизни или диапазон между ними, около 5 минут, около 10 минут, около 20 минут, около 30 минут, около 45 минут, около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 12 часов, около 18 часов, около 1 дня, около 2 дней, около 4 дней, около 7 дней, около 10 дней, около двух недель, около трех недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев или более или любой промежуточный период полужизни или диапазон между ними. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения период полужизни аналога гепсидина по настоящему изобретению продлевается за счет его конъюгации с одним или большим количеством липофильных заместителей или фрагментов, продлевающих период полужизни, например, любым из липофильных заместителей или фрагментов, продлевающих период полужизни, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения период полужизни аналога гепсидина по настоящему изобретению продлевается благодаря его конъюгации с одним или большим количеством полимерных фрагментов, например, любым из полимерных фрагментов или фрагментов, продлевающих период полужизни, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению имеет период полужизни, как описано выше, при данном наборе условий, при этом температура составляет около 25 °C, около 4 °C или около 37 °C, а pH имеет физиологическое значение pH или pH около 7,4.

[00110] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению, содержащий конъюгированный фрагмент продления периода полужизни, имеет увеличенный период полужизни в сыворотке крови после перорального, внутривенного или подкожного введения по сравнению с тем же аналогом, но не содержащим конъюгированного фрагмента продления периода полужизни. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения период полужизни аналога гепсидина по настоящему изобретению в сыворотке крови после перорального,

внутривенного или подкожного введения составляет по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 30 часов, по меньшей мере 36 часов, по меньшей мере 48 часов, по меньшей мере 72 часа или по меньшей мере 168 ч. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения период полужизни аналога гепсидина составляет от 12 до 168 часов, от 24 до 168 часов, от 36 до 168 часов или от 48 до 168 часов.

[00111] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению, например, аналог гепсидина, содержащий конъюгированный фрагмент продления периода полужизни, приводит к снижению концентрации сывороточного железа после перорального, внутривенного или подкожного введения субъекту. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация железа в сыворотке крови субъекта снижается до менее чем 10%, менее чем 20%, менее чем 25%, менее чем 30%, менее чем 40%, менее чем 50%, менее чем 60%, менее чем 70%, менее чем 80% или менее чем 90% от концентрации железа в сыворотке крови в отсутствие введения субъекту аналога гепсидина. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения снижение концентрации железа в сыворотке крови сохраняется в течение по меньшей мере 1 часа, по меньшей мере 4 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 24 часов, по меньшей мере 36 часов, по меньшей мере 48 часов или по меньшей мере 72 часов после введения субъекту. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения снижение концентрации железа сохраняется в течение от 12 до 168 часов, от 24 до 168 часов, от 36 до 168 часов или от 48 до 168 часов. В одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрация железа в сыворотке крови субъекта снижается до менее чем 20% около 4 часов или около 10 часов после введения субъекту, например, внутривенно, перорально или подкожно. В одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрация железа в сыворотке крови субъекта снижается до менее чем 50% или менее чем 60% в течение около 24-30 часов после введения, например, внутривенно, перорально или подкожно.

[00112] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения период полужизни измеряют *in vitro* с помощью любого пригодного способа, известного в данной области техники, например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильность аналога гепсидина по настоящему изобретению определяют путем инкубации аналога гепсидина с предварительно нагретой человеческой сывороткой (Sigma) при 37 °C. Образцы отбирают в различные моменты времени, обычно до 24 часов, и стабильность образца анализируют путем отделения аналога гепсидина от белков

сыворотки и последующего анализа на присутствие представляющего интерес аналога гепсидина с помощью LC-MS.

[00113] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильность аналога гепсидина измеряют *in vivo* с помощью любого пригодного способа, известного в данной области техники, например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильность аналога гепсидина определяют *in vivo* путем введения пептида или пептидного димера субъекту, такому как человек или любое млекопитающее (например, мышь), а затем у субъекта отбирают образцы путем забора крови в различные моменты времени, обычно до 24 часов. Затем образцы анализируют как описано выше в отношении способа измерения периода полужизни *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильность *in vivo* аналога гепсидина по настоящему изобретению определяется с помощью способа, описанного в Примерах по настоящему изобретению.

[00114] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, как описано в данном документе, при этом указанный аналог гепсидина демонстрирует улучшенную растворимость или улучшенные характеристики агрегации по сравнению с эталонным соединением гепсидина. Растворимость может быть определена любым пригодным способом, известным в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пригодные способы, известные в данной области техники, для определения растворимости включают инкубацию пептидов (например, аналог гепсидина по настоящему изобретению) в различных буферах (Ацетат pH 4,0, Ацетат pH 5,0, Фос/Цитрат pH 5,0, Фос Цитрат pH 6,0, Фос pH 6,0, Фос pH 7,0, Фос pH 7,5, Strong PBS pH 7,5, Tris pH 7,5, Tris pH 8,0, Глицин pH 9,0, Вода, Уксусная кислота pH 5,0 и другие известные в данной области техники) и тестирование на агрегацию или растворимость с применением стандартных методик. К ним относятся, помимо прочего, визуальное осаждение, динамическое рассеяние света, круговой дихроизм и флуоресцентные красители для измерения гидрофобности поверхности и обнаружения, например, агрегации или фибриллообразования. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения улучшенная растворимость означает, что пептид (например, аналог гепсидина по настоящему изобретению) более растворим в данной жидкости, чем эталонное соединение гепсидина.

[00115] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, как описано в данном документе, при этом указанный

аналог гепсидина демонстрирует растворимость, увеличенную по меньшей мере в около 1, 5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180 или 200 раз или по меньшей мере на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400% или 500% больше, чем эталонное соединение гепсидина в определенном растворе или буфере, например, в воде или в буфере, известном в данной области техники или описанном в данном документе.

[00116] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, как описано в данном документе, при этом указанный аналог гепсидина демонстрирует сниженную агрегацию, при этом агрегация пептида в растворе составляет по меньшей мере в около 1, 5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180 или 200 раз меньше или по меньшей мере на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400% или 500% меньше, по сравнению с эталонным соединением гепсидина в конкретном растворе или буфере, например, в воде или в буфере, известном в данной области техники или описанном в данном документе.

[00117] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, как описано в данном документе, при этом указанный аналог гепсидина демонстрирует меньшую деградацию (т.е. большую стабильность к деградации), например, на около 10% меньшую или больше, на около 20% меньшую или больше, на около 30% меньшую или больше, на около 40% меньшую или больше, или на около 50% меньшую или больше, чем эталонное соединение гепсидина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения устойчивость к деградации определяется любым пригодным способом, известным в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пригодные способы, известные в данной области техники, для определения устойчивости к деградации включают способ, описанный в публикации Hawe et al J Pharm Sci, VOL. 101, NO. 3, 2012, p 895-913, полностью включенной в данный документ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения такие способы применяются для отбора потенциальных последовательностей с увеличенным сроком хранения.

[00118] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению получают синтетическим путем. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению получают рекомбинантным путем.

[00119] Различные мономерные и димерные пептиды-аналоги гепсидина по настоящему изобретению могут быть сконструированы исключительно из природных аминокислот. В альтернативном варианте эти аналоги гепсидина могут включать ненатуральные или неприродные аминокислоты, включая, помимо прочего, модифицированные аминокислоты. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения модифицированные аминокислоты включают природные аминокислоты, которые были химически модифицированы для включения группы, групп или химического фрагмента, отсутствующего в природе в аминокислоте. Аналоги гепсидина по настоящему изобретению могут дополнительно включать D-аминокислоты. Кроме того, пептидные мономеры и димеры аналога гепсидина по настоящему изобретению могут включать аминокислотные аналоги. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения пептидный аналог по настоящему изобретению включает любой из описанных в данном документе, при этом один или большее количество природных аминокислотных остатков пептидного аналога заменены ненатуральной или неприродной аминокислотой, или D-аминокислотой.

[00120] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналоги гепсидина по настоящему изобретению включают одну или большее количество модифицированных или неприродных аминокислот. Например, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина включает один или большее количество из следующих элементов: Daba, Dapa, Pen, Sar, Cit, Cav, HLeu, 2-Nal, 1-Nal, d-1-Nal, d-2-Nal, Bip, Phe(4-OMe), Tyr(4-OMe), β hTrp, β hPhe, Phe(4-CF₃), 2-2-Индан, 1-1-Индан, Циклобутил, β hPhe, hLeu, Gla, Phe(4-NH₂), hPhe, 1-Nal, Nle, 3-3-diPhe, циклобутил-Ala, Cha, Bip, β -Glu, Phe(4-Guan), гомо-аминокислоты, D-аминокислоты и различные N-метилованные аминокислоты. Специалисту в данной области техники будет понятно, что другие модифицированные или неприродные аминокислоты, а также различные другие замены природных аминокислот на модифицированные или неприродные аминокислоты могут быть осуществлены для достижения аналогичных желаемых результатов, и что такие замены находятся в рамках идеи и содержания настоящего изобретения.

[00121] Настоящее изобретение включает любой из описанных в данном документе аналогов гепсидина, например, в свободной или солевой форме.

[00122] Соединения, описанные в данном документе, включают изотопно-меченые соединения, которые идентичны тем, которые указаны в различных формулах и структурах, представленных в данном документе, за исключением того, что один или большее

количество атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовый номер, отличающийся от атомной массы или массового номера, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в настоящие соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , соответственно. Некоторые меченые изотопом соединения, описанные в данном документе, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , могут быть применены в лекарственных средствах и/или анализах распределения субстрата в тканях. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения изотопно замещены дейтерием. В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения наиболее лабильные водороды замещены дейтерием.

[00123] Аналоги гепсидина по настоящему изобретению включают любой из описанных в данном документе пептидных мономеров или димеров, соединенных с линкерным фрагментом, включая любой из конкретных линкерных фрагментов, описанных в данном документе.

[00124] Аналоги гепсидина по настоящему изобретению включают пептиды, например, мономеры или димеры, содержащие пептидную мономерную субъединицу, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности аминокислотной последовательности с пептидной последовательностью аналога гепсидина, описанного в данном документе (например, любого из пептидов, описанных в данном документе), включая, помимо прочего, любую из аминокислотных последовательностей, продемонстрированных в Таблицах 2 и 3.

[00125] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пептидный аналог по настоящему изобретению или мономерная субъединица димерного пептидного аналога по настоящему изобретению содержит или состоит из от 7 до 35 аминокислотных остатков, от 8 до 35 аминокислотных остатков, от 9 до 35 аминокислотных остатков, от 10 до 35 аминокислотных остатков, от 7 до 25 аминокислотных остатков, от 8 до 25 аминокислотных остатков, от 9 до 25 аминокислотных остатков, от 10 до 25 аминокислотных остатков, от 7 до 18 аминокислотных остатков, от 8 до 18 аминокислотных

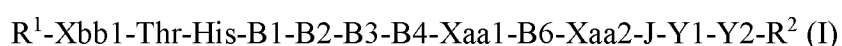
остатков, от 9 до 18 аминокислотных остатков или от 10 до 18 аминокислотных остатков, и, необязательно, одного или большего количества дополнительных неаминокислотных фрагментов, таких как конъюгированный химический фрагмент, например, PEG или линкерный фрагмент. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения мономерная субъединица аналога гепсидина содержит или состоит из 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 аминокислотных остатков. В конкретных вариантах осуществления мономерная субъединица аналога гепсидина по настоящему изобретению содержит или состоит из 10–18 аминокислотных остатков и, необязательно, одного или большего количества дополнительных неаминокислотных фрагментов, таких как конъюгированный химический фрагмент, например, PEG или линкерный фрагмент. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения мономерная субъединица содержит или состоит из 7–35 аминокислотных остатков, 9–18 аминокислотных остатков или 10–18 аминокислотных остатков. В конкретных вариантах осуществления любой из различных формул, описанных в данном документе, X содержит или состоит из от 7 до 35 аминокислотных остатков, от 8 до 35 аминокислотных остатков, от 9 до 35 аминокислотных остатков, от 10 до 35 аминокислотных остатков, от 7 до 25 аминокислотных остатков, от 8 до 25 аминокислотных остатков, от 9 до 25 аминокислотных остатков, от 10 до 25 аминокислотных остатков, от 7 до 18 аминокислотных остатков, от 8 до 18 аминокислотных остатков, от 9 до 18 аминокислотных остатков или от 10 до 18 аминокислотных остатков.

[00126] В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог или димер гепсидина по настоящему изобретению не включает ни одно из соединений, описанных в PCT/US2014/030352 или PCT/US2015/038370.

Пептидные аналоги гепсидина

[00127] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналоги гепсидина по настоящему изобретению содержат одну пептидную субъединицу, необязательно конъюгированную с фрагментом, продления периода полужизни. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения эти аналоги гепсидина образуют циклические структуры посредством внутримолекулярных дисульфидных или других связей.

[00128] В одном аспекте осуществления настоящее изобретение включает аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (I):



или пептидный димер, содержащий два пептида согласно Формуле I, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

где:

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил или C_1 - C_{20} циклоалканоил;

R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

Xbb1 представляет собой isoAsp, Asp(OMe), Gly, замещенный Gly, Glu, замещенный Glu, bhGlu, bGlu, Gla, or Glp;

каждый Xaa1 и Xaa2 независимо представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Lys, (D)Lys, Lys(Ac), или (D)Lys(Ac);

или

Xaa1 представляет собой B5; и B5 отсутствует, представляет собой Lys, D-Lys, (D)Leu, (D)Ala или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); и B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или a-Me-Lys;

или

Xaa1 представляет собой B5 (L1Z); B5 представляет собой Lys, D-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует;

каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Gly, замещенный Gly, Phe, замещенный Phe, Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B3 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, a-MeCys, или Pen;

B4 представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Ile, (Me)Ile, Val, Leu, или NLeu;

L1 отсутствует, представляет собой Dapa, D-Dapa или isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, PEG-isoGlu, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx; Ahx представляет собой фрагмент аминоксидной кислоты; PEG представляет собой $-[C(O)-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$; и Peg представляет собой $-OCH_2CH_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100K;

Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни;

J представляет собой Lys, D-Lys, Arg, Pro, -Pro-Arg-, -Pro-Lys-, -Pro-(D)Lys-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-

Lys-Gly-(SEQ ID NO:251), -His-(D)Phe-Arg-Trp-Cys-, или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту;

Y1 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, NMeCys, aMeCys, или Pen; Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует;

Dpa представляет собой диаминопропановую кислоту, Dpa или DIP представляет собой 3,3-дифенилаланин или b,b-дифенилаланин, bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, Vip представляет собой бифенилаланин, bhPro представляет собой b-гомопролин, Tis представляет собой L-1,2,3,4,-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, NPC представляет собой L-нипекотиновую кислоту, bhTrp представляет собой b-гомотриптофан, 1-Nal представляет собой 1-нафтилаланин, 2-Nal представляет собой 2-нафтилаланин, Orn представляет собой орнитин, Nleu представляет собой норлейцин, Abu представляет собой 2-аминомасляную кислоту, 2Pal представляет собой 2-пиридилаланин, Pen представляет собой пеницилламин;

замещенный Phe представляет собой фенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный Trp представляет собой N-метил-L-триптофан, α-метилтриптофан или триптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

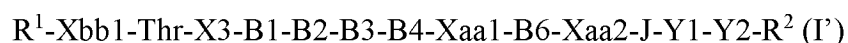
замещенный bhTrp представляет собой N-метил-L-b-гомотриптофан, α-метил-b-гомотриптофан или b-гомотриптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

где

i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R¹, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и

ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1.

[00129] В одном аспекте осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (I'):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где:

R¹ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₂ арил, C₆-C₁₂ арил-C₁-C₆ алкил, C₁-C₂₀ алканоил, C₂-C₂₀ алкеноил или C₁-C₂₀ циклоалканоил;

R² представляет собой NH₂ или OH;

Xbb1 представляет собой Asp, isoAsp, Asp(OMe), Gly, замещенный Gly, Glu, замещенный Glu, isoGlu, (D)Glu, (D)isoGlu, bhGlu, bGlu, Gla или Glp;

X3 представляет собой His или замещенный His;

каждый Xaa1 и Xaa2 независимо представляет собой Ala, Gly, N-замещенный Gly, Lys, (D)Lys, Lys(Ac) или (D)Lys(Ac);

или

Xaa1 представляет собой B5; и B5 отсутствует, представляет собой Lys, D-Lys, (D)Leu, (D)Ala, a-Me-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); и B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или a-Me-Lys;

или

Xaa1 представляет собой B5 (L1Z); B5 представляет собой Lys, D-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует;

каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Gly, замещенный Gly, Phe, замещенный Phe, Dpa, замещенный Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, замещенный Pro, propanoicPro, butanoicPro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B3 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, a-MeCys, или Pen;

B4 представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Ile, (Me)Ile, Val, Leu, или NLeu;

L1 отсутствует, представляет собой Dapa, D-Dapa или isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, isoGlu-PEG, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx;

где Ahx представляет собой фрагмент аминоксепановой кислоты; PEG представляет собой $-[C(O)-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$; и Peg представляет собой $-OCH_2CH_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100K;

Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни;

J отсутствует, представляет собой любую аминокислоту или пептидную цепь, состоящую из 1-5 аминокислот, при этом каждая аминокислота независимо выбрана из Pro, (D)Pro, гидроксипро, гидроксид(D)Pro, Arg, MeArg, Lys, (D)Lys, Lys(Ac), (D)Lys(Ac), Ser, MeSer, Sar и Gly;

Y1 представляет собой Abu, Cys, гомоCys, (D)Cys, NMeCys, aMeCys или Pen;

Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует;

Dara представляет собой диаминопропановую кислоту, Dra или DIP представляет собой 3,3-дифенилаланин или b,b-дифенилаланин, bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, Vip представляет собой бифенилаланин, bhPro представляет собой b-гомопролин, Tis представляет собой L-1,2,3,4,-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, NPC представляет собой L-нипекотиновую кислоту, bhTrp представляет собой b-гомотриптофан, 1-Nal представляет собой 1-нафтилаланин, 2-Nal представляет собой 2-нафтилаланин, Orn представляет собой орнитин, Nleu представляет собой норлейцин, Abu представляет собой 2-аминомасляную кислоту, 2Pal представляет собой 2-пиридилаланин, Pen представляет собой пеницилламин;

замещенный Phe представляет собой фенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный Trp представляет собой N-метил-L-триптофан, α-метилтриптофан или триптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu; и

замещенный bhTrp представляет собой N-метил-L-b-гомотриптофан, α-метил-b-гомотриптофан или b-гомотриптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

где

i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве

R¹, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и

ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1;

при условии, что когда Xbb1 представляет собой Asp, тогда R¹ представляет собой алкеноил C₂-C₂₀.

[00130] В одном варианте осуществления настоящего изобретения X1 представляет собой Asp; и R¹ представляет собой алкеноил C₂-C₂₀.

[00131] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой (D)Glu или (D)isoGlu.

[00132] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой isoAsp, Asp(OMe), Gly, замещенный Gly, Glu, замещенный Glu, bhGlu, bGlu, Gla или Glp.

[00133] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B1 представляет собой Dpa.

[00134] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xaa1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Lys, D-Lys, Dap или Dap-Dap; и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu, или отсутствует.

[00135] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Pro или NPC.

[00136] В одном варианте осуществления настоящего изобретения X7 представляет собой Ile.

[00137] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B9 представляет собой Phe или bhPhe.

[00138] В одном варианте осуществления настоящего изобретения J отсутствует, представляет собой любую аминокислоту или пептидную цепь, состоящую из 1-5 аминокислот, при этом каждая аминокислота независимо выбрана из Pro, (D)Pro, гидроксипро, гидроксид(D)Pro, Arg, MeArg, Lys, (D)Lys, Lys(Ac), (D)Lys(Ac), Ser, MeSer, Sar и Gly.

[00139] В одном варианте осуществления настоящего изобретения J представляет собой Arg, Lys, D-Lys, Spiro_pip, Arg(нитро), Arg(диметил), Cit, Pro(4-амино), Cav, Pro-, Pro-Arg-, -Pro-Lys-, -Pro-(D)Lys-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys- (SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly- (SEQ ID NO:251), -Pro-Lys(Ac)-, -Pro-(D)Lys(Ac)-, -Pro-Arg-Ser-Lys(Ac)-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys(Ac)-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys(Ac)-Gly-, -HydroxyPro-Arg-Ser-Lys-Gly- (SEQ ID NO:251), -Pro-MeArg-Ser-Lys-Gly-, -Pro-Arg-MeSer-Lys-Gly- (SEQ ID NO:251), (SEQ ID NO:251), -Pro-

Lys(Ac)-Ser-Lys(Ac)-, -Pro-Lys(Ac)-Ser-Lys(Ac)-Gly-, -Pro-Lys(Ac)-Ser-Lys(Ac)-Gly-, -Pro-Lys(Ac)-Ser-Lys(Ac)-Sar-, -Pro-Arg-Ser-MeLys-Gly- или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту.

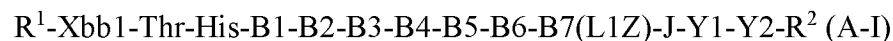
[00140] В одном варианте осуществления настоящего изобретения J представляет собой Arg, Lys, D-Lys, Spiro_pip, Arg (нитро), Arg (диметил), Cit, Pro (4-амино), Cav, Pro-, Pro-Arg-, -Pro-Lys-, -Pro- (D)Lys-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly-(SEQ ID NO:251) или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту.

[00141] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни представляет собой C₁₀-C₂₁ алканоил.

[00142] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xaa1 представляет собой B5; B5 отсутствует, представляет собой Lys или D-Lys; и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α-Me-Lys.

[00143] В другом варианте осуществления настоящего изобретения, Xaa1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Lys, или D-Lys; и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует.

[00144] В одном варианте осуществления настоящего изобретения включает аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (A-I):



или пептидный димер, содержащий два пептида согласно Формуле A-I, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

где:

R¹, R², B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для формулы (I);

B7 представляет собой Lys, или D-Lys;

и

где

- i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R¹, B1, B2, B3, B4, B5, B6, J, Y1, Y2 или R2;
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1;
- iii) когда B6 представляет собой Phe, тогда B5 не является Lys;
- iv) когда пептид представляет собой пептидный димер, тогда B7(L1Z)-J-Y1-Y2 отсутствует;

- v) когда пептид представляет собой пептидный димер, пептидный димер димеризован
- a) через линкерный фрагмент,
 - b) через межмолекулярную дисульфидную связь между двумя остатками В3, по одному в каждой мономерной субъединице, или
 - c) как через линкерную часть, так и через межмолекулярную дисульфидную связь между двумя остатками В3; и
 - d) линкерный фрагмент содержит фрагмент продления периода полужизни.

[00145] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептидов Формулы (A-I),

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил или C_1 - C_{20} циклоалканоил; R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

каждый из В1 и В6 независимо представляет собой

- i) Phe, Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe или D-Phe;
 - ii) 2-Nal, 1-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, 3,3-diPhenylGly, Tic, Bip, Trp, bhTrp, hPhe, или Tyr(Me);
- или

- iii) замещенный Phe, замещенный bhPhe, или замещенный Trp, или замещенный bhTrp;

В2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC; В3 представляет собой Cys, гомоCys или Pen; В4 представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Ile, (Me)Ile, Val, Leu или NLeu; В5 представляет собой Lys, D-Lys, Orn, гомоSer, Gln, Lys(Ac), Ile, Abu, Leu или Nleu; В7 представляет собой низший или высший гомолог Lys;

L_1 отсутствует или представляет собой isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, PEG-isoGlu, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx; Ahx представляет собой фрагмент аминокснковой кислоты; и где L_1 присоединен к N^ϵ из В7; Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни;

J представляет собой Lys, D-Lys, Arg, Pro, -Pro-Arg-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly-(SEQ ID NO:251), или отсутствует; Y1 представляет собой Cys, гомоCys или Pen; и Y2 представляет собой аминокснлоту или отсутствует.

[00146] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептидов Формулы (A-I),

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил или C_1 - C_{20} циклоалканоил; R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Gly, замещенный Gly, Phe, замещенный Phe, Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

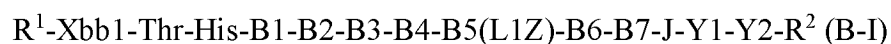
B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC; B3 представляет собой Cys, гомоCys или Pen; B4 представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Ile, (Me)Ile, Val, Leu или NLeu; B5 отсутствует, представляет собой Lys или D-Lys; B7 представляет собой низший или высший гомолог Lys, a-MeLys или D-Lys;

L1 отсутствует или представляет собой isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, PEG-isoGlu, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx, или isoGlu-PEG-Ahx;

Ahx представляет собой фрагмент аминокислотной кислоты; и где L1 присоединен к N^ε из B7; Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни; J представляет собой Lys, D-Lys, Arg, Pro, -Pro-Arg-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly-(SEQ ID NO:251), -His-(D)Phe-Arg-Trp или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту; Y1 представляет собой Cys, гомоCys, NMeCys, aMeCys или Pen; и Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует.

[00147] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой D-Lys.

[00148] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (B-I):



или пептидный димер, содержащий два пептида согласно Формуле B-I, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

где:

R¹, R², B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в Формуле (I);

где

i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве

R¹, B1, B2, B3, B4, B6, B7, J, Y1, Y2 или R²; и

ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1; и

iii) когда B6 представляет собой Phe, Y1 представляет собой Cys, а Y2

представляет собой Lys, тогда J представляет собой Pro, Arg, Gly, -Pro-Arg-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249) или отсутствует.

[00149] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептидов Формулы (B-I),

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил или C_1 - C_{20} циклоалканоил;

R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Gly, замещенный Gly, Phe, замещенный Phe, Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B3 представляет собой Cys, гомоCys или Pen;

B4 представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Ile, (Me)Ile, Val, Leu, или NLeu;

B5 представляет собой Lys, или D-Lys;

B7 представляет собой Glu или отсутствует;

L_1 отсутствует или представляет собой isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, PEG-isoGlu, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx; PEG представляет собой $-[C(O)-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$; и Peg представляет собой $-OCH_2CH_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100K;

Ahx представляет собой фрагмент аминоксепановой кислоты; и где L_1 присоединен к N^{ϵ} из B7;

Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни;

J представляет собой Lys, D-Lys, Arg, Pro, Arg, Gly, -Pro-Arg-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly-(SEQ ID NO:251), или отсутствует;

Y1 представляет собой Cys, гомоCys или Pen;

Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует;

фрагмент, продлевающий период полужизни, представляет собой C_{10} - C_{21} алканоил;

Dpa представляет собой 3,3-дифенилаланин или b,b-дифенилаланин, bhPhe представляет

собой b-гомофенилаланин, Bip представляет собой Бифенилаланин, β hPro представляет

собой β -гомопролин, Tis представляет собой L-1,2,3,4,-Тетрагидроизохинолин-3-

карбоновую кислоту, Nps представляет собой Нипекотиновую кислоту, bhTrp

представляет собой L- β -гомоТриптофан, Nal представляет собой Нафтилаланин, Orn

представляет собой орнитин, Nleu представляет собой норЛейцин, Abu представляет

собой 2-Аминомасляную кислоту, 2Pal представляет собой 2-пиридилаланин, Pen

представляет собой пеницилламин;

замещенный Phe представляет собой Фенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметил, трифторметокси, трифторметил, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный β -hPhe представляет собой β -гомоФенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметил, трифторметокси, трифторметил, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный Trp представляет собой N-метил-L-триптофан, α -метилтриптофан или триптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

замещенный β -hTrp представляет собой N-метил-L-b-гомоТриптофан, α -метил-b-гомотриптофан или b-гомотриптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

где

i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на R¹, B1, B2, B3, B4, B6, B7, J, Y1, Y2 и R2;

ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1.

[00150] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой водород, или C₁-C₂₀ алканоил.

[00151] В другом варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой водород, изовалериановую кислоту, изомасляную кислоту или ацетил. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой изовалериановую кислоту.

[00152] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC.

[00153] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B3 представляет собой Cys. В другом варианте осуществления настоящего изобретения B3 представляет собой гомоCys.

[00154] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B4 представляет собой Ile.

[00155] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5 отсутствует.

[00156] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой Lys или D-Lys.

[00157] В другом варианте осуществления настоящего изобретения пептид циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1.

[00158] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Y1 представляет собой Cys или гомоCys.

[00159] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни, представляет собой C₁₄-C₂₀ алканоил.

[00160] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой низший гомолог Lys. В другом варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой высший гомолог Lys. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой гомоLys, α-MeLys или abu. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой Lys или D-Lys.

[00161] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой Dap.

[00162] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Pro или NPC, B3 представляет собой Cys, B4 представляет собой Ile и B6 представляет собой Phe, bhPhe или 2Pal.

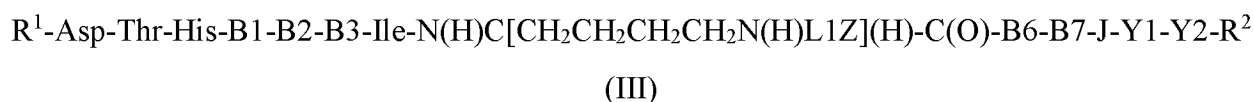
[00163] В одном варианте осуществления настоящего изобретения низший гомолог Lys представляет собой 2,3-диаминопропановую кислоту или 2,4-диаминомасляную кислоту. В одном варианте осуществления настоящего изобретения низший гомолог Lys представляет собой L-2,3-диаминопропановую кислоту. В другом варианте осуществления настоящего изобретения низший гомолог Lys представляет собой D-2,3-диаминопропановую кислоту. В одном варианте осуществления настоящего изобретения низший гомолог Lys представляет собой L-2,4-диаминомасляную кислоту. В одном варианте осуществления настоящего изобретения низший гомолог Lys представляет собой D-2,4-диаминомасляную кислоту.

[00164] В одном варианте осуществления настоящего изобретения высший гомолог Lys представляет собой гомоLys или L-2,6-диаминогексановую кислоту. В другом варианте осуществления настоящего изобретения высший гомолог Lys представляет собой D-гомоLys или D-2,6-диаминогексановую кислоту.

[00165] В другом варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой пептид согласно формуле II или III:



(II)



или пептидный димер, содержащий два пептида согласно Формуле (II) или (III), или его фармацевтически приемлемую соль.

[00166] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Pro, D-Pro или bhPro. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Pro.

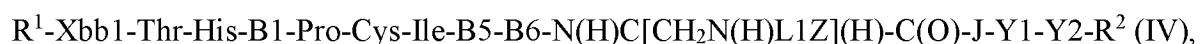
[00167] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B3 представляет собой Cys. В другом варианте осуществления настоящего изобретения B3 представляет собой Pen. В другом варианте осуществления настоящего изобретения B3 представляет собой гомоCys.

[00168] В более конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида формулы A-I, B7(L1Z) представляет собой -N(H)C[CH₂(CH₂CH₂CH₂)_mN(H)L1Z](H)-C(O)-; где m равно 0 или 1.

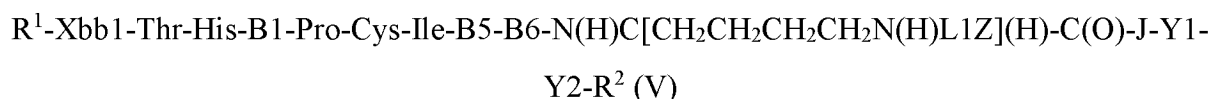
[00169] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида формулы A-I, B7(L1Z) представляет собой -N(H)C[CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-.

[00170] В наиболее конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида формулы A-I, B7(L1Z) представляет собой -N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-.

[00171] В конкретном аспекте осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, содержащий пептид формулы IV или V:



или



или его пептидный димер, или его фармацевтически приемлемую соль;

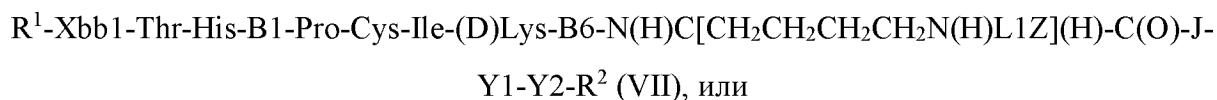
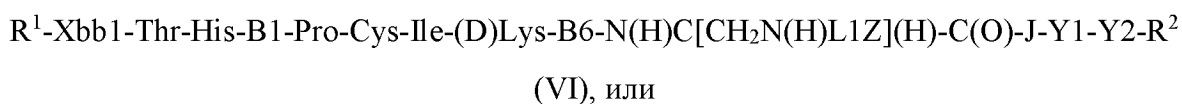
при этом R¹, R², L1, Z, J, Y1 и Y2 такие, как описано для Формулы (I); и B1 представляет собой F или Dpa; B5 представляет собой (D)Lys; и B6 представляет собой Phe, Phe(4-F), Phe(4-CF₃), Phe(2,3,5-трифтор), bhPhe, 2Pal;

где

- i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и
- ii) пептид циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1; и
- iii) когда B6 представляет собой Phe, Y1 представляет собой Cys, а Y2 представляет собой Lys, тогда J представляет собой Pro, Arg, Gly, -Pro-Arg-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249) или отсутствует.

[00172] В более конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой (D)Lys.

[00173] В одном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой пептид согласно формуле VI или VII:

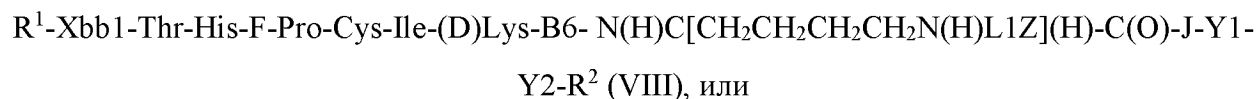


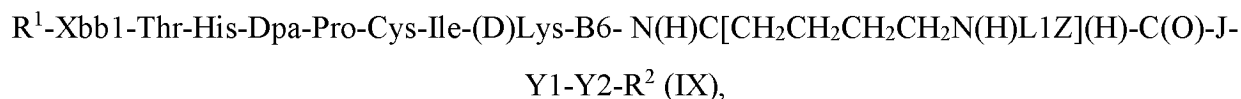
или его пептидный димер, или его фармацевтически приемлемую соль;

при этом R^1 , R^2 , L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для Формулы (I); и B1 представляет собой Phe, Phe(4-F), Phe(4-CF₃), Phe(2,3,5-трифтор) или Dpa; и B6 представляет собой Phe, bhPhe или 2Pal.

[00174] В более конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B1 представляет собой Phe, Phe(4-F), Phe(4-CF₃) или Phe(2,3,5-трифтор). В более конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B1 представляет собой Phe. В другом варианте осуществления настоящего изобретения B1 представляет собой Dpa. В другом варианте осуществления настоящего изобретения B1 представляет собой b-hPhe.

[00175] В одном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой пептид согласно формуле VIII или IX:



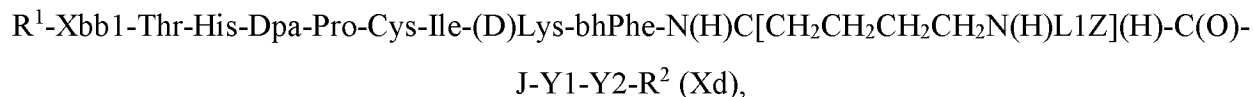
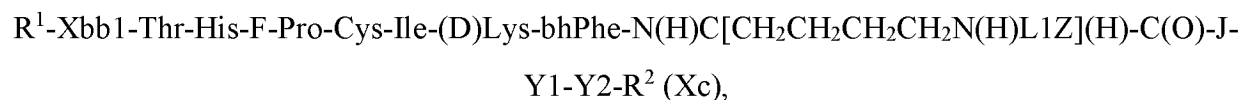
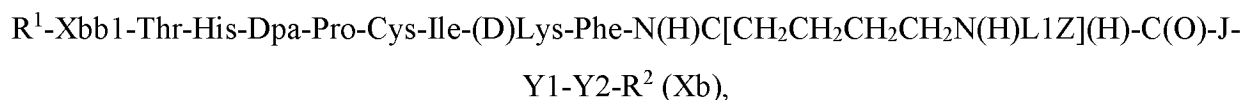
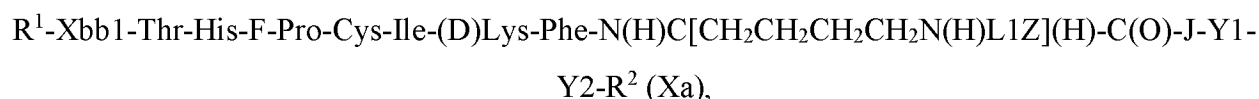


или его пептидный димер, или его фармацевтически приемлемую соль;

при этом R^1 , R^2 , L1, Z, J, Y1 и Y2 такие, как описано для Формулы (I); и B6 представляет собой Phe(4-F), Phe(4-CF₃) или Phe(2,3,5-трифтор), bhPhe, 2Pal..

[00176] В более конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B6 представляет собой Phe. В другом варианте осуществления настоящего изобретения B6 представляет собой bhPhe.

[00177] В одном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой пептид согласно формуле Xa, Xb, Xc или Xd:



или его пептидный димер, или его фармацевтически приемлемую соль;

при этом R^1 , R^2 , L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для Формулы (I).

[00178] В одном варианте осуществления, в отношении пептида по настоящему изобретению, Pro из -Asp-Thr-His-B1-Pro-Cys-Ile-B5-B6- заменен на dPro или Npc.

[00179] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида по настоящему изобретению, указанный пептид циклизован через дисульфидную связь между двумя Cys.

[00180] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида по настоящему изобретению, -N(H)C[CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)- представляет собой L-аминокислоту. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида по настоящему изобретению, -N(H)C[CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)- представляет собой D-аминокислоту.

[00181] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида по настоящему изобретению, -N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-

представляет собой L-аминокислоту. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида по настоящему изобретению, - N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)- представляет собой D-аминокислоту.

[00182] В одном варианте осуществления настоящего изобретения каждый Хаа1 и Хаа2 независимо представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Lys, (D)Lys, Lys(Ac) или (D)Lys(Ac).

[00183] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 представляет собой Lys(Ac) или (D)Lys(Ac).

[00184] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа2 представляет собой Lys(Ac) или (D)Lys(Ac).

[00185] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 представляет собой Lys(Ac), а Хаа2 представляет собой (D)Lys(Ac).

[00186] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хbb1 представляет собой Glu, hGlu или bhGlu.

[00187] В другом варианте осуществления настоящего изобретения Хbb1 представляет собой isoAsp или Asp(OMe).

[00188] В другом варианте осуществления настоящего изобретения Хbb1 представляет собой Gla или Glp. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Хbb1 представляет собой Glu.

[00189] В одном варианте осуществления настоящего изобретения J представляет собой любую аминокислоту. В другом варианте осуществления настоящего изобретения J отсутствует. В другом варианте осуществления настоящего изобретения J представляет собой Arg. В другом варианте осуществления настоящего изобретения J представляет собой Lys. В другом варианте осуществления настоящего изобретения J представляет собой (D)Lys.

[00190] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-, -Pro-Cys-, -Lys-Cys-, -(D)Lys-Cys-, -Dap-Cys-, -Cys-(D)Lys-, -Dap-hCys-, -Pro-Arg-Cys-, -Pro-Arg-Ser-Cys-(SEQ ID NO:253), -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-(SEQ ID NO:254) или -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-Cys-(SEQ ID NO:255).

[00191] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-, -Pro-Cys-, -Lys-Cys-, -(D)Lys-Cys-, -Dap-Cys-, -Cys-(D)Lys-, -Dap-hCys-, -Pro-Arg-Cys-, -Pro-Arg-Ser-Cys-(SEQ ID NO:253) или -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-(SEQ ID NO:254).

[00192] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой His-(D)Phe-Arg-Trp-Cys-.

[00193] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-, -Pro-Cys-, -Pro-Lys-Cys-, -Pro-(D)Lys-Cys-, -Lys-Cys-, -(D)Lys-Cys-, -Arg-, -Cys-, -Dap-Cys-, -Cys-(D)Lys-, -Dap-hCys-, -Pro-Arg-Cys-, or -Pro-Arg-Ser-Cys- (SEQ ID NO:253).

[00194] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -(D)Lys-Cys- или -Lys-Cys-.

[00195] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -(D)Lys-Cys-.

[00196] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Lys-Cys-.

[00197] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Arg-Cys-.

[00198] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys- (SEQ ID NO:254).

[00199] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-Lys- (SEQ ID NO:255).

[00200] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Pro-Cys-.

[00201] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-.

[00202] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -(D)Lys-Pen-.

[00203] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой NH_2 . В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой OH.

[00204] В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой одинарную связь. В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой iso-Glu. В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой Ahx. В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой iso-Glu-Ahx. В еще одном варианте настоящего изобретения представляет собой PEG. В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1

представляет собой PEG iso-Glu. В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой PEG-Ahx.

[00205] В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой iso-Glu-PEG-Ahx. В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG53 или PEG11.

[00206] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой алканоиновую кислоту C₈-C₂₀ или алканидионовую кислоту C₈-C₂₀. В одном варианте осуществления настоящего изобретения C₈-C₂₀ алканоиновая кислота представляет собой CH₃(CH₂)₆₋₁₈CO₂H. В одном варианте осуществления настоящего изобретения C₈-C₂₀ алканидионовая кислота представляет собой (CO₂H)(CH₂)₇₋₁₈CO₂H. В одном варианте осуществления настоящего изобретения C₈-C₂₀ алкандионовая кислота также называется C₈-C₂₀ дикислотой.

[00207] В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой Palm.

[00208] В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой Ahx; и Z представляет собой Palm.

[00209] В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой PEG11; и Z представляет собой Palm.

[00210] В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой Dar; и Z представляет собой Palm.

[00211] В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой dDar; и Z представляет собой Palm.

[00212] В одном варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-(Peg)}_n\text{-N(H)]}_m\text{-}$ или $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_n\text{-N(H)]}_m\text{-}$; и Peg представляет собой -OCH₂CH₂-, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100, или представляет собой 10K, 20K или 30K.

[00213] В одном варианте осуществления m равно 1. В другом варианте осуществления настоящего изобретения m равно 2.

[00214] В одном варианте осуществления настоящего изобретения n равно 2. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 4. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 8. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 11. В другом варианте осуществления настоящего

изобретения n равно 12. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 20K.

[00215] В одном варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg2; и 1Peg2 представляет собой $-C(O)-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$.

[00216] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 2Peg2; и 2Peg2 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$.

[00217] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg2-1Peg2; и каждый 1Peg2 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$.

[00218] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg2-1Peg2; и 1Peg2-1Peg2 представляет собой $-[(C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH-C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH]-$.

[00219] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 2Peg4; и 2Peg4 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_4-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_4-NH]-$.

[00220] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg8; и 1Peg8 представляет собой $-C(O)-CH_2-(Peg)_8-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_8-NH]-$.

[00221] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 2Peg8; и 2Peg8 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_8-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_8-NH]-$.

[00222] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg11; и 1Peg11 представляет собой $-C(O)-CH_2-(Peg)_{11}-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_{11}-NH]-$.

[00223] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 2Peg11; и 2Peg11 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_{11}-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{11}-NH]-$.

[00224] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 2Peg11' или 2Peg12; и 2Peg11' или 2Peg12 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_{12}-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{12}-NH]-$.

[00225] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда PEG присоединен к Lys, $-C(O)-$ из PEG присоединен к N^ε из Lys.

[00226] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда PEG присоединен к isoGlu, $-N(H)-$ из PEG присоединен к $-C(O)-$ из isoGlu.

[00227] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда PEG присоединен к Ahx, -N(H)- из PEG присоединен к -C(O)- из Ahx.

[00228] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда PEG присоединен к Palm, -N(H)- из PEG присоединен к -C(O)- из Palm.

[00229] В одном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой пептид согласно Формуле (XXI):



где:

L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в пункте 1 формулы изобретения;

R¹ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₂ арил, C₆-C₁₂ арил-C₁-C₆ алкил, C₁-C₂₀ алканоил, C₂-C₂₀ алкеноил или C₁-C₂₀ циклоалканоил;

R² представляет собой NH₂ или OH;

Xbb1 представляет собой Glu, замещенный Glu, IsoGlu, (D)Glu, (D)isoGlu, bhGlu или bGlu; каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Phe, замещенный Phe, Dpa, замещенный Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, замещенный Pro, propanoicPro, butanoicPro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B5 представляет собой Lys или (D)Lys; и

B7 представляет собой Glu или отсутствует.

[00230] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -L1Z представляет собой:

-PEG11_OMe;

-PEG12_C18 кислота;

-1PEG2_1PEG2_Ahx_Palm;

-1PEG2_Ahx_Palm;

-Ado_Palm;

-Ahx_Palm;
 -Ahx_PEG20K;
 -PEG12_Ahx_IsoGlu_Behenic;
 -PEG12_Ahx_Palm;
 -PEG12_DEKHK_S_Palm;
 -PEG12_IsoGlu_C18 кислота;
 -PEG12_Ahx_C18 кислота;
 -PEG12_IsoGlu_Palm;
 -PEG12_KKK_Palm;
 -PEG12_KKKG_Palm;
 -PEG12_DEKHK_S_Palm;
 -PEG12_Palm;
 -PEG12_PEG12_Palm;
 -PEG20K;
 -PEG4_Ahx_Palm;
 -PEG4_Palm;
 -PEG8_Ahx_Palm; или
 -IsoGlu_Palm;

где

PEG11_OMe представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{11}\text{-OMe]}$;

1PEG2 представляет собой $-\text{C(O)-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_2\text{-NH-}$;

PEG4 представляет собой $-\text{C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_4\text{-NH-}$;

PEG8 представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_8\text{-NH-}$;

1PEG8 представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_8\text{-NH-}$;

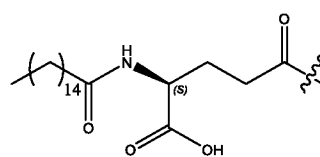
PEG12 представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{12}\text{-NH-}$;

Ado представляет собой $-\text{[C(O)-(CH}_2\text{)}_{11}\text{-NH]}$ -

C_n кислота представляет собой $-\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{n-2}\text{-CH}_3$; C18 кислота представляет собой $-\text{C(O)-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-Me}$;

Palm представляет собой $-\text{C(O)-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-Me}$;

isoGlu представляет собой изоглутаминовую кислоту;



isoGlu_Palm представляет собой ; и

Ahx представляет собой $-\text{[C(O)-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH]}$ -.

[00231] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -L1Z представляет собой:

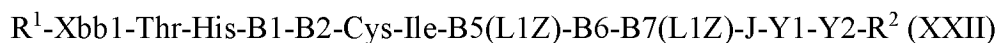
- 1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота;
- 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C10_Дикислота;
- 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C12_Дикислота;
- 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C14_Дикислота;
- 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_Дикислота;
- 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота;
- 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C22_Дикислота;
- 1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота;
- 1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота;
- 1PEG8_IsoGlu_C18_Дикислота;
- IsoGlu_C18_Дикислота;
- PEG12_Ahx_C18_Дикислота;
- PEG12_C16_Дикислота;
- PEG12_C18_Дикислота;
- 1PEG2_1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота;
- 1PEG2_1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота;
- PEG12_IsoGlu_C18_Дикислота;
- PEG4_IsoGlu_C18_Дикислота; или
- PEG4_PEG4_IsoGlu_C18_Дикислота;

где

1PEG2, 1PEG8, PEG4 и PEG12 являются такими, как описано в данном документе;

C_n_Дикислота представляет собой -C(O)-(CH₂)_{n-2}-COOH; где n равно 10, 12, 14, 16, 18 или 22.

[00232] В одном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой пептид согласно Формуле (XXII):



где:

L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в пункте формулы изобретения;

R¹ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₂ арил, C₆-C₁₂ арил-C₁-C₆ алкил, C₁-C₂₀ алканоил, C₂-C₂₀ алкеноил или C₁-C₂₀ циклоалканоил;

R² представляет собой NH₂ или OH;

Xbb1 представляет собой Glu, замещенный Glu, IsoGlu, (D)Glu, (D)isoGlu, bhGlu или bGlu; каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Phe, замещенный Phe, Dpa, замещенный Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, замещенный Pro, propanoicPro, butanoicPro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B5 представляет собой Lys или (D)Lys; и

B7 представляет собой Lys или (D) Lys.

[00233] В одном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из -L1Z независимо представляет собой:

- PEG11_OMe;
- PEG12_C18 кислота;
- 1PEG2_1PEG2_Ahx_Palm;
- 1PEG2_Ahx_Palm;
- Ado_Palm;
- Ahx_Palm;
- Ahx_PEG20K;
- PEG12_Ahx_IsoGlu_Behenic;
- PEG12_Ahx_Palm;
- PEG12_DEKHK_S_Palm;
- PEG12_IsoGlu_C18 кислота;
- PEG12_Ahx_C18 кислота;
- PEG12_IsoGlu_Palm;
- PEG12_KKK_Palm;
- PEG12_KKKG_Palm;
- PEG12_DEKHK_S_Palm;
- PEG12_Palm;
- PEG12_PEG12_Palm;

-PEG20K;
 -PEG4_Ahx_Palm;
 -PEG4_Palm;
 -PEG8_Ahx_Palm; или
 -IsoGlu_Palm;
 -1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C10_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C12_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C14_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C22_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота;
 -1PEG8_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -IsoGlu_C18_Дикислота;
 -PEG12_Ahx_C18_Дикислота;
 -PEG12_C16_Дикислота;
 -PEG12_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -PEG12_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -PEG4_IsoGlu_C18_Дикислота; или
 -PEG4_PEG4_IsoGlu_C18_Дикислота;

где

PEG11_OMe представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{11}\text{-OMe]}$;

1PEG2 представляет собой $-\text{C(O)-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_2\text{-NH-}$;

PEG4 представляет собой $-\text{C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_4\text{-NH-}$;

PEG8 представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_8\text{-NH-}$;

1PEG8 представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_8\text{-NH-}$;

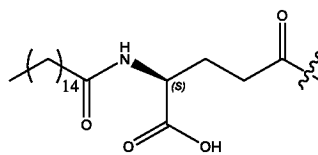
PEG12 представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{12}\text{-NH-}$;

Ado представляет собой $-\text{[C(O)-(CH}_2\text{)}_{11}\text{-NH]}$ -

C_n кислота представляет собой $-\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{n-2}\text{-CH}_3$; C18 кислота представляет собой $-\text{C(O)-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-Me}$;

Palm представляет собой $-\text{C(O)-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-Me}$;

isoGlu представляет собой изоглутаминовую кислоту;

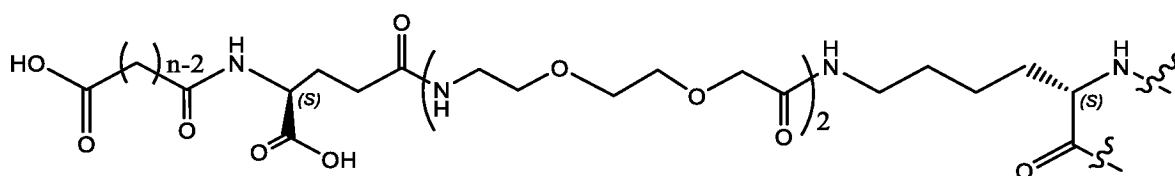


isoGlu_Palm представляет собой

Ahx представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-$;

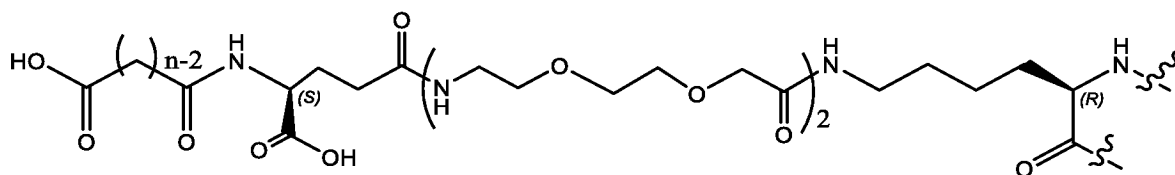
Cn_Дикислота представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n-2}-\text{COOH}$; где n равно 10, 12, 14, 16, 18 или 22.

[00234] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xaa1 (B5(L1Z)) или Xaa2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Cn_Дикислота); и Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Cn_Дикислота) представляет собой



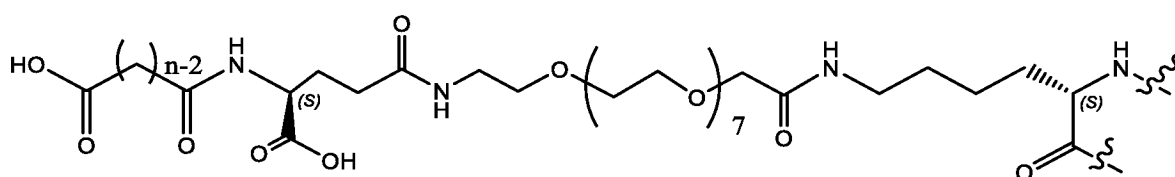
и n равно 10, 12, 14, 16, или 18.

[00235] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xaa1 (B5(L1Z)) или Xaa2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Cn_Дикислота); и (D)Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Cn_Дикислота) представляет собой



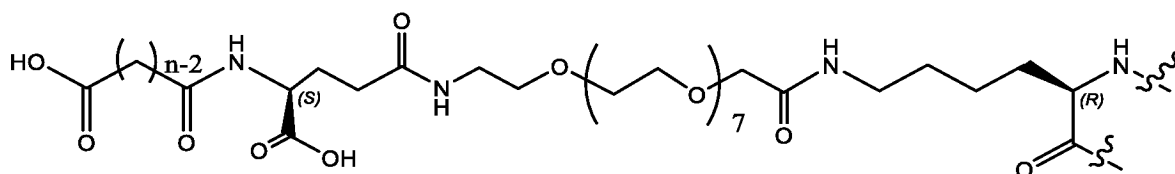
и n равно 10, 12, 14, 16, или 18.

[00236] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xaa1 (B5(L1Z)) или Xaa2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(1PEG8_IsoGlu_Cn_Дикислота); и Lys(1PEG8_IsoGlu_Cn_Дикислота) представляет собой



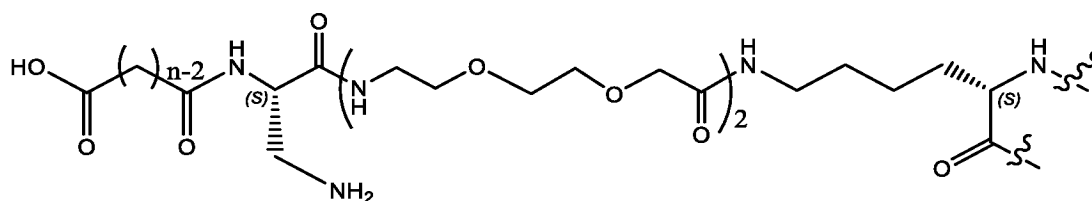
и n равно 10, 12, 14, 16, или 18.

[00237] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(1PEG8_IsoGlu_C_n_Дикислота); и (D)Lys(1PEG8_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



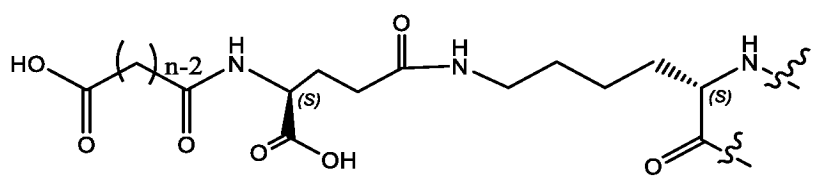
и n равно 10, 12, 14, 16, или 18.

[00238] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C_n_Дикислота); и Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C_n_Дикислота) представляет собой



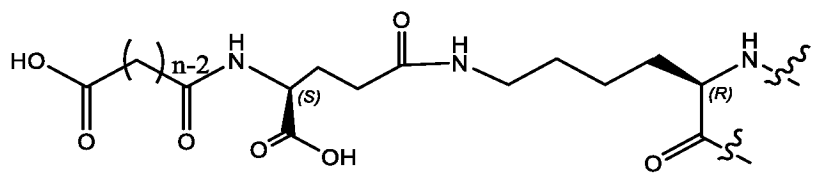
и n равно 10, 12, 14, 16, или 18.

[00239] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота); и Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



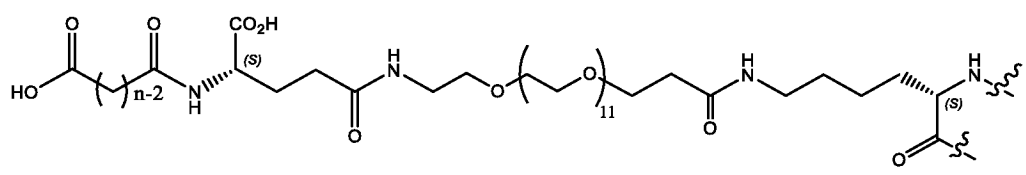
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

[00240] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота); и (D)Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



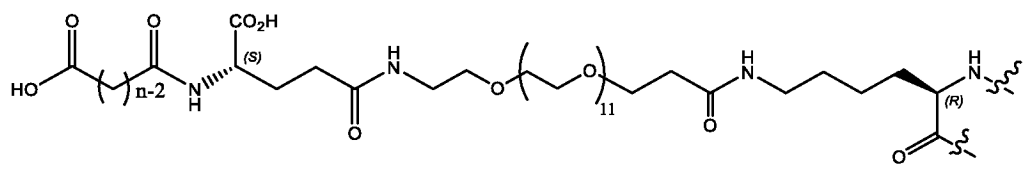
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

[00241] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(PEG12_IsoGlu_C_n_Дикислота); и Lys(PEG12_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



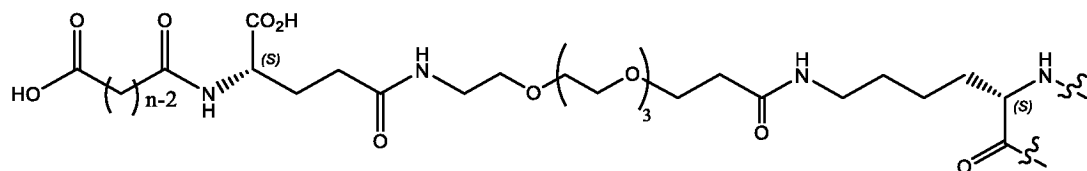
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

[00242] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(PEG12_IsoGlu_C_n_Дикислота); и (D)Lys(PEG12_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

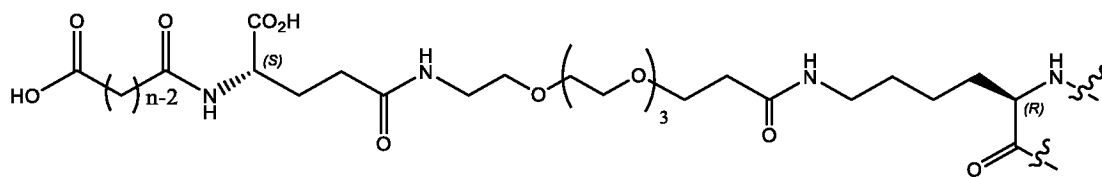
[00243] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота); и Lys(PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



;

и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

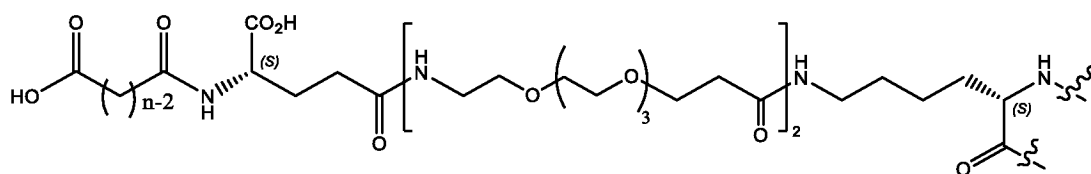
[00244] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота); и (D)Lys(PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



;

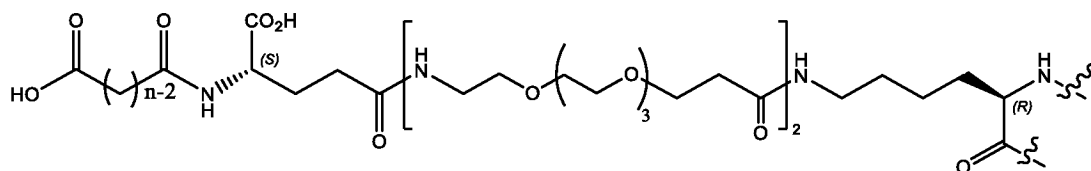
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

[00245] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(PEG4_PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота); и Lys(PEG4_PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



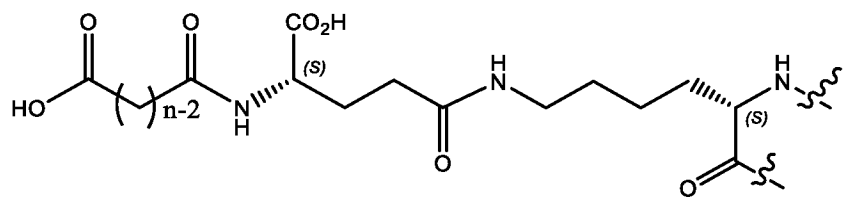
; и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

[00246] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(PEG4_PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота); и (D)Lys(PEG4_PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



; и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

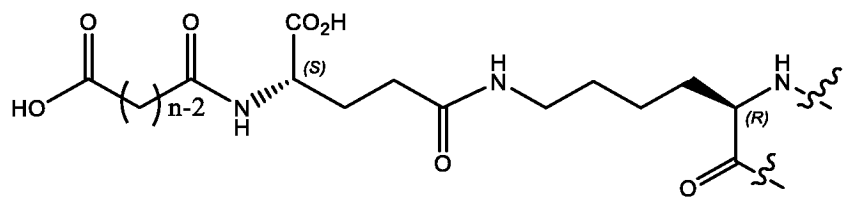
[00247] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота); и Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



;

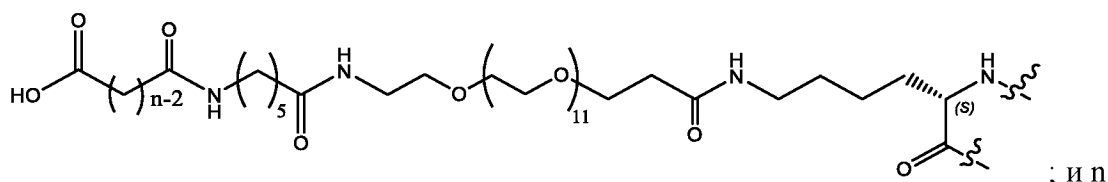
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

[00248] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота); и (D)Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



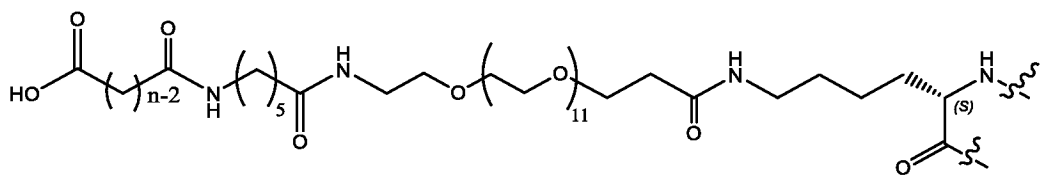
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18

[00249] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(PEG12_Ahx_C_n_Дикислота); и Lys(PEG12_Ahx_C_n_Дикислота) представляет собой



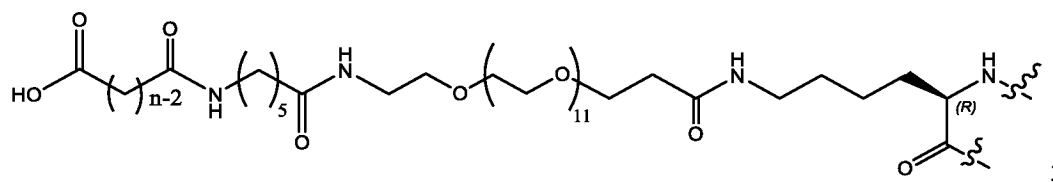
равно 10, 12, 14, 16 или 18.

[00250] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(PEG12_Ahx_C_n_Дикислота); и Lys(PEG12_Ahx_C_n_Дикислота) представляет собой



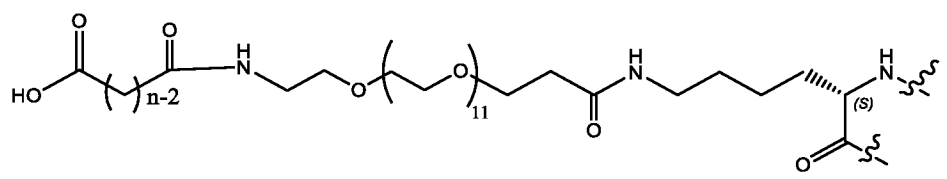
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

[00251] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(PEG12_Ahx_C_n_Дикислота); и (D)Lys(PEG12_Ahx_C_n_Дикислота) представляет собой



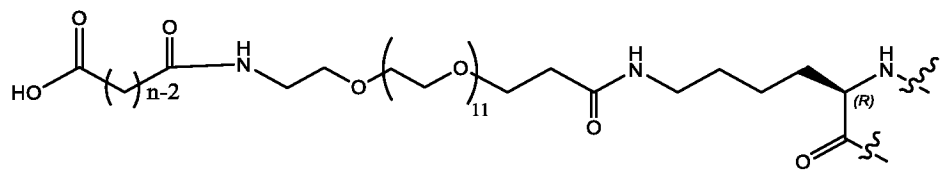
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

[00252] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xaa1 (B5(L1Z)) или Xaa2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(PEG12_ C_n _Дикислота); и Lys(PEG12_ C_n _Дикислота) представляет собой



и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

[00253] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xaa1 (B5(L1Z)) или Xaa2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(PEG12_ C_n _Дикислота); и (D)Lys(PEG12_ C_n _Дикислота) представляет собой



и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

[00254] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой Glu, (Me)Glu, (OMe)Glu, hGlu или bhGlu.

[00255] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой isoAsp или Asp(OMe).

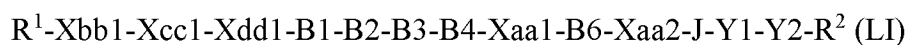
[00256] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой Gla или Glp.

[00257] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой Glu.

[00258] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой Glu, Glu-OMe, isoGlu, (D)Glu или (D)isoGlu.

- [00259] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В1 представляет собой Dpa или Phe.
- [00260] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В1 представляет собой Dpa.
- [00261] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В2 представляет собой Pro, propanoicPro, butanoicPro, bhPro или NPC.
- [00262] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В2 представляет собой Pro.
- [00263] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В6 представляет собой bhPhe или Phe.
- [00264] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В6 представляет собой bhPhe.
- [00265] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В7 представляет собой Glu или отсутствует.
- [00266] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В7 представляет собой Glu.
- [00267] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В7 отсутствует.
- [00268] В одном варианте осуществления настоящего изобретения J представляет собой (D)Lys, MeLys или Arg.
- [00269] В одном варианте осуществления настоящего изобретения J представляет собой (D)Lys.
- [00270] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Y1 представляет собой Cys, (D)Cys, NMeCys, aMeCys или Pen.
- [00271] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Y1 представляет собой Cys.
- [00272] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R² представляет собой NH₂.
- [00273] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R² представляет собой OH.

[00274] В одном аспекте осуществления настоящее изобретение включает аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (L1):



или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,

где:

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил или C_1 - C_{20} циклоалканоил;

R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

Xbb1 представляет собой isoAsp, Asp(OMe), Glu, bhGlu, bGlu, Gla или Glp;

Xcc1 представляет собой любую аминокислоту, кроме Thr; и Xdd1 представляет собой любую аминокислоту; или Xcc1 представляет собой любую аминокислоту; и Xdd1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His;

Xaa1 представляет собой B5; и

i) B5 отсутствует, представляет собой , Lys, D-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); и B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или a-Me-Lys;

или

ii) Xaa1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Lys, D-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует;

каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Phe, Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B3 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, a-MeCys, или Pen;

B4 представляет собой Ile, Val, Leu, или NLeu;

L1 отсутствует, представляет собой Dapa, D-Dapa или isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, PEG-isoGlu, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx; Ahx представляет собой фрагмент аминокснковой кислоты; PEG представляет собой $-[C(O)-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$; и Peg представляет собой $-OCH_2CH_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100K;

Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни;

J представляет собой Lys, D-Lys, Arg, Pro, -Pro-Arg-, -Pro-Lys-, -Pro-(D)Lys-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-

Lys-Gly-(SEQ ID NO:251) или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту;

Y1 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, NMeCys, aMeCys, или Pen; Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует;

Dpa представляет собой диаминопропановую кислоту, Dpa или DIP представляет собой 3,3-дифенилаланин или b,b-дифенилаланин, bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, Vip представляет собой бифенилаланин, bhPro представляет собой b-гомопролин, Tis представляет собой L-1,2,3,4,-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, NPC представляет собой L-нипекотиновую кислоту, bhTrp представляет собой b-гомотриптофан, 1-Nal представляет собой 1-нафтилаланин, 2-Nal представляет собой 2-нафтилаланин, Orn представляет собой орнитин, Nleu представляет собой норлейцин, Abu представляет собой 2-аминомасляную кислоту, 2Pal представляет собой 2-пиридилаланин, Pen представляет собой пеницилламин;

замещенный Phe представляет собой фенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметиллом, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметиллом, трифторметокси, трифторметиллом, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметиллом, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметиллом, трифторметокси, трифторметиллом, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный Trp представляет собой N-метил-L-триптофан, α-метилтриптофан или триптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

замещенный bhTrp представляет собой N-метил-L-b-гомотриптофан, α-метил-b-гомотриптофан или b-гомотриптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

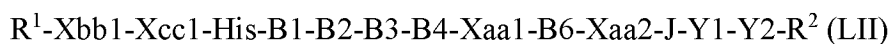
где

i) пептид формулы L1 необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R¹, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и

ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1.

[00275] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xss1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от Thr; и Xdd1 представляет собой любую аминокислоту. В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой His.

[00276] В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит пептид согласно Формуле II:



или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,
где:

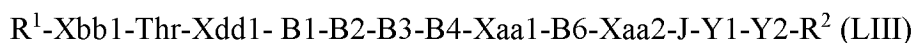
Xcc1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от Thr; и R^1 , R^2 , Xaa1, Xbb1, B1-B4, B6, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для формулы (LI).

[00277] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser, Ala, Leu, Hyp, Dap, (D)Asp или Dab. В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser или Ala.

[00278] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой любую аминокислоту; и Xdd1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His.

[00279] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой Thr.

[00280] В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит пептид согласно Формуле III:



или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,
где:

Xdd1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His; и R^1 , R^2 , Xaa1, Xbb1, B1-B4, B6, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для формулы (LI).

[00281] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala, Leu, Dap, Orn, 3Quin или замещенный His.

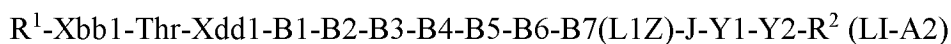
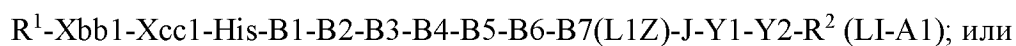
[00282] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala or Leu.

[00283] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни представляет собой C₁₀-C₂₁ алканоил.

[00284] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа1 представляет собой B5; B5 отсутствует, представляет собой Lys или D-Lys; и Хаа2 представляет собой B7(L1Z); B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α-Me-Lys.

[00285] В другом варианте осуществления настоящего изобретения, Хаа1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Lys, или D-Lys; и Хаа2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует.

[00286] В одном варианте настоящее изобретение включает аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (LI-A1) или (LI-A2):



или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,

где:

Xbb1, Xcc1, Xdd1, R¹, R², B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для Формулы (L1);

B7 представляет собой Lys, или D-Lys;

и

где

i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R¹, B1, B2, B3, B4, B5, B6, J, Y1, Y2 или R2;

ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1;

iii) когда B6 представляет собой Phe, тогда B5 не является Lys;

iv) когда пептид представляет собой пептидный димер, тогда B7(L1Z)-J-Y1-Y2 отсутствует;

v) когда пептид представляет собой пептидный димер, пептидный димер димеризован

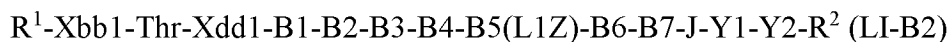
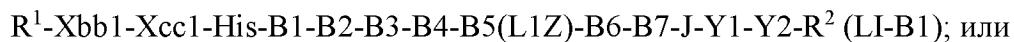
а) через линкерный фрагмент,

б) через межмолекулярную дисульфидную связь между двумя остатками B3, по одному в каждой мономерной субъединице, или

с) как через линкерную часть, так и через межмолекулярную дисульфидную связь между двумя остатками B3; и

d) линкерный фрагмент содержит фрагмент продления периода полужизни.

[00287] В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит пептид согласно Формуле (LI-B1) или (LI-B2):



или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,

где:

Xbb1, Xcc1, Xdd1, R^1 , R^2 , B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для Формулы (L1);

где

- i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B6, B7, J, Y1, Y2 или R^2 ; и
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1; и
- iii) когда B6 представляет собой Phe, Y1 представляет собой Cys, а Y2 представляет собой Lys, тогда J представляет собой Pro, Arg, Gly, -Pro-Arg-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys- (SEQ ID NO:249) или отсутствует.

[00288] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B1 представляет собой F, Dpa, VIP или bhPhe; B2 представляет собой Pro, NCP, (D)Pro или (D)NCP; B3 представляет собой Cys, a-MeCys или гомоCys; B4 представляет собой Ile; B5 представляет собой Lys или (D)Lys; B6 представляет собой Phe, замещенный Phe, bhPhe или 2Pal; и B7 представляет собой Lys или (D)Lys.

[00289] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B1 представляет собой Dpa.

[00290] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Pro.

[00291] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B3 представляет собой Cys.

[00292] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B4 представляет собой Ile.

[00293] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой (D)Lys.

[00294] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой Lys(Ac).

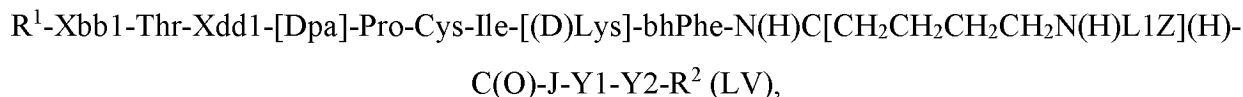
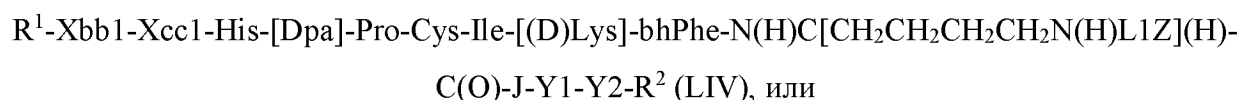
[00295] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B6 представляет собой bhPhe.

[00296] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой $-N(H)C[CH_2(CH_2CH_2CH_2)_mN(H)L1Z](H)-C(O)-$; и где m равно 0 или 1.

[00297] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой $-N(H)C[CH_2N(H)L1Z](H)-C(O)-$.

[00298] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой $-N(H)C[CH_2CH_2CH_2CH_2N(H)L1Z](H)-C(O)-$.

[00299] В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит пептид согласно формуле LIV или LV:



или его фармацевтически приемлемую соль;

где Xbb1, Xcc1, Xdd1, R^1 , R^2 , L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для формулы (L1).

[00300] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой Glu, hGlu или bhGlu.

[00301] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой isoAsp или Asp(OMe).

[00302] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой Glu.

[00303] В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит пептид согласно формуле LVI или LVII:

R^1 -Glu-Xcc1-His-[Dpa]-Pro-Cys-Ile-[(D)Lys]-bhPhe-N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-
C(O)-J-Y1-Y2-R² (LVI), или

R^1 -Glu-Thr-Xdd1-[Dpa]-Pro-Cys-Ile-[(D)Lys]-bhPhe-N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-
C(O)-J-Y1-Y2-R² (LVII),

или его фармацевтически приемлемую соль;

где Xcc1, Xdd1, R¹, R², L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для формулы (L1).

[00304] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser, Ala, Leu, Hyp, Dap, (D)Asp или Dab.

[00305] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser или Ala.

[00306] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой Ser, (D)Ser или Ala.

[00307] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala, Leu, Dap, Orn, 3Quin или замещенный His.

[00308] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala or Leu.

[00309] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-, -Pro-Cys-, -Lys-Cys-, -(D)Lys-Cys-, -Arg-Cys-, -Dap-Cys-, -Cys-(D)Lys-, -Dap-hCys-, -Pro-Arg-Cys-, -Pro-Arg-Ser-Cys-(SEQ ID NO:253), -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-(SEQ ID NO:254), или -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-Cys-(SEQ ID NO:255).

[00310] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Arg-Cys-, -(D)Lys-Cys- или -Lys-Cys-.

[00311] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -(D)Lys-Cys.

[00312] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Arg- Cys.

[00313] В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой одинарную связь.

[00314] В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой iso-Glu.

- [00315]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой Ahx.
- [00316]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой iso-Glu-Ahx.
- [00317]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой PEG.
- [00318]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой PEG-Ahx.
- [00319]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой iso-Glu-PEG-Ahx.
- [00320]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG53 или PEG11.
- [00321]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой Palm.
- [00322]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения R² представляет собой NH₂.
- [00323]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения R² представляет собой OH.
- [00324]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой C₁-C₂₀ алканоил.
- [00325]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой изовалериановую кислоту.
- [00326]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой $-[C(O)-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$; и Peg представляет собой $-OCH_2CH_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100, или представляет собой 10K, 20K или 30K.
- [00327]** В одном варианте осуществления m равно 1. В другом варианте осуществления настоящего изобретения m равно 2.
- [00328]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения n равно 2. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 4. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 8. В другом варианте осуществления

настоящего изобретения n равно 11. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 12. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 20K.

[00329] В одном варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg2; и 1Peg2 представляет собой $-C(O)-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$.

[00330] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 2Peg2; и 2Peg2 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$.

[00331] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg2-1Peg2; и каждый 1Peg2 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$.

[00332] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg2-1Peg2; и 1Peg2-1Peg2 представляет собой $-[(C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH-C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH)-]$.

[00333] В другом варианте осуществления PEG представляет собой 2Peg4; и 2Peg4 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_4-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_4-NH]-$.

[00334] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg8; и 1Peg8 представляет собой $-C(O)-CH_2-(Peg)_8-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_8-NH]-$.

[00335] В другом варианте осуществления PEG представляет собой 2Peg8; и 2Peg8 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_8-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_8-NH]-$.

[00336] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg11; и 1Peg11 представляет собой $-C(O)-CH_2-(Peg)_{11}-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_{11}-NH]-$.

[00337] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 2Peg11; и 2Peg11 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_{11}-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{11}-NH]-$.

[00338] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 2Peg11' или 2Peg12; и 2Peg11' или 2Peg12 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_{12}-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{12}-NH]-$.

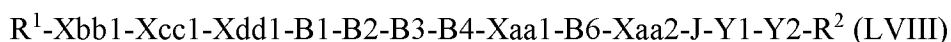
[00339] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда PEG присоединен к Lys, $-C(O)-$ из PEG присоединен к N^ϵ из Lys.

[00340] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда PEG присоединен к isoGlu, $-N(H)-$ из PEG присоединен к $-C(O)-$ из isoGlu.

[00341] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда PEG присоединен к Ahx, -N(H)- из PEG присоединен к -C(O)- из Ahx.

[00342] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда PEG присоединен к Palm, -N(H)- из PEG присоединен к -C(O)- из Palm.

[00343] В одном аспекте осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (LVIII):



или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,

где:

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил или C_1 - C_{20} циклоалканоил;

R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

Xbb1 представляет собой isoAsp, Asp(OMe), Dap, D-Arg, Glu, замещенный Glu, Gly, замещенный Gly, bhGlu, bGlu, Gla или GIp;

Xcc1 представляет собой любую аминокислоту;

Xdd1 представляет собой любую аминокислоту;

Xaa2 представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Lys, Tle, (D)Arg, (D)Lys, Lys(Ac) или (D)Lys(Ac);

Xaa1 представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Lys, (D)Lys, Lys(Ac) или (D)Lys(Ac);
или

Xaa1 представляет собой B5; и

i) B5 отсутствует, представляет собой Dap, Lys, D-Lys, D-Leu, D-Ala, NMe-Lys, a-Me-Lys, гомоLys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7 или B7(L1Z); и B7 представляет собой Dap, Glu, Lys, D-Lys, гомоLys или a-Me-Lys;

или

ii) Xaa1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Dap, Lys, D-Lys, D-Leu, D-Ala, NMe-Lys, a-Me-Lys, гомоLys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует;

B1 представляет собой Gly, замещенный Gly, Phe, Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B3 представляет собой Cys, гомоCys, D-Cys, a-MeCys или Pen;

B4 представляет собой F, Cha, Achc, Tle, hL, D-Arg, Gly, N-замещенный Gly, (Me)Ile, Ile, Val, Leu или NLeu;

B6 представляет собой Gly, замещенный Gly, Phe, Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe, 2Pal, BH_Phe_4Me, Aic, Achc, Hph, hL или Igl;

L1 отсутствует, представляет собой Dap, Dapa, D-Dapa или isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, PEG-isoGlu, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx, isoGlu-PEG-Ahx, 1PEG2_1PEG2_Ahx, 1PEG2_1PEG2_Dap, Dap_DIP, DMG_N_2ae, Ahx-DMG_N_2ae или PEG-PEG-DMG_N_2ae; [Ahx представляет собой фрагмент аминоксепановой кислоты, DMG_N_2ae представляет собой фрагмент 2-амино-N-(карбоксиметил)-N,N-диметилэтан-1-аминия, PEG представляет собой $-[C(O)-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$; и PEG представляет собой $-OCH_2CH_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100K];

Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни;

J представляет собой Lys, D-Lys, Arg, Pro, -Pro-Arg-, -Pro-Lys-, -Pro-(D)Lys-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-, -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-, -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly- или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту;

Y1 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, NMeCys, aMeCys, или Pen;

Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует;

Dapa представляет собой диаминопропановую кислоту, Dpa или DIP представляет собой 3,3-дифенилаланин или b,b-дифенилаланин, bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, Bip представляет собой бифенилаланин, bhPro представляет собой b-гомопролин, Tis представляет собой L-1,2,3,4,-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, NPC представляет собой L-нипекотиновую кислоту, bhTrp представляет собой b-гомотриптофан, 1-Nal представляет собой 1-нафтилаланин, 2-Nal представляет собой 2-нафтилаланин, Orn представляет собой орнитин, Nleu представляет собой норлейцин, Abu представляет собой 2-аминомасляную кислоту, 2Pal представляет собой 2-пиридилаланин, Pen представляет собой пеницилламин;

замещенный Phe представляет собой фенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилом, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором,

аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметил, трифторметокси, трифторметилом, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;

замещенный Tgr представляет собой N-метил-L-триптофан, α-метилтриптофан или триптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

замещенный bhTgr представляет собой N-метил-L-b-гомотриптофан, α-метил-b-гомотриптофан или b-гомотриптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

где

i) пептид формулы LVIII необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R¹, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и

ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1.

[00344] В одном варианте осуществления настоящего изобретения (L1Z)

представляет собой 1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота,

1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота, 1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота,

1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота.

[00345] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5(L1Z)

представляет собой Lys_1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота,

Lys_1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота, NMe_Lys_1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота,

meLys_1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота.

[00346] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой D-Arg.

[00347] В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой Dap.

[00348] В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой Thr.

[00349] В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой Trp_5OH, Phe_4CF3, Trp_6OMe, Phe_4CF3, Trp_6OMe, 3Pal, Bip, Tyr, Trp или 4Pal.

[00350] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой Trp_5OH.

[00351] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой Phe_4CF3.

[00352] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой Trp_5OMe.

[00353] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой Trp_5OH.

[00354] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой Phe_4CF3.

[00355] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой Trp_6OMe.

[00356] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой 3Pal.

[00357] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой Bip.

[00358] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой Tug.

[00359] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой Trp.

[00360] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой 4Pal.

[00361] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B4 представляет собой F.

[00362] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B4 представляет собой Cha.

[00363] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B4 представляет собой Achc.

[00364] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B4 представляет собой Tle.

[00365] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B4 представляет собой hL.

[00366] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B4 представляет собой D-Arg.

[00367] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xaa1 представляет собой NMeLys.

- [00368]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа2 представляет собой Tle.
- [00369]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения Хаа2 представляет собой D-Arg.
- [00370]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения B6 представляет собой BH_Phe_4Me, Aic, Achc, Hph, hL или Igl.
- [00371]** В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B6 представляет собой BH_Phe_4Me.
- [00372]** В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B6 представляет собой Aic.
- [00373]** В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B6 представляет собой Achc.
- [00374]** В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B6 представляет собой Hph.
- [00375]** В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B6 представляет собой hL.
- [00376]** В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B6 представляет собой Igl.
- [00377]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5(L1Z) представляет собой Lys_1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота, Lys_1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота, NMe_Lys_1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота или meLys_1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота.
- [00378]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5(L1Z) представляет собой Lys_1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота.
- [00379]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5(L1Z) осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой Lys_1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота.
- [00380]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5(L1Z) представляет собой NMe_Lys_1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота.
- [00381]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5(L1Z) представляет собой meLys_1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота.
- [00382]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой Dap_Циклогексановая_кислота, Dap_1_5_Пентандиовая кислота,

Dар_Имидазол_Уксусная кислота, Dар_Бутановая_кислота_3ОН, Dар_DIP_CH2CO2H, Dар_Фенилуксусная_кислота_4F, Dар_Ahx или Dар_IVA.

[00383] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой Dар_Циклогексановая_кислота.

[00384] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой Dар_Пентандиовая_кислота.

[00385] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой Dар_Имидазол_Уксусная кислота.

[00386] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой Dар_Бутановая_кислота_3ОН.

[00387] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой Dар_DIP_CH2CO2H.

[00388] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой Dар_Фенилуксусная_кислота_4F.

[00389] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой Dар_Ahx.

[00390] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой Dар_IVA.

[00391] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xсс1 представляет собой любую аминокислоту. В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xсс1 представляет собой Thr.

[00392] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой любую аминокислоту. В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой His.

[00393] В конкретных вариантах осуществления -L1Z независимо представляет собой любое из следующих веществ:

- PEG11_OMe;
- PEG12_C18 кислота;
- 1PEG2_1PEG2_Ahx_Palm;
- 1PEG2_Ahx_Palm;
- Ado_Palm;
- Ahx_Palm;
- Ahx_PEG20K;
- PEG12_Ahx_IsoGlu_Behenic;

-PEG12_Ahx_Palm;
 -PEG12_DEKHK_S_Palm;
 -PEG12_IsoGlu_C18 кислота;
 -PEG12_Ahx_C18 кислота;
 -PEG12_IsoGlu_Palm;
 -PEG12_KKK_Palm;
 -PEG12_KKKG_Palm;
 -PEG12_DEKHK_S_Palm;
 -PEG12_Palm;
 -PEG12_PEG12_Palm;
 -PEG20K;
 -PEG4_Ahx_Palm;
 -PEG4_Palm;
 -PEG8_Ahx_Palm; или
 -IsoGlu_Palm;
 -1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C10_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C12_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C14_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C22_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота;
 -1PEG8_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -IsoGlu_C18_Дикислота;
 -PEG12_Ahx_C18_Дикислота;
 -DMG_N_2ae;
 -Ahx-DMG_N_2ae;
 -1PEG2-1PEG2-DMG_N_2ae;
 -PEG12_C16_Дикислота;
 -PEG12_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -PEG12_IsoGlu_C18_Дикислота;

-PEG4_IsoGlu_C18_Дикислота; или

-PEG4_PEG4_IsoGlu_C18_Дикислота;

где

PEG11_OMe представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{11}-\text{OMe}$;

1PEG2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$;

PEG4 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4-\text{NH}-$;

PEG8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_8-\text{NH}-$;

1PEG8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_8-\text{NH}-$;

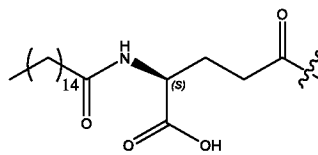
PEG12 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{12}-\text{NH}-$;

Ado представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{11}-\text{NH}-$

C_n кислота представляет собой $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n-2}-\text{CH}_3$; C18 кислота представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{16}-\text{Me}$;

Palm представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{14}-\text{Me}$;

isoGlu представляет собой изоглутаминовую кислоту;

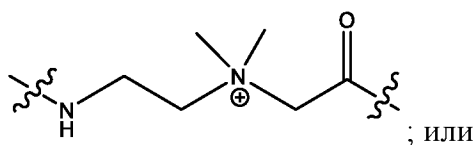


isoGlu_Palm представляет собой

Ahx представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-$;

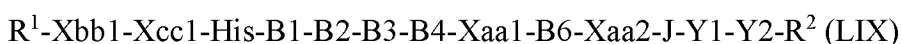
C_n_Дикислота представляет собой $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n-2}-\text{COOH}$; где n равно 10, 12, 14, 16, 18 или 22.

DMG_N_2ae представляет собой N,N-диметил-N-(2-(метиламино)этил)-2-оксопропан-1-аминий



[00394] Ahx_DMG_N_2ae_Palm.

[00395] В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит пептид согласно Формуле LIX:



или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,

где:

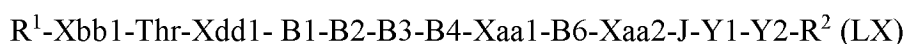
Xcc1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от Thr; и R¹, R², Xaa1, Xbb1, B1-B4, B6, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для формулы (LVIII).

[00396] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser, Ala, Leu, Hyp, Dap, (D)Asp или Dab. В другом варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser или Ala.

[00397] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой любую аминокислоту; и Xdd1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His.

[00398] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой Thr.

[00399] В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит пептид согласно Формуле III:



или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,
где:

Xdd1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His; и R¹, R², Xaa1, Xbb1, B1-B4, B6, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для формулы (LVIII).

[00400] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala, Leu, Dap, Orn, 3Quin или замещенный His.

[00401] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala or Leu.

[00402] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни, представляет собой C₁₀-C₂₁ алканоил.

[00403] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xaa1 представляет собой B5; B5 отсутствует, представляет собой Lys или D-Lys; и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α-Me-Lys.

[00404] В другом варианте осуществления настоящего изобретения, Xaa1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Lys, или D-Lys; и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует.

[00405] В одном варианте осуществления настоящего изобретения включает аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы (LVIII-A1) или (LVIII-A2):

$$R^1\text{-Xbb1-Xcc1-His-B1-B2-B3-B4-B5-B6-B7(L1Z)-J-Y1-Y2-R}^2 \text{ (LVIII-A1); или}$$

$$R^1\text{-Xbb1-Thr-Xdd1-B1-B2-B3-B4-B5-B6-B7(L1Z)-J-Y1-Y2-R}^2 \text{ (LVIII-A2)}$$

или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,

где:

Xbb1, Xcc1, Xdd1, R^1 , R^2 , B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для Формулы (LVIII);

B7 представляет собой Lys, или D-Lys;

и

где

- i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B5, B6, J, Y1, Y2 или R^2 ;
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1;
- iii) когда B6 представляет собой Phe, тогда B5 не является Lys;
- iv) когда пептид представляет собой пептидный димер, тогда B7(L1Z)-J-Y1-Y2 отсутствует;
- v) когда пептид представляет собой пептидный димер, пептидный димер димеризован
 - a) через линкерный фрагмент,
 - b) через межмолекулярную дисульфидную связь между двумя остатками B3, по одному в каждой мономерной субъединице, или
 - c) как через линкерную часть, так и через межмолекулярную дисульфидную связь между двумя остатками B3; и
 - d) линкерный фрагмент содержит фрагмент продления периода полужизни.

[00406] В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит пептид согласно Формуле (LVIII-B1) или (LVIII-B2):

$$R^1\text{-Xbb1-Xcc1-His-B1-B2-B3-B4-B5(L1Z)-B6-B7-J-Y1-Y2-R}^2 \text{ (LVIII-B1); или}$$

$$R^1\text{-Xbb1-Thr-Xdd1-B1-B2-B3-B4-B5(L1Z)-B6-B7-J-Y1-Y2-R}^2 \text{ (LVIII-B2)}$$

или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,

где:

Xbb1, Xcc1, Xdd1, R¹, R², B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для Формулы (LVIII);

где

- i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R¹, B1, B2, B3, B4, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1; и
- iii) когда B6 представляет собой Phe, Y1 представляет собой Cys, а Y2 представляет собой Lys, тогда J представляет собой Pro, Arg, Gly, -Pro-Arg-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys- (SEQ ID NO:249) или отсутствует.

[00407] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B1 представляет собой F, Dpa, VIP или bhPhe; B2 представляет собой Pro, NCP, (D)Pro или (D)NCP; B3 представляет собой Cys, a-MeCys или гомоCys; B4 представляет собой Ile; B5 представляет собой Lys или (D)Lys; B6 представляет собой Phe, замещенный Phe, bhPhe или 2Pal; и B7 представляет собой Lys или (D)Lys.

[00408] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B1 представляет собой Dpa.

[00409] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Pro.

[00410] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B3 представляет собой Cys.

[00411] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B4 представляет собой Ile.

[00412] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой (D)Lys.

[00413] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой Lys(Ac).

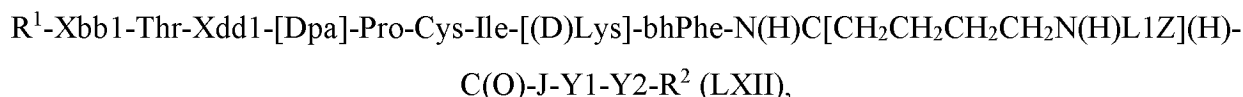
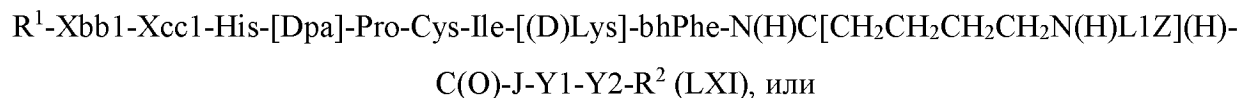
[00414] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B6 представляет собой bhPhe.

[00415] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой -N(H)C[CH₂(CH₂CH₂CH₂)_mN(H)L1Z](H)-C(O)-; и где m равно 0 или 1.

[00416] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой -N(H)C[CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-.

[00417] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В7(L1Z) представляет собой $-N(H)C[CH_2CH_2CH_2CH_2N(H)L1Z](H)-C(O)-$.

[00418] В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит пептид согласно формуле LXI или LXII:



или его фармацевтически приемлемую соль;

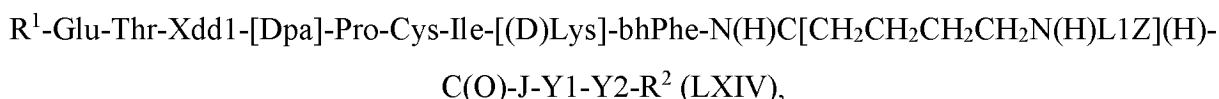
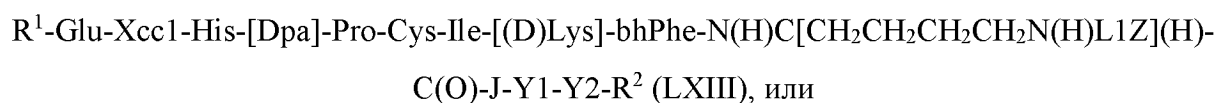
где Xbb1, Xcc1, Xdd1, R^1 , R^2 , L1, Z, J, Y1 являются такими, как описано для формулы (LVIII).

[00419] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой Glu, hGlu или bhGlu.

[00420] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой isoAsp или Asp(OMe).

[00421] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой Glu.

[00422] В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит пептид согласно формуле LXIII или LXIV:



или его фармацевтически приемлемую соль;

где Xcc1, Xdd1, R^1 , R^2 , L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для формулы (LVIII).

[00423] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser, Ala, Leu, Hyp, Dap, (D)Asp или Dab.

- [00424]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xss1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser или Ala.
- [00425]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xss1 представляет собой Ser, (D)Ser или Ala.
- [00426]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala, Leu, Dap, Orn, 3Quin или замещенный His.
- [00427]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala or Leu.
- [00428]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-, -Pro-Cys-, -Lys-Cys-, -(D)Lys-Cys-, -Arg-Cys-, -Dap-Cys-, -Cys-(D)Lys-, -Dap-hCys-, -Pro-Arg-Cys-, -Pro-Arg-Ser-Cys-(SEQ ID NO:253), -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-(SEQ ID NO:254), или -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-Cys-(SEQ ID NO:255).
- [00429]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Arg-Cys-, -(D)Lys-Cys- или -Lys-Cys-.
- [00430]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -(D)Lys-Cys.
- [00431]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Arg-Cys.
- [00432]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой одинарную связь.
- [00433]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой iso-Glu.
- [00434]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой Ahx.
- [00435]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой iso-Glu-Ahx.
- [00436]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой PEG.
- [00437]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой PEG-Ahx.
- [00438]** В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой iso-Glu-PEG-Ahx.

[00439] В одном варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG53 или PEG11.

[00440] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой Palm.

[00441] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой NH_2 .

[00442] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой OH.

[00443] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой C_1 - C_{20} алканоил.

[00444] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой изовалериановую кислоту.

[00445] В одном варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой $-[C(O)-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$; и Peg представляет собой $-OCH_2CH_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100, или представляет собой 10K, 20K или 30K.

[00446] В одном варианте осуществления m равно 1. В другом варианте осуществления настоящего изобретения m равно 2.

[00447] В одном варианте осуществления настоящего изобретения n равно 2. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 4. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 8. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 11. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 12. В другом варианте осуществления настоящего изобретения n равно 20K.

[00448] В одном варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg2; и 1Peg2 представляет собой $-C(O)-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$.

[00449] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 2Peg2; и 2Peg2 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$.

[00450] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg2-1Peg2; и каждый 1Peg2 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$.

[00451] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg2-1Peg2; и 1Peg2-1Peg2 представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_2\text{-NH-C(O)-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_2\text{-NH-]}\text{-}$.

[00452] В другом варианте осуществления PEG представляет собой 2Peg4; и 2Peg4 представляет собой $\text{-C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_4\text{-N(H)-}$, или $\text{-[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_4\text{-NH]}\text{-}$.

[00453] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg8; и 1Peg8 представляет собой $\text{-C(O)-CH}_2\text{-(Peg)}_8\text{-N(H)-}$, или $\text{-[C(O)-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_8\text{-NH]}\text{-}$.

[00454] В другом варианте осуществления PEG представляет собой 2Peg8; и 2Peg8 представляет собой $\text{-C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_8\text{-N(H)-}$, или $\text{-[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_8\text{-NH]}\text{-}$.

[00455] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 1Peg11; и 1Peg11 представляет собой $\text{-C(O)-CH}_2\text{-(Peg)}_{11}\text{-N(H)-}$, или $\text{-[C(O)-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{11}\text{-NH]}\text{-}$.

[00456] В другом варианте осуществления PEG представляет собой 2Peg11; и 2Peg11 представляет собой $\text{-C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_{11}\text{-N(H)-}$, или $\text{-[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{11}\text{-NH]}\text{-}$.

[00457] В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой 2Peg11' или 2Peg12; и 2Peg11' или 2Peg12 представляет собой $\text{-C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_{12}\text{-N(H)-}$, или $\text{-[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{12}\text{-NH]}\text{-}$.

[00458] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда PEG присоединен к Lys, -C(O)- из PEG присоединен к N^ε из Lys.

[00459] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда PEG присоединен к isoGlu, -N(H)- из PEG присоединен к -C(O)- из isoGlu.

[00460] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда PEG присоединен к Ahx, -N(H)- из PEG присоединен к -C(O)- из Ahx.

[00461] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда PEG присоединен к Palm, -N(H)- из PEG присоединен к -C(O)- из Palm.

[00462] В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит или состоит из пептида, при этом пептид представляет собой любой из пептидов, перечисленных в Таблице 2, или его димер; и при этом пептид циклизован через дисульфидную связь между двумя Cys. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение включает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, указанную в Таблице 2, или имеющий любую аминокислотную

последовательность, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 94% или по меньшей мере на 95% идентичную любой из этих аминокислотных последовательностей.

[00463] В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит или состоит из любого из пептидов, перечисленных в Таблице 2, при этом пептид циклизован через дисульфидную связь между двумя Cys; и * означает, что Peg11 представляет собой Peg11-OMe.

[00464] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил или C_1 - C_{20} циклоалканоил; R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$.

[00465] В одном варианте осуществления каждый из B1 и B6 независимо представляет собой

i) Phe, Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe или D-Phe;

ii) 2-Nal, 1-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, 3,3-diPhenylGly, Tic, Bip, Trp, bhTrp, hPhe, или Tyr(Me);

или

iii) замещенный Phe, замещенный bhPhe или замещенный Trp или замещенный bhTrp.

[00466] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC; B3 представляет собой Cys, гомоCys или Pen; B4 представляет собой Ile, Val, Leu или NLeu; B5 представляет собой Lys, D-Lys, Orn, гомоSer, Gln, Lys(Ac), Ile, Abu, Leu или Nleu; B7 представляет собой низший или высший гомолог Lys;

[00467] В одном варианте осуществления L_1 отсутствует или представляет собой isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, PEG-isoGlu, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx; Ahx представляет собой фрагмент аминокислотной кислоты; и где L_1 присоединен к N^ϵ из B7; Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни.

[00468] В одном варианте осуществления J представляет собой Lys, D-Lys, Arg, Pro, -Pro-Arg-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly-(SEQ ID NO:251) или отсутствует; Y1 представляет собой Cys, гомоCys или Pen; и Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует.

[00469] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил или C_1 - C_{20} циклоалканоил; R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$.

[00470] В одном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Phe, Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal.

[00471] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC; B3 представляет собой Cys, гомоCys или Pen; B4 представляет собой Ile, Val, Leu или NLeu; B5 отсутствует, представляет собой Lys или D-Lys; B7 представляет собой низший или высший гомолог Lys, a-MeLys или D-Lys.

[00472] В одном варианте осуществления L1 отсутствует или представляет собой isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, PEG-isoGlu, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx; Ahx представляет собой фрагмент аминокислотной кислоты; и где L1 присоединен к N^ε из B7; Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни; J представляет собой Lys, D-Lys, Arg, Pro, -Pro-Arg-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly-(SEQ ID NO:251) или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту; Y1 представляет собой Cys, гомоCys, NMeCys, aMeCys или Pen; и Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует.

[00473] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой D-Lys.

[00474] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой водород, или C₁-C₂₀ алканоил.

[00475] В другом варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой водород, изовалериановую кислоту, изомасляную кислоту или ацетил. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой изовалериановую кислоту.

[00476] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC.

[00477] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B3 представляет собой Cys. В другом варианте осуществления настоящего изобретения B3 представляет собой гомоCys.

[00478] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B4 представляет собой Ile.

[00479] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5 отсутствует.

[00480] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой Lys или D-Lys.

[00481] В другом варианте осуществления настоящего изобретения пептид циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1.

[00482] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Y1 представляет собой Cys или гомоCys.

[00483] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни, представляет собой C₁₄-C₂₀ алканоил.

[00484] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой низший гомолог Lys. В другом варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой высший гомолог Lys. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой гомоLys, α-MeLys или abu. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой Lys или D-Lys.

[00485] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B7 представляет собой Dapa.

[00486] В другом варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Pro или NPC, B3 представляет собой Cys, B4 представляет собой Ile и B6 представляет собой Phe, bhPhe или 2Pal.

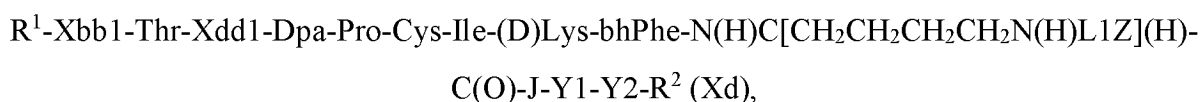
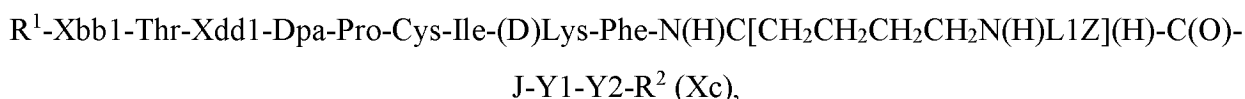
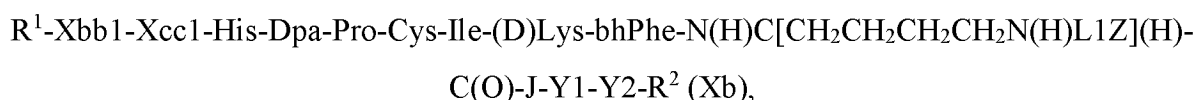
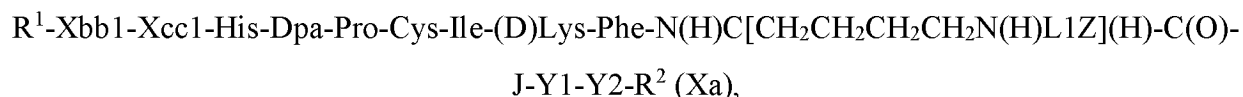
[00487] В одном варианте осуществления настоящего изобретения низший гомолог Lys представляет собой 2,3-диаминопропановую кислоту или 2,4-диаминомасляную кислоту. В одном варианте осуществления настоящего изобретения низший гомолог Lys представляет собой L-2,3-диаминопропановую кислоту. В другом варианте осуществления настоящего изобретения низший гомолог Lys представляет собой D-2,3-диаминопропановую кислоту. В одном варианте осуществления настоящего изобретения низший гомолог Lys представляет собой L-2,4-диаминомасляную кислоту. В одном варианте осуществления настоящего изобретения низший гомолог Lys представляет собой D-2,4-диаминомасляную кислоту.

[00488] В одном варианте осуществления настоящего изобретения высший гомолог Lys представляет собой гомоLys или L-2,6-диаминогексановую кислоту. В другом варианте осуществления настоящего изобретения высший гомолог Lys представляет собой D-гомоLys или D-2,6-диаминогексановую кислоту.

[00489] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Pro, D-Pro или bhPro. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Pro.

[00490] В одном варианте осуществления настоящего изобретения В3 представляет собой Cys. В другом варианте осуществления настоящего изобретения В3 представляет собой Pen. В другом варианте осуществления настоящего изобретения В3 представляет собой гомоCys.

[00491] В одном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой пептид согласно формуле Xa, Xb, Xc или Xd:



или его фармацевтически приемлемую соль;

где Xbb1, Xcc1, Xdd1, R^1 , R^2 , L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано для Формулы (I).

[00492] В одном варианте осуществления, в отношении пептида по настоящему изобретению, Pro из -Asp-Thr-His-B1-Pro-Cys-Ile-B5-B6- заменен на dPro или Npc.

[00493] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида по настоящему изобретению, указанный пептид циклизован через дисульфидную связь между двумя Cys.

[00494] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида по настоящему изобретению, -N(H)C[CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)- представляет собой L-аминокислоту. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида по настоящему изобретению, -N(H)C[CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)- представляет собой D-аминокислоту.

[00495] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида по настоящему изобретению, -N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)- представляет собой L-аминокислоту. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, в отношении пептида по настоящему изобретению, -N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)- представляет собой D-аминокислоту.

[00496] В одном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой Glu, hGlu или bhGlu.

[00497] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xbb1 представляет собой Glu.

[00498] В одном варианте осуществления настоящего изобретения J представляет собой любую аминокислоту. В другом варианте осуществления настоящего изобретения J отсутствует. В другом варианте осуществления настоящего изобретения J представляет собой Arg. В другом варианте осуществления настоящего изобретения J представляет собой Lys. В другом варианте осуществления настоящего изобретения J представляет собой (D)Lys.

[00499] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-, -Pro-Cys-, -Lys-Cys-, -(D)Lys-Cys-, -Dap-Cys-, -Cys-(D)Lys-, -Dap-hCys-, -Pro-Arg-Cys-, -Pro-Arg-Ser-Cys-(SEQ ID NO:253), -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-(SEQ ID NO:254) или -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-Cys-(SEQ ID NO:255).

[00500] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-, -Pro-Cys-, -Lys-Cys-, -(D)Lys-Cys-, -Dap-Cys-, -Cys-(D)Lys-, -Dap-hCys-, -Pro-Arg-Cys-, -Pro-Arg-Ser-Cys-(SEQ ID NO:253) или -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-(SEQ ID NO:254).

[00501] В одном варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-, -Pro-Cys-, -Pro-Lys-Cys-, -Pro-(D)Lys-Cys-, -Lys-Cys-, -(D)Lys-Cys-, -Arg-Cys-, -Dap-Cys-, -Cys-(D)Lys-, -Dap-hCys-, -Pro-Arg-Cys-, or -Pro-Arg-Ser-Cys-(SEQ ID NO:253).

[00502] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -(D)Lys-Cys- или -Lys-Cys-.

[00503] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -(D)Lys-Cys-.

[00504] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Lys-Cys-.

[00505] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Arg-Cys-.

[00506] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-(SEQ ID NO:254).

[00507] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-Lys-(SEQ ID NO:255).

[00508] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Pro-Cys-.

[00509] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-.

[00510] В другом варианте осуществления настоящего изобретения -J-Y1-Y2- представляет собой -(D)Lys-Pen-.

[00511] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser или Ala. В более конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xcc1 представляет собой Ser, (D)Ser или Ala.

[00512] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala, Leu, Dap, Orn, 3Quin или замещенный His. В более конкретном варианте осуществления настоящего изобретения Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala or Leu.

[00513] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R² представляет собой NH₂. В другом варианте осуществления настоящего изобретения R² представляет собой OH.

[00514] В одном варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой одинарную связь. В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой iso-Glu. В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой Ahx. В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой iso-Glu-Ahx. В еще одном варианте настоящего изобретения представляет собой PEG. В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой PEG iso-Glu. В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой PEG-Ahx.

[00515] В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой iso-Glu-PEG-Ahx. В другом варианте осуществления настоящего изобретения PEG представляет собой PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG53 или PEG11. В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой Palm.

[00516] В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой Ahx; и Z представляет собой Palm.

[00517] В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой PEG11; и Z представляет собой Palm.

[00518] В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой Dar; и Z представляет собой Palm.

[00519] В другом варианте осуществления настоящего изобретения L1 представляет собой dDar; и Z представляет собой Palm.

[00520] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения любой из аналогов пептида, имеющих любую из различных формул, представленных в данном документе, R¹ выбран из метила, ацетила, формила, бензоила, трифторацетила, изовалерила, изобутирила, октанила и конъюгированного амида лауриновой кислоты, гексадекановой кислоты и γ -Glu-гексадекановой кислоты.

[00521] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения линкер между пептидом и фрагментом продления периода полужизни, представляет собой PEG11, Ahx или любой другой линкер, описанный в данном документе.

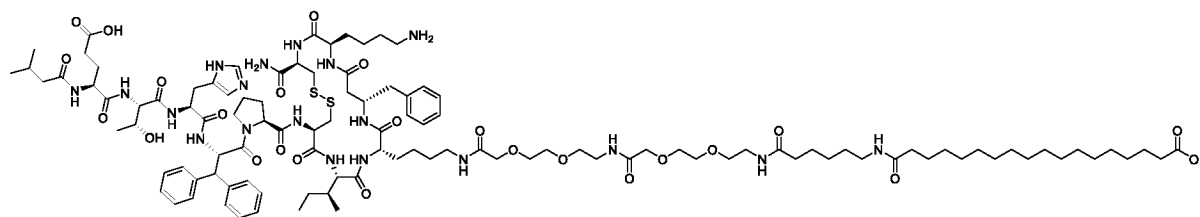
[00522] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни представляет собой Palm.

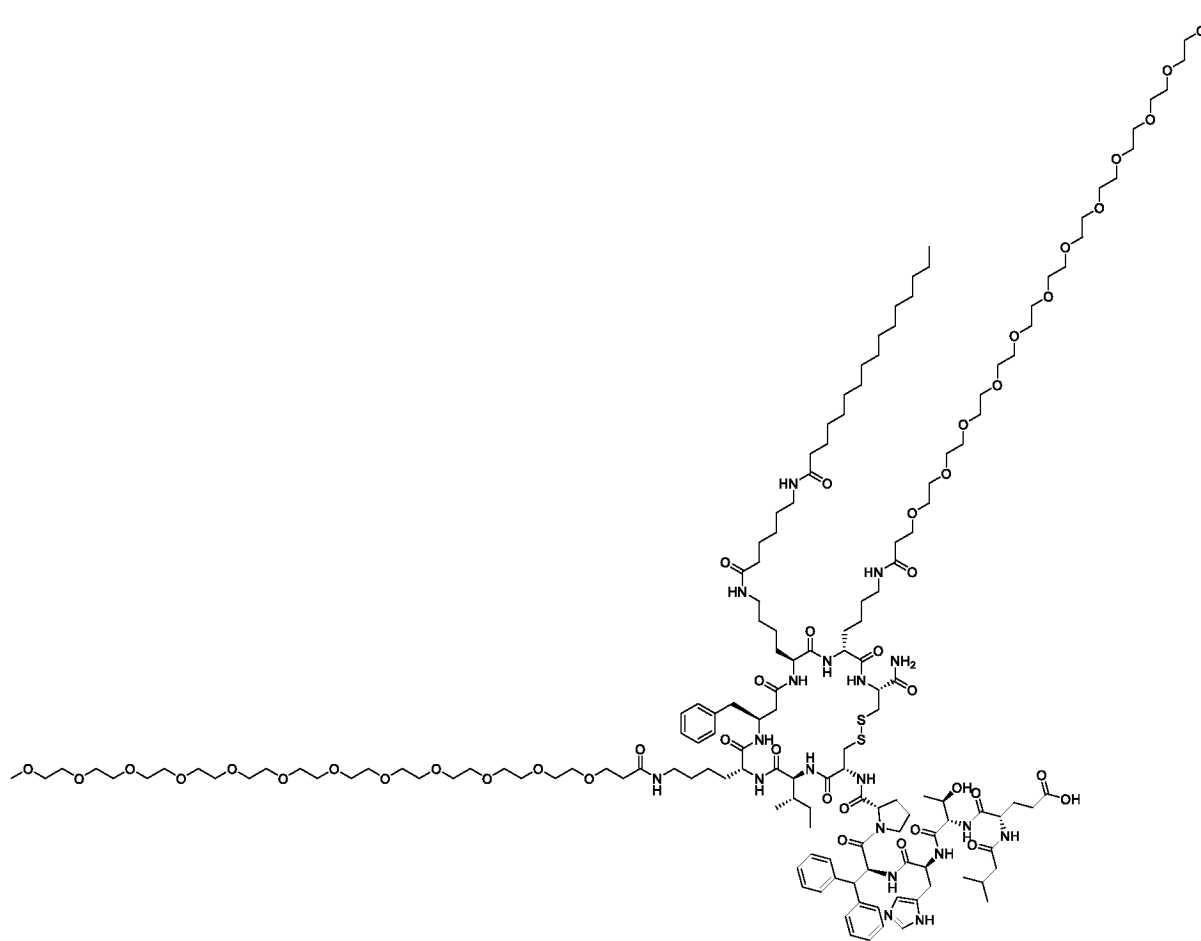
[00523] В одном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой любой из пептидов, перечисленных в Таблицах 2A-2B; и при этом пептид циклизован через дисульфидную связь между двумя Cys.

[00524] В одном варианте осуществления настоящего изобретения пептид содержит или состоит из любого из пептидов, перечисленных в Таблице 2A-2B, при этом пептид циклизован через дисульфидную связь между двумя Cys; и * означает, что Peg11 представляет собой Peg11-OMe.

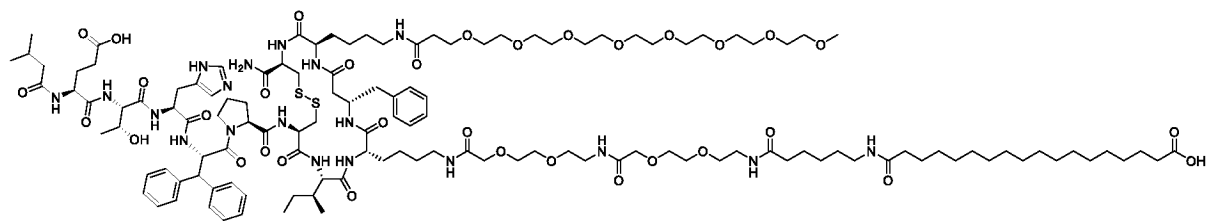
[00525] В одном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой:

Соединение ID# 12

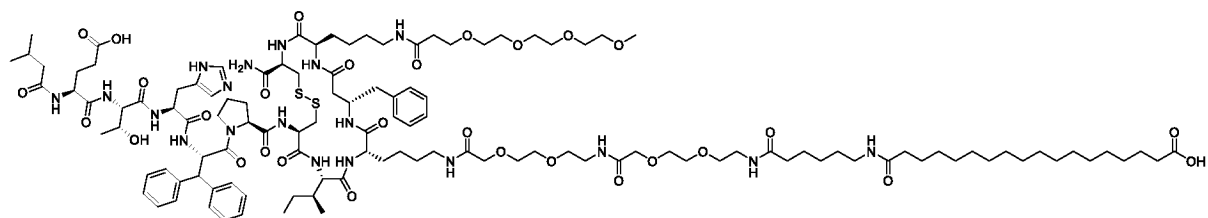


CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)NC(=O)CC(=O)NC(=O)COCCOC(=O)NC(=O)COCCOC(=O)NC(=O)CCCCNC(=O)C[C@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)N[C@@H](Cc5ccccc5)C(=O)N[C@@H](Cc6ccccc6)C(=O)N[C@@H](Cc7ccccc7)C(=O)N[C@@H](Cc8ccccc8)C(=O)N[C@@H](Cc9ccccc9)C(=O)N[C@@H](Cc10ccccc10)C(=O)N[C@@H](Cc11ccccc11)C(=O)N[C@@H](Cc12ccccc12)C(=O)N[C@@H](Cc13ccccc13)C(=O)N[C@@H](Cc14ccccc14)C(=O)N[C@@H](Cc15ccccc15)C(=O)N[C@@H](Cc16ccccc16)C(=O)N[C@@H](Cc17ccccc17)C(=O)N[C@@H](Cc18ccccc18)C(=O)N[C@@H](Cc19ccccc19)C(=O)N[C@@H](Cc20ccccc20)C(=O)N[C@@H](Cc21ccccc21)C(=O)N[C@@H](Cc22ccccc22)C(=O)N[C@@H](Cc23ccccc23)C(=O)N[C@@H](Cc24ccccc24)C(=O)N[C@@H](Cc25ccccc25)C(=O)N[C@@H](Cc26ccccc26)C(=O)N[C@@H](Cc27ccccc27)C(=O)N[C@@H](Cc28ccccc28)C(=O)N[C@@H](Cc29ccccc29)C(=O)N[C@@H](Cc30ccccc30)C(=O)N[C@@H](Cc31ccccc31)C(=O)N[C@@H](Cc32ccccc32)C(=O)N[C@@H](Cc33ccccc33)C(=O)N[C@@H](Cc34ccccc34)C(=O)N[C@@H](Cc35ccccc35)C(=O)N[C@@H](Cc36ccccc36)C(=O)N[C@@H](Cc37ccccc37)C(=O)N[C@@H](Cc38ccccc38)C(=O)N[C@@H](Cc39ccccc39)C(=O)N[C@@H](Cc40ccccc40)C(=O)N[C@@H](Cc41ccccc41)C(=O)N[C@@H](Cc42ccccc42)C(=O)N[C@@H](Cc43ccccc43)C(=O)N[C@@H](Cc44ccccc44)C(=O)N[C@@H](Cc45ccccc45)C(=O)N[C@@H](Cc46ccccc46)C(=O)N[C@@H](Cc47ccccc47)C(=O)N[C@@H](Cc48ccccc48)C(=O)N[C@@H](Cc49ccccc49)C(=O)N[C@@H](Cc50ccccc50)C(=O)N[C@@H](Cc51ccccc51)C(=O)N[C@@H](Cc52ccccc52)C(=O)N[C@@H](Cc53ccccc53)C(=O)N[C@@H](Cc54ccccc54)C(=O)N[C@@H](Cc55ccccc55)C(=O)N[C@@H](Cc56ccccc56)C(=O)N[C@@H](Cc57ccccc57)C(=O)N[C@@H](Cc58ccccc58)C(=O)N[C@@H](Cc59ccccc59)C(=O)N[C@@H](Cc60ccccc60)C(=O)N[C@@H](Cc61ccccc61)C(=O)N[C@@H](Cc62ccccc62)C(=O)N[C@@H](Cc63ccccc63)C(=O)N[C@@H](Cc64ccccc64)C(=O)N[C@@H](Cc65ccccc65)C(=O)N[C@@H](Cc66ccccc66)C(=O)N[C@@H](Cc67ccccc67)C(=O)N[C@@H](Cc68ccccc68)C(=O)N[C@@H](Cc69ccccc69)C(=O)N[C@@H](Cc70ccccc70)C(=O)N[C@@H](Cc71ccccc71)C(=O)N[C@@H](Cc72ccccc72)C(=O)N[C@@H](Cc73ccccc73)C(=O)N[C@@H](Cc74ccccc74)C(=O)N[C@@H](Cc75ccccc75)C(=O)N[C@@H](Cc76ccccc76)C(=O)N[C@@H](Cc77ccccc77)C(=O)N[C@@H](Cc78ccccc78)C(=O)N[C@@H](Cc79ccccc79)C(=O)N[C@@H](Cc80ccccc80)C(=O)N[C@@H](Cc81ccccc81)C(=O)N[C@@H](Cc82ccccc82)C(=O)N[C@@H](Cc83ccccc83)C(=O)N[C@@H](Cc84ccccc84)C(=O)N[C@@H](Cc85ccccc85)C(=O)N[C@@H](Cc86ccccc86)C(=O)N[C@@H](Cc87ccccc87)C(=O)N[C@@H](Cc88ccccc88)C(=O)N[C@@H](Cc89ccccc89)C(=O)N[C@@H](Cc90ccccc90)C(=O)N[C@@H](Cc91ccccc91)C(=O)N[C@@H](Cc92ccccc92)C(=O)N[C@@H](Cc93ccccc93)C(=O)N[C@@H](Cc94ccccc94)C(=O)N[C@@H](Cc95ccccc95)C(=O)N[C@@H](Cc96ccccc96)C(=O)N[C@@H](Cc97ccccc97)C(=O)N[C@@H](Cc98ccccc98)C(=O)N[C@@H](Cc99ccccc99)C(=O)N[C@@H](Cc100ccccc100)C(=O)N[C@@H](Cc101ccccc101)C(=O)N[C@@H](Cc102ccccc102)C(=O)N[C@@H](Cc103ccccc103)C(=O)N[C@@H](Cc104ccccc104)C(=O)N[C@@H](Cc105ccccc105)C(=O)N[C@@H](Cc106ccccc106)C(=O)N[C@@H](Cc107ccccc107)C(=O)N[C@@H](Cc108ccccc108)C(=O)N[C@@H](Cc109ccccc109)C(=O)N[C@@H](Cc110ccccc110)C(=O)N[C@@H](Cc111ccccc111)C(=O)N[C@@H](Cc112ccccc112)C(=O)N[C@@H](Cc113ccccc113)C(=O)N[C@@H](Cc114ccccc114)C(=O)N[C@@H](Cc115ccccc115)C(=O)N[C@@H](Cc116ccccc116)C(=O)N[C@@H](Cc117ccccc117)C(=O)N[C@@H](Cc118ccccc118)C(=O)N[C@@H](Cc119ccccc119)C(=O)N[C@@H](Cc120ccccc120)C(=O)N[C@@H](Cc121ccccc121)C(=O)N[C@@H](Cc122ccccc122)C(=O)N[C@@H](Cc123ccccc123)C(=O)N[C@@H](Cc124ccccc124)C(=O)N[C@@H](Cc125ccccc125)C(=O)N[C@@H](Cc126ccccc126)C(=O)N[C@@H](Cc127ccccc127)C(=O)N[C@@H](Cc128ccccc128)C(=O)N[C@@H](Cc129ccccc129)C(=O)N[C@@H](Cc130ccccc130)C(=O)N[C@@H](Cc131ccccc131)C(=O)N[C@@H](Cc132ccccc132)C(=O)N[C@@H](Cc133ccccc133)C(=O)N[C@@H](Cc134ccccc134)C(=O)N[C@@H](Cc135ccccc135)C(=O)N[C@@H](Cc136ccccc136)C(=O)N[C@@H](Cc137ccccc137)C(=O)N[C@@H](Cc138ccccc138)C(=O)N[C@@H](Cc139ccccc139)C(=O)N[C@@H](Cc140ccccc140)C(=O)N[C@@H](Cc141ccccc141)C(=O)N[C@@H](Cc142ccccc142)C(=O)N[C@@H](Cc143ccccc143)C(=O)N[C@@H](Cc144ccccc144)C(=O)N[C@@H](Cc145ccccc145)C(=O)N[C@@H](Cc146ccccc146)C(=O)N[C@@H](Cc147ccccc147)C(=O)N[C@@H](Cc148ccccc148)C(=O)N[C@@H](Cc149ccccc149)C(=O)N[C@@H](Cc150ccccc150)C(=O)N[C@@H](Cc151ccccc151)C(=O)N[C@@H](Cc152ccccc152)C(=O)N[C@@H](Cc153ccccc153)C(=O)N[C@@H](Cc154ccccc154)C(=O)N[C@@H](Cc155ccccc155)C(=O)N[C@@H](Cc156ccccc156)C(=O)N[C@@H](Cc157ccccc157)C(=O)N[C@@H](Cc158ccccc158)C(=O)N[C@@H](Cc159ccccc159)C(=O)N[C@@H](Cc160ccccc160)C(=O)N[C@@H](Cc161ccccc161)C(=O)N[C@@H](Cc162ccccc162)C(=O)N[C@@H](Cc163ccccc163)C(=O)N[C@@H](Cc164ccccc164)C(=O)N[C@@H](Cc165ccccc165)C(=O)N[C@@H](Cc166ccccc166)C(=O)N[C@@H](Cc167ccccc167)C(=O)N[C@@H](Cc168ccccc168)C(=O)N[C@@H](Cc169ccccc169)C(=O)N[C@@H](Cc170ccccc170)C(=O)N[C@@H](Cc171ccccc171)C(=O)N[C@@H](Cc172ccccc172)C(=O)N[C@@H](Cc173ccccc173)C(=O)N[C@@H](Cc174ccccc174)C(=O)N[C@@H](Cc175ccccc175)C(=O)N[C@@H](Cc176ccccc176)C(=O)N[C@@H](Cc177ccccc177)C(=O)N[C@@H](Cc178ccccc178)C(=O)N[C@@H](Cc179ccccc179)C(=O)N[C@@H](Cc180ccccc180)C(=O)N[C@@H](Cc181ccccc181)C(=O)N[C@@H](Cc182ccccc182)C(=O)N[C@@H](Cc183ccccc183)C(=O)N[C@@H](Cc184ccccc184)C(=O)N[C@@H](Cc185ccccc185)C(=O)N[C@@H](Cc186ccccc186)C(=O)N[C@@H](Cc187ccccc187)C(=O)N[C@@H](Cc188ccccc188)C(=O)N[C@@H](Cc189ccccc189)C(=O)N[C@@H](Cc190ccccc190)C(=O)N[C@@H](Cc191ccccc191)C(=O)N[C@@H](Cc192ccccc192)C(=O)N[C@@H](Cc193ccccc193)C(=O)N[C@@H](Cc194ccccc194)C(=O)N[C@@H](Cc195ccccc195)C(=O)N[C@@H](Cc196ccccc196)C(=O)N[C@@H](Cc197ccccc197)C(=O)N[C@@H](Cc198ccccc198)C(=O)N[C@@H](Cc199ccccc199)C(=O)N[C@@H](Cc200ccccc200)C(=O)N[C@@H](Cc201ccccc201)C(=O)N[C@@H](Cc202ccccc202)C(=O)N[C@@H](Cc203ccccc203)C(=O)N[C@@H](Cc204ccccc204)C(=O)N[C@@H](Cc205ccccc205)C(=O)N[C@@H](Cc206ccccc206)C(=O)N[C@@H](Cc207ccccc207)C(=O)N[C@@H](Cc208ccccc208)C(=O)N[C@@H](Cc209ccccc209)C(=O)N[C@@H](Cc210ccccc210)C(=O)N[C@@H](Cc211ccccc211)C(=O)N[C@@H](Cc212ccccc212)C(=O)N[C@@H[illegible]

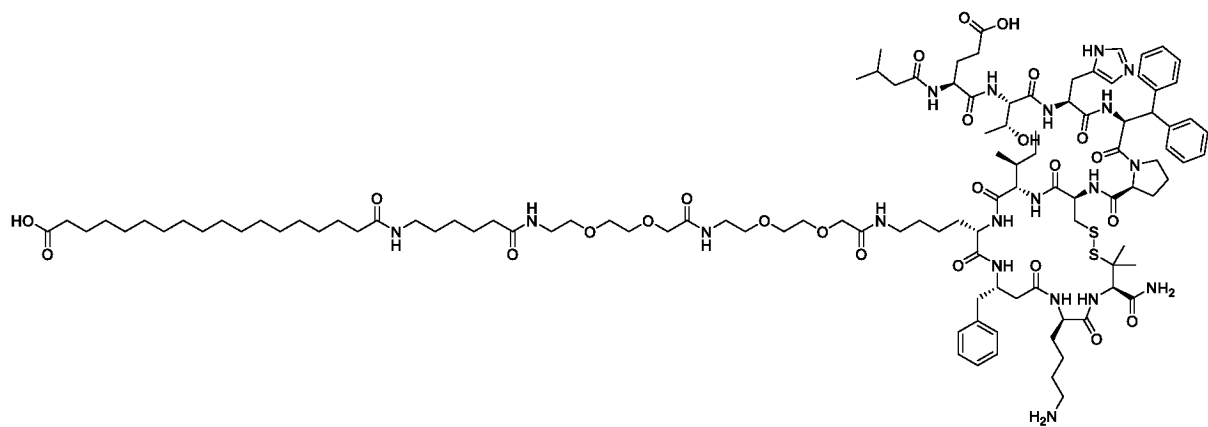
Соединение ID# 256



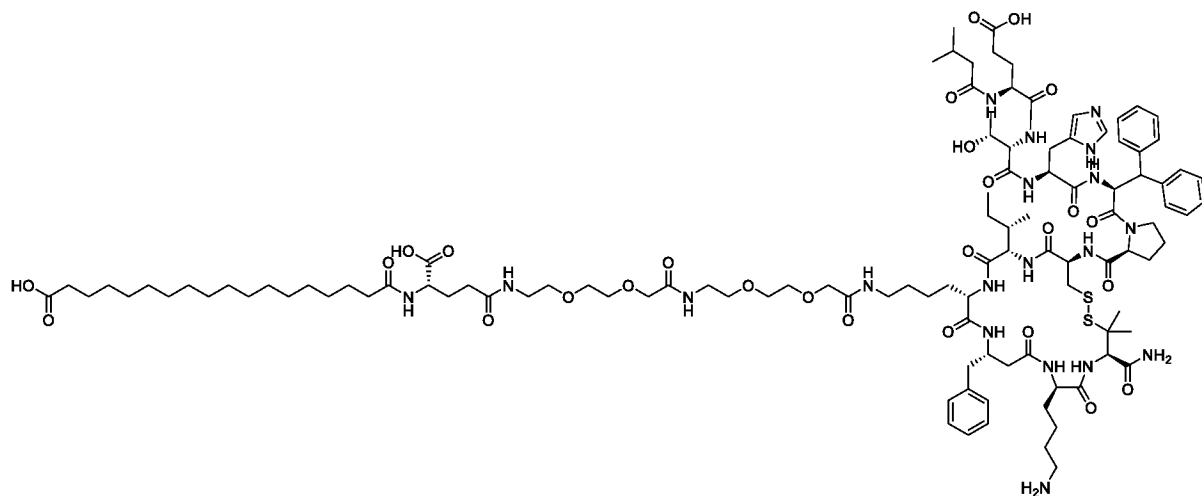
Соединение ID# 257



Соединение ID# 280

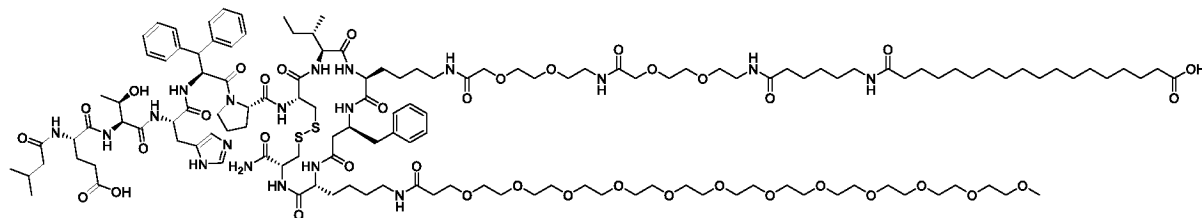


Соединение ID# 281



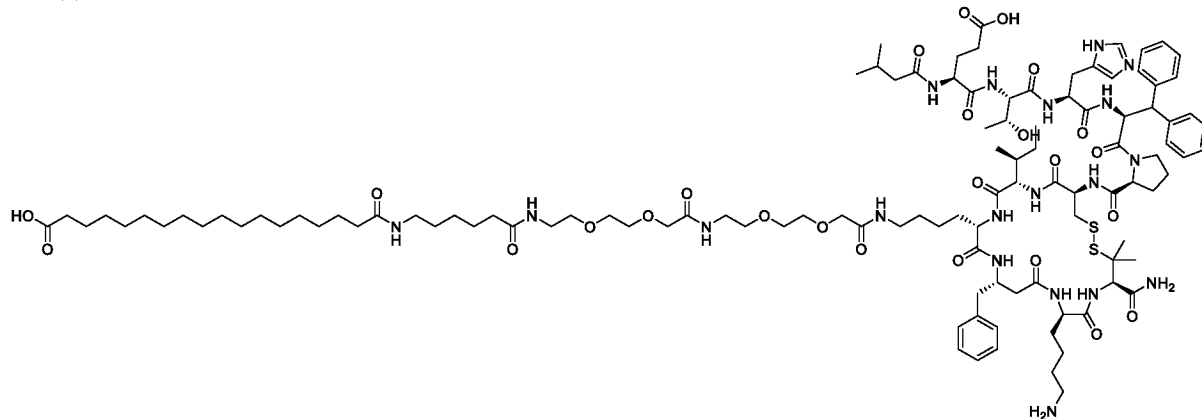
[00526] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой:

Соединение ID# 255



; или

Соединение ID# 280



[00527] В одном варианте осуществления настоящего изобретения X3 представляет собой 1-MeHis или His(1-Me).

[00528] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Lys. В одном варианте осуществления настоящего изобретения B2 представляет собой Lys, замещенный акриламидом.

[00529] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B3 представляет собой a-MeCys.

[00530] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B4 представляет собой замещенный Ile.

[00531] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5 представляет собой a-MeLys.

[00532] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5(L1Z) представляет собой Lys, замещенный акриламидом.

[00533] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B5(L1Z) представляет собой Lys, замещенный 1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_OMe.

[00534] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B6 представляет собой Phe замещенный Me.

[00535] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой aMeLys, замещенный Ahx_Palm.

[00536] В одном варианте осуществления настоящего изобретения B7(L1Z) представляет собой Lys, замещенный PEG30K или PEG40K.

[00537] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения любой из аналогов пептида, имеющих любую из различных формул, представленных в данном документе, R¹ выбран из метила, ацетила, формила, бензоила, трифторацетила, изовалерила, изобутирила, октанила и конъюгированного амида лауриновой кислоты, гексадекановой кислоты и γ -Glu-гексадекановой кислоты.

[00538] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения линкер между пептидом и фрагментом продления периода полужизни, представляет собой PEG11, Ahx или любой другой линкер, описанный в данном документе.

[00539] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни представляет собой Palm.

[00540] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения включает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в Таблицах 2A-2B (с указанными линкерными фрагментами и фрагментами продления периода полужизни, или без них), или имеющий любую аминокислотную

последовательность, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 94% или по меньшей мере на 95% идентичную любой из этих аминокислотных последовательностей.

[00541] В определенном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается циклизованная форма любого из аналогов гепсидина, описанных в данном документе или перечисленных в любой из Таблицы 2А или Таблицы 2В, содержащую дисульфидную связь между двумя остатками Cys и/или Pen. Конъюгированный фрагмент продления периода полужизни и аминокислотный остаток, с которым он конъюгирован, указаны в круглых скобках и квадратных скобках, соответственно. ID соединений обозначаются "ID Соед.", а эталонные соединения обозначаются "Этал. Соед."

Таблица 2А. Иллюстративные мономерные аналоги гепсидина

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
Этал. Соед. 2 (Ref-1)	Изовалериановая кислота-DTHFPCIKF-Lys[2Peg11'-Palm]-PRSKGCK-NH ₂	30	<15 (1%)	<15 (6%)
1	Изовалериановая кислота-E-T-H-F-P-[Cys]-I-(D)Lys]-F-[Lys(2Peg11'_Palm)]-K-[Cys]-NH ₂ ;	5,48		6
2	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-(D)Lys]-[Dpa]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	5	84	540
3	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	24,53	>750	>700
4	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-[Cys]-(D)Lys]-NH ₂ ;	17		624
5	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-[Npc]-[Cys]-I-(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	2,88		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
6	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	18,6		
7	Изовалериановая кислота-[bhGlu]-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	7,22		
8	Изовалериановая кислота-[bGlu]-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	9,8		
9	Изовалериановая кислота-[(OMe)Asp]-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	45,1		
10	Изовалериановая кислота-[Gla]-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	9,22		
11	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	18,4		
12	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1Peg2_1Peg2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	9,81	90	
13	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1Peg2_1Peg2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-R-[Cys]-NH ₂ ;	9,66		
14	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1Peg2_1Peg2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-R-[Cys]-NH ₂ ;	25,8		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
15	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(1Peg2_1Peg2_Ahx_C18_Дикислота)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	84,9		
16	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(1Peg2_1Peg2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	452		
17	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-R-[Cys]-NH ₂ ;	34,4		
18	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys(2Peg11'_OMe)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	21,9		
19	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys(2Peg11'_OMe)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys(2Peg11'_OMe)]-[Cys]-NH ₂ ;	7,75		
20	Изовалериановая кислота-[Glp]-Т-Н-F-P-[Cys]-I-Z_minus-F-E-P-R-S-K-G-[Cys]-K-NH ₂ ;			
21	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ahx_Palm)]-[2Pal]-[Cys]-NH ₂ ;	3,94		
22	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ahx_Palm)]-[2Pal]-R-[Cys]-NH ₂ ;	12,5		
23	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1Peg2_1Peg2_Ahx_C18_Дикислота)]-[2Pal]-R-[Cys]-NH ₂ ;	13,3		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
24	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1Peg2_1Peg2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[2Pal]-R-[Cys]-NH ₂ ;	153		
25	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-[Cys]-I-K-F-[Lys(1Peg2_1Peg2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-P-R-S-K-[Sarc]-[Cys]-K-NH ₂ ;	156		
26	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-[Cys]-I-K-F-[Lys(1Peg2_1Peg2_Ahx_C18_Дикислота)]-P-R-S-K-[Sarc]-[Cys]-K-NH ₂ ;	22,3		
27	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	20		
28	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[a-MePhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	28		
29	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	15,5		
30	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_Ahx_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	62,4		
31	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_Ahx_IsoGlu_Бегеновая_кислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	18,7		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
32	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	15,4		
33	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_IsoGlu_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	7,88		
34	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ahx_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	15,4		
35	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ado_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	29,8		
36	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ado_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	115		
37	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ado_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	94,2		
38	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_2Peg11'_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	17,8		
39	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg4_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	8,08		
40	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg4_Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	13,1		
41	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	7,86		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
42	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-K-R-[Cys]-NH ₂ ;	>3000		
43	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11' _Palm)]-[bhPhe]-K-R-[Cys]-NH ₂ ;	11,9		
44	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	10,8		
45	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-K-[bhPhe]-[Lys(2Peg11' _Palm)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	65,2		
46	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[Lys(2Peg20K)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	>3000		
47	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11' _Palm)]-[bhPhe]-[Lys(2Peg20K)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	58,2		
48	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_PEG20K)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	33,2		
49	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg20K)]-[bhPhe]-R-[Cys]-NH ₂ ;	54,7		
50	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg20K)]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11' _Palm)]-R-[Cys]-NH ₂ ;	3,31		
51	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ahx_PEG20K)]-[bhPhe]-R-[Cys]-NH ₂ ;	103		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
52	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys([Lys(2_2Peg11'_Palm)])]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	43,3		
53	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[(4F)Phe]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	38,1		
54	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[(4CF3)Phe]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	53,5		
55	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_Palm)]-[(4F)Phe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	49,8		
56	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_Palm)]-[(4CF3)Phe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	29,4		
57	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_KKK_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	24,2		
58	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_DEKHK_S_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	12,8		
59	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[(2,3,5-trifluoro)Phe]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	35,1		
60	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(1Peg2_Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	23,4		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
61	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg8_Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	30,5		
62	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1Peg2_Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	16,3		
63	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg8_Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	24,7		
64	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1Peg2_1Peg2_Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	17,5		
65	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_[Lys(DEKHK_S_Palm)])]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	13,9		
66	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_KKKG_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	14,5		
67	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[a-MePhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;			
68	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(IsoGlu_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	5,2		
69	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg4_Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	8,9		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
70	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	10,1		
71	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Lys[2Peg11'_Palm]2)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	23,7		
72	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_AlbuTag)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	14,6		
73	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_C18_Дикислота)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	234		
74	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-[(D)Lys]-[Pen]-NH ₂ ;	15,1		
75	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Ala]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	6,22		
76	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Ala]-[Cys]-NH ₂ ;	11,8		
77	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Pen]-NH ₂ ;	11,7		
78	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	39,3		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
79	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[Cys]-NH ₂ ;	70,2		
80	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[(Me)Phe]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;			
81	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[(Me)Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	7,84		
82	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-[(Me)Ile]-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	6,78		
83	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(Me)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	9,86		
84	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[(Me)Phe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	3,78		
85	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[(Me)Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	4,12		
86	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(Me)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	9,37		
87	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[(Me)Cys]-NH ₂ ;	3,46		
88	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-L-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	6,9		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
89	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Leu]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	16,1		
90	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Leu]-[Cys]-NH ₂ ;	18,8		
91	Изовалериановая кислота-[(OMe)Glu]-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	24,5		
92	Изовалериановая кислота-[(OMe)Glu]-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-NH ₂ ;	35,1		
93	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[(D)Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	5,43		
94	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[(D)Cys]-NH ₂ ;	21		
95	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[(D)Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[(D)Cys]-NH ₂ ;	11,6		
96	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys_IVA)]-[Cys]-NH ₂ ;	24		
97	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys_IVA)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	19,2		
98	[Дикислота_C18_isoGlu_PEG2_PEG2]-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	>3000		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
99	[C18_дикислота_Ahx_PEG2_PEG2]-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	>3000		
100	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-H-[(D)Phe]-R-W-[Cys]-NH ₂ ;	9,05		
101	Изовалериановая кислота-E-T-H-F-P-[Cys]-I-Z_minus-F-E-P-R-S-K-G-[Cys]-K-NH ₂ ;	14,1		
102	Изовалериановая кислота-[(Me)Glu]-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	4,29		
103	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-L-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;			
104	Изовалериановая кислота-[(OMe)Glu]-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[Cys]-NH ₂ ;	99,7		
105	Изовалериановая кислота-[(OMe)Glu]-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-NH ₂ ;	9,32		
106	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys_IVA)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys_IVA)]-[Cys]-NH ₂ ;	20,3		
107	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1Peg2_1Peg2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	15,5		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
108	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_IsoGlu_C14_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	10,5		
109	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_IsoGlu_C16_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	14,2		
110	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	25,4		
111	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_IsoGlu_C20_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	39,4		
112	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_IsoGlu_C18)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	4,04		
113	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg11'_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	8,06		
114	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1Peg2_1Peg2_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	12		
115	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg4_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	9,34		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
116	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1Peg2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	13,7		
117	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(2Peg8_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	9,63		
118	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	12,1		
119	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1Peg2_1Peg2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	72,1		
120	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-[Cys]-NH ₂ ;	10,7		
121	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-[Cys]-NH ₂ ;	48,9		
122	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-[Cys]-E-NH ₂ ;	55,2		
123	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-[Cys]-[(D)Glu]-NH ₂ ;	90		
124	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-[Cys]-D-NH ₂ ;	26,2		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
125	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-[Cys]-[(D)Asp]-NH ₂ ;	91		
126	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-[Cys]-Gla-NH ₂ ;	82,3		
127	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-[Cys]-[Tet1]-NH ₂ ;	124		
128	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-[Cys]-[Tet2]-NH ₂ ;	112		
129	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-[bhPro]-[Lys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-NH ₂ ;	60,7		
130	Me ₂ -(CH ₂) ₂ -NH-C(O)-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	259		
131	Изовалериановая кислота-[N-(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H)Gly]-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	24,8		
132	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[N-(CH ₂ CH ₂ C(Ph) ₂)Gly]-P-[Cys]-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	946		
133	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-[N-(изопентил)Gly]-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	26,6		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
134	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[N-(CH ₂ CH ₂ Ph)Gly]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	28,9		
135	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[N-((CH ₂) ₅ NH ₂)Gly]-[Cys]-NH ₂ ;	16,6		

Таблица 2В. Иллюстративные мономерные аналоги гепсидина

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
201	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx)]-[bhPhe]-R-C-NH ₂ ;	5,93		
202	Изовалериановая кислота-Е-Т-[His_1Me]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	25,6		
203	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-A-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	104		
204	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG8_Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;			
205	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-G-[Pen]-K-NH ₂ ;	260		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
206	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-G-C-NH ₂ ;	217		
207	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-[Sarc]-C-NH ₂ ;	166		
208	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-L-C-NH ₂ ;	156		
209	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-F-C-NH ₂ ;	115		
210	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-G-C-NH ₂ ;	258		
211	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И-К- F- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-P-R-S-K-G-[Pen]-K-NH ₂ ;	542		
212	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-G-C-T	1500		
213	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-G-C-E	2720		
214	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-[Lys(Ac)]-G-C-T	>300 0		
215	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-[Lys(Ac)]-G-C-E	>300 0		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
218	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [(D)Lys]-[bhPhe]- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]- C-NH ₂	234		
220	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]- F-E-P-R-S-K-G-C-K-NH ₂ ;	84,9		
221	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]- F-E-P-R-S-K-G-C-K-NH ₂ ;	33,2		
222	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I- [Lys(IsoGlu_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K- G-C-K-NH ₂ ;	327		
223	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I- [Lys(Ahx_Palm)]-F-E-P-R-S-K-G-C-K-NH ₂ ;	19,9		
224	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I- [Lys(IsoGlu_Palm)]-F-E-P-R-S-K-G-[Pen]-K- NH ₂ ;	13,1		
225	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I- [Lys(IsoGlu_Palm)]-F-E-P-R-S-K-G-C-NH ₂ ;	13,6		
226	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I- [Lys(IsoGlu_Palm)]-F-E-P-R-S-G-C-NH ₂ ;	14,6		
227	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I- [Lys(IsoGlu_Palm)]-F-E-P-[(D)Arg]-S-K-G-C- K-NH ₂ ;	14,1		
228	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I- [Lys(IsoGlu_Palm)]-F-E-P-[Lys(Ac)]-S-K-G- C-K-NH ₂ ;	12		
229	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I- [Lys(IsoGlu_Palm)]-F-E-P-[Lys(Ac)]-S-K-G- [Pen]-K-NH ₂ ;	28,6		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
230	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(IsoGlu_Palm)]-F-E-P-[Lys(Ac)]-S-G-C- NH ₂ ;	38,2		
231	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(IsoGlu_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	6,32		
232	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_Дикислота)]- [bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	16,4		
233	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C14_Дикислота)]- [bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	12,2		
234	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C12_Дикислота)]- [bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	11,5		
235	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C10_Дикислота)]- [bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	19,6		
236	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]- [bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;			
237	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG4_PEG4_IsoGlu_C18_Дикислота)]- [bhF]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	27,7		
238	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG8_IsoGlu_C18_Дикислота)]- [bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	25,8		
239	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG4_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhF]- [(D)Lys]-C-NH ₂ ;	29		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
240	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhF]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	82,4		
241	Октановая_кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	468		
242	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-G-C-K-NH ₂ ;	118		
243	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C14_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-G-C-K-NH ₂ ;	82,8		
244	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C12_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-G-C-K-NH ₂ ;	154		
245	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C10_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-G-C-K-NH ₂ ;	247		
246	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-G-C-NH ₂ ;	108		
247	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C14_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-G-C-NH ₂ ;	54,7		
248	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C12_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-G-C-NH ₂ ;	346		
249	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-F-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C10_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K-G-C-NH ₂ ;	170		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
254	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	7,72		
255	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH ₂ ;	48,9		
256	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG7_OMe)]-C-NH ₂ ;	25,1		
257	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG3_OMe)]-C-NH ₂ ;	75,7		
259	Масляная_кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	18,6		
260	Циклогексанкарбоновая_кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	21,3		
261	Гептаноиновая_кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	125		
263	Гексановая_кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	941		
264	Валериановая_кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	622		
265	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_C16_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	10,7		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
266	Изовалериановая кислота-bE-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	39,1		
267	Изовалериановая кислота-bhE-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	143		
268	Изовалериановая кислота-Gla-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	148		
269	Изовалериановая кислота-meE-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;			
271	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Phe(2,3-diF)]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	63,9		
272	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-[Npc]-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	38,2		
273	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-[bhPhe]-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	34		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
274	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]- [PropanoicP]-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	15,7		
275	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]- [ButanoicP]-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	14,1		
276	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]- [Pro(4,4-diF)]-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	17,1		
277	Изовалериановая кислота-[Glu_OMe]-Т-Н- [Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	6,55		
278	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	4,3		
279	Изовалериановая кислота-[Glu_OMe]-Т-Н- [Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	11,4		
280	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Pen]-NH ₂ ;	22,5		
281	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Pen]-NH ₂ ;	38,7		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
282	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm- (D)Lys_Акриламид)]-C-NH ₂ ;	25,2		
283	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [(D)Lys(Акриламид)]-[bhPhe]- [Lys(Ahx_Palm)]-(D)Lys]-C-NH ₂ ;	12,7		
284	Акриловая_кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-(D)Lys]-C- NH ₂ ;	99,4		
285	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[Lys(PEG11_OMe)]-C-NH ₂ ;	115		
286	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]- [bhPhe]-[Lys(PEG11_OMe)]-C-NH ₂ ;	24,4		
287	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG11_OMe-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]- [Lys(PEG11_OMe)]-C-NH ₂ ;	69,3		
288	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [(D)Lys(PEG11_OMe-[bhPhe]- [Lys(IsoGlu_Palm)]-(D)Lys(PEG11_OMe)]-C- NH ₂ ;	27,6		
289	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_OMe-[bhPhe]- [(D)Lys]-C-NH ₂ ;	17,4		
290	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]- [bhPhe]-[(D)Lys(Ас-С-NH ₂ ;	27,4		
291	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[bhPhe]- [(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH ₂ ;	12,2		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
292	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH ₂ ;	148		
293	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH ₂ ;	25,4		
294	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_Palm)]-[bhPhe]-[Lys(PEG30K)]-R-C-NH ₂ ;	17,1		
295	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_Palm)]-[bhPhe]-[Lys(PEG40KB)]-R-C-NH ₂ ;	1780		
296	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG40KB)]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-R-C-NH ₂ ;	1080		
297	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG40KB)-C-NH ₂ ;	1360		
298	Изовалериановая кислота-[(D)Glu]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	22,1		
299	Изовалериановая кислота-[IsoGlu]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	22		
300	Изовалериановая кислота-[(D)IsoGlu]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	25,1		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
301	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(PEG12_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K- G-[Pen]-K-NH ₂ ;	76,6		
302	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(PEG12_Ahx_C18_Дикислота)]-F-E-P-R- S-K-G-[Pen]-K-NH ₂ ;	105		
303	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(PEG12_C18 кислота)]-F-E-P-R-S-K-G- [Pen]-K-NH ₂ ;	36,9		
304	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(PEG12_Ahx_C18 кислота)]-F-E-P-R-S- K-G-[Pen]-K-NH ₂ ;	17,4		
305	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-Ф-Р-С-И- [Lys(PEG12_C18_Дикислота)]-F-E-P-R-S-K- G-Abu-K-NH ₂ ;	149		
306	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG12_C18 кислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]- C-NH ₂ ;	13,2		
307	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG12_Ahx_C18 кислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys]-C-NH ₂ ;	10,6		
308	Изовалериановая кислота-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG12_C18_Дикислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys]-Abu-NH ₂ ;	82,1		
309	Изовалериановая кислота-IsoGlu-Т-Н-[Dpa]- Р-С-И-[Lys(PEG12_C18_Дикислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys]-C-NH ₂ ;	27,8		
310	Изовалериановая кислота-[(D)Glu]-Т-Н- [Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_C18_Дикислота)]- [bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	35,9		

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
311	Изовалериановая кислота-dIsoGlu-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;	20,8		
312	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG20K)]-C-NH ₂ ;	32,6		
313	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG20K)]-R-C-NH ₂ ;	19,2		
314	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG20K)-C-NH ₂ ;	357		
315	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Pen]-NH ₂ ;	22,3		
316	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Pen]-NH ₂ ;			
317	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(IsoGlu_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Pen]-NH ₂ ;			
318	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Pen]-NH ₂ ;			
319	Изовалериановая кислота-[Glu_OMe]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Pen]-NH ₂ ;			
320	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_C18)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;			

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
321	Изовалериановая кислота-[Glu_OMe]-T-His_1Me-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;			
322	Изовалериановая кислота-[MeGlu]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;			
323	ИзовалерАльдегид-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;			
324	Изовалериановая кислота-[Glu_OMe]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;			
325	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys(Gal)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;			
326	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Gal)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;			
327	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys(Gal)]-C-NH ₂ ;			
328	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys(Gal)]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;			
329	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Gal)]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂ ;			
330	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-[(D)Lys(Gal)]-C-NH ₂ ;			

Соединение # / SEQ ID No.	Пептид	FPN EC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
331	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[meLys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[meLys]-[Cys]-NH ₂ ;	14,4		
332	Изовалериановая кислота-[Glu_OMe]-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[meK]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[meLys]-[Cys]-NH ₂ ;	24		
333	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	64		
334	Изовалериановая кислота-[Glu_OMe]-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;	104		
335	[Бетаин]-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;			
336	Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Betaine)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂ ;			

[00542] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в Таблице 2С (с указанными линкерными фрагментами и фрагментами продления периода полужизни, или без них), или имеющий любую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 94% или по меньшей мере на 95% идентичную любой из этих аминокислотных последовательностей. В определенном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается циклизованная форма любого из аналогов гепсидина, описанных в данном документе или перечисленных в Таблице 1, содержащая дисульфидную связь между двумя остатками Cys и/или Pen. Конъюгированный фрагмент продления периода полужизни и

аминокислотный остаток, с которым он конъюгирован, указаны в круглых скобках и квадратных скобках, соответственно. ID соединений обозначаются "ID Соед.", а эталонные соединения обозначаются "Этал. Соед." Значения IC₅₀ FPN, определенные на основе этих данных, представлены в Таблице 1 в виде: **** = 1 нМ -30 нМ; *** = 31 нМ - 100 нМ; ** = 101 нМ - 500 нМ; * = >500 нМ. Значения TD47D IC₅₀, определенные на основе этих данных, представлены в Таблице 1 в виде: **** = 1 нМ -10 нМ; *** = 11 нМ - 100 нМ; ** = 101 нМ - 500 нМ; * = >500 нМ. Там, где это не продемонстрировано, данные еще не были определены.

[00543] Таблица 2С. Иллюстративные мономерные аналоги гепсидина

SEQ ID No. (ID Соед.)	Пептид	FPN IC ₅₀ (нМ)	T47D IC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
REF1	[Изовалериановая кислота]-E-T-[3Pal]-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-R-C-NH ₂	30		<15 (1%)	<15 (6%)
REF2	[Изовалериановая кислота]-E-T-[2Pal]-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-R-C-NH ₂	13		<15 (1%)	26
601	[Изовалериановая кислота]-E-T-[3Quin]-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-R-C-NH ₂	****	****		
602	[Изовалериановая кислота]-E-T-[Dab]-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-R-C-NH ₂	***	****		
603	[Изовалериановая кислота]-E-T-[Dap]-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-R-C-NH ₂	*	***		

SEQ ID No. (ID Соед.)	Пептид	FPN IC ₅₀ (нМ)	T47D IC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
604	[Изовалериановая кислота]-E-T-[Orn]-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-R-C-NH ₂	****	****		
605	[Изовалериановая кислота]-E-S-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-R-C-NH ₂		***		
606	[Изовалериановая кислота]-E-[Dap]-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-R-C-NH ₂	***	***		
607	[Изовалериановая кислота]-E-[(D)Asp]-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-R-C-NH ₂	****	****		
608	[Изовалериановая кислота]-E-S-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂				
609	[Изовалериановая кислота]-E-[(D)Ser]-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂				
610	[Изовалериановая кислота]-E-[Dab]-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂	***	****		
611	[Изовалериановая кислота]-E-S-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[aMePhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂	*	***		

SEQ ID No. (ID Соед.)	Пептид	FPN IC ₅₀ (нМ)	T47D IC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
612	[Изовалериановая кислота]-E-A-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂		***		
613	[Изовалериановая кислота]-E-T-A-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂	***			
614	[Изовалериановая кислота]-E-T-A-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂	****	***		
615	[Изовалериановая кислота]-E-[N-MeThr]-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂				
616	[Изовалериановая кислота]-E-T-[N-MeHis]-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂	***	***		
617	[Изовалериановая кислота]-E-L-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂	***	***		
618	[Изовалериановая кислота]-E-T-L-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂	**	**		
619	[Изовалериановая кислота]-E-[Hyp]-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH ₂	***			

SEQ ID No. (ID Соед.)	Пептид	FPN IC ₅₀ (нМ)	T47D IC ₅₀ (нМ)	SIF Период полужизни (мин)	SGF Период полужизни (мин)
620	[Изовалериановая кислота]-E-T-[3Pal]-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-R-C-NH ₂	***	***		
621	[Изовалериановая кислота]-E-T-[2Pal]-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Palm)]-R-C-NH ₂	****			
622	Изовалериановая кислота-[Tet1]-T-[His_1Me]-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-NH ₂	****	****		
623	Изовалериановая кислота-[Tet1]-T-[His_1Me]-[Dpa]-P-[Cys]-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[Cys]-E-NH ₂	****	***		

[00544] В некоторых вариантах осуществления изобретение включает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в Таблице 2D (с указанными линкерными фрагментами и фрагментами продления периода полужизни, или без них), или имеющий любую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 94% или по меньшей мере на 95% идентичную любой из этих аминокислотных последовательностей.

[00545] Таблица 2D. Иллюстративные мономерные аналоги гепсидина

Seq. No.	Последовательность	IC ₅₀ : Интернализация FPN (нМ)
401	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-[N-Me(D)Tyr]-NH ₂	

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализация FPN (нМ)
402	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-[N-Me(D)Ser]-NH2	
403	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-[N-Me(D)Gln]-NH2	
404	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-[1Nal]-NH2	
405	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-[N-Me(D)Leu]-NH2	
406	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-[N-Me(D)Phe]-NH2	
407	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-[N-MePhe]-NH2	
408	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[Dap(Циклогексановая_кислота)]-C-NH2	
409	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[Dap(Глутаровая кислота)]-C-NH2	
410	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[Dap(Имидазол_уксусная кислота)]-C-NH2	
411	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[Dap(Бутановая_кислота_3ОН)]-C-NH2	
412	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[Dap(DIP_CH2CO2H)]-C-NH2	
413	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[Dap(Фенилуксусная_кислота_4F)]-C-NH2	
414	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[Dap(Ahx)]-C-NH2	

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализация FPN (нМ)
415	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[Dap(IVA)]-C-NH2	
416	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота_Me)]-[bhPhe]-[N-Me(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
417	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[N-Me(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
418	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-NMe_Ile-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[N-MePhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
419	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[N-Me(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
420	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-NMe_Ile-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[N-MePhe]-[N-Me(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
421	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[N-Me(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
422	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[N-MePhe]-[N-Me(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
423	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-NMe_Ile-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[N-MePhe]-[N-Me(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
424	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-[N-MeTyr]-NH2	
425	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-[N-MeSer]-NH2	
426	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-[N-MeGln]-NH2	
427	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-[2Nal]-NH2	

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализация FPN (нМ)
428	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-[N-MeLeu]-NH2	
429	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys_PEG15_OMe]-C-NH2	
430	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG23_OMe)]-C-NH2	
431	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[N-MeCys]-NMe_Ile-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[N-MePhe]-[N-Me(D)Lys(PEG11_OMe)]-[N-MeCys]-NH2	
432	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[His(1-Me)]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[Dpa]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
433	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[His(1-Me)]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[aMePhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
434	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[His(1-Me)]-[Dpa]-[bhPro]-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
435	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[His(1-Me)]-[Dpa]-[Npc]-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
436	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[N-MeCys]-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-[N-MeCys]-NH2	
437	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-[aMeCys]-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-[aMeCys]-NH2	
438	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[Trp(5-OH)]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	
439	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[His(1-Me)]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	
440	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[Phe(4-CF3)]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализация FPN (нМ)
441	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[Trp(6-OMe)]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	
442	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[Trp(5-OH)]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
443	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[His(1-Me)]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
444	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[Phe(4-CF3)]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
445	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[Trp(6-OMe)]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
446	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[Tle]-C-NH2	
447	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[Tle]-C-NH2	
448	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-[N-Melle]-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[N-MeLys]-C-NH2	
449	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-[N-Melle]-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[N-MePhe]-[(D)Lys]-C-NH2	
450	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[N-MeLys]-C-NH2	
451	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	
452	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[3Pal]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[Dpa]-[(D)Lys]-C-NH2	
453	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[3Pal]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[Dpa]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализация FPN (нМ)
454	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[3Pal]-[Dpa]-[Npc]-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	
455	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[3Pal]-[Dpa]-[Npc]-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
456	[4-Фторфенилуксусная кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-OH	
457	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[2Quin]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG12_OMe)]-C-NH2	
458	[4-Фторфенилуксусная кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG12_OMe)]-C-NH2	
459	[Циклопентилуксусная кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	
460	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[Bip]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG12_OMe)]-C-NH2	
461	[Циклопентилуксусная кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG12_OMe)]-C-NH2	
462	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	
463	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG36_Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	
464	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG36_Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	
465	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG24_PEG24_Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	
466	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG24_Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	
467	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-У-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализация FPN (нМ)
468	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-В-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	
469	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-В-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	
470	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-C-NH2	
471	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Ahx_Palm)]-[(D)Arg]-C-NH2	
472	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_PEG12_Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	
473	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[Lys(PEG12_Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	
474	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Arg]-C-[(D)Arg]-NH2	54,6
475	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Arg]-C-NH2	42,8
476	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ac)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Arg]-C-NH2	1760,0
477	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-У-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	246,0
478	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-В-Р-С-И-[Lys(Ac)]-F-[(D)Lys]-C-NH2	69,9
479	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[3Quin]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	475,0
480	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[Bip]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	
481	[4-Фторфенилуксусная кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	
482	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[Lys(Me3)]-C-NH2	

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализация FPN (нМ)
483	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys(PEG8_OMe)]-C-NH2	
484	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG2_1PEG2_DMГ_N_2ae_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG8_OMe)]-C-NH2	
485	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG2_1PEG2_DMГ_N_2ae_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	
486	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_DMГ_N_2am_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Betaine)]-C-NH2	
487	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_DMГ_N_2am_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	
488	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_ПараБензоат_Гидроксил_10 C_Кислота)]-[bhPhe]- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_ПараБензоат_Гидроксил_10 C_Кислота)]-[(D)Lys]-C-NH2	
489	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_ПараБензоат_Гидроксил_10 C_Кислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[(D)Lys]-C-NH2	
490	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]- [bhPhe]- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_ПараБензоат_Гидроксил_10 C_Кислота)]-[(D)Lys]-C-NH2	
491	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_МетаБензоат_Гидроксил_9 C_Кислота)]-[bhPhe]- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_МетаБензоат_Гидроксил_9 C_Кислота)]-[(D)Lys]-C-NH2	
492	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_МетаБензоат_Гидроксил_9 C_Кислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-[(D)Lys]-C-NH2	
493	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]- [bhPhe]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_ МетаБензоат_Гидроксил_9C_Кислота)]-[(D)Lys]-C-NH2	

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализа ция FPN (нМ)
494	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P- [(D)Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]- [Lys(PEG2_1PEG2_DMГ_N_2ae_C18_Дикислота)]- [(D)Lys]-C-NH2	107,0
495	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P- [(D)Cys]-I- [Lys(PEG2_1PEG2_DMГ_N_2ae_C18_Дикислота)]- [bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	14,9
496	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-[4Pal]-[Dpa]- P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]- [bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	10,6
497	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-Y-[Dpa]-P-C- I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys]-C-NH2	35,3
498	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-W-[Dpa]-P-C- I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys]-C-NH2	124,0
499	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-[4Pal]-[Dpa]- P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]- [bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	14,3
500	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C- I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Arg]-C-[(D)Arg]- NH2	52,5
501	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C- I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Arg]-C-NH2	39,9
502	[Изовалериановая кислота]-[Dap]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Arg]-C-NH2	55,7
503	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C- I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Phe(4- COOH)]-[(D)Lys]-C-NH2	180,0
504	[Изовалериановая кислота]-[IsoGlu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P- C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys]-C-NH2	
505	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C- I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe(4- Me)]-[(D)Lys]-C-NH2	16,7
506	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C- I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Aic]- [(D)Lys]-C-NH2	31,3

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализация FPN (нМ)
507	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Achc]-[(D)Lys]-C-NH2	29,6
508	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Hph]-[(D)Lys]-C-NH2	24,2
509	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[hLeu]-[(D)Lys]-C-NH2	20,6
510	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-F-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	16,2
511	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[Cha]-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	16,9
512	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[Achc]-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	37,4
513	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[aMeLeu]-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	22,8
514	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[Tle]-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	13,6
515	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[hLeu]-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	12,5
516	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_PEG12_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	18,8
517	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	9,58
518	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-C-NH2	
519	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_PEG12_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	24,7

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализа ция FPN (нМ)
520	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	19,9
521	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-C-NH2	10,1
522	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Igl]-[(D)Lys]-C-NH2	19,2
523	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	17,0
524	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	18,8
525	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(DMG_N_2ae_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	7,98
526	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(DMG_N_2ae_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	28,1
527	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_DMG_N_2ae_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	31,0
528	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_DMG_N_2ae_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	32,4
529	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_DMG_N_2ae_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	27,1
530	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_DMG_N_2ae_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	37,4
531	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_DMG_N_2ae_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	11,7
532	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_DMG_N_2ae_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	7,14
533	[Изовалериановая кислота]-[IsoGlu]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	203,0

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализация FPN (нМ)
534	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-[(D)Arg]-NH2	13,5
535	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Arg]-C-NH2	21,0
536	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-Т-Н-[Dpa]-P-C-[(D)Arg]-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	94,1
537	[Изовалериановая кислота]-[(D)Arg]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	33,8
538	[Изовалериановая кислота]-[Dap]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	10,9
539	[Изовалериановая кислота]-[(D)IsoGlu]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	115,0
540	[Изовалериановая кислота]-[(D)Glu]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH2	142,0
541	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[N-MeLys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys(Карнитин)]-C-NH2	26,0
542	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Карнитин)]-C-NH2	9,02
543	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Карнитин)]-C-NH2	13,2
544	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG2_1PEG2_DMG_N_2ae_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	9,26
545	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG2_1PEG2_DMG_N_2ae_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	14,6
546	[Изовалериановая кислота]-Е-[Dab]-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	53,6
547	[Изовалериановая кислота]-Е-[Dap]-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	24,8

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализация FPN (нМ)
548	[Изовалериановая кислота]-Е-[Dab]-Н-[Dpa]-P-C-I- [(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	46,3
549	[Изовалериановая кислота]-Е-[Dap]-Н-[Dpa]-P-C-I- [(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	50,8
550	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-[Amb]- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys]-C-NH2	13,1
551	[Изовалериановая кислота]-Е-[Lys(Акриламид)]-Н- [Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]- C-NH2	90,0
552	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[Lys(Акриламид)]- [Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]- C-NH2	48,0
553	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Lys(Акриламид)]-P- C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	385,0
554	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]- [Lys(Акриламид)]-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]- [Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	103,0
555	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C- [(D)Lys(Акриламид)]-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]- [(D)Lys]-C-NH2	17,4
556	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]- [Lys(Акриламид)]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	15,4
557	[Изовалериановая кислота]-[Dap]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys]-C-NH2	14,2
558	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-S-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys]-C-NH2	39,2
559	[Октановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys]-C-NH2	504,0
560	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C- [(D)Lys(Gal)]- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys]-C-NH2	400,0
561	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-[Lys(Gal)]- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]- [(D)Lys]-C-NH2	17,9

Seq. No.	Последовательность	IC50: Интернализация FPN (нМ)
562	[Циклогексановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	18,4
563	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-C-OH	1190,0
564	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[N-(имидазолэтил)Gly]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	687,0
565	[Изовалериановая кислота]-Е-[N-(гидроксиэтил)Gly]-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2	18,7
566	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-[Amb]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	31,8
567	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-[N-MeAla]-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	30,8
568	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-L-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	11,8
569	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-L-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	50,2
570	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-L-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	12,7
571	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	31,2
572	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-A-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	8,47
573	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-A-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	6,47
574	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-A-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	10,2
575	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-A-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH2	83,0
576	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-K-[bhPhe]-R-C-NH2	20,6
577	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-C-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-NH2	2,0

[00546] В определенном варианте осуществления настоящее изобретение включает аналог гепсидина, имеющий структуру или аминокислотную последовательность, представленную ниже:

Изовалериановая кислота-E-T-H-F-P-C-I-(D)Lys-F-Lys[2Peg11'-Palm]-K-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-DIP-P-C-I-(D)Lys-DIP-Lys[2Peg11'-Palm]-(D)Lys-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-DIP-P-C-I-(D)Lys-DIP-Lys[2Peg11'-Palm]-(D)Lys-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-DIP-P-C-I-(D)Lys-bhPhe-Lys[2Peg11'-Palm]-C-(D)Lys-NH₂;

Изовалериановая кислота-IsoAsp-T-H-F-P-C-I-K(IsoGlu-Palm)-F-E-P-R-S-K-G-C-K-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-[Npc]-C-I-(D)Lys-bhPhe-[Lys(Ahx-Palm)]-(D)Lys-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-(D)Lys-bhPhe-[Lys(Ahx-Palm)]-(D)Lys-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-bhGlu-T-H-[Dpa]-P-C-I-(D)Lys-bhPhe-[Lys(Ahx-Palm)]-(D)Lys-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-bE-T-H-[Dpa]-P-C-I-(D)Lys-bhPhe-[Lys(Ahx-Palm)]-(D)Lys-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-Asp(OMe)-T-H-[Dpa]-P-C-I-(D)Lys-bhPhe-[Lys(Ahx-Palm)]-(D)Lys-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-Gla-T-H-[Dpa]-P-C-I-(D)Lys-bhPhe-[Lys(Ahx-Palm)]-(D)Lys-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-(D)Lys-bhPhe-[Lys(Ahx-Palm)]-R-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-Lys[1Peg2-1Peg2-Ahx-Palm]-bhPhe-(D)Lys-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-Lys[1Peg2-1Peg2-Ahx-Palm]-bhPhe-R-C-NH₂

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-Lys[1Peg2-1Peg2-isoGlu-Palm]-bhPhe-R-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-(D)Lys-bhPhe-Lys[1Peg2-1Peg2-Ahx-Palm]-R-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-(D)Lys-bhPhe-Lys[1Peg2-1Peg2-isoGlu-Palm]-R-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx-Palm)]-bhPhe-R-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-(D)Lys[2PEG11']-bhPhe-[Lys(Ahx-Palm)]-R-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-(D)Lys[2PEG11']-bhPhe-[Lys(Ahx-Palm)]-(D)Lys[2Peg11_OMe]-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-Glp-T-H-F-P-C-I-K(IsoGlu-Palm)-F-E-P-R-S-K-G-C-K-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx-Palm)]-2Pal-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx-Palm)]-2Pal-R-C-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-Lys[1Peg2-1Peg2-Ahx-Palm]-2Pal-R-C-NH₂;

или

Изовалериановая кислота-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-Lys[1Peg2-1Peg2-isoGlu-Palm]-2Pal-R-C-NH₂;

и при этом пептид циклизован через дисульфидную связь между двумя Cys.

[00547] В определенном варианте осуществления настоящее изобретение включает аналог гепсидина, имеющий структуру или аминокислотную последовательность, представленную ниже:

Изовалериановая кислота-E-T-[3Pal]-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-R-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-[2Pal]-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-R-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-[3Quin]-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-R-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-Dab-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-R-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-Dap-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-R-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-Orn-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-R-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-S-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-R-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-Dap-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-R-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-[(D)Asp]-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-R-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-S-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-[(D)Ser]-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-Dab-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-S-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[a-MePhe]-[Lys(2Peg11'_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-A-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-A-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-A-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-[Me_Thr]-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-T-[MeHis]-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH₂;

Изовалериановая кислота-E-L-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH₂;

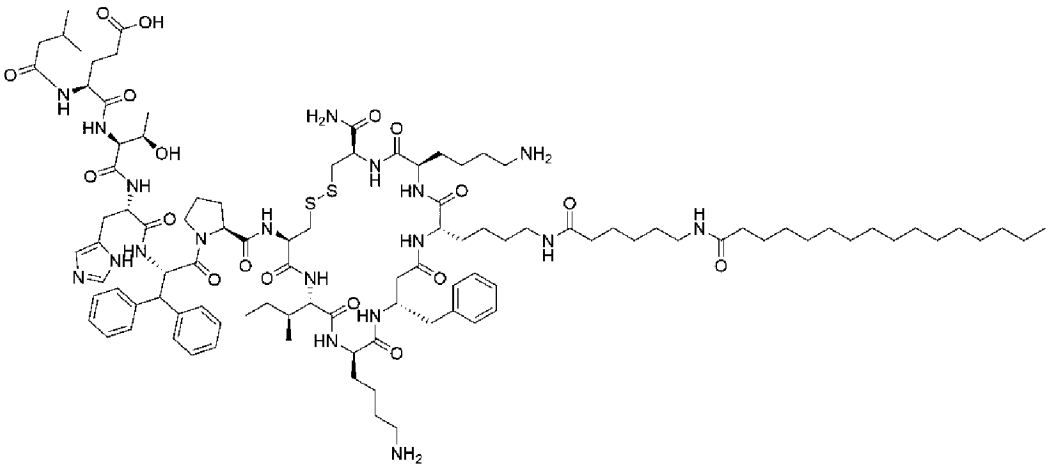
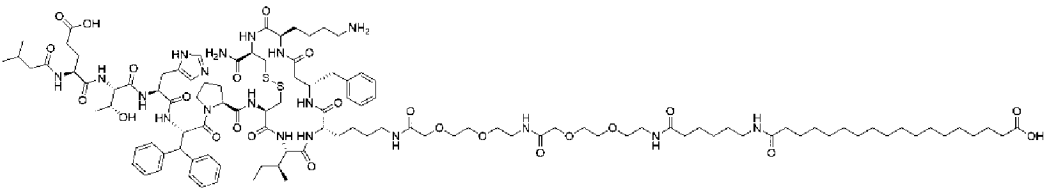
Изовалериановая кислота-E-T-L-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH₂; или

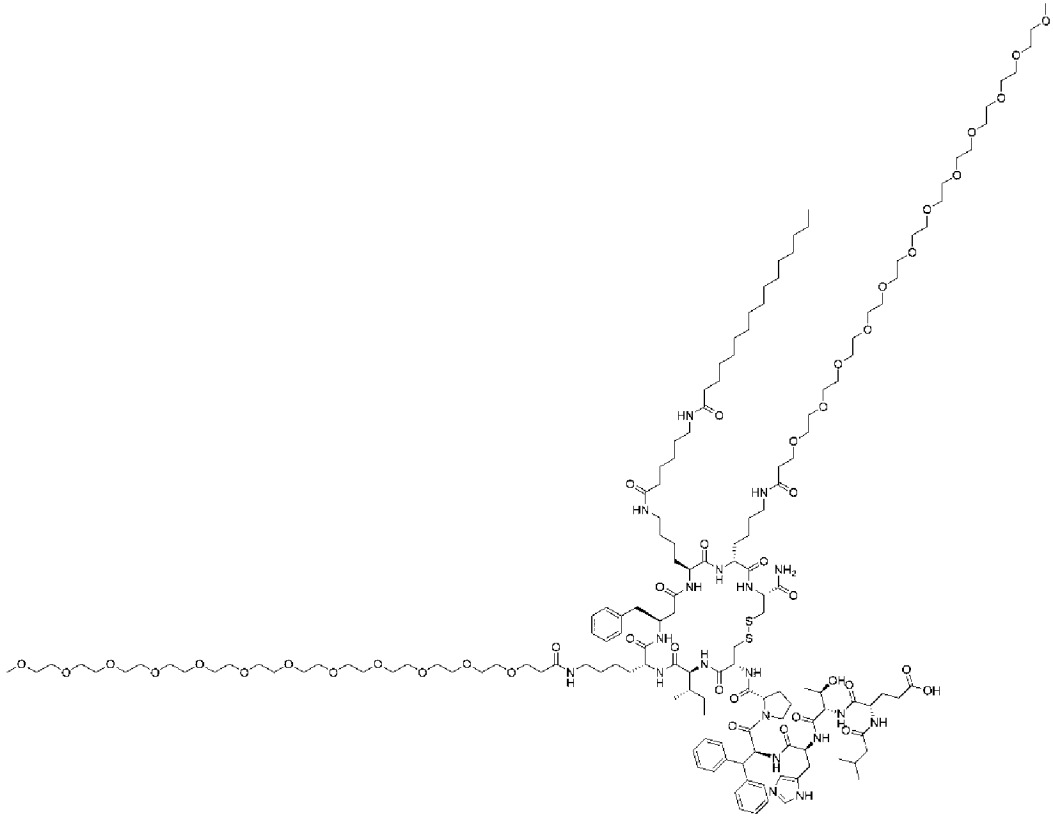
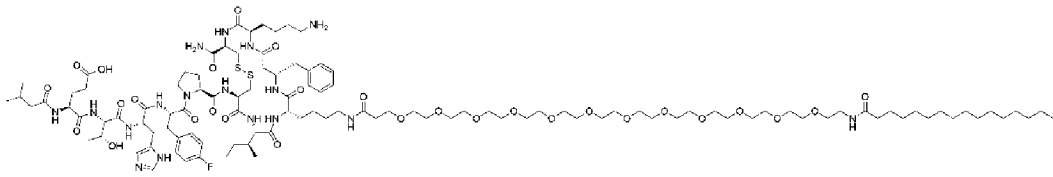
Изовалериановая кислота-E-Hyp-H-[Dpa]-P-[Cys]-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-[Cys]-NH₂;

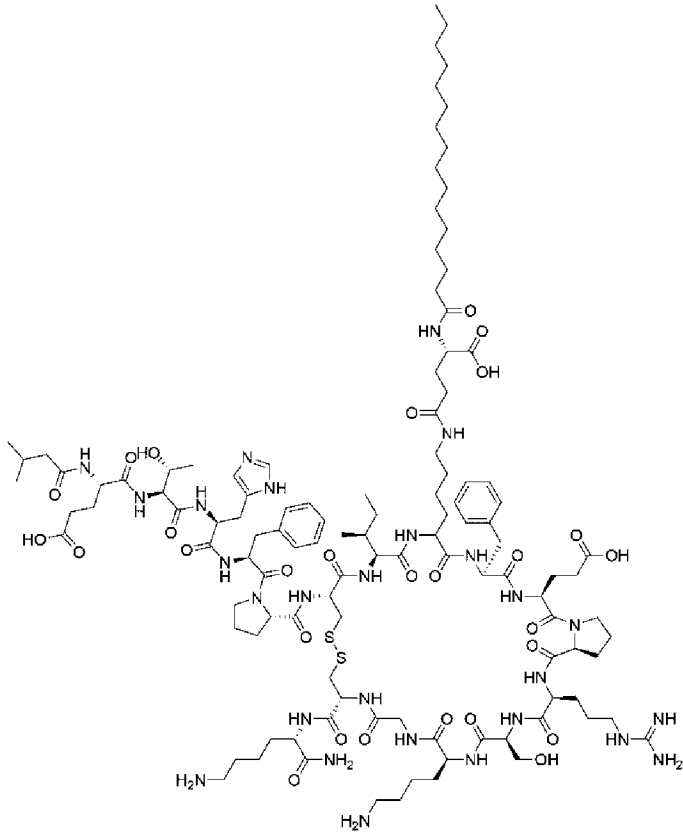
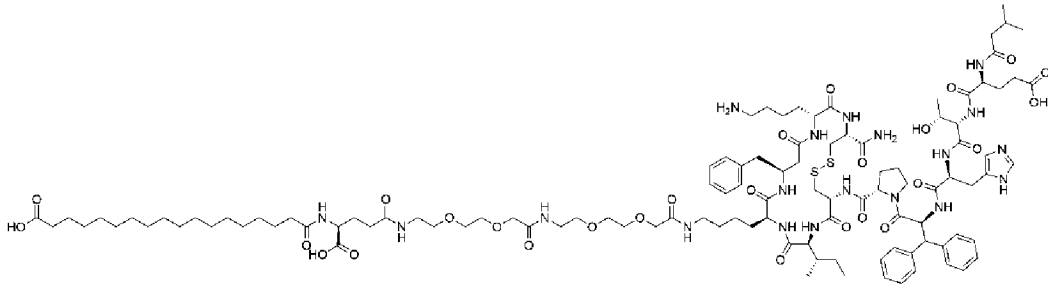
и при этом пептид циклизован через дисульфидную связь между двумя Cys.

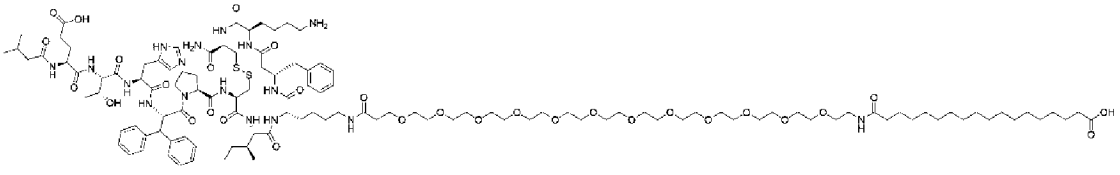
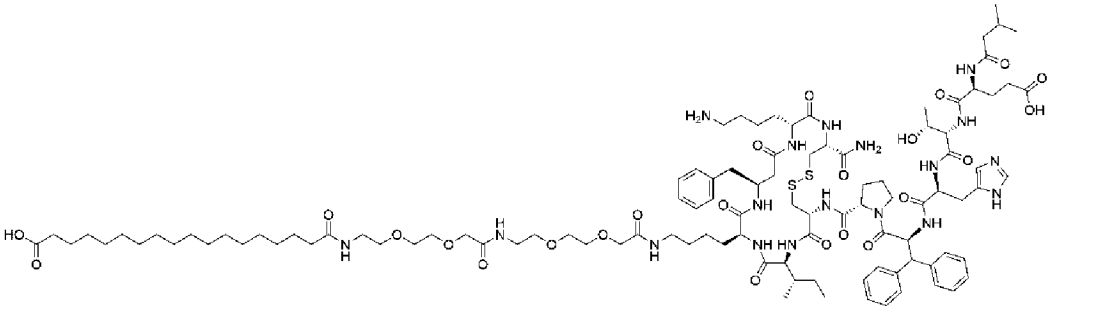
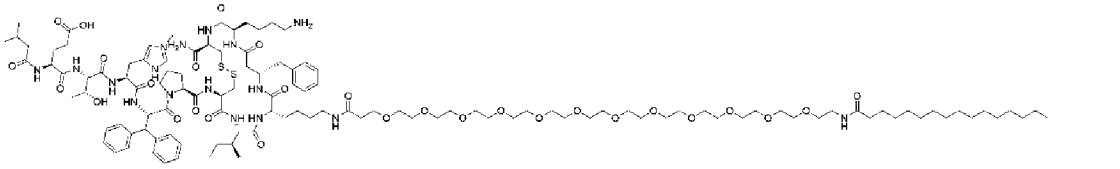
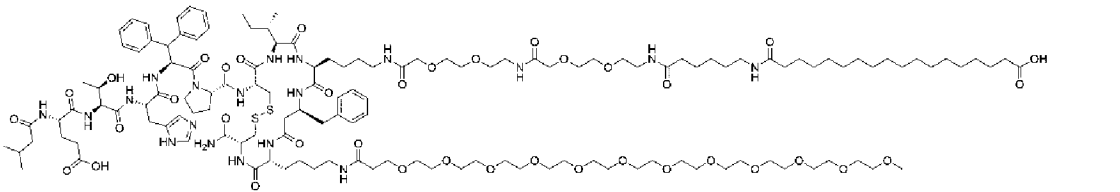
[00548] В определенном варианте осуществления настоящее изобретение включает пептид гепсидина, имеющий структуру или аминокислотную последовательность, представленную ниже:

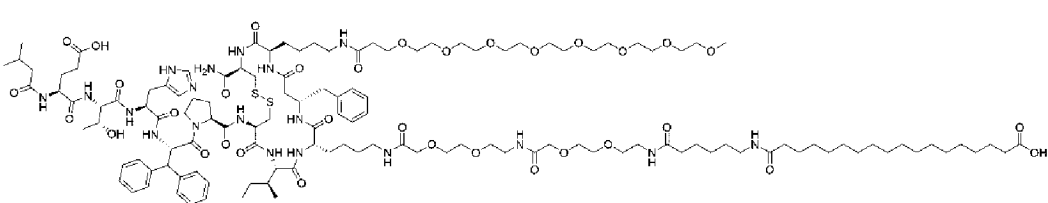
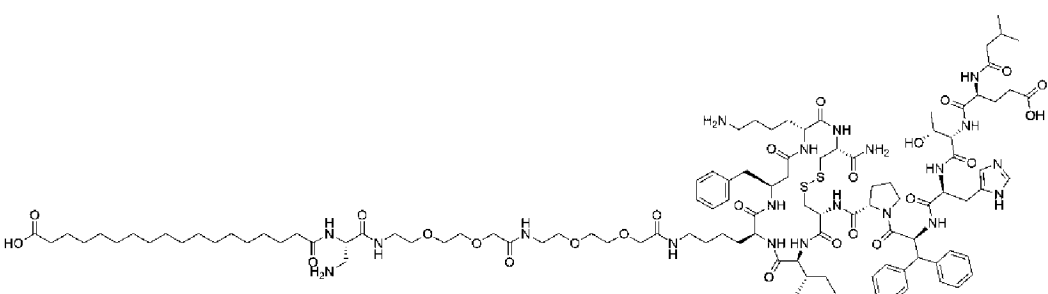
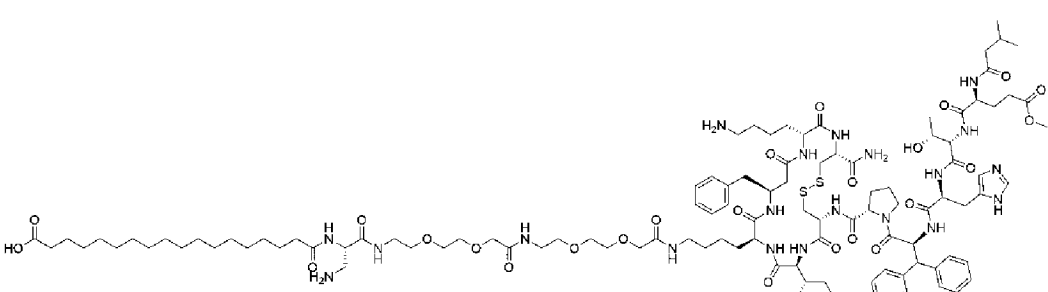
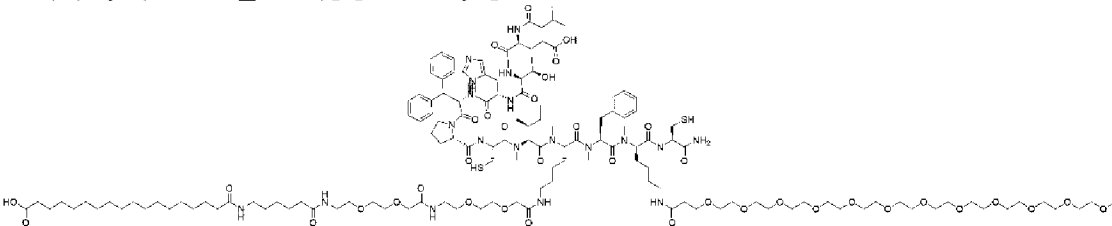
Таблица 2Е. Иллюстративные пептиды по настоящему изобретению.

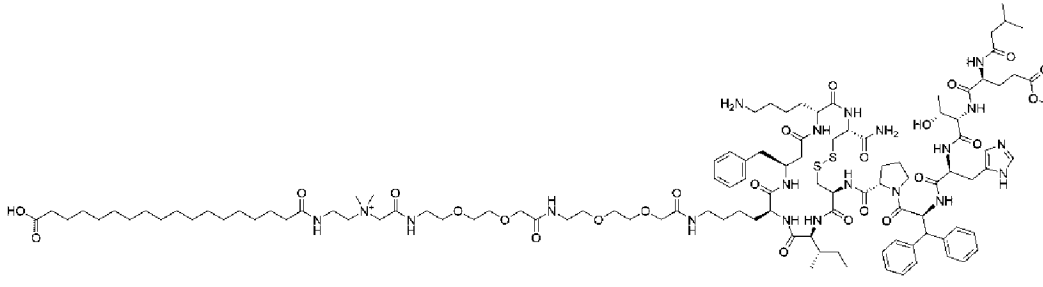
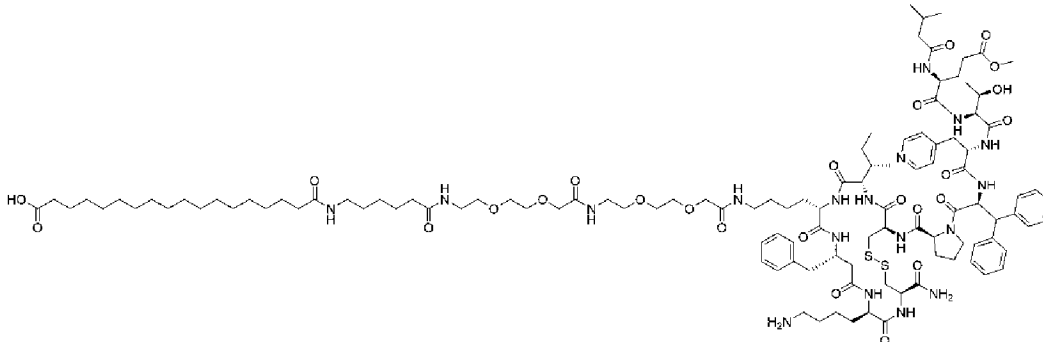
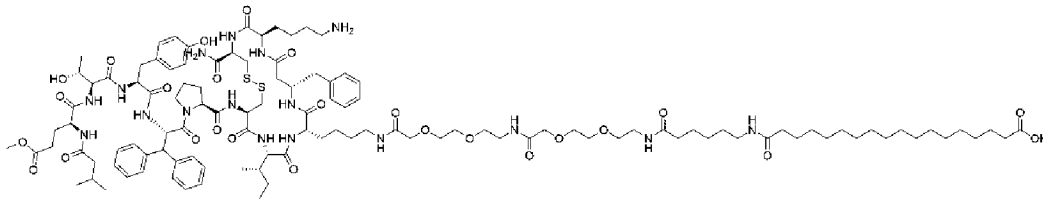
Seq. No.	Последовательность/Структура
6	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH₂  The chemical structure of peptide 6 is a complex molecule. It features a central core with a pyrazole ring and a benzimidazole system. This core is linked to various side chains, including a long-chain fatty acid (Ahx_Palm) and a lysine derivative (D)Lys. The structure is highly branched and contains multiple amide bonds, a disulfide bridge, and a carboxylic acid group.
12	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂  The chemical structure of peptide 12 is a complex molecule. It features a central core with a pyrazole ring and a benzimidazole system. This core is linked to various side chains, including a long-chain fatty acid (Ahx_C18_Дикислота) and a lysine derivative (D)Lys. The structure is highly branched and contains multiple amide bonds, a disulfide bridge, and a carboxylic acid group.

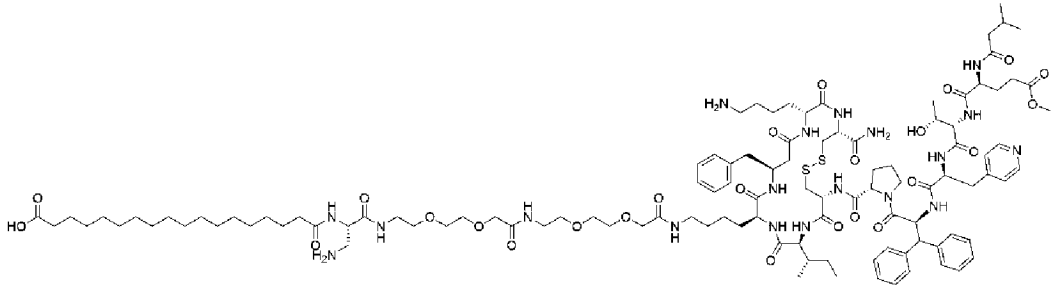
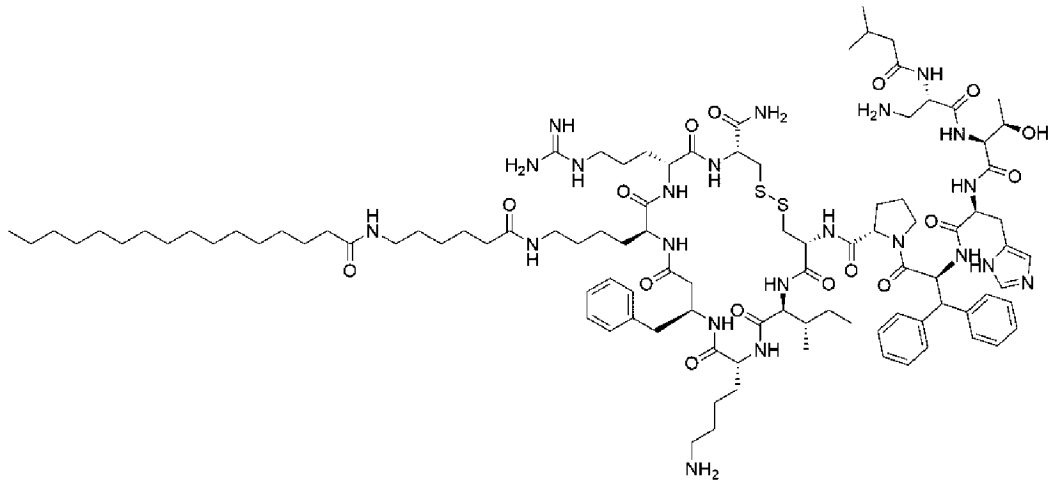
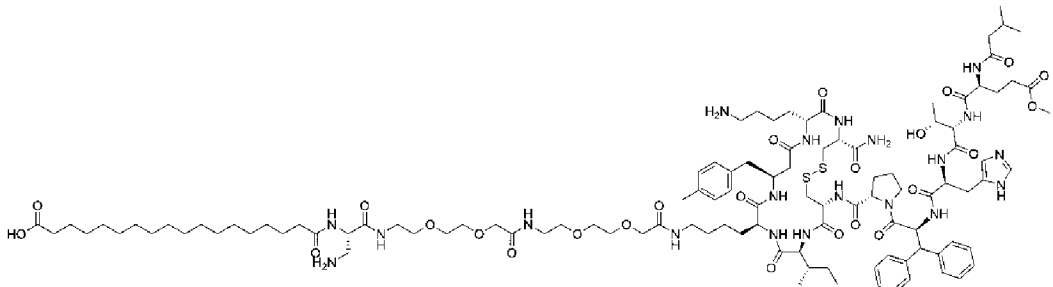
Seq. No.	Последовательность/Структура
19	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH₂ 
53	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Phe(4-F)]-P-C-I-[Lys(PEG12_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

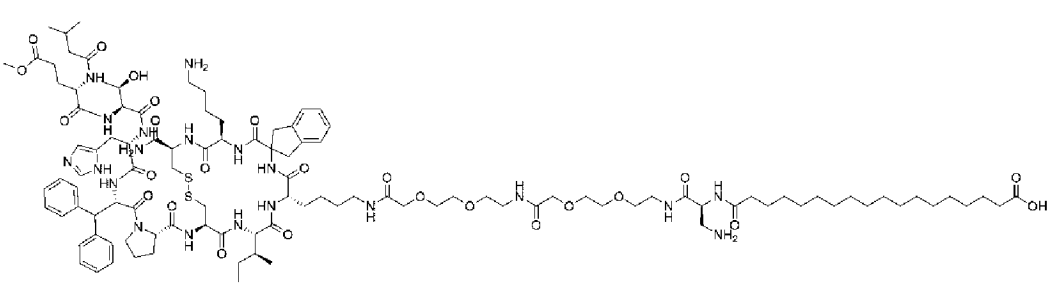
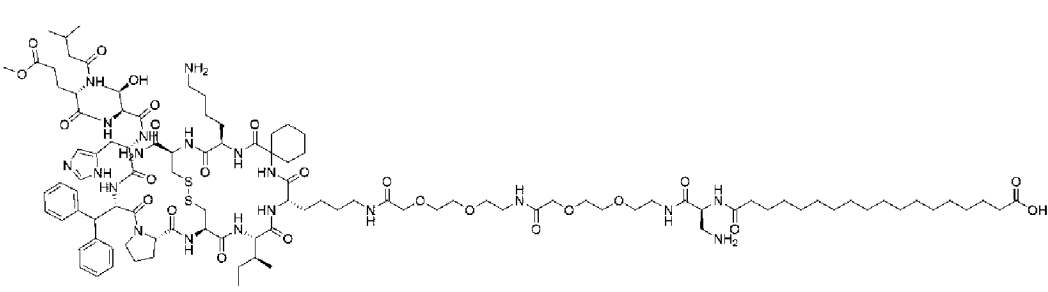
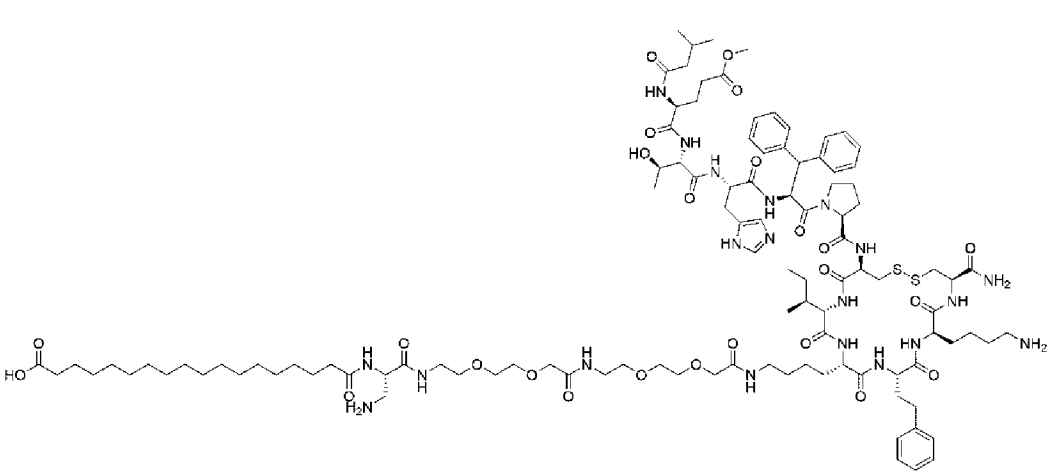
Seq. No.	Последовательность/Структура
101	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-F-P-C-I-[Lys(IsoGlu_palm)]-F-E-P-R-S-K-G-C-K-NH₂  The chemical structure of peptide 101 is a complex polypeptide chain. It features a long, straight hydrocarbon chain (palm) attached to a lysine residue. The chain includes various side chains such as a benzyl group, a hydroxyl group, and a guanidino group. The structure is highly branched and contains several amide bonds.
107	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂  The chemical structure of peptide 107 is a complex polypeptide chain. It features a long, straight hydrocarbon chain (C18) attached to a lysine residue. The chain includes various side chains such as a benzyl group, a hydroxyl group, and a guanidino group. The structure is highly branched and contains several amide bonds.

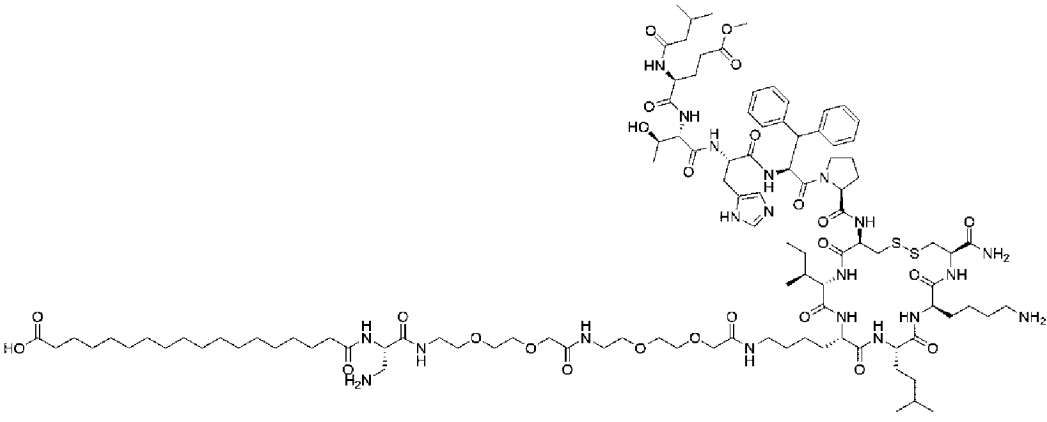
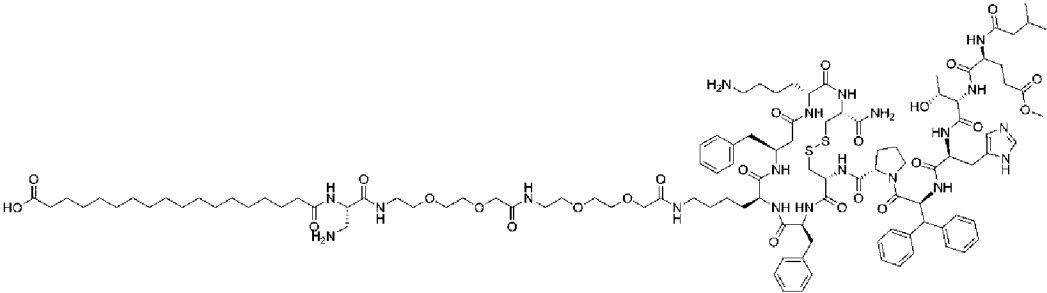
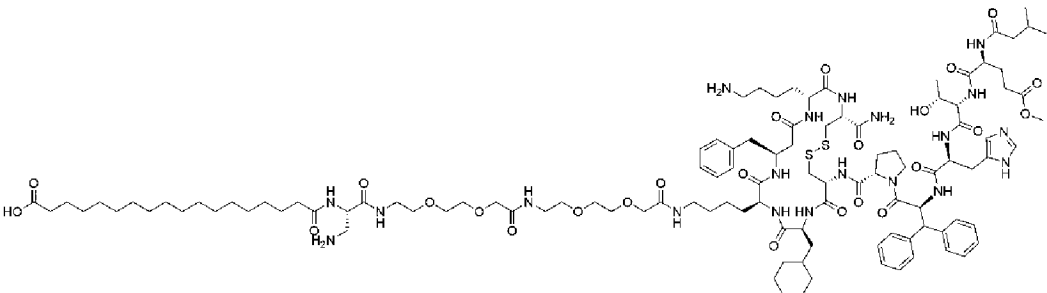
Seq. No.	Последовательность/Структура
113	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
114	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
202	[Изовалериановая кислота]-E-T-[His(1-Me)]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
255	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH₂ 

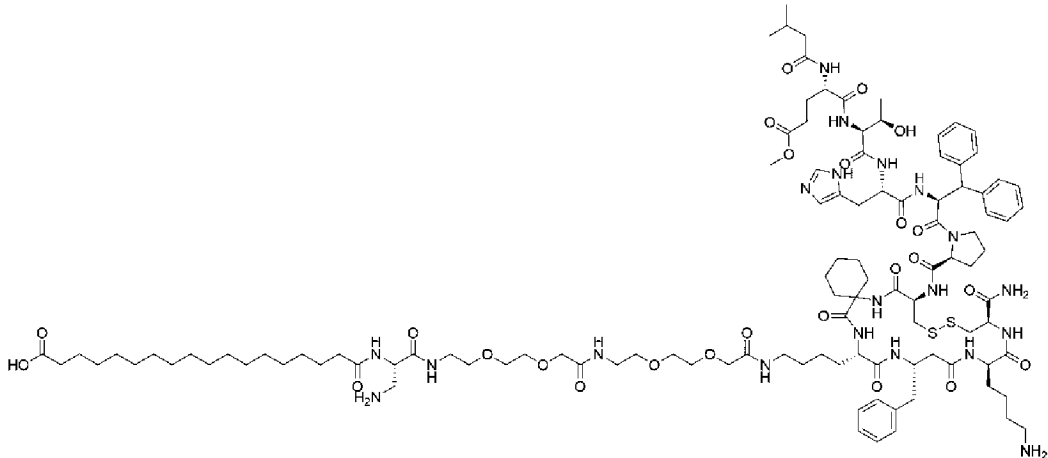
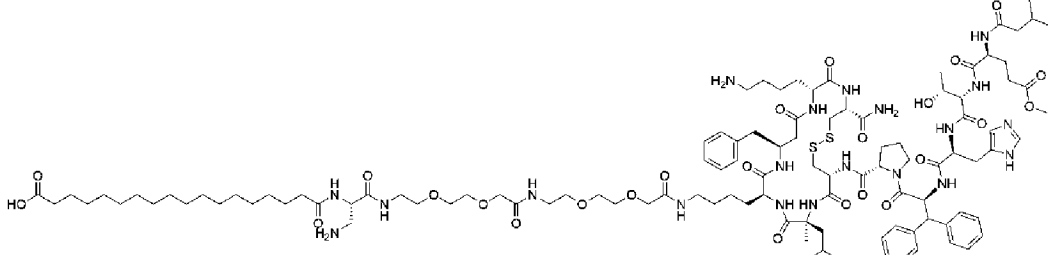
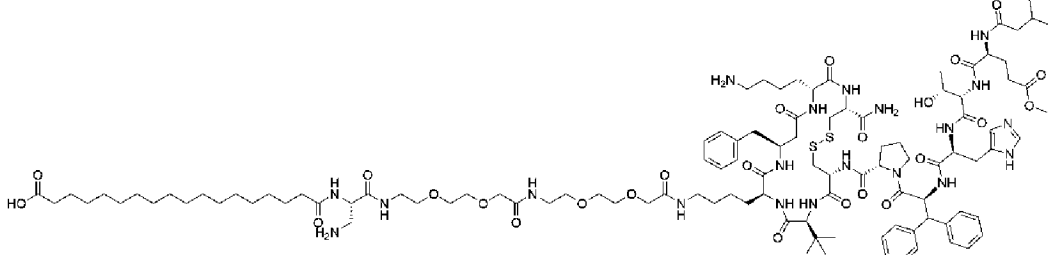
Seq. No.	Последовательность/Структура
256	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG8_OMe)]-C-NH₂ 
278	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
279	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
431	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-[N-MeCys]-NMe_IIe-[N- MeLys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[N-MePhe]-[N- Me(D)Lys(PEG11_OMe)]-[N-MeCys]-NH₂ 

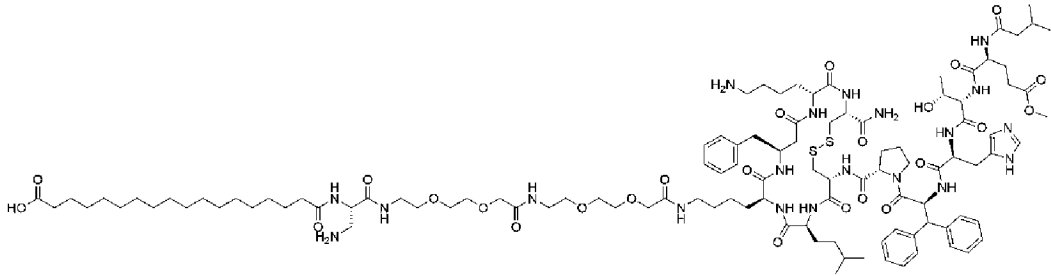
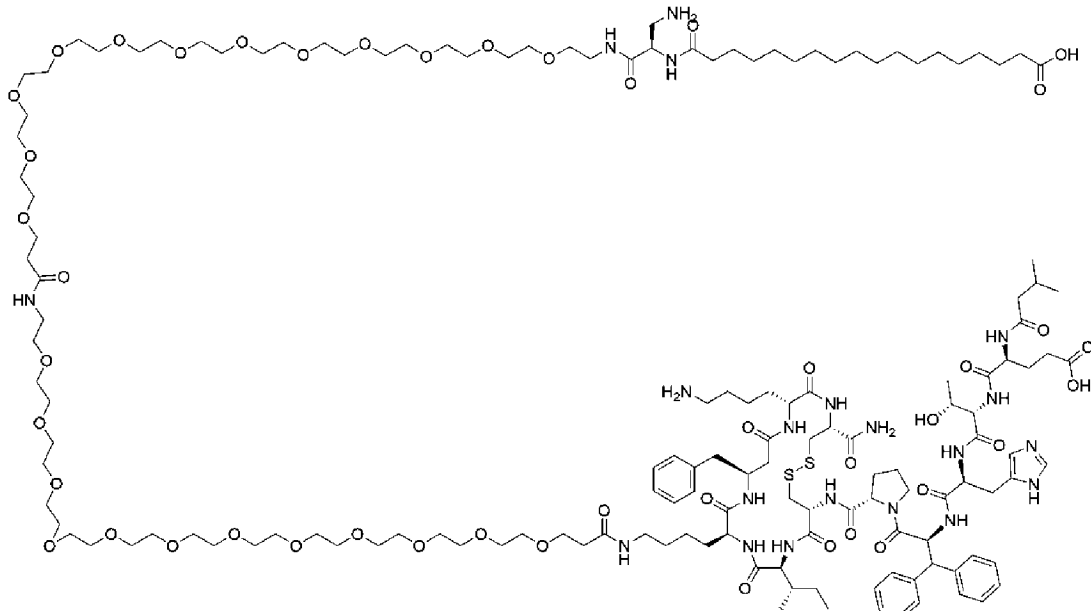
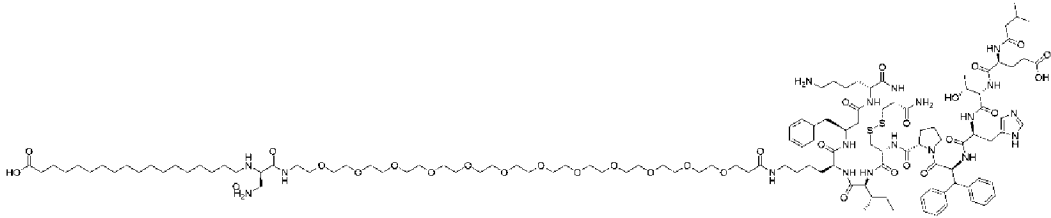
Seq. No.	Последовательность/Структура
495	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-[(D)Cys]-I-[Lys(PEG2_1PEG2_DMG_N_2ae_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
496	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-[4Pal]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
497	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-Y-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

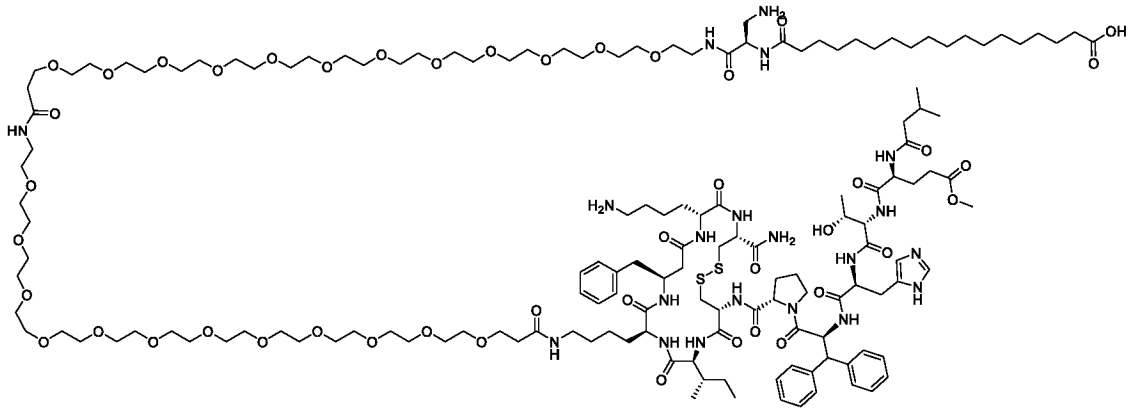
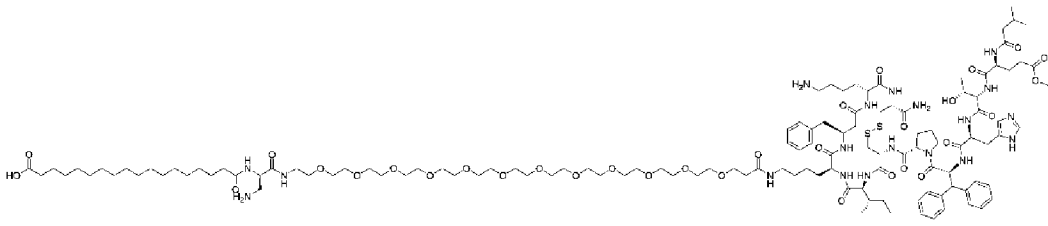
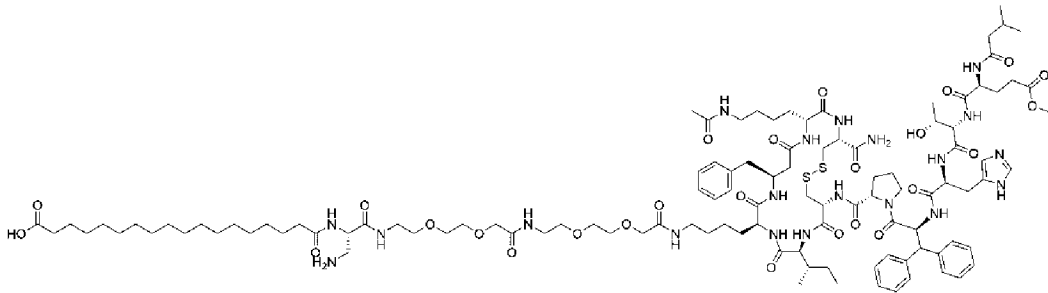
Seq. No.	Последовательность/Структура
499	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-[4Pal]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
502	[Изовалериановая кислота]-[Dap]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Arg]-C-NH₂ 
505	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe(4-Me)]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

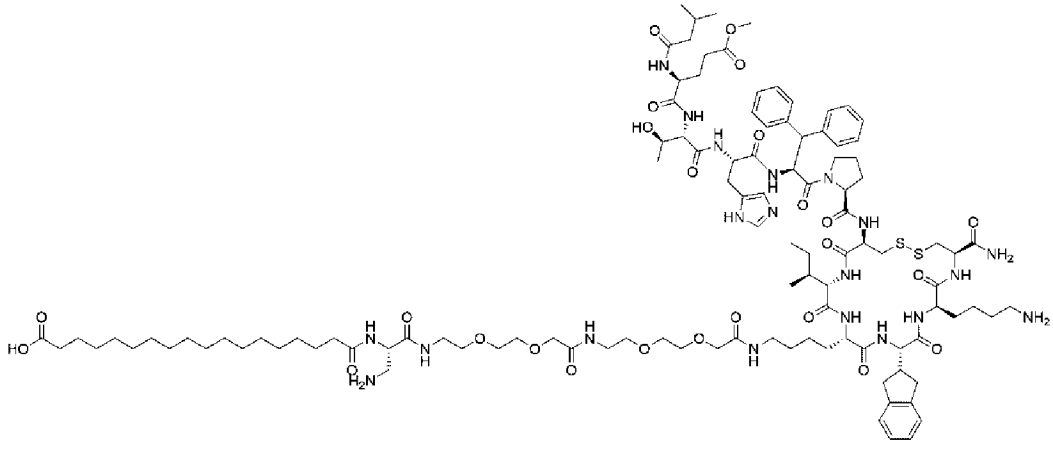
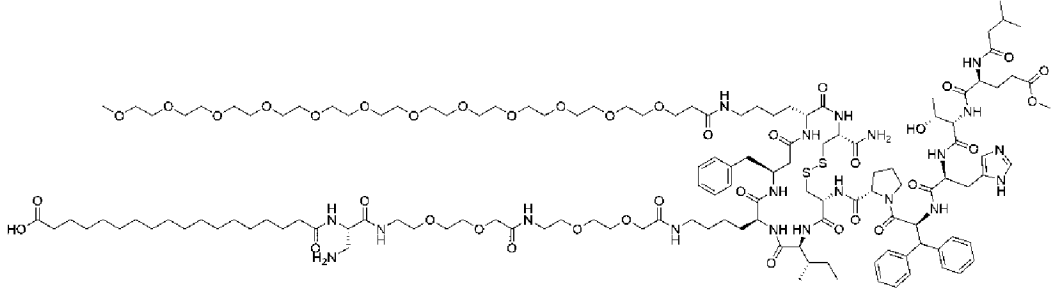
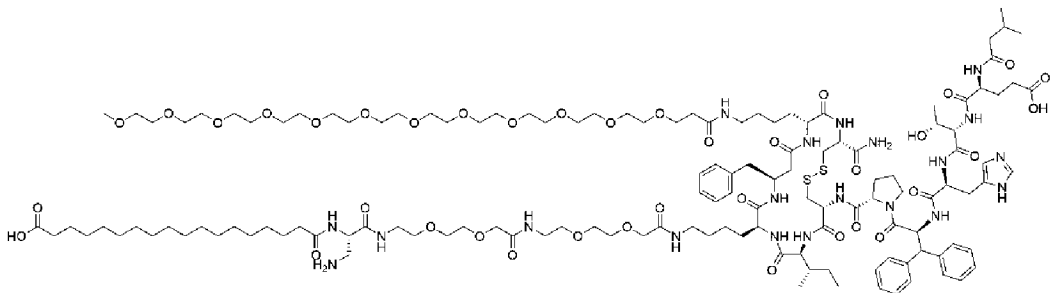
Seq. No.	Последовательность/Структура
506	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Aic]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
507	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Achc]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
508	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Hph]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

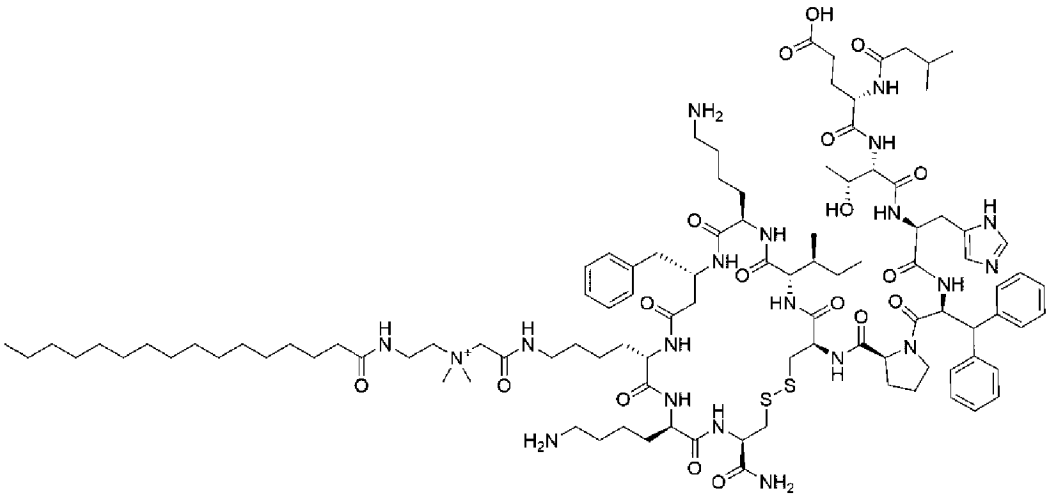
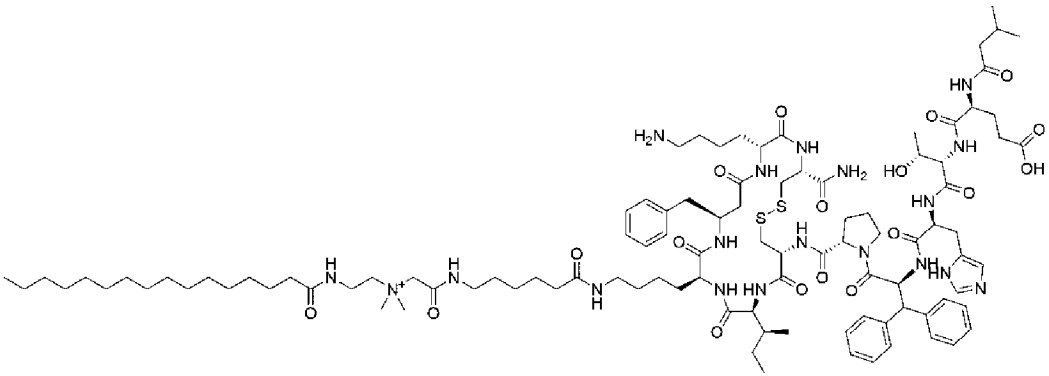
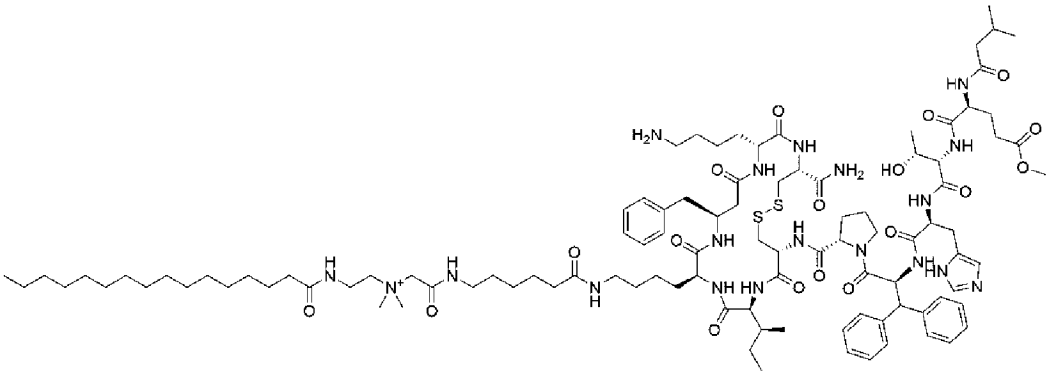
Seq. No.	Последовательность/Структура
509	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[hLeu]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
510	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-F-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
511	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[Cha]-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

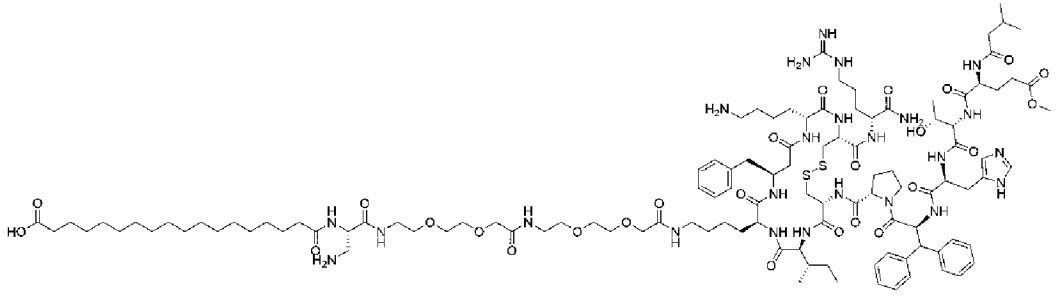
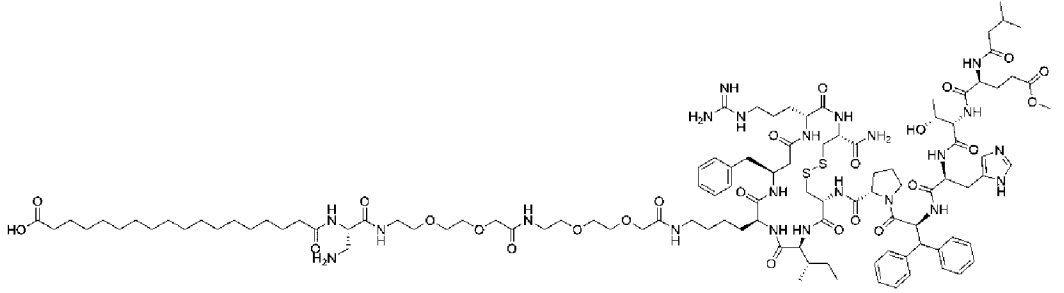
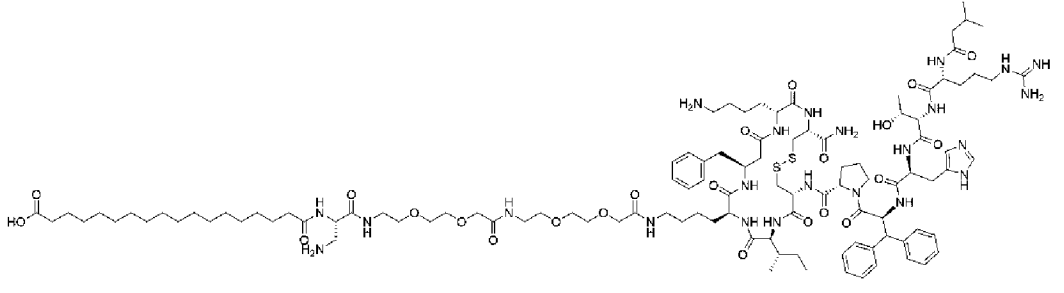
Seq. No.	Последовательность/Структура
512	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[Achc]- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
513	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[aMeLeu]- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
514	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[Tle]- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

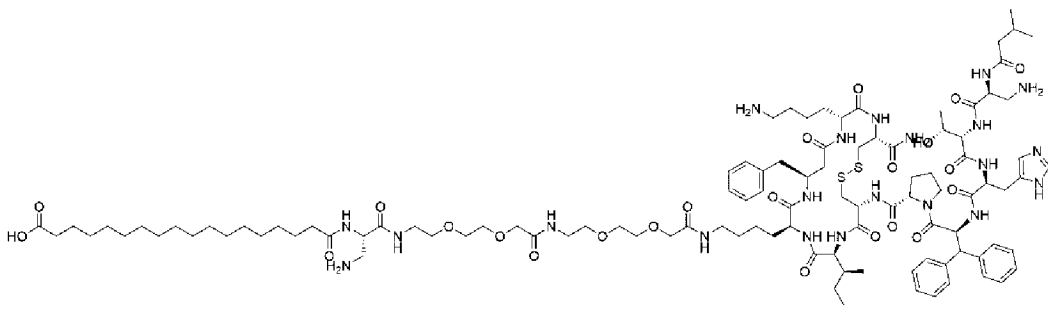
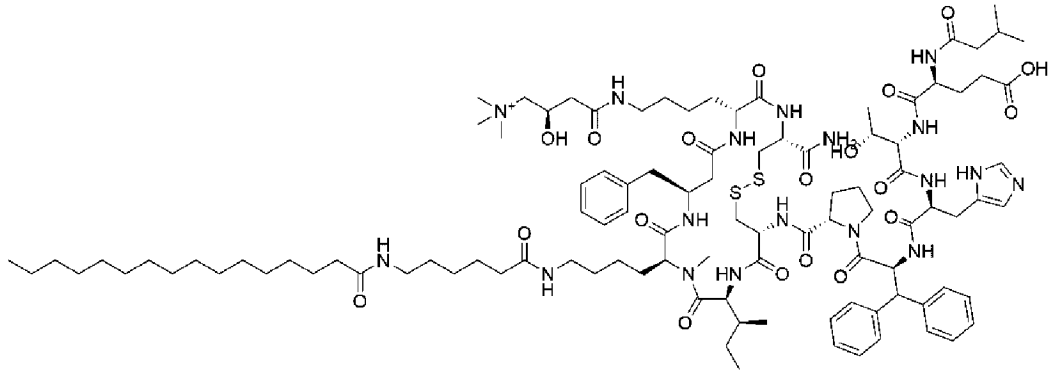
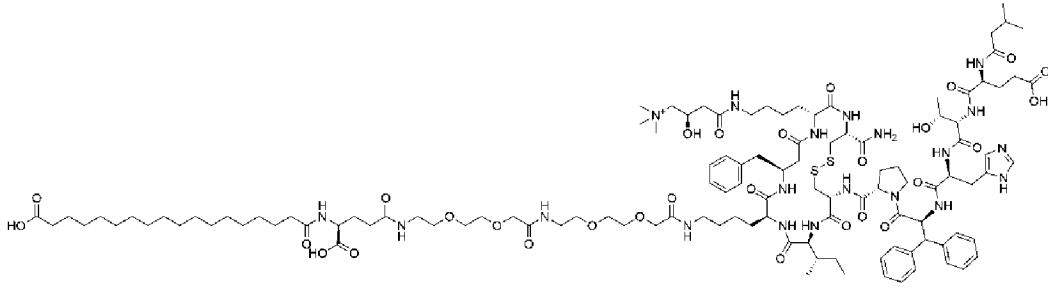
Seq. No.	Последовательность/Структура
515	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[hLeu]-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
516	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_PEG12_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
517	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

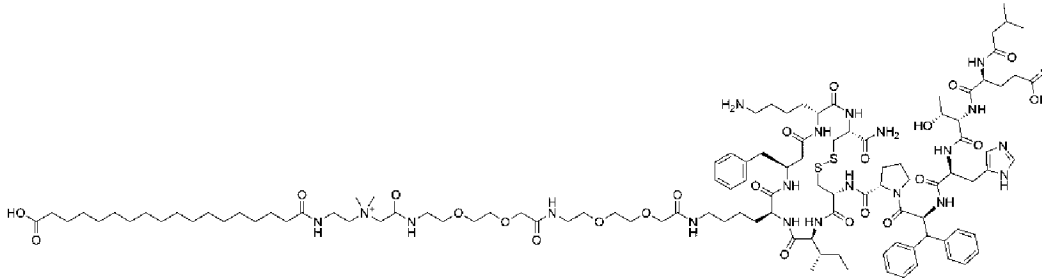
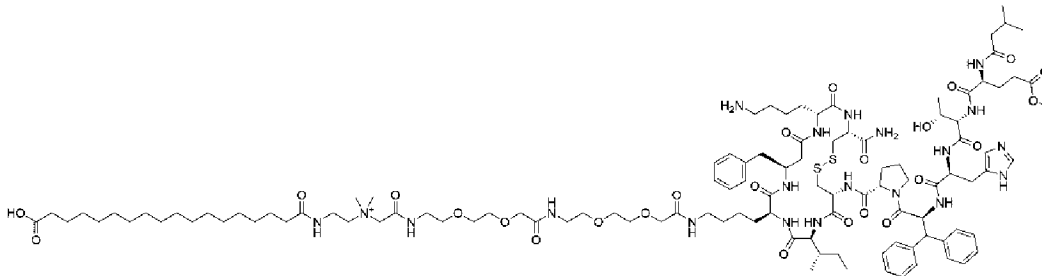
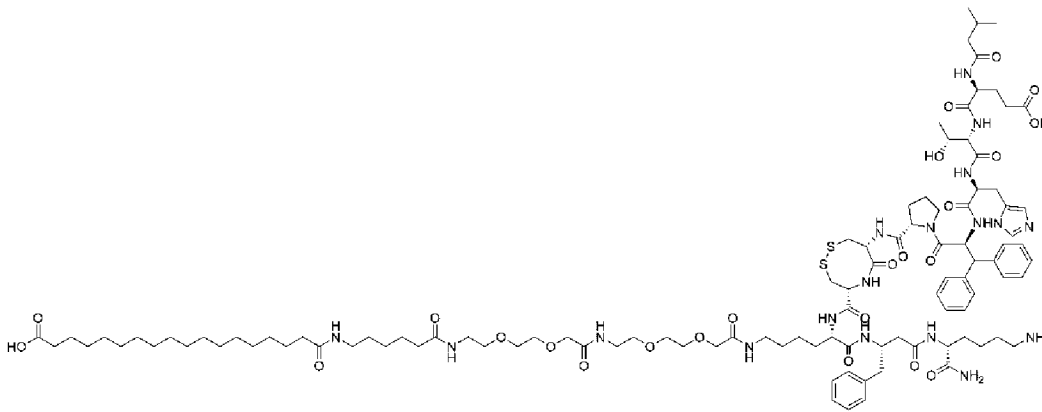
Seq. No.	Последовательность/Структура
519	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_PEG12_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
520	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
521	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-C-NH₂ 

Seq. No.	Последовательность/Структура
522	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Igl]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
523	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH₂ 
524	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG11_OMe)]-C-NH₂ 

Seq. No.	Последовательность/Структура
525	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(DMG_N_2ae_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
531	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_DMG_N_2ae_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
532	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(Ahx_DMG_N_2ae_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

Seq. No.	Последовательность/Структура
534	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-[(D)Arg]-NH₂ 
535	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Arg]-C-NH₂ 
537	[Изовалериановая кислота]-[(D)Arg]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

Seq. No.	Последовательность/Структура
538	[Изовалериановая кислота]-[Dap]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
542	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(Ahx_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Карнитин)]-C-NH₂ 
543	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Карнитин)]-C-NH₂ 

Seq. No.	Последовательность/Структура
544	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG2_1PEG2_DMG_N_2ae_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
545	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG2_1PEG2_DMG_N_2ae_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
577	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-C-[Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-NH₂ 

[00549] В определенном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается пептид или его пептидный димер, при этом указанный пептид содержит или состоит из любого из пептидов, описанных в данном документе или перечисленных в любой из Таблиц 2А-2Е и 3. В одном варианте осуществления настоящего изобретения

пептид содержит дисульфидную связь между двумя остатками Cys, Cys и N-MeCys или Cys и Pen. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой любой из пептидов, активность FPN которого составляет <100 нМ. В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой любой из пептидов, активность FPN которого составляет <50 нМ. В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой любой из пептидов, активность FPN которого составляет <20 нМ. В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой любой из пептидов, активность FPN которого составляет <10 нМ. В более конкретном варианте осуществления настоящего изобретения пептид представляет собой любой из пептидов, активность FPN которого составляет <5 нМ.

[00550] В определенном варианте осуществления настоящего изобретения пептид выбран из группы пептидов, перечисленных в Таблицах 2A-2E, при этом период полужизни SIF составляет >24 часов.

Конъюгаты аналогов пептидов

[00551] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналоги гепсидина по настоящему изобретению, включая как мономеры, так и димеры, содержат один или большее количество конъюгированных химических заместителей, таких как липофильные заместители и полимерные фрагменты, совместно называемые в данном документе фрагментами продления периода полужизни. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы полагают, что липофильный заместитель связывается с альбумином в кровотоке, тем самым защищая аналог гепсидина от ферментативной деградации и, таким образом, увеличивая время его полужизни. Кроме того, считается, что полимерные фрагменты увеличивают время полужизни и уменьшают клиренс в кровотоке, а в некоторых случаях увеличивают проницаемость через эпителий и удержание в собственной пластинке. Кроме того, также предполагается, что эти заместители в некоторых случаях могут увеличивать проницаемость через эпителий и удержание в собственной пластинке. Квалифицированному специалисту хорошо известны подходящие методики получения соединений, применяемых в контексте настоящего изобретения. Примеры без ограничений пригодных химических соединений, см., например, в WO 98/08871, WO 00/55184, WO 00/55119, Madsen et al (J. Med. Chem. 2007, 50, 6126-32), и Knudsen et al. 2000 (J. Med Chem. 43, 1664-1669).

[00552] В одном варианте осуществления настоящего изобретения боковые цепи одного или большего количества аминокислотных остатков (например, остатков Lys) в аналоге гепсидина по настоящему изобретению дополнительно конъюгированы (например, ковалентно присоединены) с липофильным заместителем или другим фрагментом, продления периода полужизни. Липофильный заместитель может быть ковалентно связан с атомом в боковой цепи аминокислоты или альтернативно может быть конъюгирован с боковой цепью аминокислоты через один или большее количество спейсеров или линкерных фрагментов. Спейсер или линкерный фрагмент, если он присутствует, может обеспечивать пространство между аналогом гепсидина и липофильным заместителем.

[00553] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения липофильный заместитель или фрагмент продления периода полужизни содержит углеводородную цепь, содержащую от 4 до 30 атомов углерода, например, по меньшей мере 8 или 12 атомов углерода, предпочтительно 24 атома углерода или меньше, или 20 атомов углерода или меньше. Углеводородная цепь может быть линейной или разветвленной, насыщенной или ненасыщенной. В определенных вариантах осуществления углеводородная цепь замещена фрагментом, которая образует часть соединения с боковой цепью аминокислоты или спейсером, например, ацильной группой, сульфонильной группой, атомом N, атомом O или атомом S. В некоторых вариантах осуществления углеводородная цепь замещена ацильной группой, и, соответственно, углеводородная цепь может образовывать часть алканоильной группы, например, пальмитоила, капроила, лауроила, миристоила или стеароила.

[00554] Липофильный заместитель может быть конъюгирован с любой боковой цепью аминокислоты в аналог гепсидина по настоящему изобретению. В определенном варианте осуществления боковая цепь аминокислоты включает карбоксильную, гидроксильную, тиоловую, амидную или аминокгруппу для образования сложного эфира, сульфонилового эфира, тиозэфира, амида или сульфонамида со спейсером или липофильным заместителем. Например, липофильный заместитель может быть конъюгирован с Asn, Asp, Glu, Gln, His, Lys, Arg, Ser, Thr, Tyr, Trp, Cys или Dbu, Dpg или Orn. В определенных вариантах осуществления липофильный заместитель конъюгирован с Lys. Аминокислота, представленная как Lys в любой из представленных в данном документе формул, может быть заменена, например, Dbu, Dpg или Orn, где добавлен липофильный заместитель.

[00555] В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения, альтернативно или дополнительно, боковые цепи одного или большего количества аминокислотных остатков в аналоге гепсидина по настоящему изобретению могут быть конъюгированы с полимерным фрагментом или другим фрагментом продления периода полужизни, например, для повышения растворимости и/или периода полужизни *in vivo* (например, в плазме) и/или биодоступности. Также известно, что такие модификации снижают клиренс (например, почечный клиренс) терапевтических белков и пептидов.

[00556] В контексте данного документа термин «Полиэтиленгликоль» или «PEG» представляет собой полиэфирное соединение общей формулы $\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$. PEG также известны как полиэтиленоксиды (PEO) или полиоксиэтилены (POE), в зависимости от их молекулярной массы. PEO, PEE или POG, применяемые в данном документе, относятся к олигомеру или полимеру этиленоксида. Указанные три названия химически синонимичны, но PEG, как правило, относится к олигомерам и полимерам с молекулярной массой менее 20 000 г/моль, PEO относится к полимерам с молекулярной массой более 20 000 г/моль, а POE относится к полимерам любой молекулярной массы. PEG и PEO представляют собой жидкости или легкоплавкие твердые вещества, в зависимости от их молекулярной массы. В этом изобретении 3 названия применяются неразлично. PEG получают путем полимеризации этиленоксида и коммерчески доступны в широком диапазоне молекулярных масс от 300 г/моль до 10 000 000 г/моль. Хотя PEG и PEO с разной молекулярной массой находят применение в разных областях и имеют разные физические свойства (например, вязкость) из-за влияния длины цепи, их химические свойства практически идентичны. Полимерный фрагмент предпочтительно является водорастворимым (амфифильным или гидрофильным), нетоксичным и фармацевтически инертным. Подходящие полимерные фрагменты включают полиэтиленгликоли (PEG), гомо- или сополимеры PEG, монометилзамещенный полимер PEG (mPEG) или полиоксиэтиленглицерин (POG). См., например, Int. J. Hematology 68:1 (1998); Bioconjugate Chem. 6:150 (1995); и Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Sys. 9:249 (1992). Также включены PEG, которые получают с целью увеличения периода полужизни, например, моноактивированные полиалкиленоксиды с алкокси-концами (POA), такие как полиэтиленгликоли с моно-метокси-концами (mPEG); бис-активированные полиэтиленоксиды (гликоли) или другие производные PEG также рассматриваются. Пригодные полимеры будут существенно различаться по массе в пределах от около 200 до около 40 000, которые обычно выбирают для целей по настоящему изобретению. В

определенных вариантах осуществления настоящего изобретения применяют PEG с молекулярной массой от 200 до 2000 дальтон или от 200 до 500 дальтон. Также могут применять различные формы PEG, в зависимости от вещества-инициатора, применяемого в процессе полимеризации, например, распространенным веществом-инициатором является монофункциональный метиловый эфир PEG или метоксиполи(этиленгликоль), сокращенно mPEG. Другие пригодные вещества-инициаторы известны в данной области техники и подходят для применения в настоящем изобретении.

[00557] PEG с более низкой молекулярной массой также доступны в виде чистых олигомеров, называемых монодисперсными, однородными или дискретными. Они применяются в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения.

[00558] PEG также доступны с различной геометрией: разветвленные PEG имеют от трех до десяти цепей PEG, исходящих из центральной группы; звездчатые PEG имеют от 10 до 100 цепей PEG, исходящих из центральной группы; и гребенчатые PEG имеют несколько цепей PEG, обычно присоединенных к остову полимера. PEG также могут быть линейными. Числа, которые часто включаются в названия PEG, указывают на их среднюю молекулярную массу (например, PEG с $n = 9$, и эта молекула будет иметь среднюю молекулярную массу около 400 дальтон и будет обозначена как PEG 400).

[00559] В контексте данного документа термин «ПЭГилирование» представляет собой акт связывания (например, ковалентно) структуры PEG с аналогом гепсидина по настоящему изобретению, который в некоторых вариантах осуществления называется «ПЭГилированным аналогом гепсидина». В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения PEG ПЭГилированной боковой цепи представляет собой PEG с молекулярной массой от около 200 до около 40 000. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения часть PEG конъюгированного фрагмента продления периода полужизни представляет собой PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG9, PEG10 или PEG11. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, указанная часть представляет собой PEG11. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения PEG ПЭГилированного спейсера представляет собой PEG3 или PEG8. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения спейсер является ПЭГилированным. В определенных вариантах осуществления PEG ПЭГилированного спейсера представляет собой PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG9, PEG10 или PEG11. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения PEG ПЭГилированного спейсера представляет собой PEG3 или PEG8.

[00560] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается пептид-аналог гепсидина (или его димер), конъюгированный с PEG, который присоединен ковалентно, например, через амид, тиол, посредством click-химии или любым другим пригодным способом, известным в данной области техники. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения PEG присоединен через амидную связь, и, как таковые, некоторые применяемые производные PEG будут соответствующим образом функционализированы. Например, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения PEG11, который представляет собой O-(2-аминоэтил)-O'-(2-карбоксиэтил)-ундекаэтиленгликоль, имеет как амин, так и карбоновую кислоту для присоединения к пептиду по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения PEG25 содержит диацид и 25 гликолевых молекул.

[00561] Другие подходящие полимерные соединения включают поли-аминокислоты, такие как поли-лизин, поли-аспарагиновая кислота и поли-глутаминовая кислота (см., например, Gombotz, et al. (1995), *Bioconjugate Chem.*, vol. 6: 332-351; Hudecz, et al. (1992), *Bioconjugate Chem.*, vol. 3, 49-57 и Tsukada, et al. (1984), *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 73, : 721-729. Полимерный фрагмент может быть линейным или разветвленным. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный фрагмент имеет молекулярную массу 500-40000 Да, например, 500-10000 Да, 1000-5000 Да, 10000-20000 Да или 20000-40000 Да.

[00562] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению может содержать два или большее количество таких полимерных фрагмента, и в этом случае общая молекулярная масса всех таких фрагментов обычно находится в пределах диапазонов, указанных выше.

[00563] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полимерный фрагмент может быть соединен (ковалентной связью) с амино, карбоксильной или тиоловой группой боковой цепи аминокислоты. Некоторыми примерами являются тиоловая группа остатков Cys и эpsilon-аминогруппа остатков Lys, а также могут быть задействованы карбоксильные группы остатков Asp и Glu.

[00564] Квалифицированному специалисту хорошо известны подходящие методики, которые можно применять для проведения реакции связывания. Например, PEG-фрагмент, несущий метоксигруппу, может быть связан с тиоловой группой Cys через малеимидную связь с применением реагентов, коммерчески доступных от Nektar Therapeutics AL. См. также WO 2008/101017 и ссылки, приведенные выше, в отношении подробностей

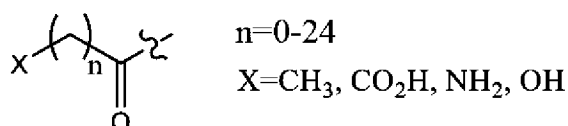
подходящей химической структуры. Функционализированный малеимидом PEG также может быть конъюгирован с сульфгидрильной группой боковой цепи остатка Cys.

[00565] В контексте данного документа окисление дисульфидной связи может происходить в рамках одной стадии или представляет собой двухстадийный процесс. В контексте данного документа для одной стадии окисления тритильную защитную группу часто применяют во время сборки, что позволяет снять защиту во время расщепления с последующим окислением в растворе. Когда требуется вторая дисульфидная связь, можно выбрать природное или селективное окисление. Для селективного окисления, требующего ортогональных защитных групп, Acm и тритил применяются в качестве защитных групп для цистеина. Расщепление приводит к удалению одной защитной пары цистеина, что позволяет окислить эту пару. Затем проводят вторую стадию окислительного снятия защиты защищенной цистеином группы Acm. Для нативного окисления тритильная защитная группа используется для всех цистеинов, что обеспечивает естественный фолдинг пептида.

[00566] Квалифицированному специалисту хорошо известны подходящие методики, которые можно применять для проведения стадии окисления.

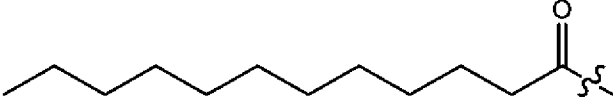
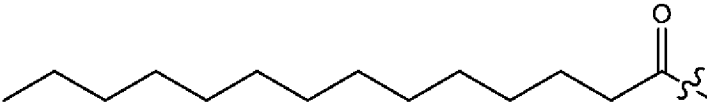
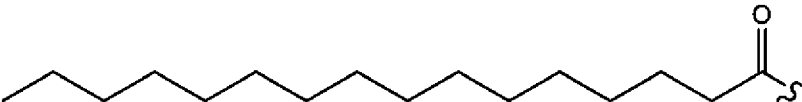
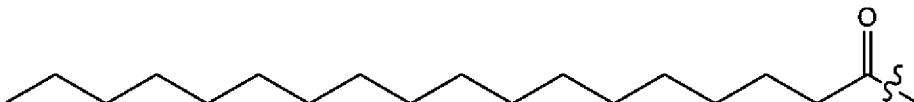
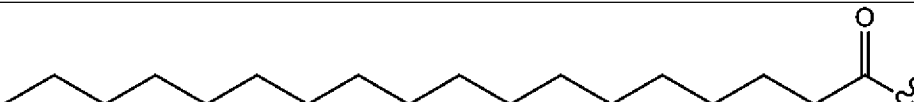
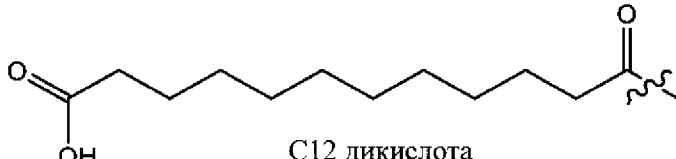
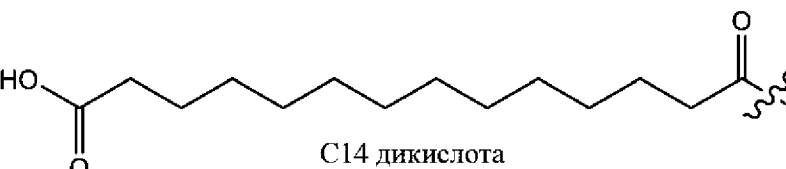
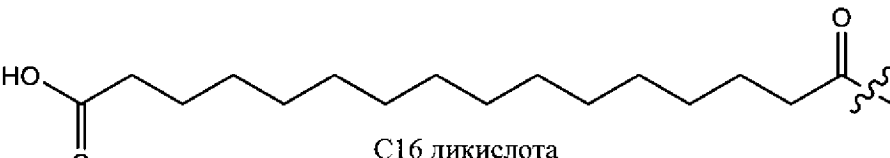
[00567] В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению содержит фрагмент, продления периода полужизни, который может быть выбран из следующих элементов, помимо прочего: Ahx-Palm, PEG2-Palm, PEG11-Palm, isoGlu-Palm, dapa-Palm, isoGlu-Лауриновая кислота, isoGlu-Мистериновая кислота и isoGlu-Изовалериановая кислота.

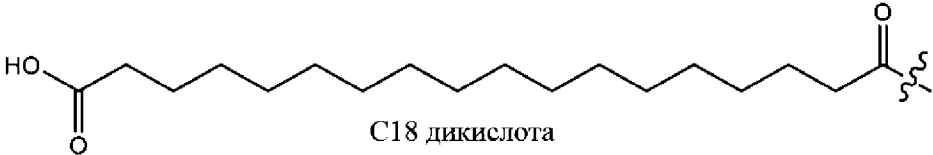
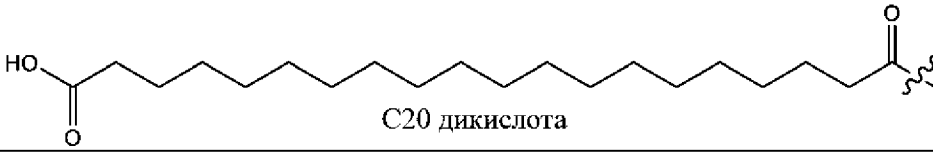
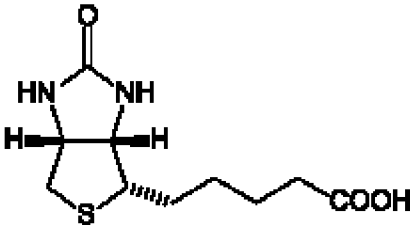
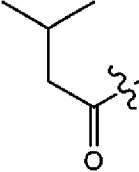
[00568] В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит фрагмент продления периода полужизни, имеющий структуру, показанную ниже, при этом $n=0-24$ или $n=14-24$:



[00569] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению содержит конъюгированный фрагмент продления периода полужизни, представленный в Таблице 3.

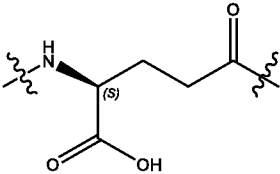
Таблица 3. Иллюстративные фрагменты продления периода полужизни

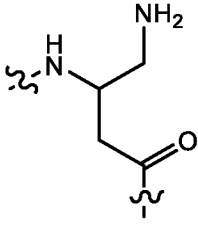
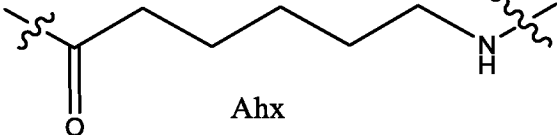
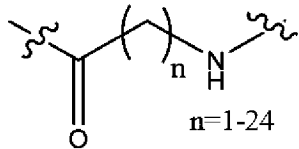
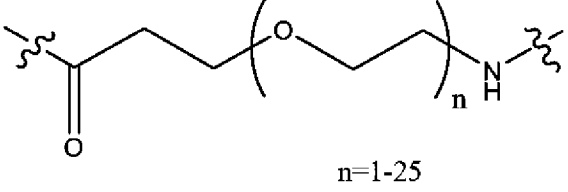
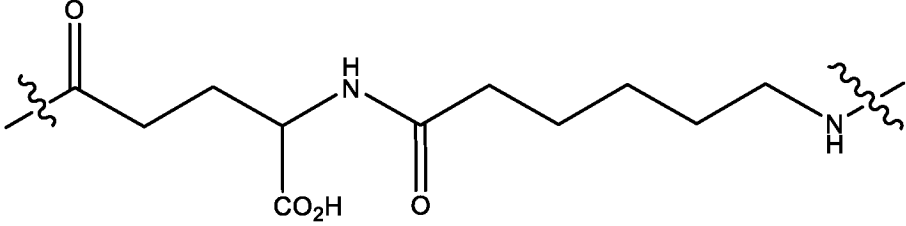
№	Конъюгаты
C1	 C12 (Лауриновая кислота)
C2	 C14 (Миристиновая кислота)
C3	 C16 (Palm или Пальмитиновая кислота)
C4	 C18 (Стеариновая кислота)
C5	 C20
C6	 C12 дикислота
C7	 C14 дикислота
C8	 C16 дикислота

№	Конъюгаты
C9	 C18 дикислота
C10	 C20 дикислота
C11	 Биотин
C12	 Изовалериановая кислота

[00570] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни конъюгирован непосредственно с аналогом гепсидина, а в других вариантах осуществления настоящего изобретения фрагмент продления периода полужизни конъюгирован с пептидом-аналогом гепсидина через линкерный мотив, например, любой из тех, что представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Иллюстративные линкерные фрагменты*

№	Линкерные фрагменты
L1	 IsoGlu

№	Линкерные фрагменты
L2	 Dapa
L3	 Ahx
L4	Линкеры на липдиновой основе:  $n=1-24$
L5	 $n=1-25$ -[C(O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_nN(H)]- Линкеры на основе PEG (n=5-25) Линкеры на основе PEG
L6	 IsoGlu-Ahx
L7	-[C(O)-CH₂-(Peg)₂-NH]- или -[C(O)-CH₂-(OCH₂CH₂)₂-NH]- (1Peg₂)
L8	-[C(O)-CH₂-(OCH₂CH₂)₂-NH-C(O)-CH₂-(OCH₂CH₂)₂-NH]- (1Peg₂-1Peg₂)

№	Линкерные фрагменты
L9	$-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_2\text{-NH]-}$ или $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_2\text{-NH]-(2Peg}_2\text{)}$
L10	$-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_4\text{-NH]-}$ или $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_4\text{-NH]-(2Peg}_4\text{)}$
L11	$-\text{[C(O)-CH}_2\text{-(Peg)}_8\text{-NH]-}$ или $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_8\text{-NH]-(1Peg}_8\text{)}$
L12	$-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_8\text{-NH]-}$ или $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_8\text{-NH]-(2Peg}_8\text{)}$
L17	$-\text{[C(O)-CH}_2\text{-(Peg)}_{11}\text{-NH]-}$ или $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{11}\text{-NH]-(1Peg}_{11}\text{)}$
L18	$-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_{11}\text{-NH]-}$ или $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{11}\text{-NH]-(2Peg}_{11}\text{)}$
L19	$-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_{12}\text{-NH]-}$ или $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{12}\text{-NH]-(2Peg}_{11'}\text{ или 2Peg}_{12}\text{)}$

*(Peg) представляет собой $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)-$

[00571] Относительно линкерных структур, продемонстрированных в Таблице 7, ссылка на $n=1-24$ или $n=1-25$, или т.п. (например, в L4 или L5) указывает на то, что n может быть любым целым числом в указанном диапазоне. Могут быть применены дополнительные линкерные фрагменты, указанные в таблице "Аббревиатура".

[00572] В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению содержит любой из линкерных фрагментов, продемонстрированных в Таблице 4, и любой из фрагментов продления периода полужизни, продемонстрированных в Таблице 3, включая любую из следующих комбинаций, продемонстрированных в Таблице 5.

Таблица 5. Иллюстративные комбинации линкеров и фрагментов продления периода полужизни в аналогах гепсидина

Линкер	Фрагмент продления периода полужизни		Линкер	Фрагмент продления периода полужизни		Линкер	Фрагмент продления периода полужизни
L1	C1		L1	C2		L1	C3
L2	C1		L2	C2		L2	C3
L3	C1		L3	C2		L3	C3
L4	C1		L4	C2		L4	C3
L5	C1		L5	C2		L5	C3
L6	C1		L6	C2		L6	C3
L7	C1		L7	C2		L7	C3
L8	C1		L8	C2		L8	C3
L9	C1		L9	C2		L9	C3
L10	C1		L10	C2		L10	C3
L11	C1		L11	C2		L11	C3
L12	C1		L12	C2		L12	C3
L13	C1		L13	C2		L13	C3
L14	C1		L14	C2		L14	C3
L15	C1		L15	C2		L15	C3
L16	C1		L16	C2		L16	C3
L17	C1		L17	C2		L17	C3
L18	C1		L18	C2		L18	C3
L19	C1		L19	C2		L18	C3

Линкер	Фрагмент продления периода полужизни		Линкер	Фрагмент продления периода полужизни		Линкер	Фрагмент продления периода полужизни
L1	C4		L1	C5		L1	C6
L2	C4		L2	C5		L2	C6
L3	C4		L3	C5		L3	C6
L4	C4		L4	C5		L4	C6
L5	C4		L5	C5		L5	C6
L6	C4		L6	C5		L6	C6
L7	C4		L7	C5		L7	C6
L8	C4		L8	C5		L8	C6
L9	C4		L9	C5		L9	C6
L10	C4		L10	C5		L10	C6
L11	C4		L11	C5		L11	C6
L12	C4		L12	C5		L12	C6
L13	C4		L13	C5		L13	C6
L14	C4		L14	C5		L14	C6
L15	C4		L15	C5		L15	C6
L16	C4		L16	C5		L16	C6
L17	C4		L17	C5		L17	C6
L18	C4		L18	C5		L18	C6
L19	C4		L19	C5		L18	C6

Линкер	Фрагмент продления периода полужизни		Линкер	Фрагмент продления периода полужизни		Линкер	Фрагмент продления периода полужизни
L1	C7		L1	C8		L1	C9
L2	C7		L2	C8		L2	C9
L3	C7		L3	C8		L3	C9
L4	C7		L4	C8		L4	C9
L5	C7		L5	C8		L5	C9
L6	C7		L6	C8		L6	C9
L7	C7		L7	C8		L7	C9
L8	C7		L8	C8		L8	C9
L9	C7		L9	C8		L9	C9
L10	C7		L10	C8		L10	C9
L11	C7		L11	C8		L11	C9
L12	C7		L12	C8		L12	C9
L13	C7		L13	C8		L13	C9
L14	C7		L14	C8		L14	C9
L15	C7		L15	C8		L15	C9
L16	C7		L16	C8		L16	C9
L17	C7		L17	C8		L17	C9
L18	C7		L18	C8		L18	C9
L19	C7		L19	C8		L18	C9

Линкер	Фрагмент продления периода полужизни		Линкер	Фрагмент продления периода полужизни		Линкер	Фрагмент продления периода полужизни
L1	C10		L1	C11		L1	C12
L2	C10		L2	C11		L2	C12
L3	C10		L3	C11		L3	C12
L4	C10		L4	C11		L4	C12
L5	C10		L5	C11		L5	C12
L6	C10		L6	C11		L6	C12
L7	C10		L7	C11		L7	C12
L8	C10		L8	C11		L8	C12
L9	C10		L9	C11		L9	C12
L10	C10		L10	C11		L10	C12
L11	C10		L11	C11		L11	C12
L12	C10		L12	C11		L12	C12
L13	C10		L13	C11		L13	C12
L14	C10		L14	C11		L14	C12
L15	C10		L15	C11		L15	C12
L16	C10		L16	C11		L16	C12
L17	C10		L17	C11		L17	C12
L18	C10		L18	C11		L18	C12
L19	C10		L19	C11		L18	C12

[00573] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит два или большее количество линкеров. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения два или большее количество линкеров конкатамеризованы, т.е. связаны друг с другом.

[00574] В родственных вариантах осуществления настоящее изобретение включает полинуклеотиды, кодирующие полипептид, имеющий пептидную последовательность, присутствующую в любом из описанных в данном документе аналогов гепсидина.

[00575] Кроме того, настоящее изобретение включает векторы, например векторы экспрессии, содержащие полинуклеотид по настоящему изобретению.

Способы лечения

[00576] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы лечения субъекта, страдающего заболеванием или нарушением, связанным с дисрегуляцией передачи сигналов гепсидина, при этом указанный способ включает введение субъекту аналога гепсидина по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина, который вводят субъекту, присутствует в композиции (например, фармацевтической композиции). В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения субъекта, страдающего заболеванием или нарушением, характеризующимся повышенной активностью или экспрессией ферропортина, при этом указанный способ включает введение субъекту аналога гепсидина или композиции по настоящему изобретению в количестве, достаточном для (частичного или полного) связывания с ферропортином и агонизации ферропортина или имитации гепсидина у субъекта. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения субъекта, страдающего заболеванием или нарушением, характеризующимся дисрегуляцией обмена железа, при этом указанный способ включает введение субъекту аналога гепсидина или композиции по настоящему изобретению.

[00577] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению содержат предоставление аналога гепсидина или композиции по настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта, нуждающегося в этом, диагностировано или определен риск развития заболевания или нарушения, характеризующегося дисрегуляцией уровня железа (например, заболевания или нарушения метаболизма железа; заболевания или нарушения, связанного с перенасыщением железом; и заболевания или нарушения, связанные с аномальной активностью или экспрессией гепсидина). В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения субъект является млекопитающим (например, человеком).

[00578] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения заболевание или нарушение представляет собой заболевание, связанное с обменом железа, такое как, например, заболевание с перенасыщением железом, нарушение с дефицитом железа, нарушение биораспределения железа или другое нарушение обмена железа и

другое нарушение, потенциально связанные с обменом железа, и т.д. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения заболевание, связанное с обменом железа, представляет собой гемохроматоз, гемохроматоз с мутацией HFE, гемохроматоз с мутацией ферропортина, гемохроматоз с мутацией рецептора трансферрина 2, гемохроматоз с мутацией гемоювелина, гемохроматоз с мутацией гепсидина, ювенильный гемохроматоз, неонатальный гемохроматоз, дефицит гепсидина, трансфузионную перегрузку железом, талассемию, промежуточную талассемию, альфа-талассемию, бета-талассемию, сидеробластическую анемию, порфирию, позднюю кожную порфирию, Африканскую перенасыщенность железом, гиперферритинемию, дефицит церулоплазмينا, атрансферринемия, врожденную дизэритропоэтическую анемию, гипохромную микроцитарную анемию, серповидноклеточную болезнь, истинную полицитемию (первичную и вторичную), вторичные эритроцитозы, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), мутацию после трансплантации почек, чувашскую мутацию, мутации HIF и PHD, а также идиопатическую миелодисплазию, дефицит пируваткиназы, гипохромную микроцитарную анемию, трансфузионно-зависимую анемию, гемолитическую анемию, дефицит железа при ожирении, другие анемии, доброкачественные или злокачественные опухоли, которые избыточно продуцируют гепсидин или вызывают его избыточную продукцию, состояния с избытком гепсидина, атаксию Фридрейха, синдром GRACILE, болезнь Халлервордена-Шпатца, болезнь Вильсона, легочный гемосидероз, гепатоцеллюлярную карциному, рак (например, рак печени), гепатит, цирроз печени, болезнь Пика, хроническую почечную недостаточность, резистентность к инсулину, диабет, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания, деменцию, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона или болезнь Альцгеймера.

[00579] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения заболевание или нарушение относится к заболеваниям с перенасыщением железом, таким как гемохроматоз железа, гемохроматоз с мутацией HFE, гемохроматоз с мутацией ферропортина, гемохроматоз с мутацией рецептора трансферрина 2, гемохроматоз с мутацией гемоювелина, гемохроматоз с мутацией гепсидина, ювенильный гемохроматоз, неонатальный гемохроматоз, дефицит гепсидина, трансфузионная перегрузка железом, талассемия, промежуточная талассемия, альфа-талассемия, серповидноклеточная болезнь, миелодисплазия, сидеробластические инфекции, диабетическая ретинопатия и дефицит пируваткиназы.

[00580] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения заболевание или нарушение является таким, которое обычно не идентифицируется как связанное с железом. Например, гепсидин высоко экспрессируется в поджелудочной железе мыши, что позволяет предположить, что тяжесть диабета (типа I или типа II), резистентности к инсулину, непереносимости глюкозы и других заболеваний можно снизить путем лечения фоновых нарушений обмена железа. См. публикацию Pyin, G. et al. (2003) FEBS Lett. 542 22-26, которая включена в данный документ посредством ссылки. Таким образом, пептиды по настоящему изобретению могут быть применены для лечения этих заболеваний и состояний. Специалисты в данной области техники могут легко определить, можно ли лечить данное заболевание пептидом по настоящему изобретению, применяя способы, известные в данной области техники, включая анализы, описанные в публикации WO 2004092405, которая включена в данный документ посредством ссылки, и анализы, которые контролируют уровни и экспрессию гепсидина, гемоувелина или железа, которые известны в данной области техники, например, те, которые описаны в патенте США № 7534764, который включен в данный документ посредством ссылки.

[00581] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения заболевание или нарушение представляет собой постменопаузальный остеопороз.

[00582] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения заболевания, связанные с обменом железа, представляют собой заболевания с перенасыщением железом, которые включают наследственный гемохроматоз, анемию с повышенным содержанием железа, алкогольную болезнь печени, сердечные заболевания и/или недостаточность, кардиомиопатию и хронический гепатит C.

[00583] В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения любое из этих заболеваний, нарушений или показаний вызвано или связано с дефицитом гепсидина или перенасыщением железом.

[00584] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы по настоящему изобретению содержат предоставление аналога гепсидина по настоящему изобретению (т.е. первого терапевтического средства) нуждающемуся в нем субъекту в комбинации со вторым терапевтическим средством. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения второй терапевтический агент предоставляется субъекту до и/или одновременно с и/или после введения фармацевтической композиции субъекту. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения второй терапевтический агент представляет собой хелатор железа. В определенных вариантах

осуществления настоящего изобретения второй терапевтический агент выбран из хелаторов железа: Дефероксамина и Деферазирокса (Exjade™). В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный способ включает введение субъекту третьего терапевтического агента.

[00585] В настоящем изобретении предлагаются композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие один или большее количество аналогов гепсидина по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или растворитель. Фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или вспомогательное вещество относится к нетоксичному твердому, полутвердому или жидкому наполнителю, растворителю, инкапсулирующему материалу или вспомогательному веществу любого типа. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и тому подобное. Также может быть желательным включить изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.п.

[00586] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любой из стандартных фармацевтических носителей. Фармацевтически приемлемые носители для терапевтического применения хорошо известны в фармацевтической области и описаны, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985. Например, можно применять стерильный физраствор и фосфатно-буферный физраствор со слабокислым или физиологическим pH. Пригодными pH-буферными агентами могут быть, например, фосфат, цитрат, ацетат, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS), N-трис(гидроксиметил)метил-3-аминопропансульфоновая кислота (TAPS), бикарбонат аммония, диэтаноламин, гистидин, аргинин, лизин или ацетат (например, в виде ацетата натрия), или их смеси. Этот термин также охватывает любые агенты-носители, перечисленные в Фармакопее США для применения у животных, включая человека.

[00587] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции включают два или большее количество аналогов гепсидина, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинация выбрана из одной из следующих: (i) любых двух или большего количества мономеров пептидного аналога гепсидина, описанных в данном документе; (ii) любых двух или большего количества димеров пептидного аналога гепсидина, описанных в данном

документе; (iii) любых одного или большего количества мономеров пептидного аналога гепсидина, описанных в данном документе, и любого одного или большего количества димеров пептидного аналога гепсидина, описанных в данном документе.

[00588] Следует понимать, что включение аналога гепсидина по настоящему изобретению (т.е. одного или большего количества мономеров пептида аналога гепсидина по настоящему изобретению или одного или большего количества димеров пептида аналога гепсидина по настоящему изобретению) в фармацевтическую композицию также включает включение фармацевтически приемлемой соли или сольвата аналога гепсидина по настоящему изобретению. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции дополнительно включают один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или несущих сред.

[00589] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая аналог гепсидина или фармацевтически приемлемую соль или сольват, для лечения различных патологических состояний, заболеваний или нарушений, как описано в данном документе или где-либо еще (см., например, "Способы лечения" в данном документе). В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая пептидный мономер аналога гепсидина или фармацевтически приемлемую соль или сольват, для лечения различных патологических состояний, заболеваний или нарушений, как описано в данном документе или где-либо еще (см., например, "Способы лечения" в данном документе). В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, включающая пептидный димер аналога гепсидина или фармацевтически приемлемую соль или сольват, для лечения различных патологических состояний, заболеваний или нарушений, как описано в данном документе.

[00590] Аналоги гепсидина по настоящему изобретению могут быть представлены в виде фармацевтических композиций, пригодных для введения с хранением или без хранения, которые обычно включают терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного аналога гепсидина по настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или несущей средой.

[00591] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции аналога гепсидина находятся в единичной лекарственной

форме. В таких формах композиция разделена на единичные дозы, содержащие соответствующее количество активного компонента или компонентов. Единичная лекарственная форма может быть представлена в виде упакованного препарата, причем упаковка содержит дискретное количество препарата, например, упакованные таблетки, капсулы или порошки во флаконах или ампулах. Единичная лекарственная форма также может представлять например, собой капсулу, саше или таблетку, саму по себе, или это может быть соответствующее количество любой из этих упакованных форм. Единичная лекарственная форма также может быть представлена в виде одноразовой инъекционной дозы, например, в виде устройства-ручки, содержащей жидкофазную (обычно водную) композицию. Композиции могут быть составлены для любого пригодного пути и способа введения, например, любого из путей и способов введения, описанных в данном документе.

[00592] В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина или фармацевтическая композиция, содержащая аналог гепсидина, суспендирована в матрице с замедленным высвобождением. Матрица с замедленным высвобождением, в контексте данного документа, представляет собой матрицу, изготовленную из материалов, обычно полимеров, которые разлагаются ферментативным или кислотнo-щелочным гидролизом или растворением. После введения в организм на матрицу воздействуют ферменты и жидкости организма. Матрицу с замедленным высвобождением предпочтительно выбирают из биосовместимых материалов, таких как липосомы, полилактиды (полимолочная кислота), полигликолиды (полимер гликолевой кислоты), полилактид-согликолиды (сополимеры молочной и гликолевой кислот), полиангидриды, поли(орто)эфиры, полипептиды, гиалуроновая кислота, коллаген, хондроитинсульфат, карбоновые кислоты, жирные кислоты, фосфолипиды, полисахариды, нуклеиновые кислоты, полиаминокислоты, аминокислоты, такие как фенилаланин, тирозин, изолейцин, полинуклеотиды, поливинилпропилен, поливинилпирролидон и силикон. Одним из вариантов осуществления биоразлагаемой матрицы является матрица из полилактида, полигликолида или полилактида-согликолида (сополимеры молочной и гликолевой кислот).

[00593] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения композиции вводят парентерально, подкожно или перорально. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения композиции вводят перорально, интрацистернально, интравагинально, внутрибрюшинно, интаректально, местно (в виде порошков, мазей, капель, суппозиториев или чрескожных пластырей, включая доставку

интравитреально, интраназально и посредством ингаляции) или буккально. В контексте данного документа термин "парентеральный" относится к способам введения, которые включают внутривенную, внутримышечную, внутрибрюшинную, внутрикожную, подкожную, внутрикожную и внутрисуставную инъекцию и инфузию. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции составлены для доставки любым из этих способов введения.

[00594] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции для парентерального введения содержат фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии или стерильные порошки для восстановления в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением. Примеры пригодных водных и неводных носителей, растворителей, сольвентов или несущих сред включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.), карбоксиметилцеллюлозу и их подходящие смеси, бета-циклодекстрин, растительные масла (такие как оливковое масло), и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ. Эти композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Продленное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[00595] Инъекционные депо-формы включают формы, изготовленные путем образования матриц микрокапсул аналога гепсидина в одном или большем количестве биоразлагаемых полимеров, таких как полилактид-полигликолид, поли(ортоэфиры), поли(ангидриды) и (поли)гликоли, такие как PEG. В зависимости от соотношения пептида к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать скорость высвобождения аналога гепсидина. Инъекционные депо-составы также получают путем включения аналога гепсидина в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

[00596] Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр, или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в

стерильной воде или другой стерильной инъекционной среды непосредственно перед применением.

[00597] Аналоги гепсидина по настоящему изобретению можно также вводить в липосомах или других носителях на основе липидов. Как известно в данной области техники, липосомы, как правило, получают из фосфолипидов или других липидных веществ. Липосомы образованы моно- или многослойными гидратированными жидкими кристаллами, диспергированными в водной среде. Можно применять любой нетоксичный, физиологически приемлемый и способный к метаболизму липид, способный образовывать липосомы. Композиции по настоящему изобретению в форме липосом могут содержать помимо аналога гепсидина по настоящему изобретению стабилизаторы, консерванты, эксципиенты и т.п. В некоторых вариантах осуществления липиды включают фосфолипиды, в том числе фосфатидилхолины (лецитины) и серины, как природные, так и синтетические. Способы формирования липосом известны в данной области техники.

[00598] Фармацевтические композиции для применения в изобретении, подходящие для парентерального введения, могут включать стерильные водные растворы и/или суспензии пептидных ингибиторов, сделанные изотоничными крови реципиента, как правило, с применением хлорида натрия, глицерина, глюкозы, маннита, сорбита и т.п.

[00599] В некоторых аспектах изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для пероральной доставки. Композиции и аналоги гепсидина по настоящему изобретению могут быть приготовлены для перорального введения в соответствии с любым из описанных в данном документе способов, методик и/или нечущих сред. Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что аналоги гепсидина по настоящему изобретению могут быть модифицированы или интегрированы в систему или нечущие среды, которые в данном документе не описаны, но хорошо известны в данной области техники и совместимы для применения в пероральной доставке пептидов.

[00600] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения составы для перорального введения могут содержать адъюванты (например, резорцины и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленолеиловый эфир и n-гексадецилполиэтиленовый эфир) для искусственного повышения проницаемости стенок кишечника и/или ингибиторы ферментов (например, ингибиторы трипсина поджелудочной железы, диизопропилфторфосфат (DFF) или трасилол) для ингибирования ферментативного расщепления. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина твердой дозированной формы для перорального введения

можно смешивать по меньшей мере с одной добавкой, такой как сахароза, лактоза, целлюлоза, маннит, трегалоза, раффиноза, мальтит, декстран, крахмалы, агар, альгинаты, хитины, хитозаны, пектины, трагакантовая камедь, аравийская камедь, желатин, коллаген, казеин, альбумин, синтетический или полусинтетический полимер или глицерид. Эти лекарственные формы могут также содержать другие типы добавок, например, неактивный разбавитель, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, парабен, консервант, такой как сорбиновая кислота, аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, антиоксиданты, такие как цистеин, разрыхлители, связывающие вещества, загустители, буферные агенты, агенты, регулирующие pH, подсластители, ароматизаторы или ароматизирующие добавки.

[00601] В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения пероральные лекарственные формы или стандартные дозы, совместимые для применения с аналогами гепсидина по настоящему изобретению, могут включать смесь аналога гепсидина и нелекарственных компонентов или эксципиентов, а также других материалов для одноразового применения, которые могут рассматриваться как ингредиенты или упаковка. Пероральные композиции могут включать по меньшей мере одну из жидких, твердых и полутвердых лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается пероральная лекарственная форма, содержащая эффективное количество аналога гепсидина, при этом указанная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно из следующего: пилюлю, таблетку, капсулу, гель, пасту, напиток, сироп, мазь и суппозиторий. В некоторых случаях предложена пероральная лекарственная форма, которая разработана и создана для достижения замедленного высвобождения аналога гепсидина в тонкой и/или толстой кишке субъекта.

[00602] В одном варианте осуществления настоящего изобретения пероральная фармацевтическая композиция, содержащая аналог гепсидина по настоящему изобретению, содержит энтеросолюбильное покрытие, предназначенное для задержки высвобождения пептидного ингибитора в тонкой кишке. По меньшей мере в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая аналог гепсидина по настоящему изобретению и ингибитор протеазы, такой как апротинин, в фармацевтическом составе с замедленным высвобождением. В некоторых случаях фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат энтеросолюбильную оболочку, растворимую в желудочном соке при pH около 5,0 или выше. По меньшей мере в одном варианте осуществления предлагается фармацевтическая композиция, содержащая энтеросолюбильное покрытие,

включающее полимер, имеющий диссоциирующие карбоксильные группы, такие как производные целлюлозы, включая фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, целлюлоза ацетат фталат и целлюлоза ацетат тримеллитат и аналогичные производные целлюлозы и других углеводных полимеров.

[00603] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая аналог гепсидина по настоящему изобретению, представлена в энтеросолюбильном покрытии, причем энтеросолюбильное покрытие предназначено для защиты и высвобождения фармацевтической композиции контролируемым образом в нижних отделах желудочно-кишечного тракта субъекта, а также для предотвращения системных побочных эффектов. В дополнение к энтеросолюбильным покрытиям, аналоги гепсидина по настоящему изобретению могут быть инкапсулированы, покрыты, задействованы или иным образом связаны с любой совместимой системой или компонентом пероральной доставки лекарственного средства. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению представлен в системе на основе липидного носителя, включающей по меньшей мере одно из следующего: полимерные гидрогели, наночастицы, микросферы, мицеллы и другие липидные системы.

[00604] Для преодоления деградации пептида в тонкой кишке некоторые варианты осуществления настоящего изобретения содержат систему на основе гидрогелевого полимерного носителя, в которой содержится аналог гепсидина по настоящему изобретению, при этом указанный гидрогелевый полимер защищает аналог гепсидина от протеолиза в тонкой кишке и/или толстой кишке. Аналоги гепсидина по настоящему изобретению могут быть дополнительно составлены для совместимого применения с системой-носителем, предназначенной для повышения кинетики растворения и улучшения всасывания пептида в кишечнике. Эти способы включают применение липосом, мицелл и наночастиц для увеличения проницаемости желудочно-кишечного тракта для пептидов.

[00605] Различные биореактивные системы также могут быть объединены с одним или большим количеством аналогов гепсидина по настоящему изобретению для получения фармацевтического агента для пероральной доставки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению применяется в сочетании с биореактивной системой, такой как гидрогели и мукоадгезивные полимеры с водородными связями (например, PEG, поли(метакриловая) кислота [PMAA], целлюлоза, Eudragit®, хитозан и альгинат) для обеспечения терапевтического агента для

перорального введения. Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают способ оптимизации или продления времени удерживания аналога гепсидина, описанного в данном документе, при этом поверхность аналога гепсидина модифицируют для придания мукоадгезивных свойств посредством водородных связей, полимеров со связанными муцинами или/и гидрофобных взаимодействий. Эти модифицированные пептидные молекулы могут демонстрировать увеличение времени удерживания лекарственного средства у субъекта в соответствии с желаемым признаком настоящего изобретения. Кроме того, нацеленные мукоадгезивные системы могут специфически связываться с рецепторами на поверхности энтероцитов и М-клеток, тем самым дополнительно увеличивая поглощение частиц, содержащих аналог гепсидина.

[00606] Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают способ пероральной доставки аналога гепсидина по настоящему изобретению, при котором аналог гепсидина вводят субъекту в сочетании с усилителями проницаемости, которые способствуют транспорту пептидов через слизистую оболочку кишечника за счет увеличения парацеллюлярной или трансцеллюлярной проницаемости. Например, в одном варианте осуществления настоящего изобретения усилитель проницаемости комбинируют с аналогом гепсидина, при этом усилитель проницаемости содержит по меньшей мере одно из следующего: жирная кислота с длинной цепью, соль желчных кислот, амфифильное поверхностно-активное вещество и хелатирующий агент. В одном варианте осуществления настоящего изобретения усилитель проницаемости, содержащий N-[гидроксibenзоил)амино]каприлат натрия, применяется для образования слабой нековалентной ассоциации с аналогом гепсидина по настоящему изобретению, при этом усилитель проницаемости способствует мембранному транспорту и дальнейшей диссоциации после попадания в кровоток. В другом варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению конъюгирован с олигоаргинином, тем самым увеличивая проницаемость пептида для различных типов клеток. Кроме того, по меньшей мере в одном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается нековалентная связь между пептидным ингибитором по настоящему изобретению и усилителем проницаемости, выбранным из группы, состоящей из циклодекстрина (CD) и дендримеров, при этом усилитель проницаемости снижает агрегацию пептида и повышает стабильность и растворимость молекулы аналога гепсидина.

[00607] Другие варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают способ лечения субъекта аналогом гепсидина по настоящему изобретению, имеющим увеличенный период полужизни. В одном аспекте настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина с периодом полужизни от по меньшей мере нескольких часов до одного дня *in vitro* или *in vivo* (например, при введении субъекту-человеку), достаточным для дозирования терапевтически эффективного количества один раз в день (1 р/д) или два раза в день (2 р/д). В другом варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина имеет период полужизни три дня или более, достаточный для дозирования терапевтически эффективного количества один раз в неделю (1 р/нед). Кроме того, в другом варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина имеет период полужизни, равный восьми дням или более, достаточный для дозирования терапевтически эффективного количества два раза в неделю (2 р/нед) или раз в месяц. В другом варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина дериватизирован или модифицирован таким образом, что он имеет более длительный период полужизни по сравнению с недериватизированным или немодифицированным аналогом гепсидина. В другом варианте осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина содержит одну или большее количество химических модификаций для увеличения времени полужизни в сыворотке.

[00608] При применении по меньшей мере в одном из способов лечения или систем доставки, описанных в данном документе, аналога гепсидина по настоящему изобретению может применяться в чистом виде или, если такие формы существуют, в форме фармацевтически приемлемой соли.

Дозы

[00609] Общее ежедневное применение аналога гепсидина и композиций по настоящему изобретению может определяться лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского заключения. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая: а) подлежащее лечению нарушение и степень тяжести нарушения; б) активность конкретного применяемого соединения; с) конкретный применяемый состав, возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента; d) время введения, способ введения и скорость выведения применяемого специфического аналога гепсидина; е) продолжительность лечения; f) лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно с

применяемым специфическим аналогом гепсидина, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

[00610] В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения общая суточная доза аналога гепсидина по настоящему изобретению, вводимая человеку или другому млекопитающему в виде однократной или разделенной дозы, может составлять, например, от 0,0001 до 300 мг/кг массы тела в день или от 1 до 300 мг/кг массы тела в день. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения доза аналога гепсидина по настоящему изобретению находится в диапазоне от около 0,0001 до около 100 мг/кг массы тела в день, например, от около 0,0005 до около 50 мг/кг массы тела в день, например, от около 0,001 до около 10 мг/кг массы тела в день, например, от около 0,01 до около 1 мг/кг массы тела в день, вводимых в одной или нескольких дозах, например, от одной до трех доз. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения общая доза составляет около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг или около 10 мг один или два раза в неделю, например, для пациента-человека. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения общая доза находится в диапазоне от около 1 мг до около 5 мг, или от около 1 мг до около 3 мг, или от около 2 мг до около 3 мг на одного пациента, например, около одного раза в неделю.

[00611] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению может вводиться непрерывно (например, путем внутривенного введения или другим способом непрерывного введения лекарственного средства) или может вводиться субъекту через определенные промежутки времени, обычно через регулярные временные интервалы, в зависимости от желаемой дозировки и фармацевтической композиции, выбранной квалифицированным специалистом для конкретного субъекта. Регулярные интервалы дозирования 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 тому подобное.

[00612] Такие регулярные схемы введения аналога гепсидина по настоящему изобретению при определенных обстоятельствах, например, при постоянном длительном введении, могут быть выгодно прерваны на некоторое время, чтобы субъект, получающий лекарство, снизил уровень или прекратил прием лекарства, что часто называют "лекарственный отпуск". Лекарственный отпуск полезен, например, для поддержания или восстановления чувствительности к лекарственному средству, особенно во время

постоянного длительного лечения, или для уменьшения нежелательных побочных эффектов постоянного длительного лечения субъекта лекарственным средством. Время лекарственного отпуска зависит от времени введения согласно регулярному режиму дозирования и цели лекарственного отпуска (например, восстановление чувствительности к лекарственному средству и/или уменьшение нежелательных побочных эффектов при непрерывном, длительном приеме). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственный отпуск может представлять собой снижение дозы препарата (например, до уровня ниже терапевтически эффективного количества в течение определенного промежутка времени). В других вариантах осуществления настоящего изобретения введение препарата прекращается на определенный промежуток времени, после чего введение препарата начинается снова с применением того же или другого режима введения (например, с более низкой или более высокой дозой и/или частотой введения). Таким образом, лекарственный отпуск по настоящему изобретению может быть выбран из широкого диапазона временных интервалов и режимов введения. Примерная длительность лекарственного отпуска составляет два или более дней, одну или более недель, или один или более месяцев, вплоть до около 24 месяцев лекарственного отпуска. Так, например, регулярный ежедневный режим введения пептида, пептидного аналога или димера по настоящему изобретению может быть, например, прерван лекарственным отпуском на неделю, или две недели, или четыре недели, после чего предшествующий регулярный режим введения (например, ежедневный или еженедельный режим введения) возобновляется. Предусмотрено множество других схем лекарственного отпуска, которые могут быть пригодны для введения аналогов гепсидина по настоящему изобретению.

[00613] Таким образом, аналоги гепсидина могут быть доставлены с помощью режима введения, который включает две или большее количество фаз введения, разделенных соответствующими фазами лекарственного отпуска.

[00614] На каждом этапе введения аналог гепсидина вводится субъекту-реципиенту в терапевтически эффективном количестве в соответствии с заранее установленной схемой введения. Схема введения может включать непрерывное введение препарата субъекту-реципиенту в течение всего периода введения. В альтернативном варианте схема введения может включать введение множества доз аналога гепсидина субъекту-реципиенту, при этом указанные дозы разделены интервалами введения.

[00615] Схема введения 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.

[00616] Указанные интервалы введения могут быть регулярными интервалами введения, которые могут быть такими, как указано выше, включая 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 регулярными и даже менее частыми интервалами введения, в зависимости от конкретной лекарственной формы, биодоступности и фармакокинетического профиля аналога гепсидина по настоящему изобретению.

[00617] Фаза введения может иметь продолжительность по меньшей мере два дня, по меньшей мере неделя, 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.

[00618] Если схема введения включает множество доз, продолжительность следующей фазы отпуска препарата больше, чем интервал введения, применяемый в данной схеме введения. Если интервал введения нерегулярный, продолжительность фазы отпуска от препарата может быть больше, чем средний интервал между дозами в течение фазы введения. В альтернативном варианте продолжительность лекарственного отпуска может быть больше, чем самый длинный интервал между последовательными дозами на этапе фазы введения.

[00619] Продолжительность фазы лекарственного отпуска может быть по меньшей мере в два раза больше соответствующего интервала введения (или его среднего значения), 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 больше соответствующего интервала введения или его среднего значения.

[00620] В рамках этих ограничений фаза лекарственного отпуска может иметь продолжительность по меньшей мере два дня, по меньшей мере неделя, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев или более, в зависимости от схемы введения во время предыдущей фазы введения.

[00621] Режим введения включает по меньшей мере 2 фазы введения. Последовательные фазы введения разделены соответствующими фазами лекарственного отпуска. 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 большее количество, каждая из которых разделена соответствующей фазой лекарственного отпуска.

[00622] В последовательных фазах введения может применяться одна и та же схема введения, хотя это не всегда может быть желательным или необходимым. Однако, если другие лекарственные средства или активные агенты вводят в комбинации с аналогом гепсидина по настоящему изобретению, то, как правило, в последовательных фазах введения вводят одну и ту же комбинацию лекарственных средств или активных агентов. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения субъект-реципиент представляет собой человека.

[00623] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композициям и лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере один аналог гепсидина, как описанно в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственных средств, содержащих по меньшей мере один аналог гепсидина, как описанно в данном документе, для лечения заболеваний, связанных с обменом железа, таких как заболевания с перенасыщением железом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ изготовления лекарственных средств, содержащих по меньшей мере один аналог гепсидина, как описанно в данном документе, для лечения диабета (Типа I или Типа II), резистентности к инсулину или непереносимости глюкозы. Также предлагаются способы лечения заболевания, связанного с обменом железа, у субъекта, такого как субъект-млекопитающее и предпочтительно у субъекта-человека, включающие введение субъекту по меньшей мере одного аналога гепсидина или композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина или композицию вводят в терапевтически эффективном количестве. Также предлагаются способы лечения диабета (Типа I или Типа II), резистентности к инсулину или непереносимости глюкозы у субъекта, такого как субъект-млекопитающее и предпочтительно у субъекта-человека, включающие введение субъекту по меньшей мере одного аналога гепсидина или композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина или композицию вводят в терапевтически эффективном количестве.

[00624] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ изготовления аналога гепсидина или композиции аналога гепсидина (например, фармацевтической композиции), как описано в данном документе.

[00625] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается устройство, содержащее по меньшей мере один аналог гепсидина по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, для доставки аналога гепсидина субъекту.

[00626] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ связывания ферропортина или индуцирования интернализации и деградации ферропортина, включающий контакт ферропортина по меньшей мере с одним аналогом гепсидина, димером или композицией аналога гепсидина, как описано в данном документе.

[00627] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы связывания ферропортина для блокирования функции пор и экспортера, не вызывая интернализации ферропортина. Такие способы содержат приведение ферропортина в контакт по меньшей мере с одним аналогом гепсидина или композицией аналога гепсидина, как описано в данном документе.

[00628] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются наборы, содержащие по меньшей мере один аналог гепсидина или композицию аналога гепсидина (например, фармацевтическую композицию), как описано в данном документе, упакованные вместе с реагентом, устройством, инструкцией или их комбинацию.

[00629] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ введения аналога гепсидина или композиции аналога гепсидина (например, фармацевтической композиции) по настоящему изобретению субъекту через имплантат или осмотический насос, картридж или микронасос, или другими способами, известными специалисту в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются комплексы, содержащие по меньшей мере один аналог гепсидина, как описано в данном документе, связанный с ферропортином, предпочтительно человеческим ферропортином, или антителом, таким как антитело, специфически связывающее аналог гепсидина, как описано в данном документе, Her25 или их комбинацию.

[00630] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению имеет показатель (например, EC₅₀) менее 500 нМ в анализе интернализации FPN. Как будет понятно специалисту в данной области техники, функция аналога гепсидина зависит от третичной структуры аналога гепсидина и

представленной связывающей поверхности. Следовательно, можно вносить незначительные изменения в последовательность, кодирующую аналог гепсидина, которые не влияют на складку или не находятся на поверхности связывания и сохранить функцию. В других вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, имеющий 85% или более (например, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% % или 99,5%) идентичности или гомологии с аминокислотной последовательностью любого аналога гепсидина, описанного в данном документе, который проявляет активность (например, активность гепсидина) или уменьшает симптом заболевания или показание, по поводу которого применяется гепсидин.

[00631] В других вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается аналог гепсидина, имеющий 85% или более (например, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5%) идентичности или гомологии с аминокислотной последовательностью любого аналога гепсидина, представленного в данном документе или пептида в соответствии с любой из формул или аналогов гепсидина, описанных в данном документе.

[00632] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог гепсидина по настоящему изобретению может содержать функциональные фрагменты или его варианты, которые имеют не более 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислотных замен по сравнению с одним или большим количеством конкретных последовательностей аналогов пептидов, приведенных в данном документе.

[00633] В дополнение к способам, описанным в приведенных в данном документе примерах, аналоги гепсидина по настоящему изобретению могут быть получены с применением способов, известных в данной области техники, включая химический синтез, биосинтез или синтез *in vitro* с применением способов рекомбинантной ДНК и твердофазный синтез. См., например, публикации Kelly & Winkler (1990) Genetic Engineering Principles and Methods, vol. 12, J. K. Setlow ed., Plenum Press, NY, pp. 1-19; Merrifield (1964) J Amer Chem Soc 85:2149; Houghten (1985) PNAS USA 82:5131-5135; и Stewart & Young (1984) Solid Phase Peptide Synthesis, 2ed. Pierce, Rockford, IL, которые включены в данный документ посредством ссылки. Аналоги гепсидина по настоящему изобретению могут быть очищены с применением методик очистки белков, известных в данной области техники, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой (HPLC), ионообменная или иммуноаффинная хроматография, фильтрация или эксклюзионная хроматография или электрофорез. См. публикации Olsnes,

S. and A. Pihl (1973) Biochem. 12(16):3121-3126; и Scopes (1982) Protein Purification, Springer-Verlag, NY, которые включены в данный документ посредством ссылки. В альтернативном варианте аналоги гепсидина по настоящему изобретению могут быть получены с помощью методик рекомбинантной ДНК, известных в данной области техники. Таким образом, полинуклеотиды, кодирующие полипептиды по настоящему изобретению, рассматриваются в данном документе. В определенных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения полинуклеотиды являются выделенными. В контексте данного документа "выделенные полинуклеотиды" относятся к полинуклеотидам, которые находятся в среде, отличной от той, в которой полинуклеотид встречается в природе.

ПРИМЕРЫ

[00634] Следующие примеры демонстрируют некоторые конкретные варианты осуществления настоящего изобретения. Следующие примеры выполняются с применением стандартных методик, которые хорошо известны и являются рутинными для специалистов в данной области техники, за исключением случаев, когда иное подробно описано. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей и не претендуют на то, чтобы быть полностью определяющими в отношении условий или объема настоящего изобретения. Поэтому их не следует толковать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

АББРЕВИАТУРЫ:

DCM:	дихлорметан
DMF:	N,N-диметилформамид
NMP:	N-метилпирролидон
HBTU:	O-(Бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HATU:	2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
DCC:	Дициклогексилкарбодиимид
NHS:	N-гидоксисукцинимид
DIEA:	диизопропилэтиламин
EtOH:	этанол
Et ₂ O:	диэтиловый эфир
H ₂ :	водород
TFA:	трифторуксусная кислота

TIS: триизопропилсилан
 ACN: ацетонитрил
 HPLC: высокоэффективная жидкостная хроматография
 ESI-MS: масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
 PBS: фосфатно-солевой буфер
 Boc: t-бутоксикарбонил
 Fmoc: Флуоренилметилоксикарбонил
 Acм: ацетамидометил
 IVA: изовалериановая кислота (или изовалерил)

[00635] К(): В представленных в данном документе пептидных последовательностях, где соединение или химическая группа представлены в скобках непосредственно после остатка лизина, следует понимать, что соединение или химическая группа в скобках представляет собой боковую цепь, конъюгированную с остатком лизина. Так, например, но не ограничиваясь каким-либо образом, K-[(PEG8)]- указывает на то, что группа PEG8 конъюгирована с боковой цепью этого лизина.

[00636] Palm: Указывает на конъюгацию пальмитиновой кислоты (пальмитоил).

[00637] В контексте данного документа «C()» относится к остатку цистеина, участвующему в конкретном дисульфидном мостике. Например, в гепсидине имеется четыре дисульфидных мостика: первый между двумя остатками C(1), второй между двумя остатками C(2), третий между двумя остатками C(3) и четвертый между двумя остатками C(4). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения последовательность для гепсидина записывается следующим образом:

Hy-DTHFPIC(1)IFC(2)C(3)GC(2)C(4)HRSKC(3)GMC(4)C(1)KT-OH (SEQ ID NO:156); и последовательность для других пептидов может быть по желанию записана таким же образом.

ПРИМЕР 1

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ПЕПТИДОВ

[00638] Если не указано иное, реагенты и растворители, применяемые в дальнейшем, были коммерчески доступны в стандартном лабораторном реагенте или аналитическом классе и применялись без дополнительной очистки.

Процедура твердофазного синтеза пептидов

Способ А

[00639] Аналоги пептидов по настоящему изобретению были химически синтезированы с применением оптимизированных протоколов твердофазного пептидного синтеза на основе 9-фторенилметоксикарбонила (Fmoc). Для получения С-концевых амидов применялась ринк-амидная смола, хотя для получения С-концевых кислот также применялись смолы Ванга и тритиловая смола. Защитные группы боковых цепей были следующими: Glu, Thr и Tyr: O-tбутил; Trp и Lys: t-Boc (t-бутилоксикарбонил); Arg: N-гамма-2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил; His, Gln, Asn, Cys: Тритил. Для селективного образования дисульфидных мостиков в качестве защитной группы Cys также применяли Acм (ацетамидометил). Для связывания, к набухшей смоле [HBTU] добавляли четырех- или десятикратный избыток раствора, содержащий аминокислоту Fmoc, HBTU и DIEA (1:1:1.1) в DMF: O-(Бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат; DIEA: диизопропилэтиламин; DMF: диметилформамид]. HATU (O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3,-тетраметилуроний гексафторфосфат) был применен вместо HBTU для повышения эффективности связывания в сложных областях. Удаление защитной группы Fmoc выполняли путем обработки раствором DMF, пиперидина (2:1).

Способ В

[00640] В альтернативном варианте пептиды синтезировали с помощью синтезатора пептидов CEM Liberty Blue Microwave. Применяя Liberty Blue, снятие защиты FMOC проводили путем добавления 20% 4-метилпиперидина в DMF с 0,1M Охума в DMF и последующим нагреванием до 90° C с применением микроволнового облучения в течение 4 мин. После промывки DMF FMOC-аминокислоты связывали добавлением 0,2 M аминокислоты (4-6 экв.), 0,5 M DIC (4-6 экв.) и 1 M Охума (с 0,1 M DIEA) 4-6 экв. (все в DMF). Связующий раствор нагревали с помощью микроволнового излучения до 90 °C в течение 4 мин. Второе связывание применяли при связывании Arg или других стерически затрудненных аминокислот. При связывании с гистидином реакционную смесь нагревали до 50 °C в течение 10 мин. Циклы повторяли до тех пор, пока не был получен полноразмерный пептид.

Процедура расщепления пептидов от смолы

[00641] Снятие защиты и расщепление боковой цепи пептидных аналогов по настоящему изобретению (например, Соединения № 2) выполняли путем перемешивания сухой смолы в растворе, содержащем трифторуксусную кислоту, воду, этандитиол и три-изопропилсилан (90:5:2,5:2,5) в течение 2-4 часов. После удаления TFA пептид осаждали ледяным диэтиловым эфиром. Раствор центрифугировали и декантировали эфир, после

чего проводили вторую промывку диэтиловым эфиром. Пептид растворяли в водном растворе ацетонитрила (1:1), содержащем 0,1% TFA (трифторуксусную кислоту) и полученный раствор фильтровали. Качество линейного пептида оценивали с помощью масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-MS).

Процедура очистки пептидов

[00642] Очистку пептидов по настоящему изобретению (например, Соединения № 2) выполняли с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC). Анализ проводили с применением колонки C18 (3 мкм, 50 x 2 мм) со скоростью потока 1 мл/мин. Очистку линейных пептидов выполняли с помощью препаративной RP-HPLC на колонке C18 (5 мкм, 250×21,2 мм) со скоростью потока 20 мл/мин. Разделение выполняли с применением линейных градиентов буфера В в А (Буфер А: Водный 0,05% TFA; Буфер В: 0,043% TFA, 90% ацетонитрила в воде).

Процедура окисления пептидов

[00643] Способ А (Окисление одного дисульфида). Окисление незащищенных пептидов по настоящему изобретению выполняли добавлением по каплям йода в MeOH (1 мг на 1 мл) к пептиду в растворе (ACN: H₂O, 7; 3, 0,5% TFA). После перемешивания в течение 2 минут порциями добавляли аскорбиновую кислоту до тех пор, пока раствор не становился прозрачным, затем образец немедленно загружали в HPLC для очистки.

[00644] Способ В (Селективное окисление двух дисульфидов). Когда присутствовало более одного дисульфида, часто проводили селективное окисление. Окисление свободных цистеинов выполняли при pH 7,6 раствора NH₄CO₃ при концентрации пептида 1 мг/10 мл. После перемешивания в течение 24 ч и перед очисткой раствор подкисляли до pH 3 с помощью TFA с последующей лиофилизацией. Полученные одиночные окисленные пептиды (с цистеинами, защищенными ACM) затем подвергали окислению/селективному снятию защиты с применением раствора йода. Пептид (1 мг на 2 мл) растворяли в MeOH/H₂O, к реакционной смеси добавляли растворенный в реакционном растворителе 80:20 йод (конечная концентрация: 5 мг/мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 7 минут, затем порциями добавляли аскорбиновую кислоту до тех пор, пока раствор не станет прозрачным. Затем указанный раствор загружали непосредственно в HPLC.

[00645] Способ С (Нативное окисление). Когда присутствовало более одного дисульфида и когда селективное окисление не проводилось, проводили нативное окисление. Нативное окисление выполняли с применением 100 mM раствора NH₄CO₃

(pH7,4) в присутствии окисленного и восстановленного глутатиона (пептид/GSH/GSSG, молярное соотношение 1:100:10) (пептид: GSSG: GSH, 1:10, 100). После перемешивания в течение 24 ч и перед RP-HPLC очисткой раствор подкисляли до pH 3 с помощью TFA с последующей лиофилизацией.

Процедура окисления цистеина для получения димеров.

[00646] Окисление незащищенных пептидов по настоящему изобретению выполняли добавлением по каплям йода в MeOH (1 мг на 1 мл) к пептиду в растворе (ACN: H₂O, 7: 3, 0,5% TFA). После перемешивания в течение 2 минут порциями добавляли аскорбиновую кислоту до тех пор, пока раствор не становился прозрачным, затем образец немедленно загружали в HPLC для очистки.

Процедура проведения димеризации.

[00647] Глиоксиловая кислота (DIG), IDA или Fmoc-β-Ala-IDA были предварительно активированы в виде N-гидоксисукцинимидного эфира путем обработки 1 эквивалента (сокращенно "экв.") кислоты 2,2 экв. N-гидоксисукцинимидом (NHS) и дициклогексилкарбодиимида (DCC) в NMP (N-метилпирролидон) при конечной концентрации 0,1 М. Для линкеров PEG13 и PEG25 эти химические соединения были приобретены предварительно составленными в виде активированного сложного эфира сукцинимидом. Активированный эфир ~ 0,4 экв. медленно порциями добавляли к пептиду в NMP (1 мг/мл). Раствор оставляли перемешиваться в течение 10 мин, после чего медленно добавляли 2-3 дополнительные аликвоты линкера ~0,05 экв. Указанный раствор оставляли перемешиваться еще на 3 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой. Осуществляли дополнительную стадию перемешивания пептида в 20% пиперидине в DMF (2×10 мин) перед дополнительной очисткой HPLC с обращенной фазой.

[00648] Специалисту в данной области техники будет понятно, что для получения соединений по настоящему изобретению можно применять стандартные способы синтеза пептидов.

Активация линкера и димеризация

[00649] Субъединицы пептидного мономера связывались с образованием димеров пептидных аналогов гепсидина, как описано ниже.

[00650] Процедура активации линкера малого масштаба DIG: 5 мл NMP добавляли в стеклянный флакон, содержащий дикислоту IDA (304,2 мг, 1 ммоль), N-гидроксисукцинимид (NHS, 253,2 мг, 2,2 экв. 2,2 ммоль) и мешалку. Смесь перемешивали

при комнатной температуре до полного растворения твердых исходных материалов. Затем к указанной смеси добавляли N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC, 453,9 мг, 2,2 экв., 2,2 ммоль). Осаждение появлялось в течение 10 мин и реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали для удаления осажденной дициклогексилмочевины (DCU). Активированный линкер перед применением для димеризации хранили в закрытом флаконе. Номинальная концентрация активированного линкера составляла примерно 0,20 М.

[00651] Для димеризации с применением PEG-линкеров стадия предварительной активации не проводилась. Применяли коммерчески доступные предварительно активированные бифункциональные линкеры PEG.

[00652] Процедура димеризации: Во флакон, содержащий пептидный мономер (0,1 ммоль), добавляли 2 мл безводного DMF. pH пептида доводили до 8~9 с помощью DIEA. Затем к раствору мономера добавляли активированный линкер (IDA или PEG13, PEG 25) (0,48 экв. по отношению к мономеру, 0,048 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Завершение реакции димеризации контролировали с помощью аналитической HPLC. Время завершения реакции димеризации варьировалось в зависимости от линкера. После завершения реакции пептид осаждали холодным эфиром и центрифугировали. Супернатантный эфирный слой отбрасывали. Стадию осаждения повторяли дважды. Затем неочищенный димер очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (носитель Luna C18, 10 ед., 100А, подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% TFA, подвижная фаза В: Ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA, градиент 15%В и изменение до 45%В в течение 60 минут, скорость потока 15 мл/мин). Затем фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали на лиофилизаторе.

Конъюгация фрагментов продления периода полужизни

[00653] Конъюгацию пептидов проводили на смоле. В качестве ключевой аминокислоты применяли Lys(ivDde). После сборки пептида на смоле происходило селективное снятие защиты группы ivDde с применением 3×5 мин 2% гидразина в DMF в течение 5 мин. В результате активации и ацилирования линкера с применением HBTU, 1-2 эквивалентов DIEA в течение 3 ч и удаление Fmoc с последующим вторым ацилированием липидной кислотой получали конъюгированный пептид.

ПРИМЕР 2А

АКТИВНОСТЬ АНАЛОГОВ ПЕПТИДОВ

[00654] Аналоги пептидов тестировали *in vitro* на индукцию интернализации белка ферропортина человека. После интернализации белок ферропорин расщеплялся. Применяемый анализ (анализ активности FPN) измеряет снижение флуоресценции рецептора.

[00655] кДНК, кодирующую ферропортин человека (SLC40A1), клонировали из клона кДНК от Origene (NM_014585). ДНК, кодирующую ферропортин, амплифицировали с помощью ПЦР с применением праймеров, также кодирующих терминальные сайты рестрикции для субклонирования, но без терминирующего кодона. Рецептор ферропортина субклонировали в вектор экспрессии GFP млекопитающего, содержащий маркер устойчивости к неомицину (G418), таким образом, что рамка считывания ферропортина была слита в рамке с белком GFP. Точность ДНК, кодирующей белок, была подтверждена секвенированием ДНК. Клетки HEK293 применяли для трансфекции экспрессирующей плазмидой рецептора ферропортин-GFP. Клетки выращивали по стандартному протоколу в питательной среде и трансфицировали плазмидами с применением липофектамина (протокол производителя, Invitrogen). Клетки, стабильно экспрессирующие ферропортин-GFP, отбирали с применением G418 в питательной среде (при этом выживают только клетки, которые захватили и включили в себя экспрессирующую кДНК плазмиду) и несколько раз сортировали на сортировщике клеток Cytomation MoFlo™ для получения GFP-положительных клеток (488нм/530нм). Клетки размножали и замораживали аликвотами.

[00656] Для определения активности аналогов (соединений) гепсидина в отношении ферропортина человека клетки инкубировали в 96-луночных планшетах в стандартной среде без фенолового красного. Соединение добавляли до желаемой конечной концентрации по меньшей мере на 18 часов в инкубаторе. После инкубации оставшуюся GFP-флуоресценцию определяли либо по флуоресценции GFP целых клеток (планшет-ридер Envision, пара фильтров 485/535), либо с помощью проточного цитометра Beckman Coulter Quanta™ (выражается как среднее геометрическое интенсивности флуоресценции при 485 нм/525 нм). Соединение добавляли до желаемой конечной концентрации по меньшей мере на 18 часов, но не более чем на 24 часа в инкубаторе.

[00657] В некоторых экспериментах эталонные соединения включали нативный гепсидин, мини-гепсидин и R1-мини-гепсидин, который является аналогом мини-гепсидина. «RI» в термине «RI-мини-гепсидин» относится к ретроинверсии. Ретроинверсный пептид представляет собой пептид с обратной последовательностью всех

D-аминокислот. Например, Hy-Glu-Thr-His-NH₂ становится Hy-DHis-DThr-DGlu-NH₂. EC₅₀ этих эталонных соединений для интернализации/деградации ферропортина определяли в соответствии с анализом активности FPN, описанным выше. Эти пептиды выполняли роль контрольных стандартов.

Таблица 6. Эталонные соединения

Название	Последовательность	Активность EC ₅₀ (нМ)
Гепсидин	Hy-DTHFPIC(1)IFC(2)C(3)GC(2)C(4)HRSKC(3)GMC(4)C(1)KT-OH (SEQ ID NO:630)	34
Мини-Гепсидин 1-9	Hy-DTHFPICIF-NH ₂ (SEQ ID NO:631)	712
RI-мини гепсидин	Hy-DPhe-DIle-DCys-DIle-DPro-DPhe-DHis-DThr-DAsp-NH ₂ (SEQ ID NO:632)	> 10 мкМ
Этал. Соед. 2	Изовалериановая кислота-DTHFPCIKF-Lys[2Peg11'-Palm]-PRSKGCK-NH ₂ (SEQ ID NO:633)	30
Этал. Соед. 3	Изовалериановая кислота-DTHFPCIKF-Lys[2Peg11'-Palm]-PRSK-[SAR]-CK-NH ₂ (SEQ ID NO:634)	13
Положительный контроль	Изовалериановая кислота-DTHFPCI(K(isoGlu-Palm))FEPRSKGCK-NH ₂ (SEQ ID NO: 635)	

Значения активности EC₅₀ (нМ), определенные для различных аналогов пептидов по настоящему изобретению, представлены в Таблицах 2А-2Е. Эти значения были определены, как описано в данном документе.

АКТИВНОСТЬ АНАЛОГОВ ПЕПТИДОВ

[00658] Эффективность пептидов в отношении интернализации ферропортина оценивали в анализе на основе клеток T47D. Клеточная линия T47D (HTB 133, ATCC) представляет собой клеточную линию, прикрепляющуюся к карциноме молочной железы человека, которая эндогенно экспрессирует ферропортин. В этом анализе интернализации, активность тестируемых пептидов оценивали в присутствии сывороточного альбумина, который является основным белковым компонентом в крови. Клетки T47D поддерживали в среде RPMI (содержащей необходимое количество фетальной бычьей сыворотки) и регулярно субкультивировали. При подготовке к анализу клетки высевали в 96-луночные планшеты с плотностью 80-100 тыс. клеток на лунку в объеме 100 мкл и оставляли на ночь. На следующий день тестируемые пептиды были сначала приготовлены в серии разведений (серия из 10 точек, начальная концентрация ~ 5 мкМ, обычно с шагом 3-4-кратного разведения), все с 0,5% мышинным сывороточным альбумином (MSA, очищенный из мышинной сыворотки; Sigma, A3139). Серию разведений тестируемого пептида инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем средю аспирировали из 96-луночного клеточного планшета и добавляли серию разведений тестируемого пептида. После 1 часа инкубации средю с тестируемыми пептидами аспирировали и добавляли AF647-конъюгированный пептид для обнаружения в фиксированной концентрации 200нМ. Ранее было проверено, что конъюгированный с AF647 пептид обнаружения связывается с ферропортином и вызывает его интернализацию. Клетки снова промывали после 2-часовой инкубации для подготовки к анализу методом проточной цитометрии. Измеряли медианную интенсивность флуоресценции (MFI) AF647-позитивной популяции (после удаления из анализа мертвых клеток и несинглетных клеток). Значения MFI применялись для построения кривой доза-ответ и получения IC50 потенций для тестируемых пептидов. Активность IC50 рассчитывали с применением функции нелинейного подбора с 4 параметрами в Graphpad Prism, и результаты представлены в Таблице 2С.

Таблица 2С. Активность T47D репрезентативных аналогов пептидов

Соединение # / SEQ ID No.	IC50: T47D Интернализация MSA (нМ)
3	6,69
6	1,95
12	24,8
19	2,56
39	1,5
53	1,3
81	4,98
82	4,34
83	1,05
84	1,48
85	1,43
86	1,73
87	1,64
101	6,87
107	93,3
108	228
109	216
110	269
111	230
112	0,92
113	26,3
114	36,8
202	4,3
205	349
206	368
209	222
210	627
220	298
221	62,3

Соединение # / SEQ ID No.	IC50: T47D Интернализация MSA (нМ)
222	>1000
223	1,8
224	17
225	13,9
226	37,2
227	18,1
228	31,7
229	50,7
230	96,8
232	50,4
233	63,5
234	51,2
237	98,5
238	46,1
239	116
240	166
254	23,2
255	34,3
256	68,9
257	62,5
265	31,3
266	243
267	566
268	461
271	112
272	137
277	36,4
278	14,2
279	15,4

Соединение # / SEQ ID No.	IC50: T47D Интернализация MSA (нМ)
280	26,4
281	86
282	1,28
283	2,2
284	13,5
289	34
290	61,6
291	2,22
292	628
293	58,2
294	7,19
295	9,22
296	109
297	117
298	54,8
299	69
300	52,4
301	343
302	395
303	1,54
304	1,58
306	0,99
307	0,89
308	281
315	29

ПРИМЕР 2D

LAD2 АКТИВНОСТЬ АНАЛОГОВ ПЕПТИДА

[00659] При анафилактикоидных реакциях основной механизм включает прямую стимуляцию тучных клеток или базофилов, что приводит к высвобождению анафилактических медиаторов, таких как гистамин и β -гексозаминидаза. В недавнем исследовании McNeil et al. (McNeil BD et al., 2015) сообщалось, что MrgprX2, специфический мембранный рецептор на тучных клетках человека, вызывает анафилактикоидные реакции. Линия тучных клеток человека LAD2 (Лаборатория аллергических заболеваний 2), полученная из саркомы/лейкоза тучных клеток человека (Kirshenbaum et al., 2003), обычно применяется для изучения анафилактикоидных реакций, поскольку ее биологические свойства идентичны свойствам первичных человеческих клеток тучных клеток, включая сверхэкспрессию рецептора MrgprX2 и чувствительность к дегранулирующим пептидам (Kulka et al., 2008). Высвобождение анафилактических медиаторов, таких как β -гексозаминидаза, оценивают с помощью флуорометрического количественного определения.

[00660] Потенциал дегрануляции миметиков гепсидина оценивали в клетках LAD2. В день анализа серийные разведения соединений добавляли к клеткам LAD2, посеянным в количестве 20000 клеток/лунку в 96-луночный планшет. После инкубации в течение 30 минут количество β -гексозаминидазы, высвобождаемой в супернатанты и клеточные лизаты, количественно определяли с применением флуорогенного субстрата 4-метилумбеллиферил-N-ацетил-b-D-глюкозаминида. Кривые доза-реакция были построены путем нанесения % высвобождения β -гексозаминидазы (ось ординат) в зависимости от концентраций тестируемых пептидов (ось абсцисс). Значения EC50 и стандартные ошибки были рассчитаны с применением XLfit 5.5.0.5 на основе следующего уравнения: 4-параметрическая сигмоидальная модель: $f = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$, где A=E_{min}, B=E_{max}, C=EC50 и D=наклон. (Таблица 2D).

Ссылки: McNeil BD et al., Nature, 12, 519 (2015); Kirshenbaum et al. Leukemia Res. 27, 677 (2003); Kulka et al. Immunology 123, 398 (2008). Результаты представлены в Таблице 2D.

Таблица 2D. LAD2 активность аналогов репрезентативных пептидов

Соединение # / SEQ ID No.	EC50: LAD2 (мкМ)
12	12,91
19	>100
47	>12,5
107	>33
112	0,52
113	27,01
206	> 100
220	> 33
221	> 100
222	> 100
223	0,7
224	2,6
225	4,8
226	15,7
232	> 100
233	> 100
234	> 100
237	> 100
238	> 100
239	> 100
240	> 33
254	> 33
255	> 100
256	> 100
257	> 100
265	23,1
277	11,7
278	15,5
279	8,0

Соединение # / SEQ ID No.	EC50: LAD2 (мкМ)
280	24,3
281	> 100
291	> 100
292	> 100
293	> 100

ПРИМЕР 3

ВАЛИДАЦИЯ АНАЛОГОВ ПЕПТИДОВ *IN VIVO*

[00661] Аналоги гепсидина по настоящему изобретению тестировали на активность *in vivo*, чтобы определить их способность снижать содержание свободного Fe²⁺ в сыворотке.

[00662] Мышам (n=3/группа) вводили аналог гепсидина или несущую среду в дозе 1000 нмоль/кг внутривенно или подкожно. У групп мышей, которым вводили аналог гепсидина, отбирали образцы сыворотки через 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 10 часов, 24 часа, 30 часов, 36 часов и 48 часов после введения. Содержание железа в плазме/сыворотке измеряли с помощью колориметрического анализа на Cobas с 111 в соответствии с инструкциями производителя анализа (анализ: IRON2: ACN 661).

[00663] В другом эксперименте различные аналоги гепсидина (включая положительный контроль) или контрольную несущую среду вводили мышам (n=3/группа) в дозе 1000 нмоль/кг подкожно. Образцы сыворотки брали у групп мышей, которым вводили несущую среду или аналог гепсидина через 30 и 36 часов после введения. Содержание железа в плазме/сыворотке измеряли с помощью колориметрического анализа на Cobas с 111 в соответствии с инструкциями производителя анализа (анализ: IRON2: ACN 661).

[00664] Эти исследования демонстрируют, что аналоги гепсидина по настоящему изобретению снижают уровень железа в сыворотке по меньшей мере на 30 часов, демонстрируя, таким образом, их повышенную стабильность в сыворотке.

ПРИМЕР 4

ВАЛИДАЦИЯ АНАЛОГОВ ПЕПТИДОВ *IN VITRO*

[00665] Частично на основе взаимосвязей структура-активность (SAR), определенных по результатам экспериментов, описанных в данном документе, различные гепсидин-подобные пептиды по настоящему изобретению были синтезированы с применением способа, описанного в Примере 1, и активность *in vitro* была протестирована, как описано в Примере 2А или 2В. Эталонные соединения включали нативный гепсидин, мини-гепсидин, R1-мини-гепсидин, эталонное соединение 1 и эталонное соединение 2. Значения EC₅₀ пептидов продемонстрированы в сводных Таблицах 2А-2Е.

ПРИМЕР 5

СТАБИЛЬНОСТЬ В ПЛАЗМЕ

[00666] Для дополнения результатов *in vivo* и помощи в разработке мощных, стабильных агонистов ферропортина были проведены эксперименты по стабильности в плазме крови. Для прогнозирования стабильности в плазме крови крыс и мышей первоначально были проведены исследования стабильности *ex vivo* в этих матрицах.

[00667] Представляющие интерес пептиды (20 мкМ) инкубировали с предварительно подогретой плазмой (BioreclamationIVT) при 37°C. Аликвоты отбирали в различные моменты времени до 24 часов (например, 0, 0,25, 1, 3, 6 и 24 часа) и немедленно гасились 4 объемами органического растворителя (ацетонитрил/метанол (1:1) и 0,1% муравьиная кислота, содержащая 1 мкМ внутреннего стандарта). Погашенные образцы хранили при 4 °C до конца эксперимента и центрифугировали при 17 000 г/мин в течение 15 минут. Супернатант разбавляли 1:1 деионизированной водой и анализировали с помощью LC-MS. Процент, оставшийся в каждый момент времени, рассчитывали на основании отношения площади пика (аналит к внутреннему стандарту) по отношению к начальному уровню в нулевое время. Периоды полужизни рассчитывали путем подгонки к уравнению экспоненциального распада первого порядка с помощью GraphPad.

ПРИМЕР 6

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА У МЫШЕЙ

[00668] Соединения-миметики гепсидина, разработанные для пероральной стабильности, тестировали на системную абсорбцию при пероральном введении в модели мышей C57BL/6 дикого типа. Животных адаптировали на обычном рационе для грызунов

за 4-5 дней до начала исследования и не кормили в течение ночи до начала исследования. Каждая группа из 4 животных получала либо несущую среду, либо соединения. Соединения готовили в физиологическом солевом растворе в концентрации 5 мг/мл. Мыши получали дозированный раствор через желудочный зонд в объеме 200 мкл на животное массой тела 20 г. Каждая группа получала 1 дозу соединений из расчета 50 мг/кг/дозу. Группа мышей, определенная для получения несущей среды, получала только состав. Кровь отбирали через 4 часа после введения дозы и готовили сыворотку для измерений РК и PD. Концентрацию соединения измеряли методом масс-спектрометрии, а концентрацию железа в образцах измеряли колориметрическим методом на системе Roche cobas c.

ПРИМЕР 7

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА У МЫШЕЙ

[00669] В другом эксперименте новый набор соединений тестировали на системную абсорбцию при пероральном введении в модели мышей C57BL/6 дикого типа. Животных алаптировали на обычном рационе для грызунов в течение 4-5 дней до начала исследования. За ночь до введения первой дозы мышей перевели на диету с низким содержанием железа (с 2ppm железа), и эту диету поддерживали до конца исследования. Каждая группа из 5 животных получала либо несущую среду, либо соединения. Концентрация соединений составляла 30 мг/мл, составленных в буфере 0,7% NaCl + 10 mM ацетата натрия. Прием пищи отменяли примерно за 2 часа до введения каждой дозы, чтобы убедиться, что желудок очистился от частиц пищи перед введением дозы. Мыши получали дозированный раствор через желудочный зонд в объеме 200 мкл на животное массой тела 20 г. Каждая группа получала 2 дозы соединения из расчета 300 мг/кг/дозу, в последующие дни. Группа мышей, определенная для получения несущей среды, получала только состав. Кровь отбирали через 4,5 часа после введения дозы и готовили сыворотку для измерений PD. Концентрацию железа в сыворотке крови измеряли колориметрическим методом на системе Roche cobas c.

ПРИМЕР 8

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РЕПРЕЗЕНТАТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ НА ЖЕЛЕЗОВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ СПОСОБНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ МЫШЕЙ

[00670] Во втором исследовании *in vivo* репрезентативное соединение по настоящему изобретению тестировали на фармакодинамический эффект при однократной дозе 300

мг/кг/доза против двух доз 300 мг/кг в течение двух дней QD (один раз в день). Мышей C57BL/6 адаптировали на обычном рационе для грызунов в течение 4-5 дней до начала исследования. За ночь до введения первой дозы мышей перевели на диету с низким содержанием железа (с 2ppm железа), и эту диету поддерживали до конца исследования. Каждая группа из 5 животных получала либо несущую среду, либо соединения. Соединение составляли в 0,7% NaCl + 10 mM Na ацетатном буфере в концентрации 30 мг/мл. Прием пищи отменяли примерно за 2 часа до введения каждой дозы, чтобы убедиться, что желудок очистился от частиц пищи перед введением дозы. Мыши получали дозированный раствор через желудочный зонд в объеме 200 мкл на животное массой тела 20 г.

ПРИМЕР 9

РК/PD ЭФФЕКТЫ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ РЕПРЕЗЕНТАТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ У МЫШЕЙ

[00671] В другом исследовании *in vivo* с участием здоровых мышей модели C57/BL6 дикого типа, репрезентативное соединение по настоящему изобретению тестировали на РК и PD эффект при многократном введении в течение трех дней. Мышей содержали на обычном корме для грызунов во время адаптации и переводили на диету с дефицитом железа (с содержанием железа ~ 2 ppm) за одну ночь до введения первой дозы. Группы по 5 мышей получали в общей сложности 6 доз либо несущей среды, либо репрезентативного соединения в различных дозировках в формате BID (2 раза в день) в течение трех дней. Мыши получали через пероральный желудочный зонд репрезентативное соединение, содержащееся в 0,7% физиологическом растворе и 10 mM ацетате натрия. Различные группы получали либо несущую среду, либо 150 мг/кг/дозу два раза в день, 75 мг/кг/дозу два раза в день, 37,5 мг/кг/дозу два раза в день или 18,75 мг/кг/дозу два раза в день. Дополнительная группа получала 100 мг/кг/дозу два раза в день в дополнение к общей дозе 100 мг/кг/день соединения в питьевой воде (DW), тем самым получая общую дозу 300 г/кг/день. Через 3 часа после последней дозы несущей среды, группа, определенная для провокации железом, и все группы, которым вводили соединение, получали раствор железа через желудочный зонд в дозе 4 мг/кг железа на животное. Кровь отбирали через 90 минут после провокации железом для приготовления сыворотки с целью последующего измерения РК и PD. Концентрацию соединения измеряли методом масс-спектрометрии, а концентрацию железа в образцах измеряли колориметрическим методом на системе Roche cobas c.

ПРИМЕР 10

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА У МЫШЕЙ

[0100] В рамках отдельной сортировки новый набор соединений тестировали на их фармакодинамический эффект при пероральном введении на модели мышей C57BL/6 дикого типа. Животных алаптировали на обычном рационе для грызунов в течение 4-5 дней до начала исследования. Группа из 5 животных, предназначенная для получения двух доз репрезентативного соединения, получала железodefицитную диету (с содержанием железа 2 ppm) в ночь перед первой дозой, а все другие группы, предназначенные для получения одной дозы различных соединений, получали железodefицитную диету в течение двух ночей перед введением соединения. Концентрация соединений в растворе для введения составляла 30 мг/мл, сформулированном в буфере 0,7% NaCl + 10 mM ацетата натрия. Прием пищи отменяли примерно за 2 часа до введения любой дозы, чтобы убедиться, что желудок очистился от частиц пищи перед введением дозы. Мыши получали дозированный раствор через желудочный зонд в объеме 200 мкл на животное массой тела 20 г. Группа мышей, определенная для получения несущей среды, получала только состав. Кровь отбирали через 4,5 часа после введения дозы и готовили сыворотку для измерений PD. Концентрацию железа в сыворотке крови измеряли колориметрическим методом на системе Roche cobas c.

ПРИМЕР 11

СТАБИЛЬНОСТЬ В МОДЕЛИРОВАННОЙ ЖЕЛУДОЧНОЙ ЖИДКОСТИ

[00672] Холостой SGF готовили, добавляя 2 г хлорида натрия, 7 мл соляной кислоты (37%) в конечном объеме 1 л воды и доводя pH до 1,2.

[00673] SGF получали путем растворения 320 мг пепсина (Sigma®, P6887, из слизистой оболочки желудка свиньи) в 100 мл холостого SGF и перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут. Раствор фильтровали через мембрану 0,45 мкм и аликвоту хранили при -20 °C.

[00674] Исследуемые экспериментальные соединения (в концентрации 20 мкМ) инкубировали с предварительно нагретым SGF при 37°C. Аликвоты отбирали в различные моменты времени до 24 часов (например, 0, 0,25, 1, 3, 6 и 24 часа) и немедленно гасили 4 объемами органического растворителя (ацетонитрил/метанол (1:1) и 0,1% муравьиной кислоты, содержащей 1 мкМ внутреннего стандарта). Погашенные образцы хранили при 4

°C до конца эксперимента и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант разбавляли 1:1 деионизированной водой и анализировали с помощью LC-MS. Процент, оставшийся в каждый момент времени, рассчитывали на основании отношения площади пика (аналит к внутреннему стандарту) по отношению к начальному уровню в нулевое время. Периоды полужизни рассчитывали путем подгонки к уравнению экспоненциального распада первого порядка с помощью GraphPad. Результаты представлены в Таблицах 2А и 2В.

ПРИМЕР 12

СТАБИЛЬНОСТЬ В МОДЕЛИРОВАННЫХ КИШЕЧНЫХ ЖИДКОСТЯХ

[00675] Холостой раствор FaSSIF готовили путем растворения 0,348 г NaOH, 3,954 г моногидрата одноосновного фосфата натрия и 6,186 г NaCl в конечном объеме 1 л воды (pH доведен до 6,5).

[00676] FaSSIF получали путем растворения 1,2 г свиного панкреатина (Chem-supply, PL378) в 100 мл холостого FaSSIF и перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут. Раствор фильтровали через мембрану 0,45 мкм и аликвоту хранили при -20 °C.

[00677] Исследуемые экспериментальные соединения (20 мкМ) инкубировали с предварительно нагретым FaSSIF (1% панкреатина в конечной инкубационной смеси) при 37 °C. Аликвоты отбирали в различные моменты времени до 24 часов (например, 0, 0,25, 1, 3, 6 и 24 часа) и немедленно гасили 4 объемами органического растворителя (ацетонитрил/метанол (1:1) и 0,1% муравьиной кислоты, содержащей 1 мкМ внутреннего стандарта). Погашенные образцы хранили при 4 °C до конца эксперимента и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант разбавляли 1:1 деионизированной водой и анализировали с помощью LC-MS. Процент, оставшийся в каждый момент времени, рассчитывали на основании отношения площади пика (аналит к внутреннему стандарту) по отношению к начальному уровню в нулевое время. Периоды полужизни рассчитывали путем подгонки к уравнению экспоненциального распада первого порядка с помощью GraphPad. Результаты представлены в Таблицах 2А и 2В.

ПРИМЕР 13

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ВАРИАНТ ДЛЯ ПЕПТИДОВ, СКЛОННЫХ К «НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМУ СВЯЗЫВАНИЮ».

[00678] Исследуемые соединения (в концентрации 20 мкМ) смешивали с предварительно нагретым FaSSIF (1% панкреатина в конечном рабочем растворе). Смесь растворов разделяли на аликвоты и инкубировали при 37 °С. Требуемое количество аликвот было эквивалентно количеству моментов времени (например, 0, 0,25, 1, 3, 6 и 24 часа). В каждый момент времени брали одну аликвоту и немедленно гасили 4 объемами органического растворителя (ацетонитрил/метанол (1:1) и 0,1% муравьиной кислоты, содержащей 1 мкМ внутреннего стандарта). Остальные стадии были такими же, как и в общем эксперименте.

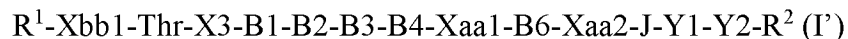
[00679] Все вышеуказанные патенты США, публикации патентных заявок США, патентные заявки США, иностранные патенты, зарубежные патентные заявки и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании и/или перечисленные в Листе данных заявки, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[00680] По меньшей мере, некоторые из химических названий и последовательностей соединений по настоящему изобретению, приведенные и изложенные в настоящей заявке, могли быть сгенерированы автоматически с использованием коммерчески доступной программы для присвоения имен химическим веществам и не прошли независимую валидацию. В случае, когда указанное химическое название или последовательность и изображенная структура различаются, изображенная структура будет иметь преимущественную силу. В химических структурах, где в структуре существует хиральный центр, но не показана конкретная стереохимия для хирального центра, оба энантиомера, связанные с хиральной структурой, охватываются этой структурой. Аналогичным образом, для пептидов, где E/Z-изомеры существуют, но конкретно не упомянуты, оба изомера конкретно описаны и включены.

[00681] Из вышеизложенного понятно, что, хотя конкретные варианты осуществления настоящего изобретения были описаны в данном документе в иллюстративных целях, могут быть выполнены различные модификации без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы I':



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где:

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил, C_2 - C_{20} алкеноил или C_1 - C_{20} циклоалканоил;

R^2 представляет собой NH_2 или OH ;

Xbb1 представляет собой Asp, isoAsp, Asp(OMe), Gly, замещенный Gly, Glu, замещенный Glu, isoGlu, (D)Glu, (D)isoGlu, bhGlu, bGlu, Gla или Glp;

X3 представляет собой His или замещенный His;

каждый Xaa1 и Xaa2 независимо представляет собой Ala, Gly, N-замещенный Gly, Lys, (D)Lys, Lys(Ac) или (D)Lys(Ac);

или

Xaa1 представляет собой B5; и B5 отсутствует, представляет собой Lys, D-Lys, (D)Leu, (D)Ala, a-Me-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); и B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или a-Me-Lys;

или

Xaa1 представляет собой B5 (L1Z); B5 представляет собой Lys, D-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует;

каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Gly, замещенный Gly, Phe, замещенный Phe, Dpa, замещенный Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, замещенный Pro, propanoicPro, butanoicPro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B3 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, a-MeCys, или Pen;

B4 представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Ile, (Me)Ile, Val, Leu, или NLeu;

L1 отсутствует, представляет собой Dapa, D-Dapa или isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, isoGlu-PEG, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx;

где Ahx представляет собой фрагмент аминокснсовой кислоты; PEG представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-(Peg)}_n\text{-N(H)]}_m\text{-}$ или $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Peg)}_n\text{-N(H)]}_m\text{-}$; и Peg представляет собой $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100K;

Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни;

J отсутствует, представляет собой любую аминокислоту или пептидную цепь, состоящую из 1-5 аминокислот, при этом каждая аминокислота независимо выбрана из Pro, (D)Pro, гидроксипро, гидроксид(Pro), Arg, MeArg, Lys, (D)Lys, Lys(Ac), (D)Lys(Ac), Ser, MeSer, Sar и Gly;

Y1 представляет собой Abu, Cys, гомоCys, (D)Cys, NMeCys, aMeCys или Pen;

Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует;

Dapa представляет собой диаминопропановую кислоту, Dpa или DIP представляет собой 3,3-дифенилаланин или b,b-дифенилаланин, bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, Bip представляет собой бифенилаланин, bhPro представляет собой b-гомопролин, Tic представляет собой L-1,2,3,4,-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, NPC представляет собой L-нипекотиновую кислоту, bhTrp представляет собой b-гомотриптофан, 1-Nal представляет собой 1-нафтилаланин, 2-Nal представляет собой 2-нафтилаланин, Orn представляет собой орнитин, Nleu представляет собой норлейцин, Abu представляет собой 2-аминомасляную кислоту, 2Pal представляет собой 2-пиридилаланин, Pen представляет собой пеницилламин;

замещенный Phe представляет собой фенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилем, CN или гуанидином;

замещенный bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилем, CN или гуанидином;

замещенный Trp представляет собой N-метил-L-триптофан, α -метилтриптофан или триптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu; и

замещенный bhTrp представляет собой N-метил-L-b-гомотриптофан, α -метил-b-гомотриптофан или b-гомотриптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

где

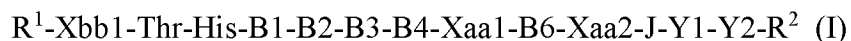
- i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1; при условии, что когда Xbb1 представляет собой Asp, тогда R^1 представляет собой алкеноил C₂-C₂₀.

2. Аналог гепсидина, содержащий пептид по п. 1, отличающийся тем, что Xbb1 представляет собой Asp и R^1 представляет собой C₂-C₂₀ алкеноил.
3. Аналог гепсидина, содержащий пептид по п. 1, отличающийся тем, что Xbb1 представляет собой (D)Glu или (D)isoGlu.
4. Аналог гепсидина, содержащий пептид по п. 1, отличающийся тем, что Xbb1 представляет собой isoAsp, Asp(OMe), Gly, замещенный Gly, Glu, замещенный Glu, bhGlu, bGlu, Gla или Glp.
5. Аналог гепсидина, содержащий пептид по п. 1, отличающийся тем, что B1 представляет собой Dpa.
6. Аналог гепсидина, содержащий пептид по п. 1, отличающийся тем, что Xaa1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Lys, D-Lys, Dar или Dar-Dar; и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует.
7. Аналог гепсидина, содержащий пептид по п. 1, отличающийся тем, что Pro или NPC.
8. Аналог гепсидина, содержащий пептид по п. 1, отличающийся тем, что X7 представляет собой Ile.
9. Аналог гепсидина, содержащий пептид по п. 1, отличающийся тем, что B9 представляет Phe или bhPhe.
10. Аналог гепсидина, содержащий пептид по п. 1, отличающийся тем, что J отсутствует, представляет собой любую аминокислоту или пептидную цепь, состоящую из 1-5 аминокислот, при этом каждая аминокислота независимо выбрана из Pro, (D)Pro, гидроксиPro, гидрокси(D)Pro, Arg, MeArg, Lys, (D)Lys, Lys(Ac), (D)Lys(Ac), Ser, MeSer, Sar и Gly.
11. Аналог гепсидина, содержащий пептид по п. 1, отличающийся тем, что J представляет собой Arg, Lys, D-Lys, Spiro_pip, Arg(нитро), Arg(диметил), Cit, Pro(4-амино), Cav, Pro-, Pro-Arg-, -Pro-Lys-, -Pro-(D)Lys-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-

Arg-Ser-Lys- (SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly- (SEQ ID NO:251), -Pro-Lys(Ac)-, -Pro-(D)Lys(Ac)-, -Pro-Arg-Ser-Lys(Ac)-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys(Ac)-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys(Ac)-Gly-, -HydroxyPro-Arg-Ser-Lys-Gly- (SEQ ID NO:251), -Pro-MeArg-Ser-Lys-Gly-, -Pro-Arg-MeSer-Lys-Gly- (SEQ ID NO:251), (SEQ ID NO:251), -Pro-Lys(Ac)-Ser-Lys(Ac)-, -Pro-Lys(Ac)-Ser-Lys(Ac)-Gly-, -Pro-Lys(Ac)-Ser-Lys(Ac)-Gly-, -Pro-Lys(Ac)-Ser-Lys(Ac)-Sar-, -Pro-Arg-Ser-MeLys-Gly- или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту.

12. Аналог гепсидина, содержащий пептид по п. 1, отличающийся тем, что J представляет собой Arg, Lys, D-Lys, Spiro_pip, Arg (нитро), Arg (диметил), Cit, Pro (4-амино), Cav, Pro-, Pro-Arg-, -Pro-Lys-, -Pro-(D)Lys-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly-(SEQ ID NO:251) или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту.

13. Аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где:

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил или C_1 - C_{20} циклоалканоил;

R^2 представляет собой NH_2 или OH ;

Xbb1 представляет собой isoAsp, Asp(OMe), Gly, замещенный Gly, Glu, замещенный Glu, bhGlu, bGlu, Gla, or Glp;

каждый Xaa1 и Xaa2 независимо представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Lys, (D)Lys, Lys(Ac), или (D)Lys(Ac);

или

Xaa1 представляет собой B5; и B5 отсутствует, представляет собой Lys, D-Lys, (D)Leu, (D)Ala или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); и B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α -Me-Lys;

или

Xaa1 представляет собой B5 (L1Z); B5 представляет собой Lys, D-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует;

каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Gly, замещенный Gly, Phe, замещенный Phe, Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B3 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, a-MeCys, или Pen;

B4 представляет собой Gly, N-замещенный Gly, Ile, (Me)Ile, Val, Leu, или NLeu;

L1 отсутствует, представляет собой Dapa, D-Dapa или isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, isoGlu-PEG, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx;

где Ahx представляет собой фрагмент аминокснковой кислоты; PEG представляет собой $-[C(O)-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$; и Peg представляет собой $-OCH_2CH_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100K;

Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни;

J представляет собой Lys, D-Lys, Arg, Pro, -Pro-Arg-, -Pro-Lys-, -Pro-(D)Lys-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly- (SEQ ID NO:251), -His-(D)Phe-Arg-Trp-Cys-, или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту;

Y1 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, NMeCys, aMeCys, или Pen;

Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует;

Dapa представляет собой диаминопропановую кислоту, Dpa или DIP представляет собой 3,3-дифенилаланин или b,b-дифенилаланин, bhPhe представляет собой b-

гомофенилаланин, Bip представляет собой бифенилаланин, bhPro представляет собой b-

гомопролин, Tic представляет собой L-1,2,3,4,-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая

кислота, NPC представляет собой L-нипекотиновую кислоту, bhTrp представляет собой b-

гомотриптофан, 1-Nal представляет собой 1-нафтилаланин, 2-Nal представляет собой 2-

нафтилаланин, Orn представляет собой орнитин, Nleu представляет собой норлейцин,

Abu представляет собой 2-аминомасляную кислоту, 2Pal представляет собой 2-

пиридилаланин, Pen представляет собой пеницилламин;

замещенный Phe представляет собой фенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси,

азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилом, трифторметокси, трифторметилом, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;
замещенный bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилом, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилом, трифторметокси, трифторметилом, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилом, CN или гуанидином;
замещенный Tgr представляет собой N-метил-L-триптофан, α-метилтриптофан или триптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu; и
замещенный bhTgr представляет собой N-метил-L-b-гомотриптофан, α-метил-b-гомотриптофан или b-гомотриптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;
где

i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R¹, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и

ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1.

14. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1, отличающиеся тем, что каждый из Xaa1 и Xaa2 независимо представляют собой Lys, Lys(Ac), (D)Lys или (D)Lys(Ac).
15. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1, отличающиеся тем, что каждый из Xaa1 представляет собой Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой (D)Lys(Ac).
16. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1, отличающиеся тем, что Xaa1 представляет собой B5, B5 отсутствует, представляет собой Lys или D-Lys; и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); и B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α-Me-Lys.
17. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п.1, отличающиеся тем, что Xaa1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Lys или D-Lys; и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует.
18. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1, отличающийся тем, что пептид соответствует Формуле A-I:

$$R^1\text{-Xbb1-Thr-His-B1-B2-B3-B4-B5-B6-B7(L1Z)-J-Y1-Y2-R}^2 \text{ (A-I)}$$

где:

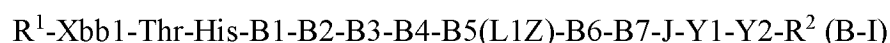
R^1 , R^2 , B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в п. 1; и

B7 представляет собой Lys, или D-Lys;

где

- i) пептид необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B5, B6, J, Y1, Y2 или R^2 ;
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1; и
- iii) когда B6 представляет собой Phe, тогда B5 не является Lys.

19. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1, отличающийся тем, что пептид соответствует Формуле B-I:



где:

R^1 , R^2 , B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в п. 1

где

- i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B6, B7, J, Y1, Y2 или R^2 ; и
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1; и
- iii) когда B6 представляет собой Phe, Y1 представляет собой Cys, а Y2 представляет собой Lys, тогда J представляет собой Pro, Arg, Gly, -Pro-Arg-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys- (SEQ ID NO:249) или отсутствует.

20. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-7, отличающиеся тем, что B1 представляет собой F, Dpa, BIP или bhPhe; B2 представляет собой Pro, NCP, (D)Pro или (D)NCP; B3 представляет собой Cys, a-MeCys или homoCys; B4 представляет собой Ile; B5 представляет собой Lys или (D)Lys; B6 представляет собой Phe, замещенный Phe, bhPhe или 2Pal; и B7 представляет собой Lys или (D)Lys.

21. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-7, отличающиеся тем, что B2 представляет собой Pro или NPC,

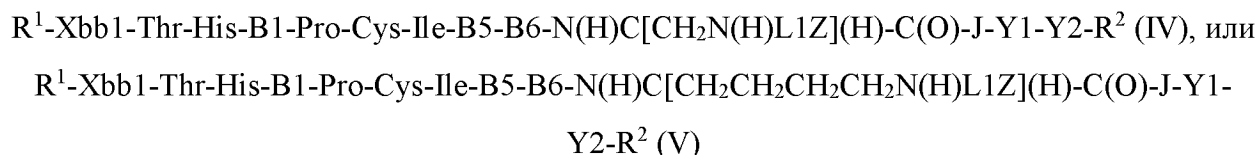
B3 представляет собой Cys, B4 представляет собой Ile и B6 представляет собой Phe, bhPhe или 2Pal.

22. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 4-9, отличающиеся тем, что B7(L1Z) представляет собой - N(H)C[CH₂(CH₂CH₂CH₂)_mN(H)L1Z](H)-C(O)- и где m равно 0 или 1.

23. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 4-9, отличающиеся тем, что B7(L1Z) представляет собой - N(H)C[CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-.

24. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 4-9, отличающиеся тем, что B7(L1Z) представляет собой - N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-.

25. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1, отличающийся тем, что пептид соответствует формуле IV или V:

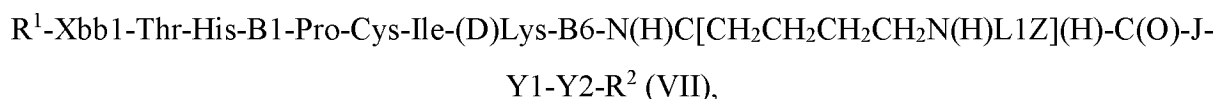
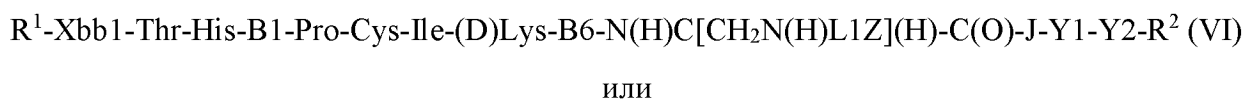


при этом R¹, R², L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в п. 1; и

B1 представляет собой Phe, Phe(4-F), Phe(4-CF₃), Phe(2,3,5-трифтор); B5 представляет собой (D)Lys; и B6 представляет собой Phe, bhPhe 2Pal.

26. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 13, отличающиеся тем, что B5 представляет собой (D)Lys.

27. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1, отличающийся тем, что пептид соответствует формуле VI или СIIb:



при этом R^1 , R^2 , L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в п. 1; и

B1 представляет собой Phe, Phe(4-F), Phe(4-CF₃), Phe(2,3,5-трифтор); и B6 представляет собой Phe, bhPhe или 2Pal.

28. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 13-15, отличающийся тем, что B1 представляет собой Phe, Phe(4-F), Phe(4-CF₃), Phe(2,3,5-трифтор).

29. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 13-15, отличающиеся тем, что B1 представляет собой Dpa.

30. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 4 отличающийся тем, что пептид соответствует Формуле VIII или IX:

R^1 -Xbb1-Thr-His-F-Pro-Cys-Ile-(D)Lys-B6-N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-J-Y1-Y2-R² (VIII) или

R^1 -Xbb1-Thr-His-Dpa-Pro-Cys-Ile-(D)Lys-B6-N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-J-Y1-Y2-R² (IX),

при этом R^1 , R^2 , L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в п. 1; и B6 представляет собой Phe, Phe(4-F), Phe(4-CF₃), Phe(2,3,5-трифтор), bhPhe, 2Pal.

31. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что B6 представляет собой Phe.

32. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что B6 представляет собой bhPhe.

33. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 13-20, отличающийся тем, что пептид соответствует Формуле Xa, Xb, Xc или Xd:

R^1 -Xbb1-Thr-His-F-Pro-Cys-Ile-(D)Lys-Phe-N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-J-Y1-Y2-R² (Xa),

R^1 -Xbb1-Thr-His-Dpa-Pro-Cys-Ile-(D)Lys-Phe-N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-J-Y1-Y2-R² (Xb),

R^1 -Xbb1-Thr-His-F-Pro-Cys-Ile-(D)Lys-bhPhe-N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-J-Y1-Y2-R² (Xc),

R^1 -Xbb1-Thr-His-Dpa-Pro-Cys-Ile-(D)Lys-bhPhe-N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-J-Y1-Y2-R² (Xd),

при этом R¹, R², L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в п. 1.

34. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-, -Pro-Cys-, -Lys-Cys-, -(D)Lys-Cys-, -Arg-Cys-, -Dap-Cys-, -Cys-(D)Lys-, -Dap-hCys-, -Pro-Arg-Cys-, -Pro-Arg-Ser-Cys-(SEQ ID NO:253), -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-(SEQ ID NO:254), -His-(D)Phe-Arg-Trp-Cys- или -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-Cys-(SEQ ID NO:255).
35. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что -J-Y1-Y2- представляет собой -Arg-Cys-, -(D)Lys-Cys- или -Lys-Cys-.
36. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-21, отличающиеся тем, что -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-(D)Lys-.
37. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что -J-Y1-Y2- представляет собой -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-(SEQ ID NO:254).
38. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что -J-Y1-Y2- представляет собой -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-Lys-(SEQ ID NO:255).
39. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-21, отличающиеся тем, что -J-Y1-Y2- представляет собой -Pro-Cys-.

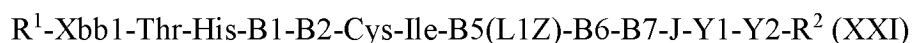
40. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-21, отличающиеся тем, что -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-.
41. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-21, отличающиеся тем, что -J-Y1-Y2- представляет собой (D)Lys-Pen-.
42. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что L1 представляет собой одинарную связь.
43. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что L1 представляет собой iso-Glu.
44. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что L1 представляет собой Ahx.
45. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что L1 представляет собой iso-Glu-Ahx.
46. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что L1 представляет собой PEG.
47. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что L1 представляет собой PEG-Ahx.
48. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что L1 представляет собой iso-Glu-PEG-Ahx.
49. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что PEG представляет собой $-[C(O)-$

$\text{CH}_2-(\text{Peg})_n-\text{N}(\text{H})]_m-$ или $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{Peg})_n-\text{N}(\text{H})]_m-$; и Peg представляет собой $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100 или равно 10K, 20K или 30K.

50. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что m равно 1.
51. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что m представляет собой 2.
52. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что n равно 2.
53. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что n равно 4.
54. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что n равно 8.
55. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что n равно 11.
56. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что n равно 12.
57. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что n равно 20K.
58. Аналог гепсидина по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что PEG представляет собой 1Peg2; и 1Peg2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{Peg})_2-\text{N}(\text{H})-$.
59. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что PEG представляет собой 2Peg2; и 2Peg2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{Peg})_2-\text{N}(\text{H})-$.
60. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что PEG представляет собой 1Peg2-1Peg2; и каждый 1Peg2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{Peg})_2-\text{N}(\text{H})-$.
61. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что PEG представляет собой 1Peg2-1Peg2; и 1Peg2-1Peg2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$.
62. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что PEG представляет собой 2Peg4; и

- 2Peg4 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)4-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)4-NH]-$.
63. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что PEG представляет собой 1Peg8; и 1Peg8 представляет собой $-C(O)-CH_2-(Peg)8-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)8-NH]-$.
64. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что PEG представляет собой 2Peg8; и 2Peg8 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)8-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)8-NH]-$.
65. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что PEG представляет собой 1Peg11; и 1Peg11 представляет собой $-C(O)-CH_2-(Peg)11-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)11-NH]-$.
66. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что PEG представляет собой 2Peg11; и 2Peg11 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)11-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)11-NH]-$.
67. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что PEG представляет собой 2Peg11' или 2Peg12; и 2Peg11' или 2Peg12 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)12-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)12-NH]-$.
68. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что при присоединении PEG к Lys, $-C(O)-$ из PEG присоединен к Ne из Lys.
69. Аналог гепсидина по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что при присоединении PEG к isoGlu, $-N(H)-$ из PEG присоединен к $-C(O)-$ из isoGlu.
70. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что при присоединении PEG к Ahx, $-N(H)-$ из PEG присоединен к $-C(O)-$ из Ahx.
71. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пунктов 1-36, отличающийся тем, что при присоединении PEG к Palm, $-N(H)-$ из PEG присоединен к $-C(O)-$ из Palm.

72. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-59, отличающийся тем, что Z представляет собой Palm.
73. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-59, отличающийся тем, что Z представляет собой дикислоту.
74. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-59, отличающийся тем, что Z представляет собой C8-C20 дикислоту.
75. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-59, отличающийся тем, что Z представляет собой C8-C20 дикислоту; и одна из кислотных групп связана с L1, а другая кислотная группа свободна -C(O)₂H.
76. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 73-75, отличающийся тем, что Z представляет собой C10, C12, C14, C16 или C18 дикислоту.
77. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1, отличающийся тем, что пептид соответствует Формуле XXI:



где:

L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в пункте 1 формулы изобретения;

R¹ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₂ арил, C₆-C₁₂ арил-C₁-C₆ алкил, C₁-C₂₀ алканоил, C₂-C₂₀ алкеноил или C₁-C₂₀ циклоалканоил;

R² представляет собой NH₂ или OH;

Xbb1 представляет собой Glu, замещенный Glu, IsoGlu, (D)Glu, (D)isoGlu, bhGlu или bGlu; каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Phe, замещенный Phe, Dpa, замещенный Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, замещенный Pro, propanoicPro, butanoicPro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B5 представляет собой Lys или (D)Lys; и

B7 представляет собой Glu или отсутствует.

78. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-77 отличающийся тем, что -L1Z представляет собой:

-PEG11_OMe;
 -PEG12_C18 кислота;
 -1PEG2_1PEG2_Ahx_Palm;
 -1PEG2_Ahx_Palm;
 -Ado_Palm;
 -Ahx_Palm;
 -Ahx_PEG20K;
 -PEG12_Ahx_IsoGlu_Behenic;
 -PEG12_Ahx_Palm;
 -PEG12_DEKHKs_Palm;
 -PEG12_IsoGlu_C18 кислота;
 -PEG12_Ahx_C18 кислота;
 -PEG12_IsoGlu_Palm;
 -PEG12_KKK_Palm;
 -PEG12_KKKG_Palm;
 -PEG12_DEKHKs_Palm;
 -PEG12_Palm;
 -PEG12_PEG12_Palm;
 -PEG20K;
 -PEG4_Ahx_Palm;
 -PEG4_Palm;
 -PEG8_Ahx_Palm; или
 -IsoGlu_Palm;

где

PEG11_OMe представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{11}-\text{OMe}$;

1PEG2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$;

PEG4 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4-\text{NH}-$;

PEG8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_8-\text{NH}-$;

1PEG8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_8-\text{NH}-$;

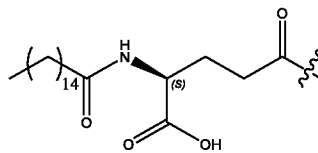
PEG12 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{12}-\text{NH}-$;

Ado представляет собой $-\text{[C(O)-(CH}_2\text{)}_{11}\text{-NH]}-$

Cn кислота представляет собой $-\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{n-2}\text{-CH}_3$; C18 кислота представляет собой $-\text{C(O)-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-Me}$;

Palm представляет собой $-\text{C(O)-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-Me}$;

isoGlu представляет собой изоглутаминовую кислоту;



isoGlu_Palm представляет собой ; и

Ahx представляет собой $-\text{[C(O)-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH]}-$.

79. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-77 отличающийся тем, что -L1Z представляет собой:

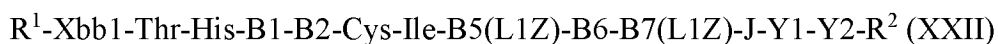
-1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C10_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C12_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C14_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C22_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота;
 -1PEG8_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -IsoGlu_C18_Дикислота;
 -PEG12_Ahx_C18_Дикислота;
 -PEG12_C16_Дикислота;
 -PEG12_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -PEG12_IsoGlu_C18_Дикислота;
 -PEG4_IsoGlu_C18_Дикислота; или
 -PEG4_PEG4_IsoGlu_C18_Дикислота;

где

1PEG2, 1PEG8, PEG4 и PEG12 являются такими, как описано в данном п. 78;

Сп_Дикислота представляет собой $-C(O)-(CH_2)_{n-2}-COOH$; где n равно 10, 12, 14, 16, 18 или 22.

80. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1, отличающийся тем, что пептид соответствует Формуле XXII:



где:

L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в пункте формулы изобретения;

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил, C_2 - C_{20} алкеноил или C_1 - C_{20} циклоалканоил;

R^2 представляет собой NH_2 или OH ;

Xbb1 представляет собой Glu, замещенный Glu, IsoGlu, (D)Glu, (D)isoGlu, bhGlu или bGlu; каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Phe, замещенный Phe, Dpa, замещенный Dpa, bhPhe, a-MePhe, NMe-Phe, D-Phe или 2Pal;

B2 представляет собой Pro, замещенный Pro, propanoicPro, butanoicPro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC или D-NPC;

B5 представляет собой Lys или (D)Lys; и

B7 представляет собой Lys или (D) Lys.

81. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 80, отличающиеся тем, что каждый из -L1Z независимо представляет собой:

-PEG11_OMe;

-PEG12_C18 кислота;

-1PEG2_1PEG2_Ahx_Palm;

-1PEG2_Ahx_Palm;

-Ado_Palm;

-Ahx_Palm;

-Ahx_PEG20K;

-PEG12_Ahx_IsoGlu_Behenic;

-PEG12_Ahx_Palm;

-PEG12_DEKHK_S_Palm;
 -PEG12_IsoGlu_C18 кислота;
 -PEG12_Ahx_C18 кислота;
 -PEG12_IsoGlu_Palm;
 -PEG12_KKK_Palm;
 -PEG12_KKKG_Palm;
 -PEG12_DEKHK_S_Palm;
 -PEG12_Palm;
 -PEG12_PEG12_Palm;
 -PEG20K;
 -PEG4_Ahx_Palm;
 -PEG4_Palm;
 -PEG8_Ahx_Palm; или
 -IsoGlu_Palm;
 -1PEG2_1PEG2_Dap_C18 Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C10 Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C12 Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C14 Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16 Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18 Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C22 Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_Ahx_C18 Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_C18 Дикислота;
 -1PEG8_IsoGlu_C18 Дикислота;
 -IsoGlu_C18 Дикислота;
 -PEG12_Ahx_C18 Дикислота;
 -PEG12_C16 Дикислота;
 -PEG12_C18 Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_1PEG2_C18 Дикислота;
 -1PEG2_1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18 Дикислота;
 -PEG12_IsoGlu_C18 Дикислота;
 -PEG4_IsoGlu_C18 Дикислота; или
 -PEG4_PEG4_IsoGlu_C18 Дикислота;

где

PEG11_ОМе представляет собой $-\text{[C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{11}\text{-OMe]}$;

1PEG2 представляет собой $-C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH-$;

PEG4 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_4-NH-$;

PEG8 представляет собой $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_8-NH-$;

1PEG8 представляет собой $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_8-NH-$;

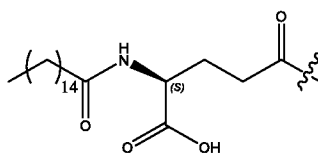
PEG12 представляет собой $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{12}-NH-$;

Ado представляет собой $-[C(O)-(CH_2)_{11}-NH]-$

Cn кислота представляет собой $-C(O)(CH_2)_{n-2}-CH_3$; C18 кислота представляет собой $-C(O)-(CH_2)_{16}-Me$;

Palm представляет собой $-C(O)-(CH_2)_{14}-Me$;

isoGlu представляет собой изоглутаминовую кислоту;

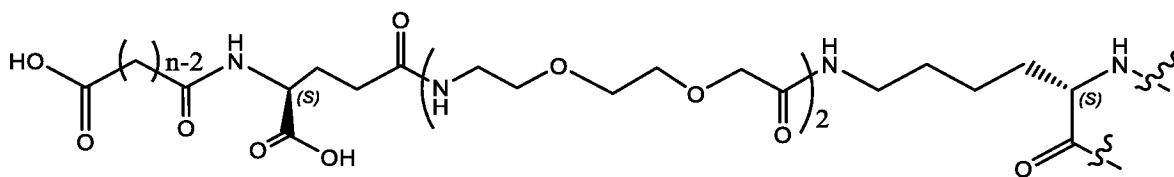


isoGlu_Palm представляет собой

Ahx представляет собой $-[C(O)-(CH_2)_5-NH]-$;

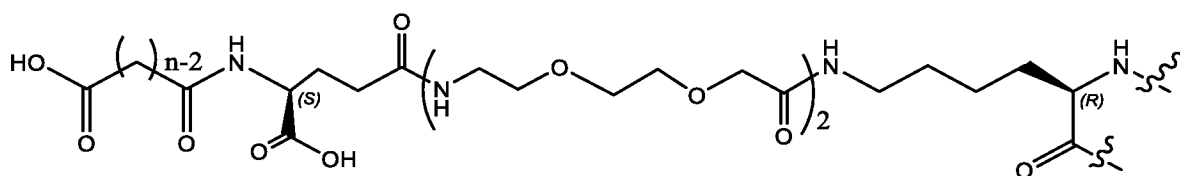
Cn_Дикислота представляет собой $-C(O)-(CH_2)_{n-2}-COOH$; где n равно 10, 12, 14, 16, 18 или 22.

82. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Xaa1 (B5(L1Z)) или Xaa2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Cn_Дикислота); и Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Cn_Дикислота) представляет собой



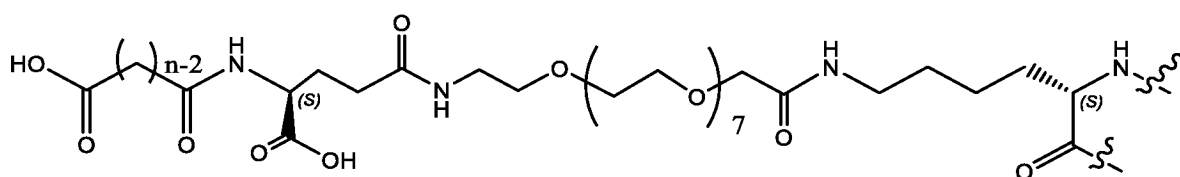
и n равно 10, 12, 14, 16, или 18.

83. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Xaa1 (B5(L1Z)) или Xaa2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Cn_Дикислота); и (D)Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Cn_Дикислота) представляет собой



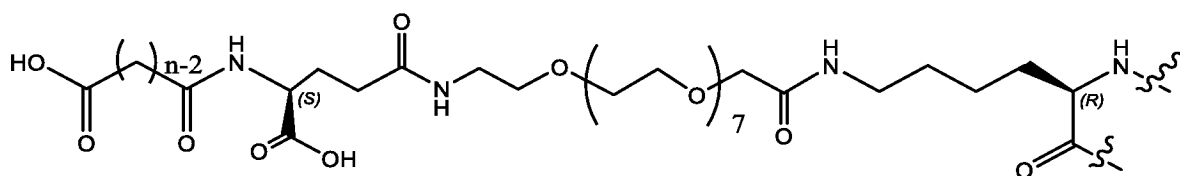
и n равно 10, 12, 14, 16, или 18.

84. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(1PEG8_IsoGlu_C_n_Дикислота); и Lys(1PEG8_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



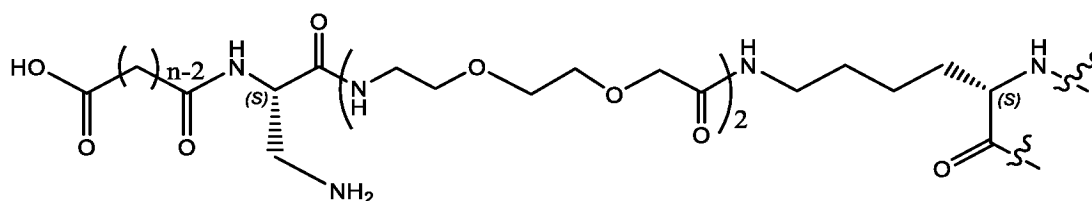
и n равно 10, 12, 14, 16, или 18.

85. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(1PEG8_IsoGlu_C_n_Дикислота); и (D)Lys(1PEG8_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



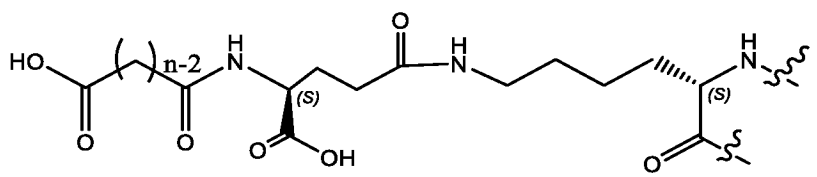
и n равно 10, 12, 14, 16, или 18.

86. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C_n_Дикислота); и Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C_n_Дикислота) представляет собой



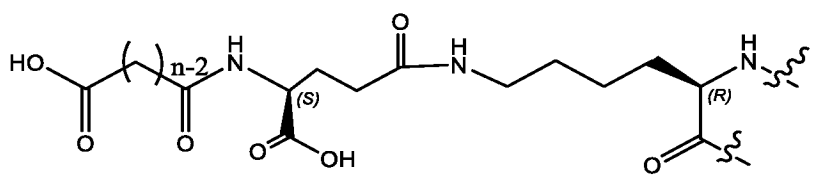
и n равно 10, 12, 14, 16, или 18.

87. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота); и Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



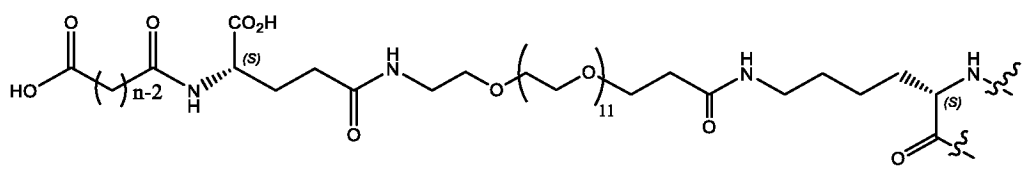
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

88. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота); и (D)Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



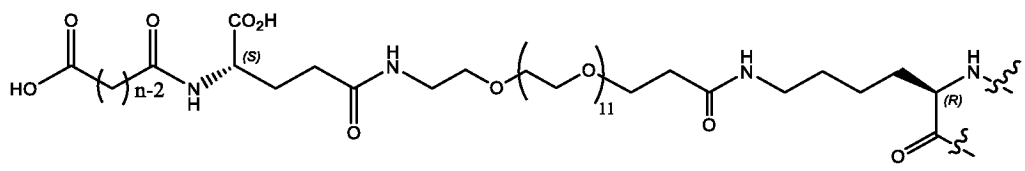
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

89. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(PEG12_IsoGlu_C_n_Дикислота); и Lys(PEG12_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



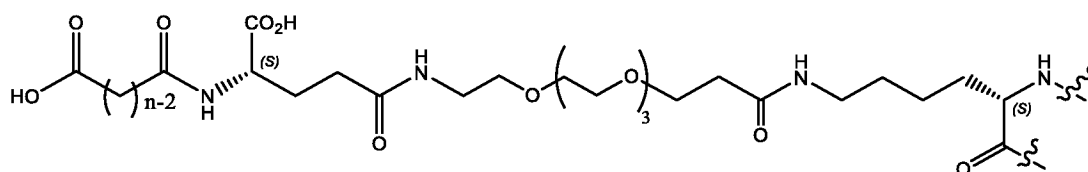
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

90. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(PEG12_IsoGlu_C_n_Дикислота); и (D)Lys(PEG12_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

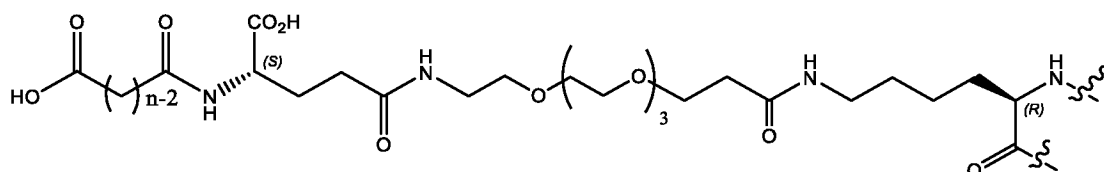
91. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Xaa1 (B5(L1Z)) или Xaa2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота); и Lys(PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



;

и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

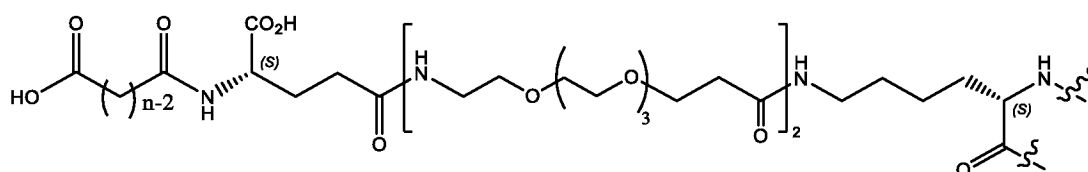
92. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Xaa1 (B5(L1Z)) или Xaa2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота); и (D)Lys(PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



;

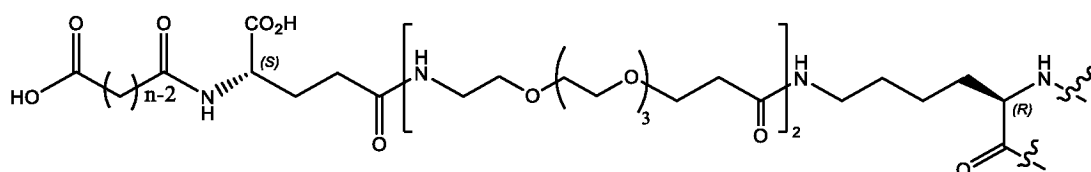
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

93. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Xaa1 (B5(L1Z)) или Xaa2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(PEG4_PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота); и Lys(PEG4_PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



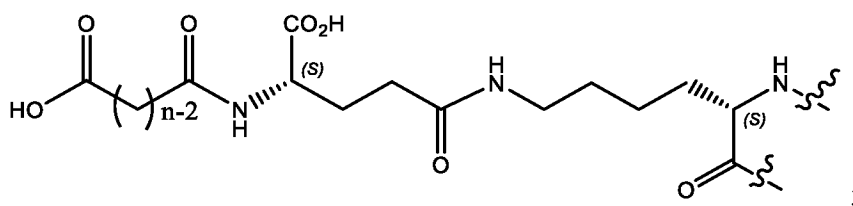
; и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

94. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(PEG4_PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота); и (D)Lys(PEG4_PEG4_IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



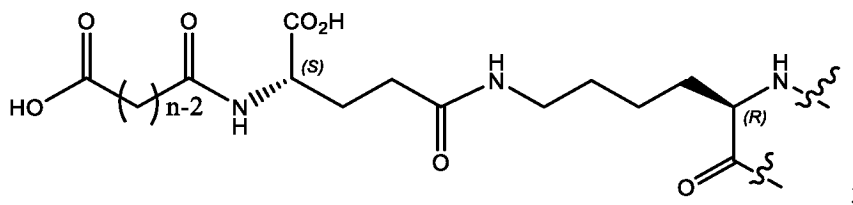
; и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

95. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота); и Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



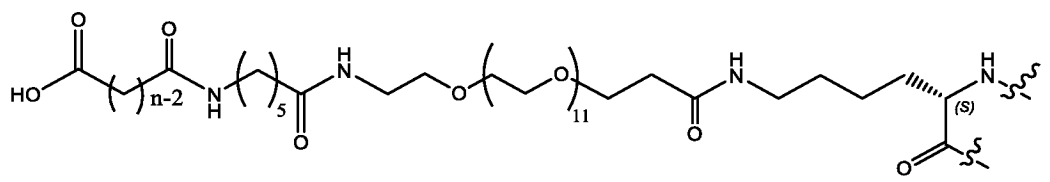
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

96. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота); и (D)Lys(IsoGlu_C_n_Дикислота) представляет собой



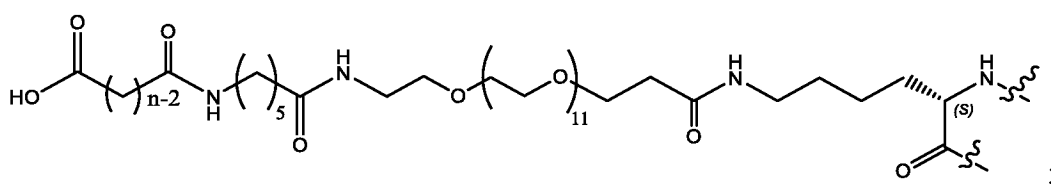
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18

97. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(PEG12_Ahx_C_n_Дикислота); и Lys(PEG12_Ahx_C_n_Дикислота) представляет собой



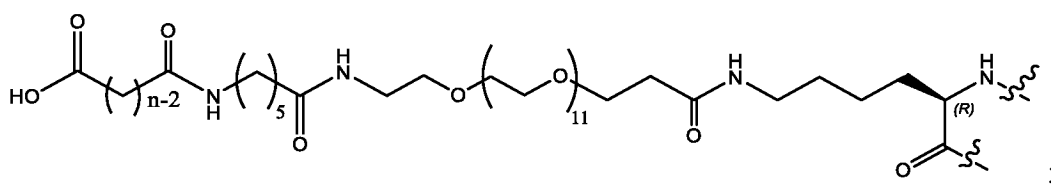
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

98. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(PEG12_Ahx_C_n_Дикислота); и Lys(PEG12_Ahx_C_n_Дикислота) представляет собой



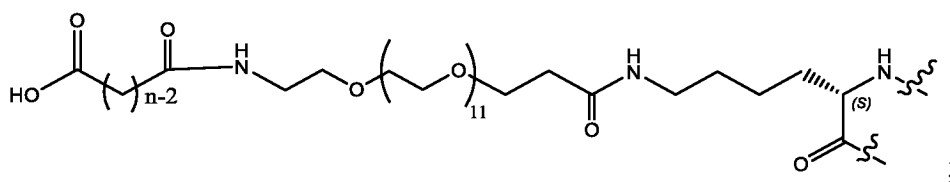
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

99. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(PEG12_Ahx_C_n_Дикислота); и (D)Lys(PEG12_Ahx_C_n_Дикислота) представляет собой



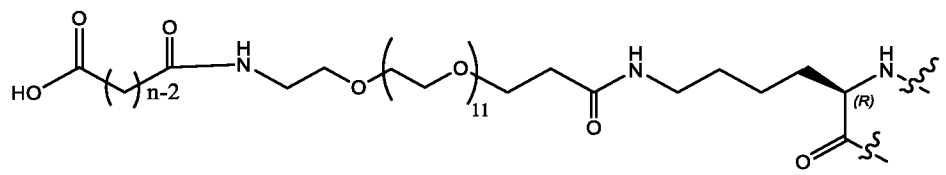
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

100. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Хаа1 (B5(L1Z)) или Хаа2 (B7(L1Z)) представляет собой Lys(PEG12_C_n_Дикислота); и Lys(PEG12_C_n_Дикислота) представляет собой



и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

101. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-81, отличающиеся тем, что Xaa1 (B5(L1Z)) или Xaa2 (B7(L1Z)) представляет собой (D)Lys(PEG12_ C_n_Дикислота); и (D)Lys(PEG12_ C_n_Дикислота) представляет собой



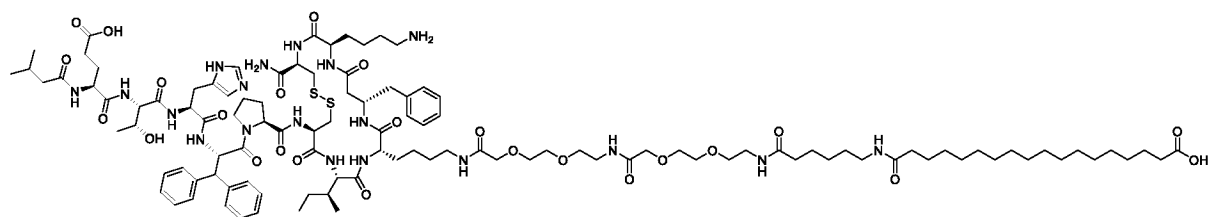
и n равно 10, 12, 14, 16 или 18.

102. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-102, отличающийся тем, что Xbb1 представляет собой Glu, (Me)Glu, (OMe)Glu, hGlu или bhGlu.
103. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-102, отличающийся тем, что Xbb1 представляет собой isoAsp или Asp(OMe).
104. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-102, отличающийся тем, что Xbb1 представляет собой Gla или Glp.
105. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-102, отличающийся тем, что Xbb1 представляет собой Glu.
106. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-102, отличающийся тем, что Xbb1 представляет собой Glu, Glu-OMe, isoGlu, (D)Glu или (D)isoGlu.
107. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-106, отличающийся тем, что B1 представляет собой Dra или Phe.
108. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-106, отличающиеся тем, что B1 представляет собой Dra.
109. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-108, отличающиеся тем, что B2 представляет собой Pro, propanoicPro, butanoicPro, bhPro или NPC.
110. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-108, отличающийся тем, что B2 представляет собой Pro.

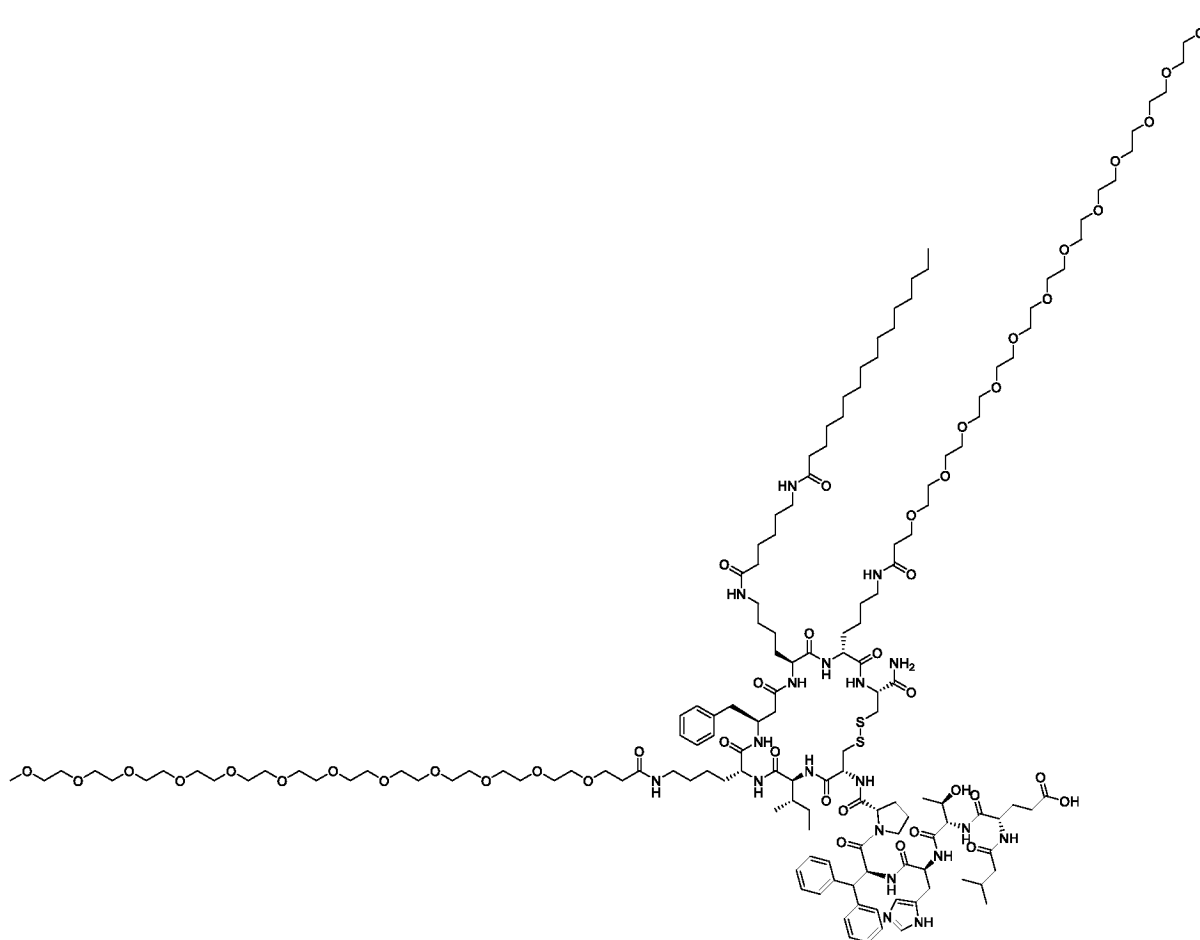
111. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-110, отличающийся тем, что В6 представляет собой bhPhe или Phe.
112. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-110, отличающийся тем, что В6 представляет собой bhPhe.
113. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-112, отличающийся тем, что В7 представляет собой Glu или отсутствует.
114. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-112, отличающийся тем, что В7 представляет собой Glu.
115. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-112, отличающиеся тем, что В7 отсутствует.
116. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-115, отличающиеся тем, что J представляет собой (D)Lys, MeLys или Arg.
117. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-115, отличающиеся тем, что J представляет собой (D)Lys.
118. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-117, отличающиеся тем, что Y1 представляет собой Cys, (D)Cys, NMeCys, aMeCys или Pen.
119. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-117, отличающиеся тем, что Y1 представляет собой Cys.
120. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что R² представляет собой NH₂.
121. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что R² представляет собой OH.
122. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват содержащий или состоящий из пептида, отличающийся тем, что пептид представляет собой любой из пептидов, перечисленных в Таблицах 2А-2В; и при этом циклизован через дисульфидную связь между пептид циклизован через дисульфидную связь между двумя Cys.

123. Пептид, содержащий или состоящий из любого из пептидов, перечисленных в Таблицах 2А-2В и при этом указанный пептид циклизован через дисульфидную связь между двумя Cys; и * означает, что Peg11 представляет собой Peg11-ОМе.
124. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, содержащий или состоящий из пептида, при этом пептид представляет собой:

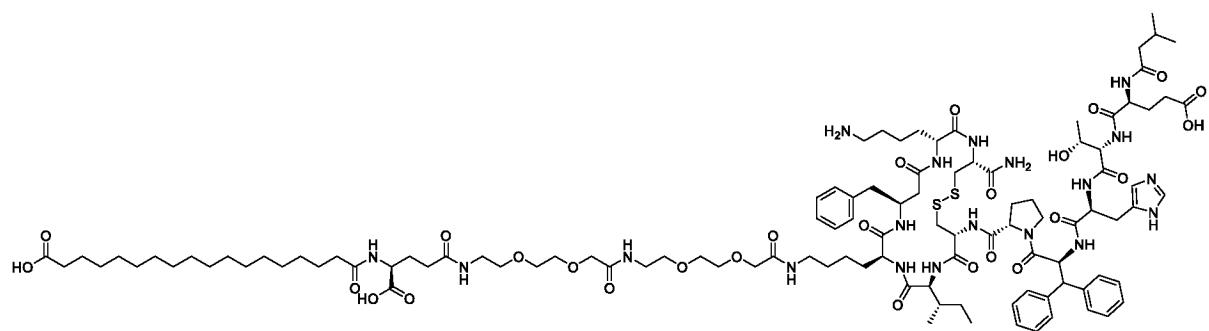
Соединение ID# 12



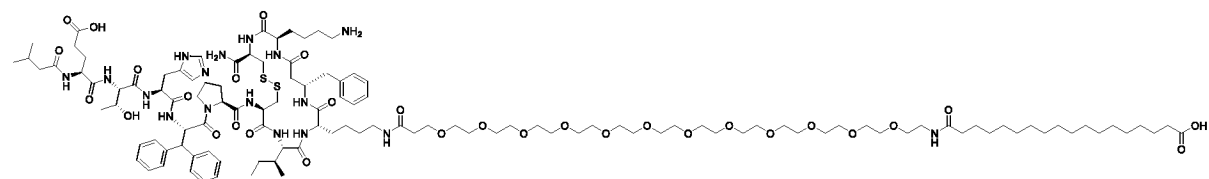
Соединение ID# 19



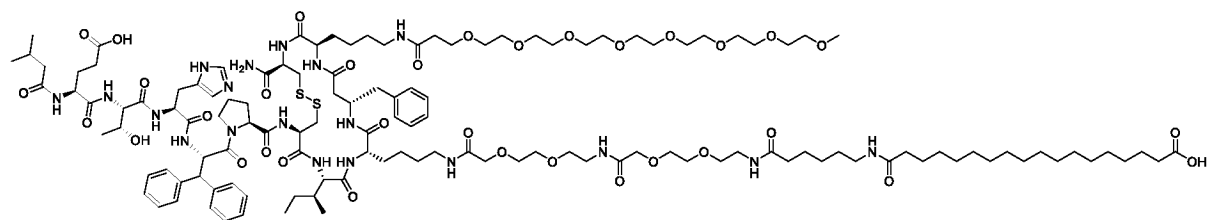
Соединение ID# 107



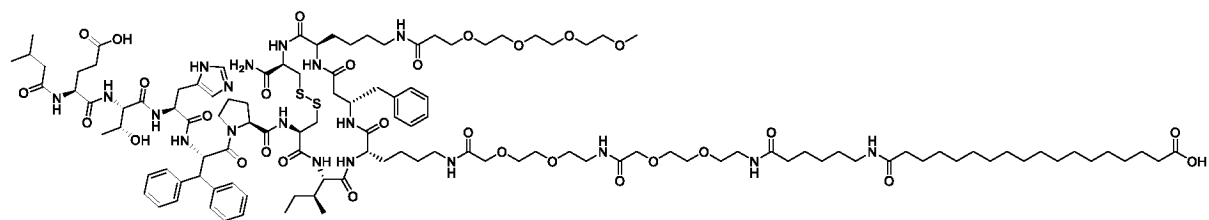
Соединение ID# 113



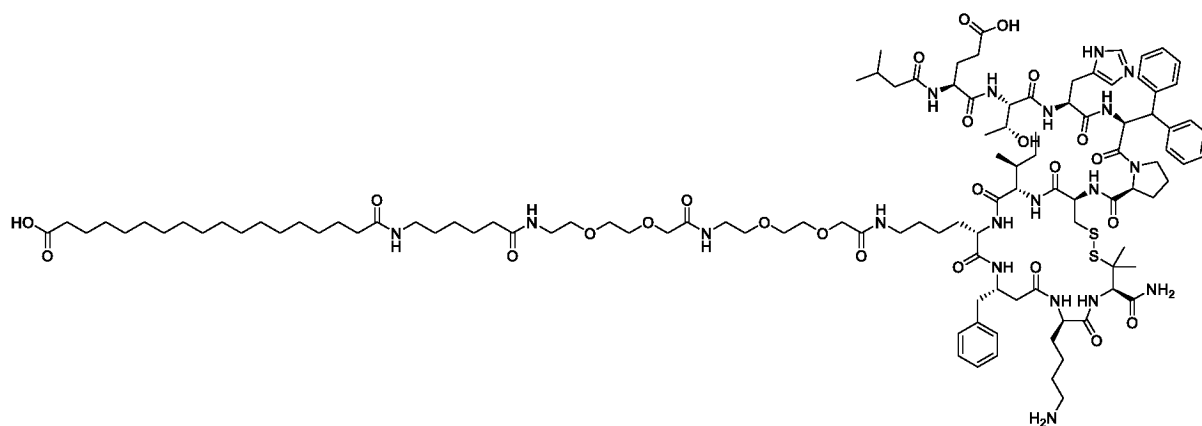
Соединение ID# 256



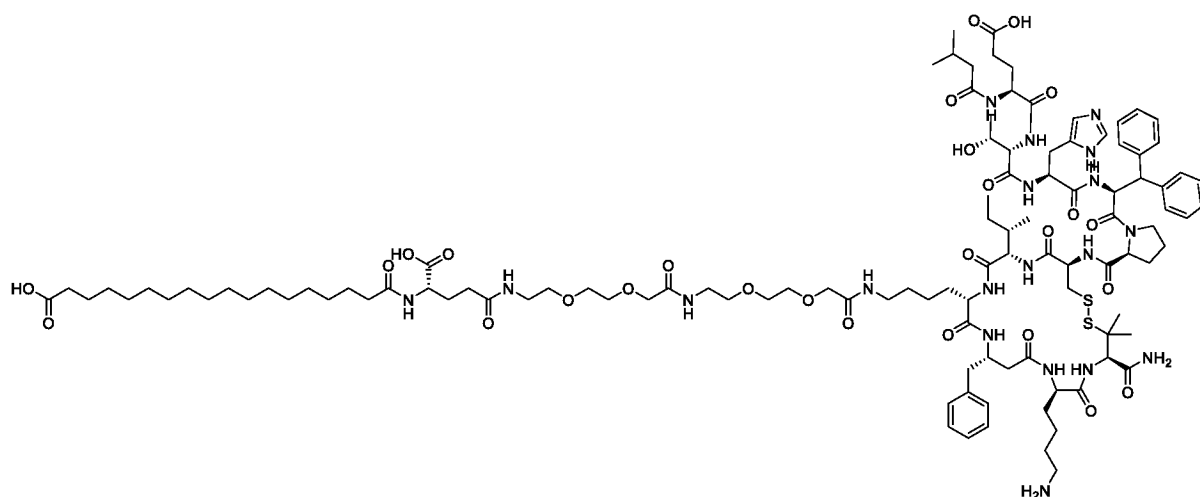
Соединение ID# 257



Соединение ID# 280

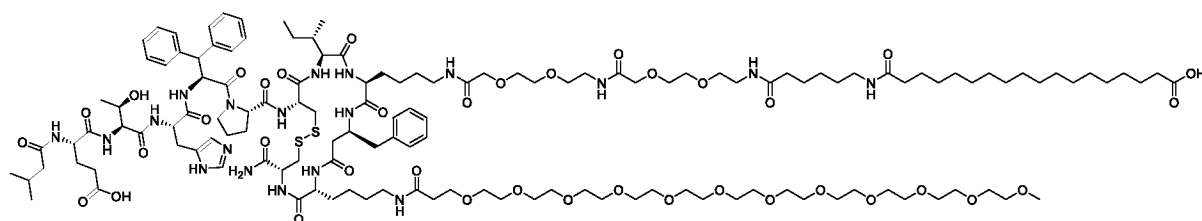


Соединение ID# 281



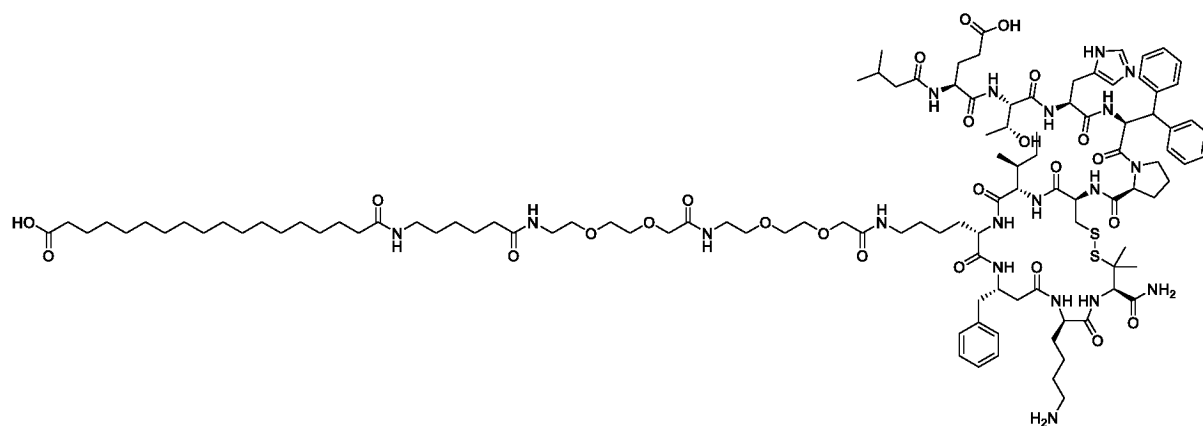
125. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, содержащий или состоящий из пептида, при этом пептид представляет собой:

Соединение ID# 255

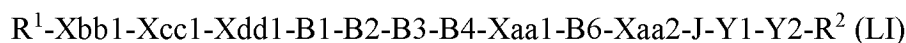


или

Соединение ID 280



126. Аналог гепсидина, содержащий пептид Формулы L1:



Xc

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где:

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил или C_1 - C_{20} циклоалканоил;

R^2 представляет собой NH_2 или OH ;

Xbb1 представляет собой isoAsp, Asp(OMe), Glu, bhGlu, bGlu, Gla или Glp;

Xcc1 представляет собой любую аминокислоту, кроме Thr, и Xdd1 представляет собой любую аминокислоту; или Xcc1 представляет собой любую аминокислоту, и Xdd1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His;

Xaa1 представляет собой B5; и

i) B5 отсутствует, представляет собой Lys, D-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); и B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α -Me-Lys;

или

ii) Xaa1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Lys, D-Lys или Lys(Ac); и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует;

каждый из B1 и B6 независимо представляет собой Phe, Dpa, bhPhe, α -MePhe, NMe-Phe, D-Phe, 2Pal или Ala;

B2 представляет собой Pro, D-Pro, bhPro, D-bhPro, NPC, D-NPC, Ala, MeAla или Leu;

B3 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, α -MeCys, или Pen;

B4 представляет собой Ile, Val, Leu, или NLeu, Ala, или MeIle;

L1 отсутствует, представляет собой Dapa, D-Dapa или isoGlu, PEG, Ahx, isoGlu-PEG, isoGlu-PEG, PEG-Ahx, isoGlu-Ahx или isoGlu-PEG-Ahx;

Ahx представляет собой фрагмент аминоксепановой кислоты; PEG представляет собой – $[C(O)-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$; и Peg представляет собой $-OCH_2CH_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100K;

Z представляет собой фрагмент продления периода полужизни;

J представляет собой Lys, D-Lys, Arg, Pro, -Pro-Arg-, -Pro-Lys-, -Pro-(D)Lys-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys-(SEQ ID NO:249), -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-(SEQ ID NO:250), -Pro-Arg-Ser-Lys-Gly- (SEQ ID NO:251), или отсутствует; или J представляет собой любую аминокислоту;

Y1 представляет собой Cys, гомоCys, (D)Cys, NMeCys, aMeCys, или Pen;

Y2 представляет собой аминокислоту или отсутствует;

Dapa представляет собой диаминопропановую кислоту, Dpa или DIP представляет собой 3,3-дифенилаланин или b,b-дифенилаланин, bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, Bip представляет собой бифенилаланин, bhPro представляет собой b-гомопролин, Tic представляет собой L-1,2,3,4,-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, NPC представляет собой L-нипекотиновую кислоту, bhTrp представляет собой b-гомотриптофан, 1-Nal представляет собой 1-нафтилаланин, 2-Nal представляет собой 2-нафтилаланин, Orn представляет собой орнитин, Nleu представляет собой норлейцин, Abu представляет собой 2-аминомасляную кислоту, 2Pal представляет собой 2-пиридилаланин, Pen представляет собой пеницилламин;

замещенный Phe представляет собой фенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилем, CN или гуанидином;

замещенный bhPhe представляет собой b-гомофенилаланин, в котором фенил замещен F, Cl, Br, I, OH, метокси, диметокси, дихлором, диметилем, дифтором, пентафтором, аллилокси, азидо, нитро, 4-карбамоил-2,6-диметилем, трифторметокси, трифторметилем, фенокси, бензилокси, карбамоилом, t-Bu, карбоксилем, CN или гуанидином;

замещенный Trp представляет собой N-метил-L-триптофан, α-метилтриптофан или триптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu; и

замещенный bhTrp представляет собой N-метил-L-b-гомотриптофан, α-метил-b-гомотриптофан или b-гомотриптофан, замещенный F, Cl, OH или t-Bu;

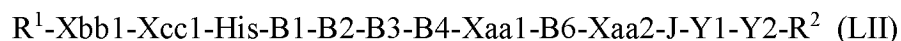
где

- i) пептид формулы I необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, J, Y1, Y2 или R2; и
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1.

127. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 126, отличающийся тем, что Xcc1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от Thr; и Xdd1 представляет собой любую аминокислоту.

128. Аналог гепсидина по п. 127, отличающийся тем, что Xdd1 представляет собой His.

129. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 126, содержащий пептид Формулы LII:



где:

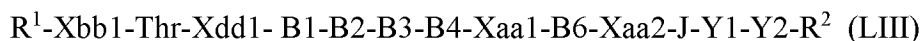
Xcc1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от Thr; и R^1 , R^2 , Xaa1, Xbb1, B1-B4, B6, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано п. 126.

130. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 129, отличающийся тем, что Xcc1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser, Ala, Leu, Hyp, Asp, (D)Asp или Dab.

131. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 129, отличающиеся тем, что Xcc1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser или Ala.

132. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 126, отличающийся тем, что Xcc1 представляет собой любую аминокислоту; и Xdd1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His.

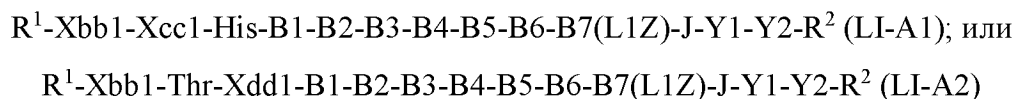
133. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 132, отличающиеся тем, что Xсс1 представляет собой Thr.
134. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 126, содержащий пептид Формулы LIII:



где:

Xdd1 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His; и R^1 , R^2 , Xaa1, Xbb1, B1-B4, B6, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано п. 126.

135. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 134, отличающийся тем, что Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala, Leu, Dap, Orn, 3Quin или замещенный His.
136. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 134, отличающиеся тем, что Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala или Leu.
137. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-136, отличающиеся тем, что Xaa1 представляет собой B5, B5 отсутствует, представляет собой Lys или D-Lys; и Xaa2 представляет собой B7(L1Z); и B7 представляет собой Lys, D-Lys, гомоLys или α -Me-Lys.
138. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-136, отличающиеся тем, что Xaa1 представляет собой B5(L1Z); B5 представляет собой Lys или D-Lys; и Xaa2 представляет собой B7; и B7 представляет собой Glu или отсутствует.
139. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 126, содержащий пептид Формулы (LI-A1) или (LI-A2)



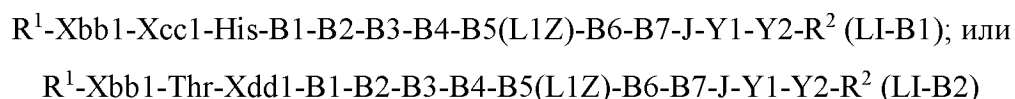
где:

Xbb1, Xcc1, Xdd1, R^1 , R^2 , B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано п. 126; B7 представляет собой Lys, или D-Lys;

где

- i) пептид необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B5, B6, J, Y1, Y2 или R^2 ;
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1;
- iii) когда B6 представляет собой Phe, тогда B5 не является Lys;
- iv) когда пептид представляет собой пептидный димер, тогда B7(L1Z)-J-Y1-Y2 отсутствует;
- v) когда пептид представляет собой пептидный димер, пептидный димер димеризован
 - a) через линкерный фрагмент,
 - b) через межмолекулярную дисульфидную связь между двумя остатками B3, по одному в каждой мономерной субъединице, или
 - c) как через линкерную часть, так и через межмолекулярную дисульфидную связь между двумя остатками B3; и
 - d) линкерный фрагмент содержит фрагмент продления периода полужизни.

140. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 126, содержащий пептид Формулы (LI-B1) или (LI-B2):



где:

Xbb1, Xcc1, Xdd1, R^1 , R^2 , B1-B6, L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано п. 126;

где

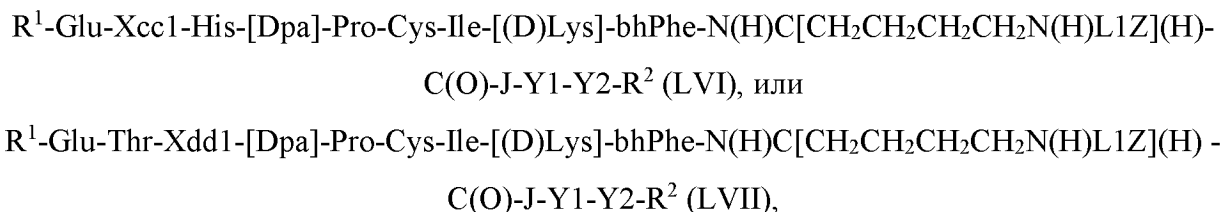
- i) пептид необязательно ПЭГилирован на одном или большем количестве R^1 , B1, B2, B3, B4, B6, B7, J, Y1, Y2 или R^2 ; и
- ii) пептид необязательно циклизован через дисульфидную связь между B3 и Y1; и

iii) когда B6 представляет собой Phe, Y1 представляет собой Cys, а Y2 представляет собой Lys, тогда J представляет собой Pro, Arg, Gly, -Pro-Arg-, -Pro-Arg-Ser-, -Pro-Arg-Ser-Lys- (SEQ ID NO:249) или отсутствует.

141. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-140, отличающиеся тем, что B1 представляет собой F, Dpa, VIP или bhPhe; B2 представляет собой Pro, NCP, (D)Pro или (D)NCP; B3 представляет собой Cys, a-MeCys или homoCys; B4 представляет собой Ile; B5 представляет собой Lys или (D)Lys; B6 представляет собой Phe, замещенный Phe, bhPhe или 2Pal; и B7 представляет собой Lys или (D)Lys.
142. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-140, отличающиеся тем, что B1 представляет собой Dpa.
143. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-142, отличающийся тем, что B2 представляет собой Pro.
144. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-143, отличающиеся тем, что B3 представляет собой Cys.
145. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-144, отличающиеся тем, что B4 представляет собой Ile.
146. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-145, отличающиеся тем, что B5 представляет собой (D)Lys.
147. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-146, отличающиеся тем, что B5 представляет собой Lys(As).

148. Аналог гепсидина или фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-147, отличающийся тем, что В6 представляет собой bhPhe.
149. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-148, отличающиеся тем, что В7(L1Z) представляет собой -N(H)C[CH₂(CH₂CH₂CH₂)_mN(H)L1Z](H)-C(O)-; и где m равно 0 или 1.
150. Аналог гепсидина по любому из пп. 126-149, отличающийся тем, что В7(L1Z) представляет собой -N(H)C[CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-.
151. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-149, отличающиеся тем, что В7(L1Z) представляет собой -N(H)C[CH₂CH₂CH₂CH₂N(H)L1Z](H)-C(O)-.
152. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 126, содержащий пептид Формулы LIV или LV:
- $$R^1\text{-Xbb1-Xcc1-His-[Dpa]-Pro-Cys-Ile-[(D)Lys]-bhPhe-N(H)C[CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(H)L1Z](H)-C(O)-J-Y1-Y2-R}^2 \text{ (LIV), или}$$
- $$R^1\text{-Xbb1-Thr-Xdd1-[Dpa]-Pro-Cys-Ile-[(D)Lys]-bhPhe-N(H)C[CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(H)L1Z](H)-C(O)-J-Y1-Y2-R}^2 \text{ (LV),}$$
- при этом Xbb1, Xcc1, Xdd1, R¹, R², L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в п. 126.
153. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-152, отличающиеся тем, что Xbb1 представляет собой Glu, hGlu or bhGlu.
154. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-152, отличающиеся тем, что Xbb1 представляет собой isoAsp или Asp(OMe).
155. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-152, отличающийся тем, что Xbb1 представляет собой Glu.

156. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 126, содержащий пептид Формулы LVI или LVII:



при этом Xcc1, Xdd1, R^1 , R^2 , L1, Z, J, Y1 и Y2 являются такими, как описано в п. 126.

157. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-156, отличающиеся тем, что Xcc1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser, Ala, Leu, Hyp, Dap, (D)Asp или Dab.
158. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-156, отличающиеся тем, что Xcc1 представляет собой замещенный Thr, Ser, (D)Ser или Ala.
159. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-156, отличающиеся тем, что Xcc1 представляет собой Ser, (D)Ser или Ala.
160. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-156, отличающиеся тем, что Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala, Leu, Dap, Orn, 3Quin или замещенный His.
161. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-156, отличающиеся тем, что Xdd1 представляет собой 2Pal, 3Pal, Dab, Ala или Leu.
162. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-161, отличающиеся тем, что -J-Y1-Y2- представляет собой -Cys-, -Pro-Cys-, -Lys-Cys-, -(D)Lys-Cys-, -Arg-Cys-, -Dap-Cys-, -Cys-(D)Lys-, -

Dap-hCys-, -Pro-Arg-Cys-, -Pro-Arg-Ser-Cys-(SEQ ID NO:253), -Pro-Arg-Ser-Lys-Cys-(SEQ ID NO:254), or -Pro-Arg-Ser-Lys-Sar-Cys-(SEQ ID NO:255).

163. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-161, отличающийся тем, что -J-Y1-Y2- представляет собой -Arg-Cys-, -(D)Lys-Cys- или -Lys-Cys-.
164. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-161, отличающиеся тем, что -J-Y1-Y2- представляет собой (D)Lys-Cys.
165. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-161, отличающиеся тем, что -J-Y1-Y2- представляет собой -Arg-Cys.
166. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-161, отличающийся тем, что L1 представляет собой одинарную связь.
167. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-161, отличающиеся тем, что L1 представляет собой iso-Glu.
168. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-161, отличающиеся тем, что L1 представляет собой Ahx.
169. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-161, отличающиеся тем, что L1 представляет собой iso-Glu-Ahx.
170. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-161, отличающиеся тем, что L1 представляет собой PEG.

171. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-161, отличающийся тем, что L1 представляет собой PEG-Ahx.
172. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-161, отличающийся тем, что L1 представляет собой iso-Glu-PEG-Ahx.
173. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-172, отличающийся тем, что PEG представляет собой – $[C(O)-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$ или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_n-N(H)]_m-$; и Peg представляет собой $-OCH_2CH_2-$, m равно 1, 2 или 3; и n представляет собой целое число от 1 до 100 или равно 10K, 20K или 30K.
174. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-173, отличающиеся тем, что m равно 1.
175. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающиеся тем, что m равно 2.
176. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что n равно 2.
177. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что n равно 4.
178. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что n равно 8.
179. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что n равно 11.

180. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что n равно 12.
181. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что n равно 20K.
182. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что PEG представляет собой 1Peg2; и 1Peg2 представляет собой $-C(O)-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$.
183. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что PEG представляет собой 2Peg2; и 2Peg2 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$.
184. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что PEG представляет собой 1Peg2-1Peg2; и каждый 1Peg2 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_2-N(H)-$.
185. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что PEG представляет собой 1Peg2-1Peg2; и 1Peg2-1Peg2 представляет собой $-[(C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH-C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH-]$.
186. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что PEG представляет собой 2Peg4; и 2Peg4 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_4-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_4-NH-]$.
187. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что PEG представляет собой 1Peg8; и 1Peg8 представляет собой $-C(O)-CH_2-(Peg)_8-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_8-NH-]$.

188. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что PEG представляет собой 2Peg8; и 2Peg8 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_8-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_8-NH]-$.

189. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что PEG представляет собой 1Peg11; и 1Peg11 представляет собой $-C(O)-CH_2-(Peg)_{11}-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_{11}-NH]-$.

190. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что PEG представляет собой 2Peg11; и 2Peg11 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_{11}-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{11}-NH]-$.

191. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что PEG представляет собой 2Peg11' или 2Peg12; и 2Peg11' или 2Peg12 представляет собой $-C(O)-CH_2-CH_2-(Peg)_{12}-N(H)-$, или $-[C(O)-CH_2-CH_2-(OCH_2CH_2)_{12}-NH]-$.

192. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что при присоединении PEG к Lys, $-C(O)-$ из PEG присоединен к Ne из Lys.

193. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающиеся тем, что когда PEG присоединен к IsoGlu, $-N(H)-$ из PEG присоединен к $-C(O)-$ из isoGlu.

194. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-174, отличающийся тем, что при присоединении PEG к Ahx, $-N(H)-$ из PEG присоединен к $-C(O)-$ из Ahx.

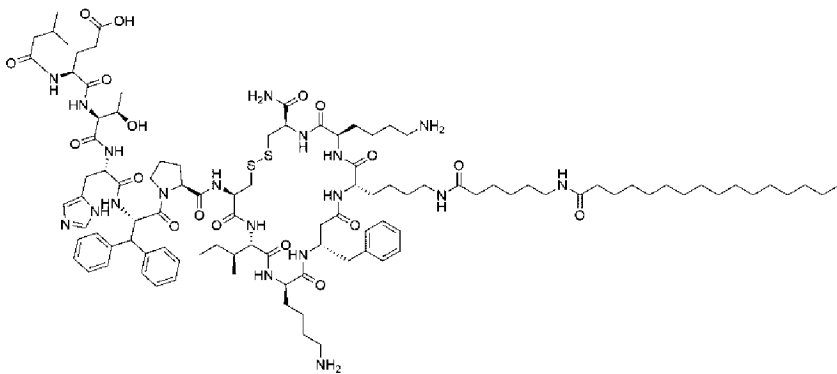
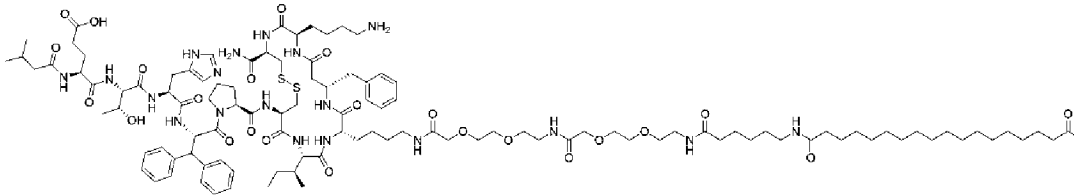
195. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пунктов 126-174, отличающийся тем, что при присоединении PEG к Palm, -N(H)- из PEG присоединен к -C(O)- из Palm.
196. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-195, отличающийся тем, что Z представляет собой Palm.
197. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-196, отличающийся тем, что R² представляет собой NH₂.
198. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-196, отличающийся тем, что R² представляет собой OH.
199. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-196, отличающиеся тем, что R¹ представляет собой C₁-C₂₀ алканоил.
200. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 126-196, отличающиеся тем, что R¹ представляет собой изовалериановую кислоту.
201. Аналог гепсидина содержащий или состоящий из пептида, отличающийся тем, что пептид представляет собой любой из пептидов, перечисленных в Таблице 2, или его димер; и при этом пептид циклизован через дисульфидную связь между двумя Cys, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.
202. Пептид, содержащий или состоящий из любого из пептидов, перечисленных в Таблицах 2 и отличающийся тем, что указанный пептид циклизован через дисульфидную связь между двумя Cys; и * означает, что Peg11 представляет собой Peg11-OMe гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

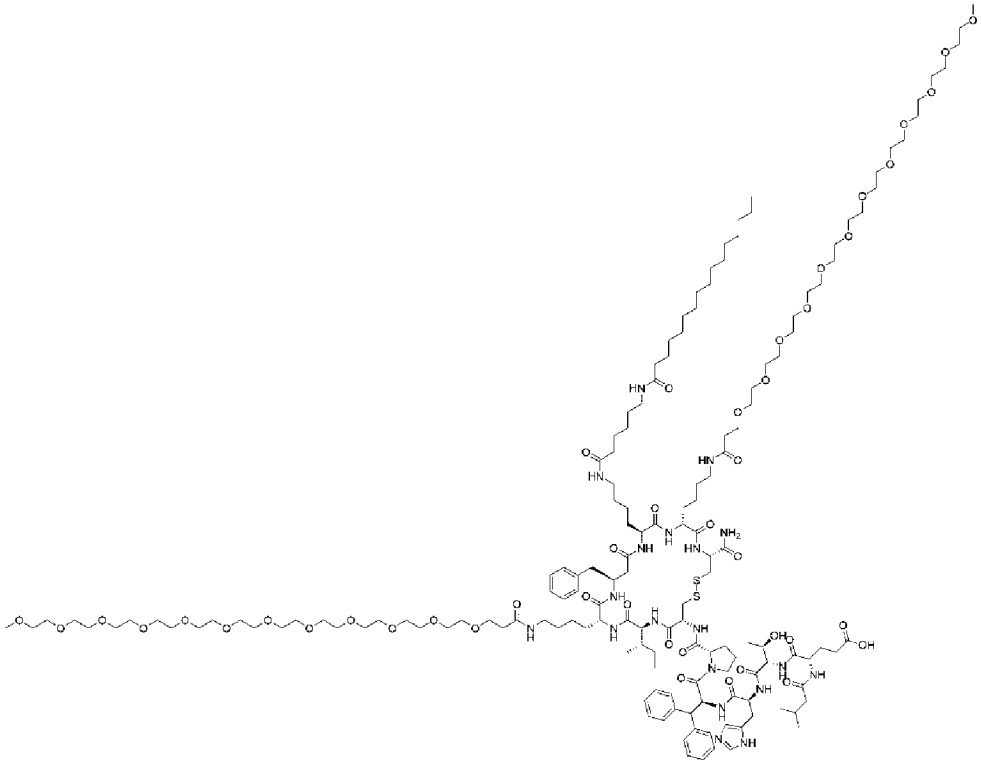
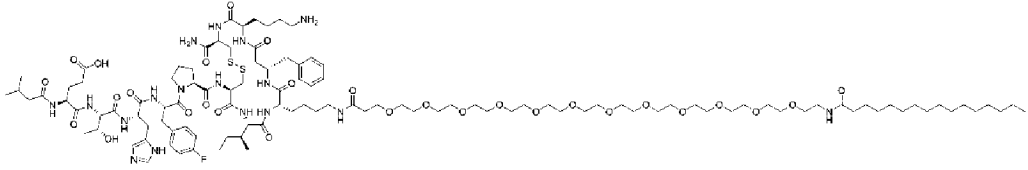
203. Полинуклеотид, кодирующий пептид по любому из пп. 1-202.
204. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 203.
205. Фармацевтическая композиция, содержащая аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват или пептид по любому из пп. 1-202, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или несущую среду.
206. Способ связывания ферропортина или индуцирования интернализации и деградации ферропортина, включающий приведение ферропортина в контакт по меньшей мере с одним аналогом гепсидина или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом, или пептидом по любому из пп. 1-202.
207. Способ лечения заболевания, связанного с обменом железа, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий предоставление субъекту эффективного количества аналога гепсидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп. 1-202 или фармацевтической композиции по п. 205.
208. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с нарушением регуляции передачи сигналов гепсидина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий предоставление субъекту эффективного количества аналога гепсидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп. 1-202, или фармацевтической композиции по п. 205.
209. Способ по п. 207 или 208, отличающийся тем, что аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально, внутривенно, перитонеально, внутрикожно, подкожно, внутримышечно, интратекально, путем ингаляции, вапоризации, распыления, сублингвально, трансбуккально, парентерально, ректально, вагинально или путем местного применения.

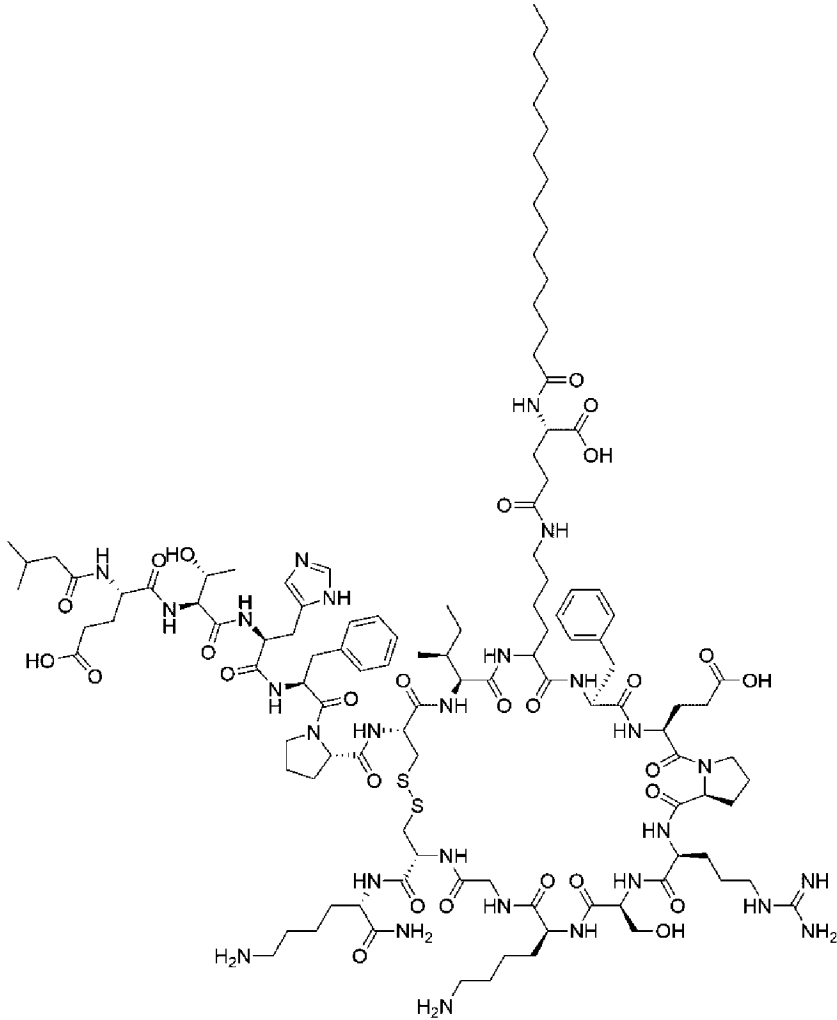
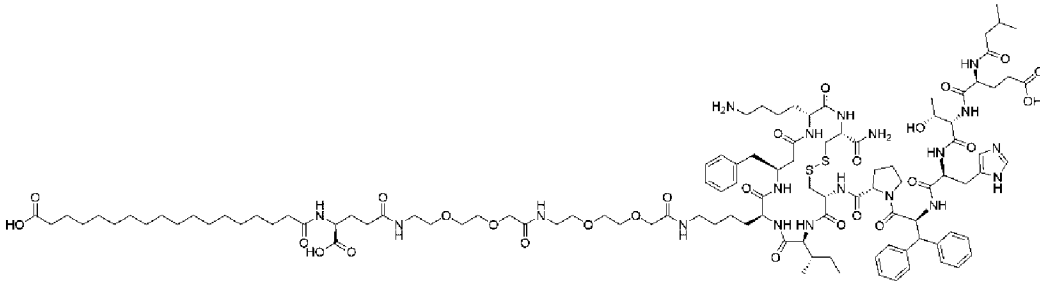
210. Способ по п. 209, отличающийся тем, что аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально или подкожно.
211. Способ по любому из пп. 207-210, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, связанное с обменом железа.
212. Способ по п. 211, отличающийся тем, что заболевание, связанное с обменом железа представляет собой заболевание, связанное с перенасыщением железом.
213. Способ по любому из пп. 207-210, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой гемохроматоз, талассемию или истинную полицитемию.
214. Способ по любому из пп. 207-213, отличающийся тем, что аналог гепсидина, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или фармацевтическую композицию вводят субъекту не более двух раз в день, не более одного раза в день, не более одного раза в два дня, не более одного раза в неделю или не более одного раза в месяц.
215. Способ по любому из пп. 207-214, отличающийся тем, что аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту в дозе от около 1 мг до около 100 мг.
216. Устройство, содержащее аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из пп. 1-202, или фармацевтическую композицию по п. 205, для доставки аналога гепсидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата субъекту, необязательно перорально или подкожно.
217. Набор, содержащий аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из пп. 1-202, или фармацевтическую композицию

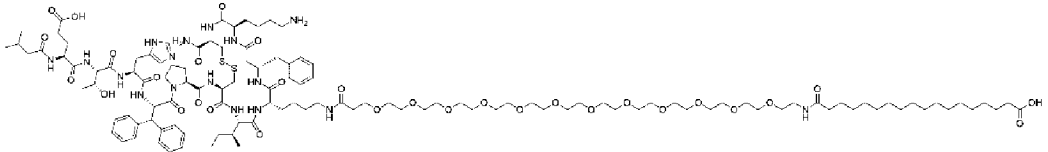
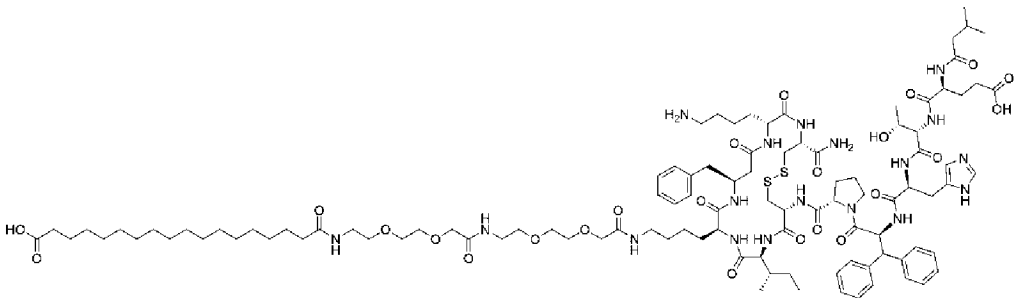
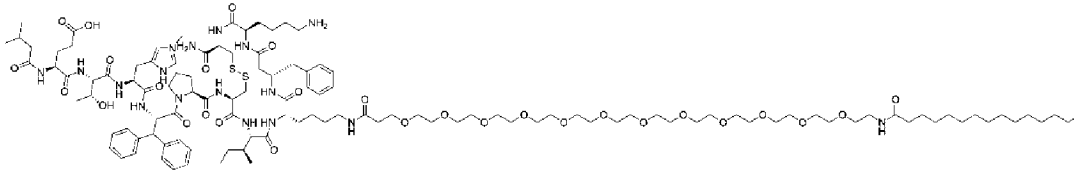
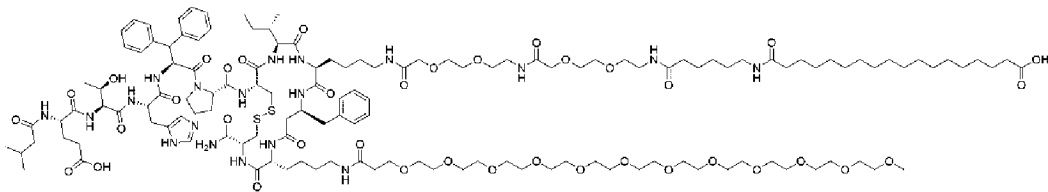
по п. 205, упакованный с реагентом, устройством или инструктивным материалом или их комбинацией.

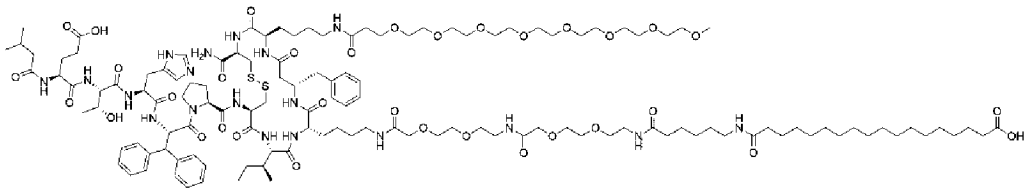
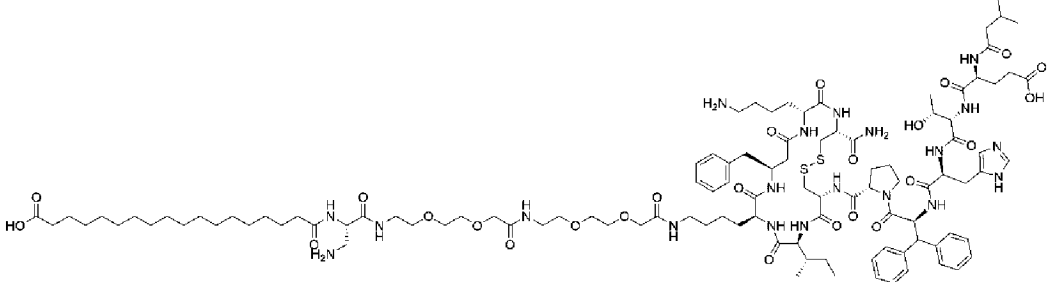
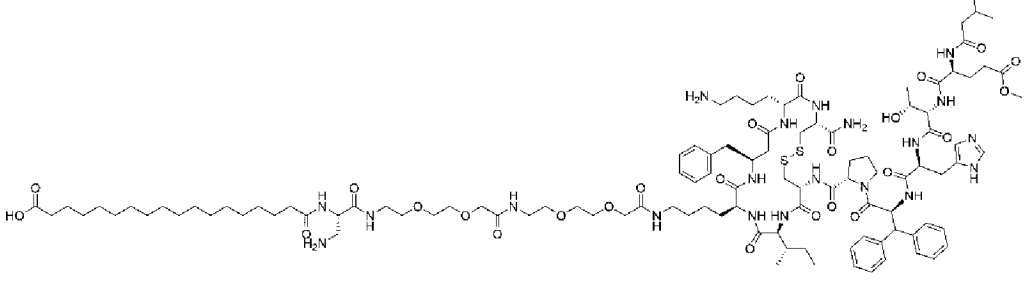
218. Аналог гепсидина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, содержащий или состоящий из пептида, при этом пептид представляет собой:

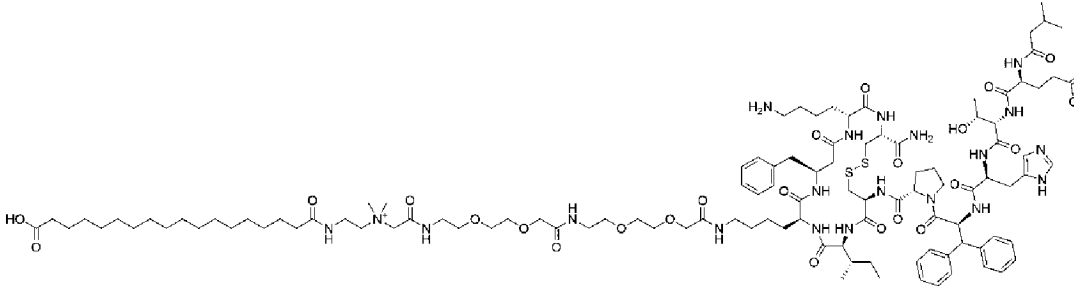
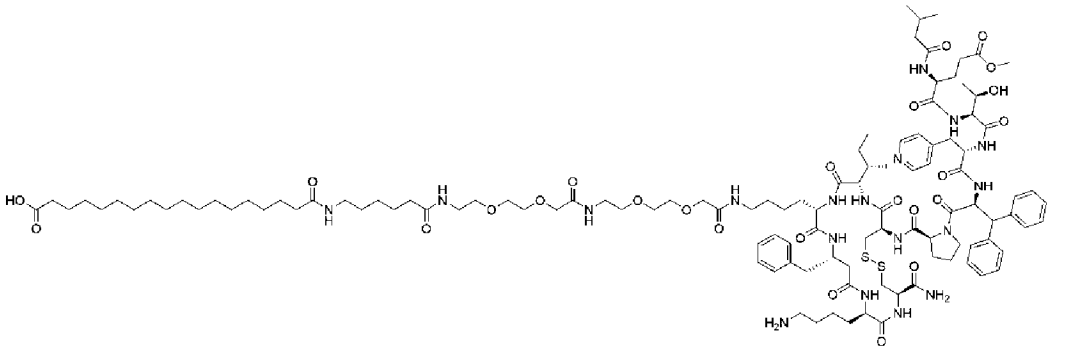
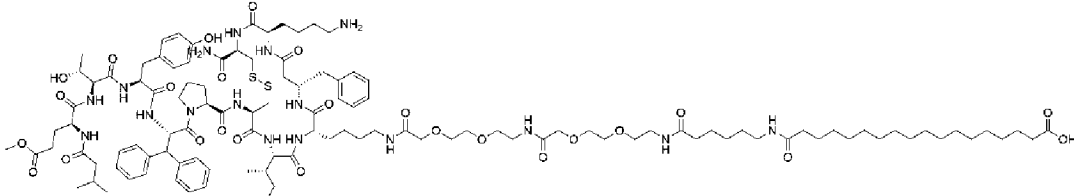
Seq. No.	Последовательность/Структура
6	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
12	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys_1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

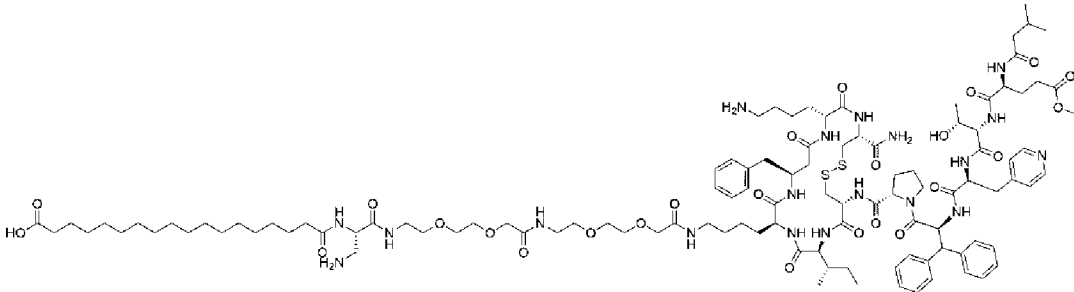
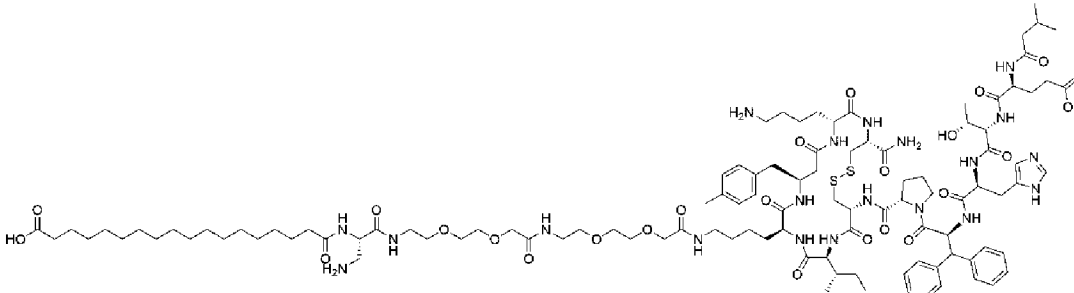
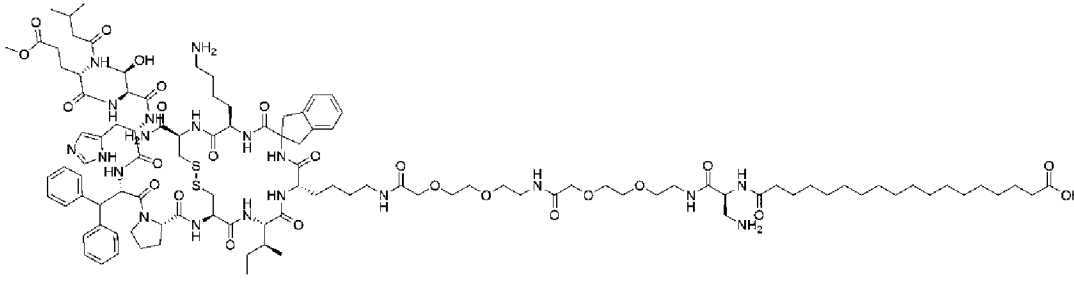
Seq. No.	Последовательность/Структура
19	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[dLys_PEG11_OMe]-[bhPhe]-[Lys(Ahx_Palm)]-[dLys_PEG11_OMe]-C-NH₂ 
53	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-Phe_4F-P-C-I-[Lys(PEG12_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

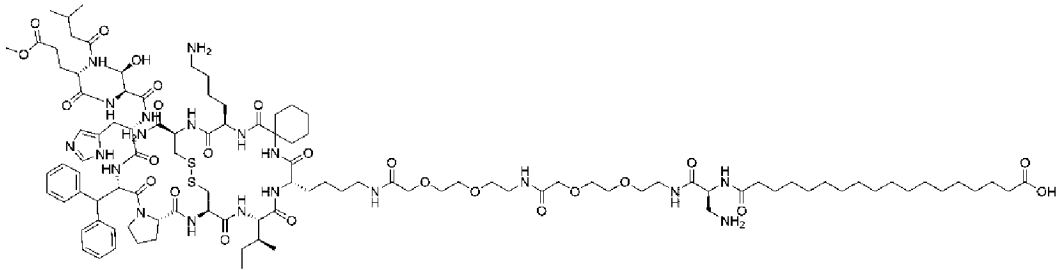
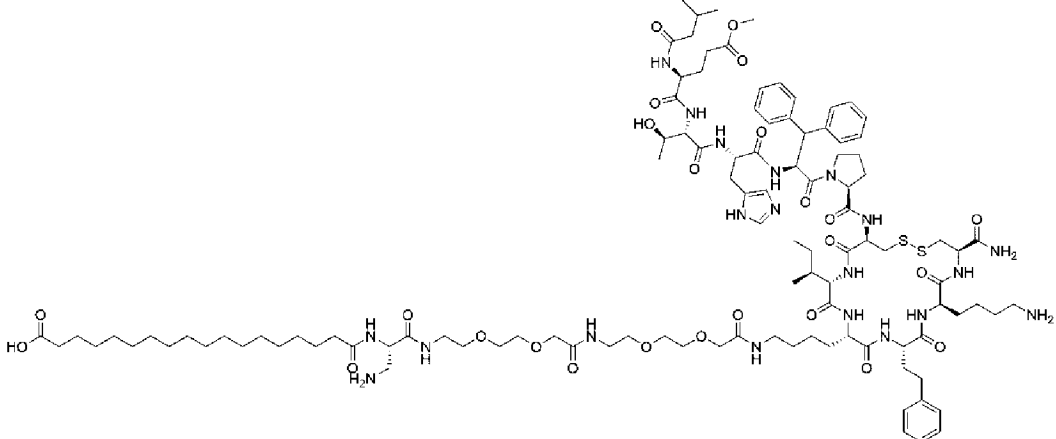
Seq. No.	Последовательность/Структура
101	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-F-P-C-I-[Lys(IsoGlu_palm)]-F-E-P-R-S-K-G-C-K-NH₂  The chemical structure of peptide 101 is a complex polypeptide chain. It features a long, straight hydrocarbon chain (C18) attached to the N-terminus of the first residue. The chain is composed of various amino acids, including isoleucine, threonine, histidine, phenylalanine, proline, and lysine. The structure is highly branched and includes several side chains with functional groups like hydroxyl, amine, and carboxylic acid. The peptide ends with a primary amine group (NH₂) at the C-terminus.
107	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂  The chemical structure of peptide 107 is a complex polypeptide chain. It features a long, straight hydrocarbon chain (C18) attached to the N-terminus of the first residue. The chain is composed of various amino acids, including isoleucine, threonine, histidine, phenylalanine, proline, and lysine. The structure is highly branched and includes several side chains with functional groups like hydroxyl, amine, and carboxylic acid. The peptide ends with a primary amine group (NH₂) at the C-terminus.

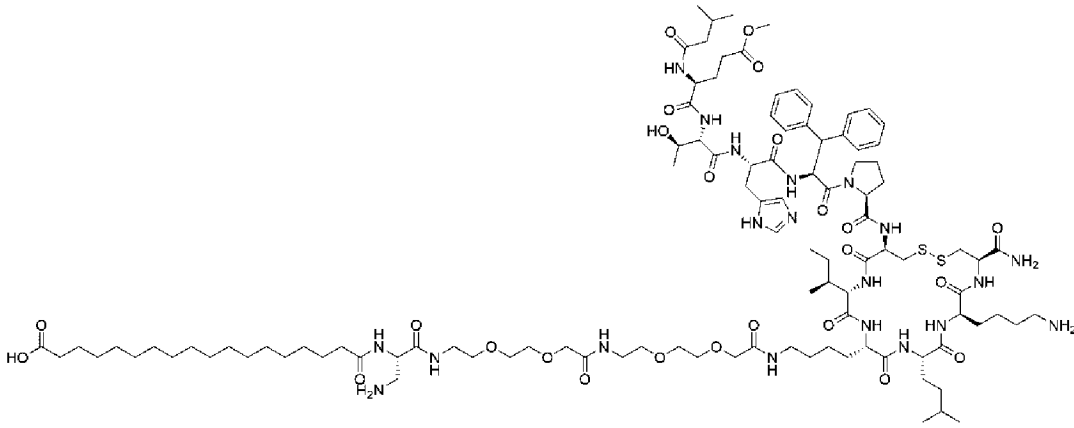
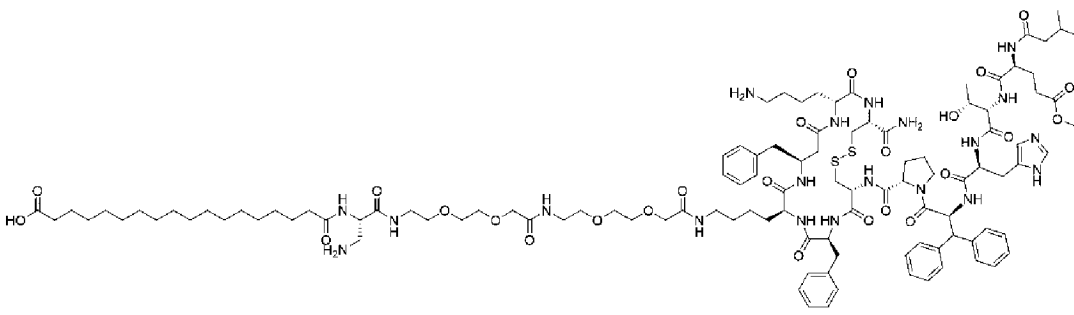
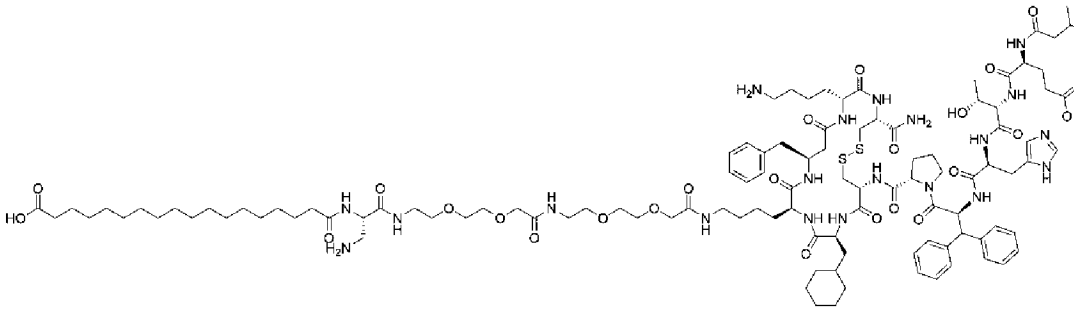
Seq. No.	Последовательность/Структура
113	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-Lys_PEG12_C18_Дикислота-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
114	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-Lys_1PEG2_1PEG2_C18_Дикислота-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
202	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-[His(1-Me)]-[Dpa]-P-C-I-[Lys(PEG12_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
255	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I-[Lys_1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота]-[bhPhe]-[dLys_PEG11_OMe]-C-NH₂ 

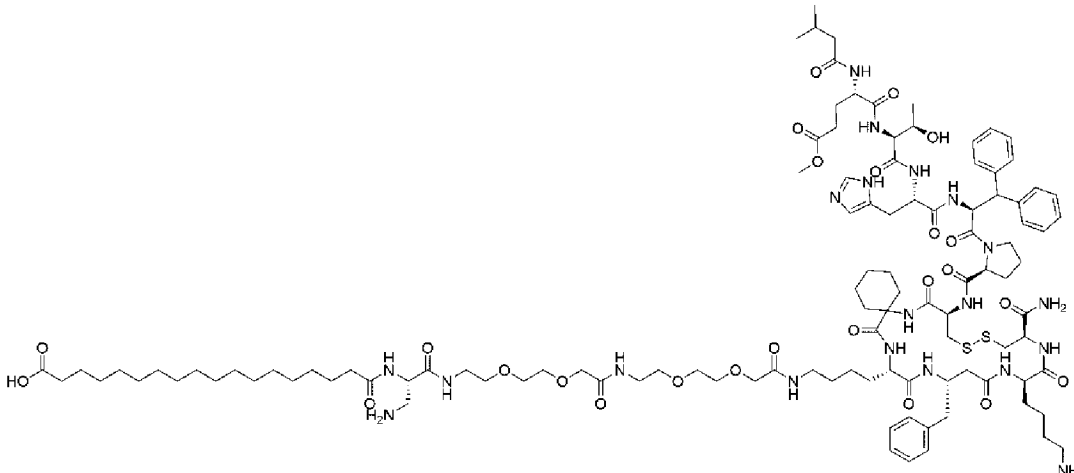
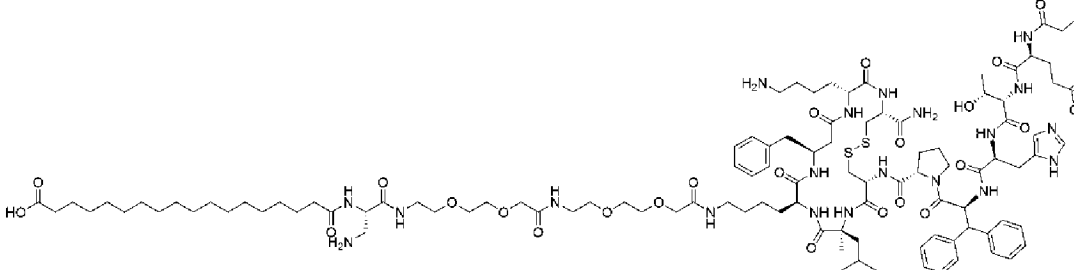
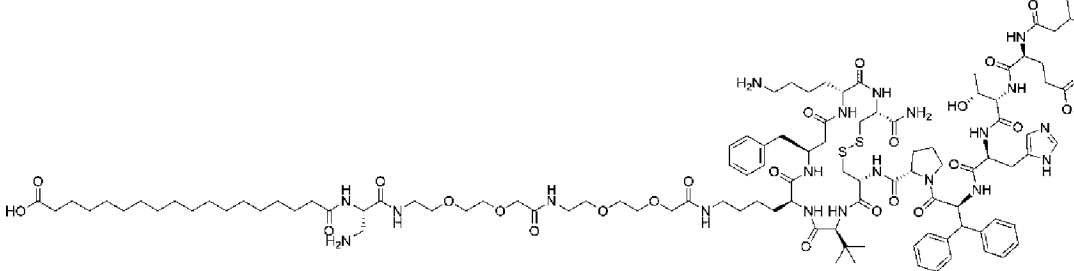
Seq. No.	Последовательность/Структура
256	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys_1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота]-[bhPhe]-[(D)Lys(PEG8_OMe)]-C-NH₂ 
278	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
279	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

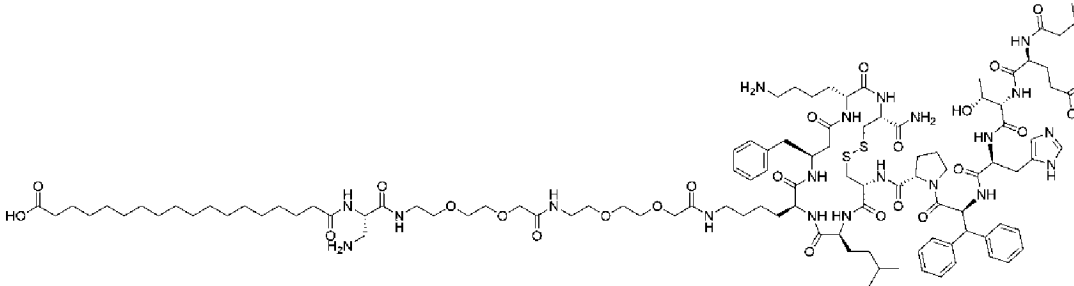
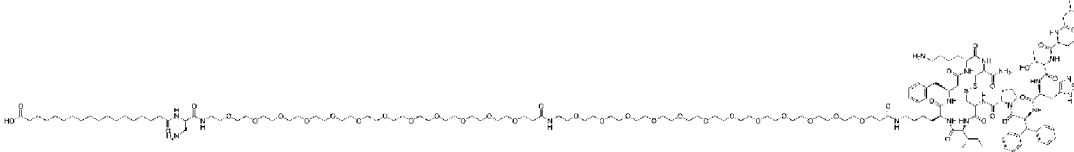
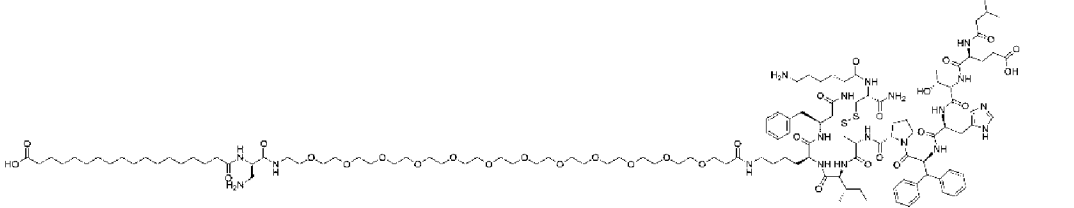
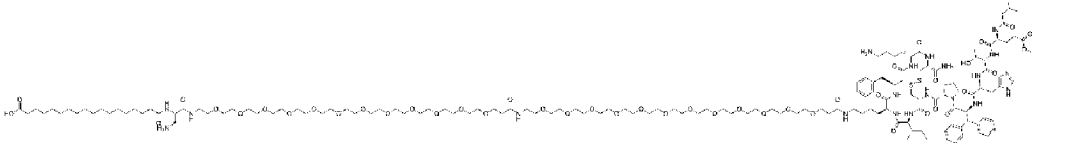
Seq. No.	Последовательность/Структура
495	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-[(D)Cys]-I- [Lys(PEG2_1PEG2_DMG_N_2ae_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2 
496	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-[4Pal]-[Dpa]-P-C-I- [Lys_1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2 
497	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-Y-[Dpa]-P-C-I- [Lys_1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH2 

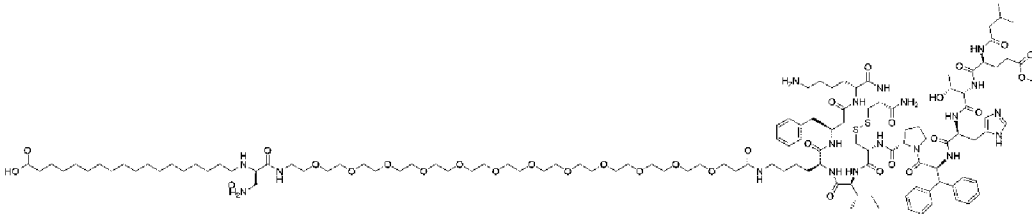
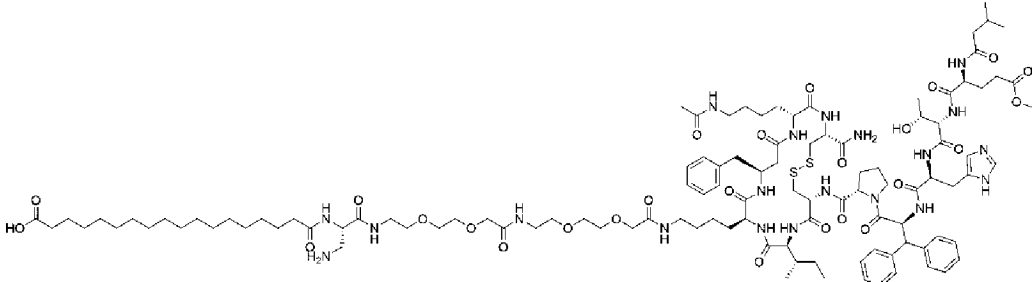
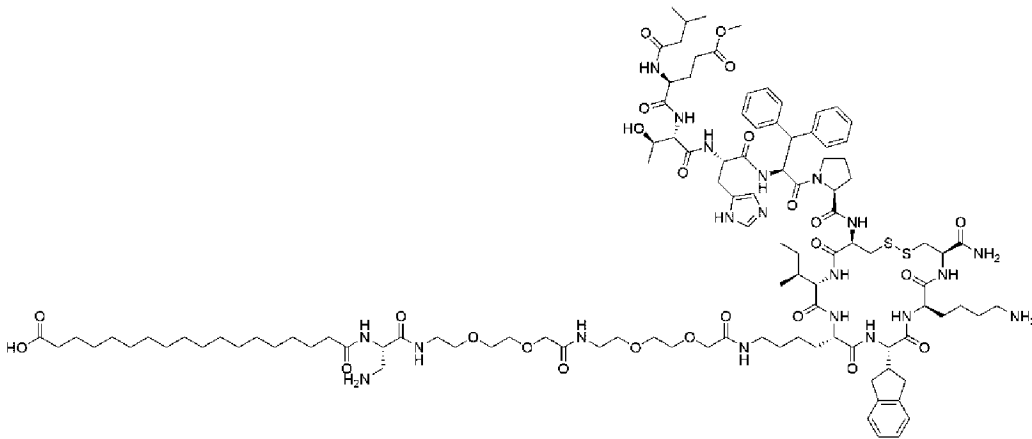
Seq. No.	Последовательность/Структура
499	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-[4Pal]-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
505	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe(4-Me)]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
506	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Aic]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

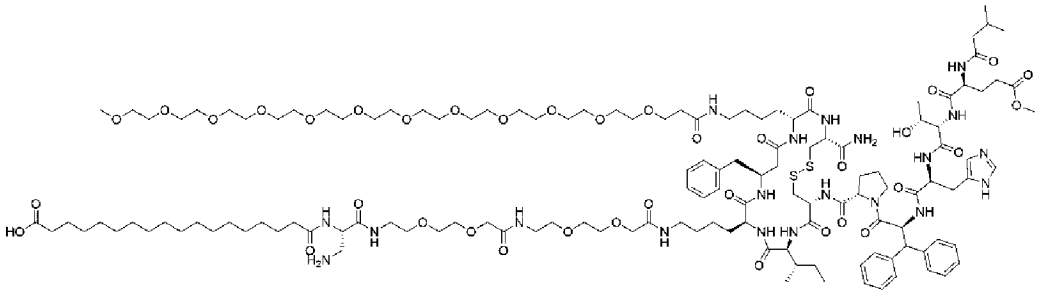
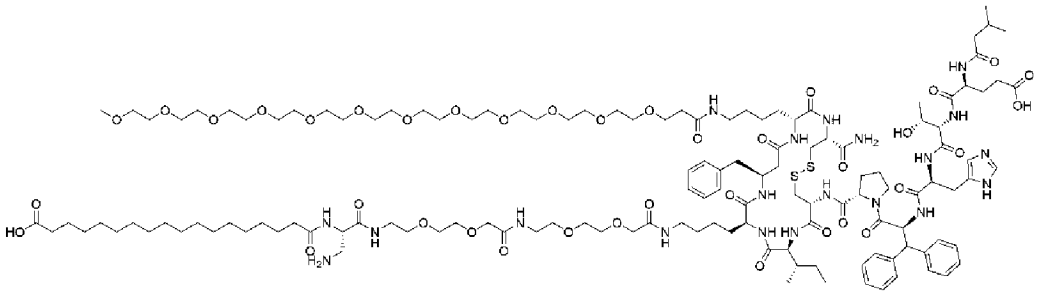
Seq. No.	Последовательность/Структура
507	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Achc]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
508	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Hph]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

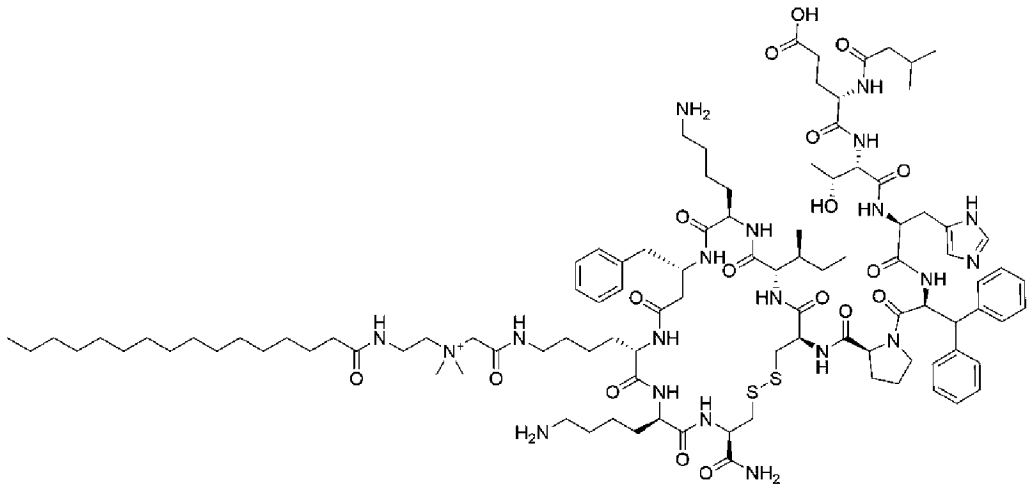
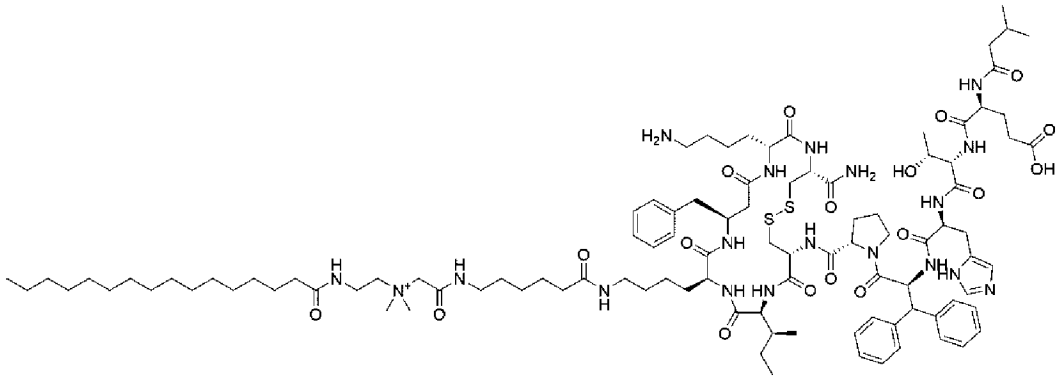
Seq. No.	Последовательность/Структура
509	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[hLeu]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
510	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-F- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
511	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[Cha]- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

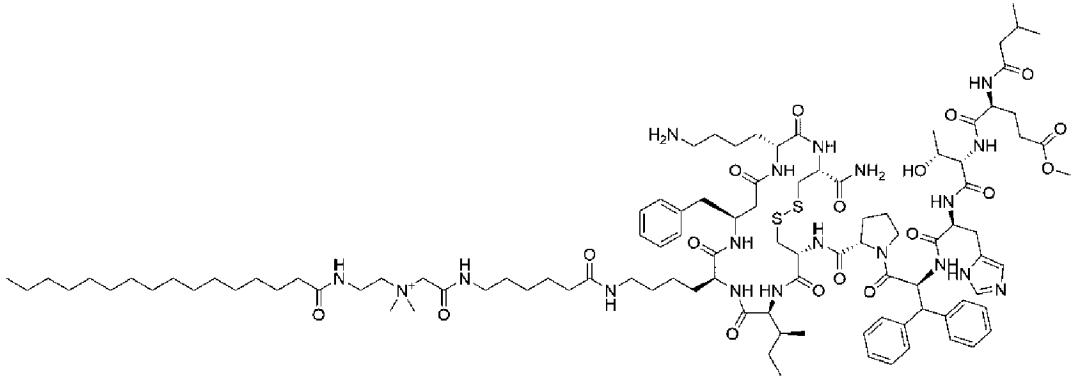
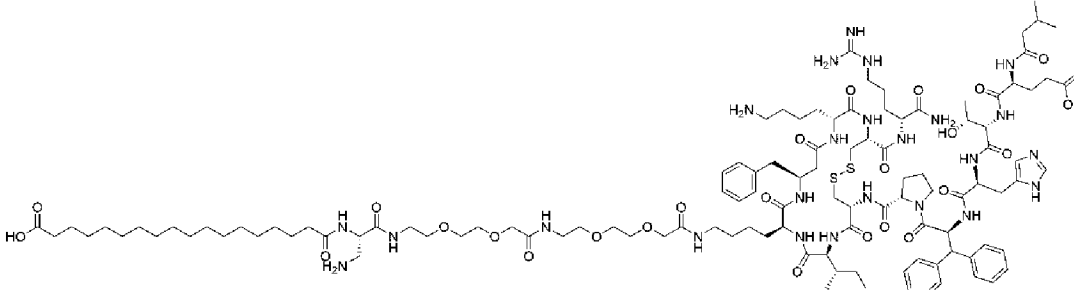
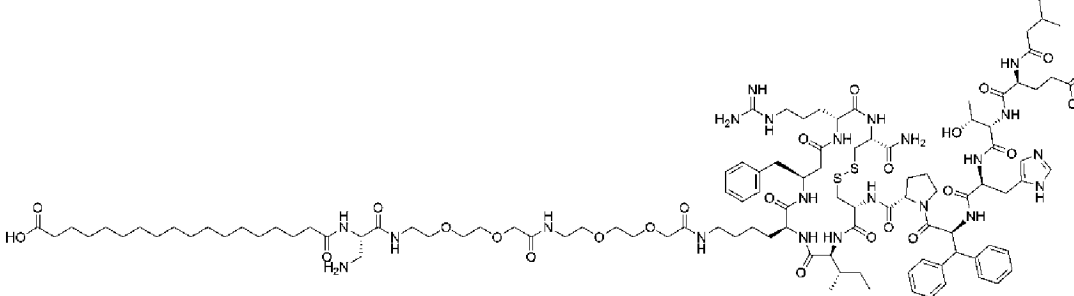
Seq. No.	Последовательность/Структура
512	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[Achc]- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
513	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[aMeLeu]- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
514	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[Tle]- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

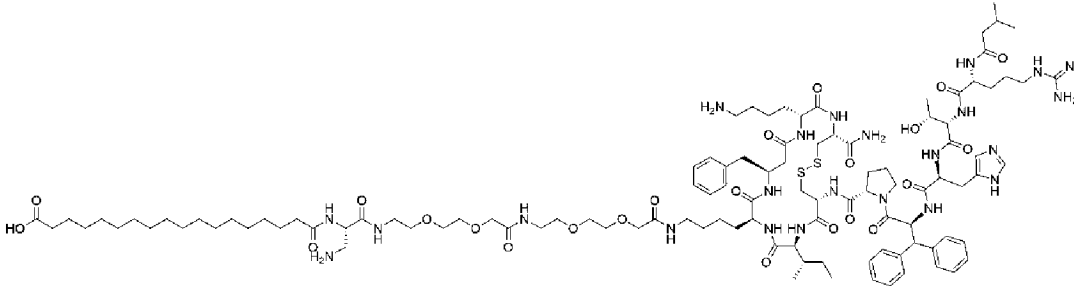
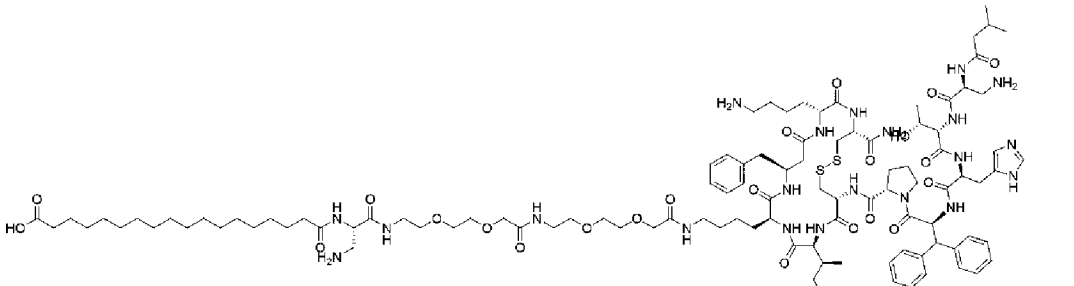
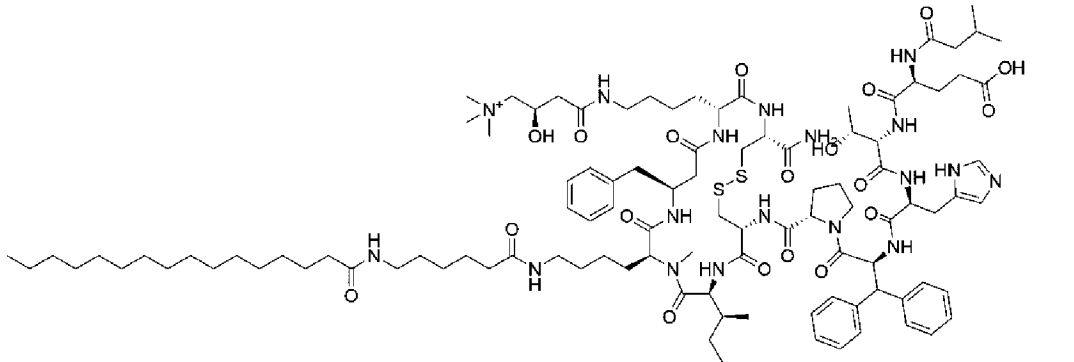
Seq. No.	Последовательность/Структура
515	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-[hLeu]- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
516	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG12_PEG12_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
517	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG12_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
519	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG12_PEG12_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

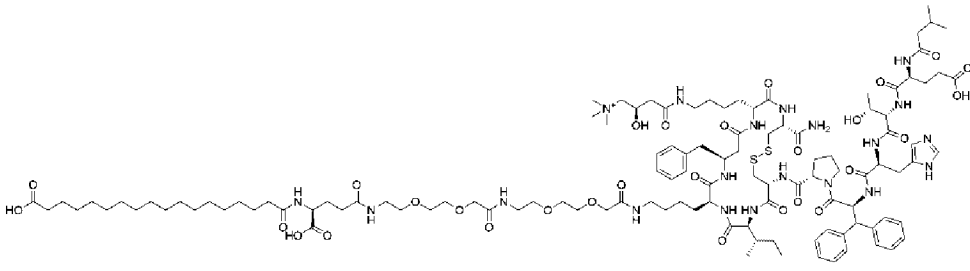
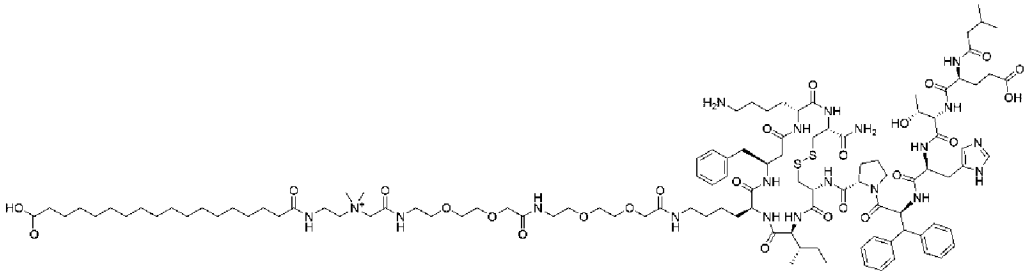
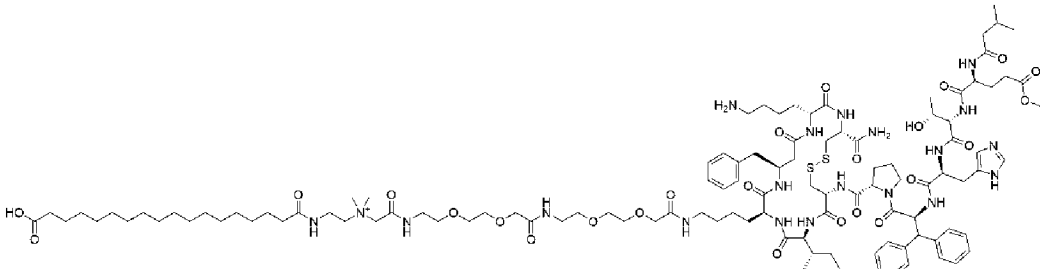
Seq. No.	Последовательность/Структура
520	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG12_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
521	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Ac)]-C-NH₂ 
522	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[Igl]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

Seq. No.	Последовательность/Структура
523	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[dLys_PEG11_OMe]-C-NH₂  The chemical structure of peptide 523 is a complex molecule. It features a long, flexible linker composed of multiple PEG units (polyethylene glycol) connected by amide bonds. The peptide chain is terminated with a C-terminal amide group (-NH₂). The structure includes various side chains, including a long aliphatic chain (C18), a benzyl group, and a hydroxyl group. The peptide is shown in a folded conformation, with several hydrogen bonds and other interactions indicated by dashed lines.
524	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[dLys_PEG11_OMe]-C-NH₂  The chemical structure of peptide 524 is very similar to that of peptide 523. It features a long, flexible linker composed of multiple PEG units (polyethylene glycol) connected by amide bonds. The peptide chain is terminated with a C-terminal amide group (-NH₂). The structure includes various side chains, including a long aliphatic chain (C18), a benzyl group, and a hydroxyl group. The peptide is shown in a folded conformation, with several hydrogen bonds and other interactions indicated by dashed lines.

Seq. No.	Последовательность/Структура
525	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[(D)Lys]-[bhPhe]- [Lys(DMG_N_2ae_Palm)]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
531	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(Ahx_DMG_N_2ae_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 

Seq. No.	Последовательность/Структура
532	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(Ahx_DMG_N_2ae_Palm)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
534	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-[(D)Arg]- NH₂ 
535	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Arg]-C-NH₂ 

Seq. No.	Последовательность/Структура
537	[Изовалериановая кислота]-[(D)Arg]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
538	[Изовалериановая кислота]-[Dap]-T-H-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_Dap_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂ 
542	[Изовалериановая кислота]-E-T-H-[Dpa]-P-C-I-[N-MeLys(Ahx_Palm)]- [bhPhe]-[(D)Lys(Карнитин)]-C-NH₂ 

Seq. No.	Последовательность/Структура
543	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys(Карнитин)]-C-NH₂  The chemical structure of compound 543 is a complex peptide derivative. It features a long, straight hydrocarbon chain (C18) at the N-terminus, which is linked via an amide bond to a lysine residue. This lysine is further modified with a 1,2-epoxy-3,6-dioxo-4,5-dihydro-2H-pyrimidin-2-yl group. The C-terminus of the molecule is a carboxylic acid group.
544	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG2_1PEG2_DMG_N_2ae_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂  The chemical structure of compound 544 is a complex peptide derivative. It features a long, straight hydrocarbon chain (C18) at the N-terminus, which is linked via an amide bond to a lysine residue. This lysine is further modified with a 1,2-epoxy-3,6-dioxo-4,5-dihydro-2H-pyrimidin-2-yl group. The C-terminus of the molecule is a carboxylic acid group.
545	[Изовалериановая кислота]-[Glu(OMe)]-Т-Н-[Dpa]-P-C-I- [Lys(PEG2_1PEG2_DMG_N_2ae_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-C-NH₂  The chemical structure of compound 545 is a complex peptide derivative. It features a long, straight hydrocarbon chain (C18) at the N-terminus, which is linked via an amide bond to a lysine residue. This lysine is further modified with a 1,2-epoxy-3,6-dioxo-4,5-dihydro-2H-pyrimidin-2-yl group. The C-terminus of the molecule is a carboxylic acid group.

Seq. No.	Последовательность/Структура
577	[Изовалериановая кислота]-Е-Т-Н-[Dpa]-P-C-C- [Lys(1PEG2_1PEG2_Ahx_C18_Дикислота)]-[bhPhe]-[(D)Lys]-NH₂ 