

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393475 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.23

(22) Дата подачи заявки
2022.06.08

(51) Int. Cl. C07K 14/605 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(54) ДВОЙНЫЕ ПЕПТИДНЫЕ КОНЬЮГАТЫ GIP/GLP-1 ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ И СПОСОБЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

(31) 63/208,952

(32) 2021.06.09

(33) US

(86) PCT/CN2022/097662

(87) WO 2022/257979 2022.12.15

(71) Заявитель:

ДЗЕ СКРИППС РИСЕРЧ
ИНСТИТЮТ (US)

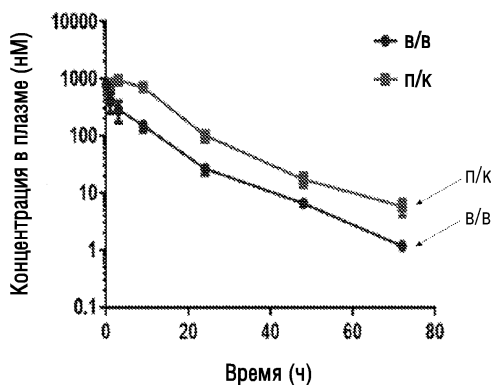
(72) Изобретатель:

Амсо Заид, Шульц Питер Дж. (US),
Шэнь Вэйцзюнь (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе предложены пептиды и пептидные конъюгаты, содержащие двойной глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (GIP) и агонист рецептора GLP-1. Пептиды можно использовать для регулирования уровня глюкозы в крови и лечения таких состояний, как диабет, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).



A1

202393475

202393475

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580045EA/085

ДВОЙНЫЕ ПЕПТИДНЫЕ КОНЬЮГАТЫ GIP/GLP-1 ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ И СПОСОБЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США с серийным № 63/208,952, поданной 9 июня 2021 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и полностью включен в настоящее описание посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 2 июня 2022 года, называется 36271-714_601_SL.txt и имеет размер 46765 байт.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

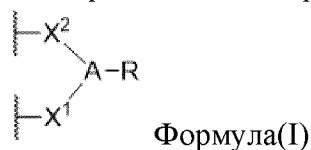
[0003] Разработке терапевтических агентов часто препятствует короткий период полужизни. Биологический период полужизни агента представляет собой время, необходимое агенту для потери половины своей фармакологической, физиологической или радиологической активности. В результате, пациентам чаще вводят более высокие дозы терапевтического агента, что может привести к снижению комплаентности, более высоким затратам и большему риску побочных эффектов. Соответственно, существует потребность в создании терапевтических агентов с увеличенным периодом полужизни.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В настоящем документе представлен пептидный конъюгат, содержащий:

- a) пептид и
- b) скрепку, присоединенную к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте;

где скрепка имеет Формулу (I):



где

A представляет собой -N-;

X¹ и X² представляют собой связь, -C(=O)-, -алкилен-C(=O)-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-, -алкилен-NR³C(=O)-, -C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-алкилен- или -алкилен-NR³C(=O)-алкилен-;

где X¹ присоединен к первой аминокислоте пептида, X² присоединен ко второй аминокислоте пептида и X¹ и X² являются идентичными;

R представляет собой водород или -(L)_s-Y;

каждый L независимо представляет собой -(CR¹R²)_v-, -алкилен-O-, -O-алкилен-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)-, -NR³-алкилен-, -алкилен-NR³-, -S-алкилен-, -алкилен-S-,

-S(=O)-алкилен-, -алкилен-S(=O)-, -S(=O)₂-алкилен, -алкилен-S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NR³-, -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)NR³-, -NR³C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-NR³-, алкилен-C(=O)NR³-, -C(=O)NR³-алкилен-, -алкилен-NR³C(=O)- или -NR³C(=O)-алкилен-;

v равен 2-20;

каждый R¹ или R² независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^d, -NR^aS(=O)₂R^d, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^a, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OR^a или -NR^cR^d; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a или -NR^cR^d;

или R¹ и R² взяты вместе с образованием C₁-C₆ циклоалкила или C₁-C₆ гетероциклоалкила;

каждый R³ независимо представляет собой водород, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -CO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OR^a или -NR^cR^d; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a или -NR^cR^d;

Y представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ алкил), -CO₂NH₂, -CO₂N(алкил)₂ или -CO₂NH(алкил);

s равен 0-20;

R^a представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OH, -OMe или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OH, -OMe или -NH₂;

R^b представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OH, -OMe или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OH, -OMe или -NH₂; и

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OH, -OMe или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил

и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂;

или R^c и R^d, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил или гетероарил; где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂.

[0005] Также в настоящем документе предложен пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61.

[0006] Также в настоящем документе предложен пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61. Также в настоящем документе предложен пептид, содержащий последовательность на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO. 6 (YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KX1AAAib-EFVX2W-LIAGG-PSSGA-PPPS).

[0007] Также в настоящем документе предложен пептид, содержащий SEQ ID NO: 6 (YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KX1AAAib-EFVX2W-LIAGG-PSSGA-PPPS) или пептид, имеющий 1 аминокислотную замену, делецию или вставку или любую их комбинацию, по сравнению с SEQ ID NO: 6 (YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KX1AAAib-EFVX2W-LIAGG-PSSGA-PPPS).

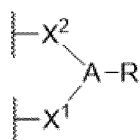
[0008] В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит последовательность на по меньшей мере 98% идентичную SEQ ID NO. 6. В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит SEQ ID NO. 6. В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит X1 и/или X2. В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит X1, где X1 представляет собой цистеин или лизин. В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит X2, где X2 представляет собой цистеин или лизин. В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит X1 и X2, где X1 представляет собой цистеин и X2 представляет собой цистеин.

[0009] Также в настоящем документе предложены пептидные конъюгаты, содержащие любой пептид по настоящему документу и скрепку.

[0010] Также в настоящем документе предложены пептидные конъюгаты, содержащие пептид на по меньшей мере 79% идентичный SEQ ID NO: 6 (YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KX1AAAib-EFVX2W-LIAGG-PSSGA-PPPS) и скрепку.

[0011] В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит X1 и/или X2 из SEQ ID NO: 6 и скрепка присоединена на X1 и/или X2. В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат дополнительно содержит жирную кислоту и/или фрагмент, продлевающий период полужизни.

[0012] В некоторых вариантах осуществления, скрепка присоединена к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте; где скрепка имеет Формулу (I):



Формула (I)

где

A представляет собой -N-;

X¹ и X² представляют собой связь, -C(=O)-, -алкилен-C(=O)-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-, -алкилен-NR³C(=O)-, -C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-алкилен- или -алкилен-NR³C(=O)-алкилен-;

где X¹ присоединен к первой аминокислоте пептида, X² присоединен ко второй аминокислоте пептида и X¹ и X² являются идентичными;

R представляет собой водород или -(L)_s-Y;

каждый L независимо представляет собой -(CR¹R²)_v-, -алкилен-O-, -O-алкилен-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)-, -NR³-алкилен-, -алкилен-NR³-, -S-алкилен-, -алкилен-S-, -S(=O)-алкилен-, -алкилен-S(=O)-, -S(=O)₂-алкилен-, -алкилен-S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NR³-, -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)NR³-, -NR³C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-NR³-, -алкилен-C(=O)NR³-, -C(=O)NR³-алкилен-, -алкилен-NR³C(=O)- или -NR³C(=O)-алкилен-;

v равен 2-20;

каждый R¹ или R² независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^d, -NR^aS(=O)₂R^d, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^a, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OR^a или -NR^cR^d; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a или -NR^cR^d;

или R¹ и R² взяты вместе с образованием C₁-C₆ циклоалкила или C₁-C₆ гетероциклоалкила;

каждый R³ независимо представляет собой водород, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -CO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OR^a или -NR^cR^d; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a или -NR^cR^d;

Y представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ алкил), -CO₂NH₂, -CO₂N(алкил)₂ или -CO₂NH(алкил);

s равен 0-20;

R^a представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил,

алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -ОН, -ОМе или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂;

R^b представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -ОН, -ОМе или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂; и

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -ОН, -ОМе или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂;

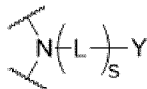
или R^c и R^d, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил или гетероарил; где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂, и

где необязательно пептид содержит X1 и X2 и первая аминокислота представляет собой X1 и вторая аминокислота представляет собой X2.

[0013] В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота независимо представляют собой сульфгидрил-содержащую аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота независимо выбраны из цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты и 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота представляют собой цистеины. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота независимо представляют собой аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления, амин-содержащая аминокислота выбрана лизина, орнитина, диаминамасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты и гомолизина. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота представляют собой лизины. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота имеет положение *i* в пептиде и вторая аминокислота имеет положение *i+n* в пептиде, где *n* равно 4-16. В некоторых вариантах осуществления, пептид модулирует рецептор GLP-1. В некоторых вариантах осуществления, пептид связывается с рецептором GLP-1. В некоторых вариантах осуществления, пептид модулирует рецептор GIP. В некоторых вариантах осуществления, пептид связывает рецептор GIP. В некоторых вариантах осуществления, пептид представляет собой агонист рецептора GLP-1. В некоторых

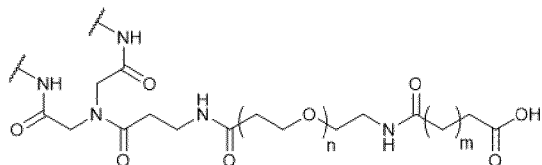
вариантах осуществления, пептид представляет собой агонист рецептора GIP. В некоторых вариантах осуществления, пептид представляет собой агонист двойного рецептора GLP-1 и рецептора GIP. В некоторых вариантах осуществления, пептид является резистентным к протеолизу желудочно-кишечной протеазой. В некоторых вариантах осуществления, период полужизни пептидного конъюгата в по меньшей мере примерно 2 раза больше периода полужизни немодифицированной формы пептида. В некоторых вариантах осуществления, аффинность связывания пептидного конъюгата составляет в пределах примерно 5-20% от аффинности связывания немодифицированной формы пептида.

[0014] В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^2 представляют собой $-C(=O)-$. В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^2 представляют собой $-алкилен-C(=O)-$ или $-C(=O)алкилен-$. В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^2 представляют собой $-CH_2-C(=O)-$ или $-C(=O)-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^2 представляют собой $-алкилен-C(=O)NR^3-$ или $-C(=O)NR^3-алкилен-$. В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^2 представляют собой $-CH_2-C(=O)NR^3-$ или $-C(=O)NR^3-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^2 представляют собой $-алкилен-C(=O)NR^3-алкилен-$ или $-алкилен-NR^3C(=O)-алкилен-$. В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^2 представляют собой $-CH_2-C(=O)NR^3-CH_2CH_2-$ или $-CH_2-NR^3C(=O)-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^2 представляют собой $-CH_2-C(=O)NH-CH_2CH_2-$ или $-CH_2-NHC(=O)-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, $>A-R$ имеет следующую структуру:



[0015] В некоторых вариантах осуществления, s равен 1-15. В некоторых вариантах осуществления, s равен 1-10. В некоторых вариантах осуществления, s равен 5-15. В некоторых вариантах осуществления, s равен 5-10. В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой водород или $-CO_2H$. В некоторых вариантах осуществления, каждый L независимо представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$, $-алкилен-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^3-$, $-NR^3C(=O)-$, $-алкилен-C(=O)NR^3-$ или $-алкилен-NR^3C(=O)-$; и v равен 2-20.

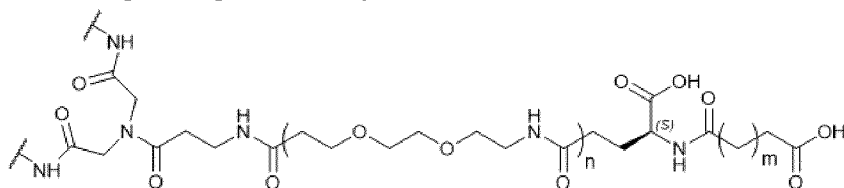
[0016] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:



, где n равен 1-4 и m равен 6-20.

В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 15.

В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:



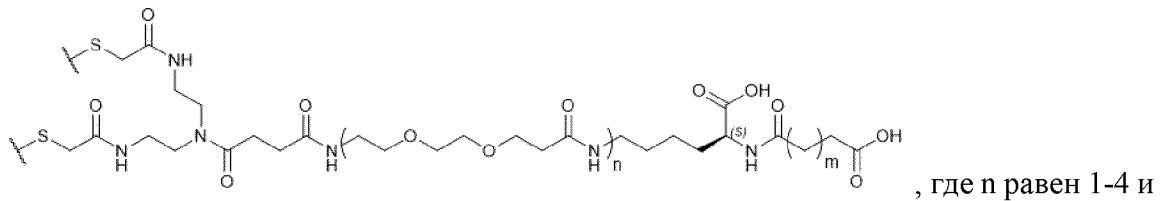
, где n равен 1-4 и m

равен 6-20.

В некоторых вариантах осуществления, n равен 2 и m равен 15.

В некоторых вариантах осуществления, n равен 2 и m равен 17.

В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:



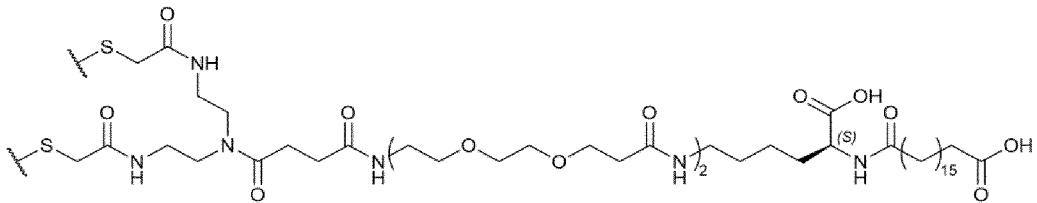
m равен 6-20.

В некоторых вариантах осуществления, n равен 2 и m равен 15.

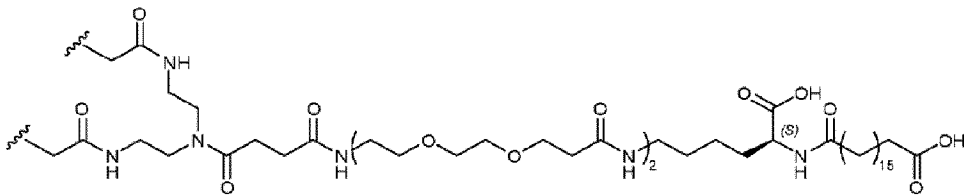
В некоторых вариантах осуществления, n равен 2 и m равен 17.

В некоторых вариантах осуществления, n равен 2 и m равен 13.

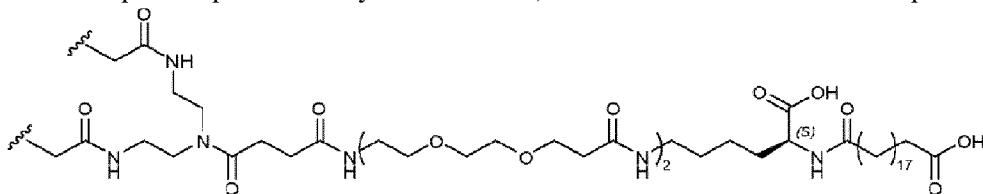
В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит: L5A(S)



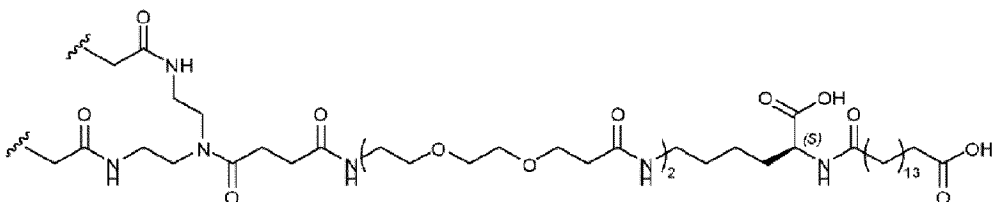
В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит: L5A



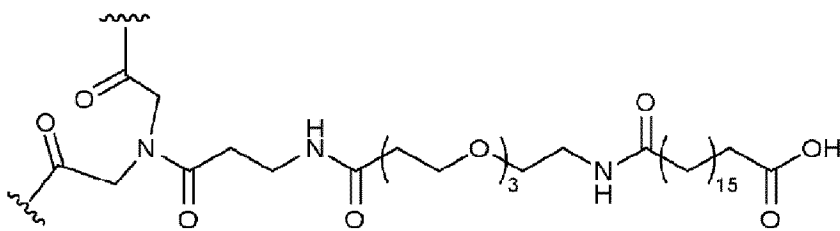
В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит: C20L5A



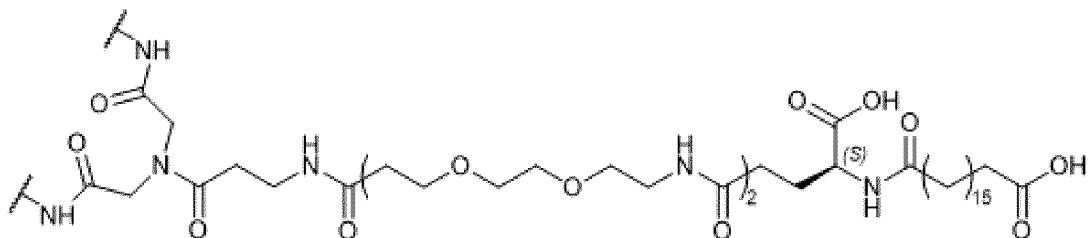
В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит: C16L5A



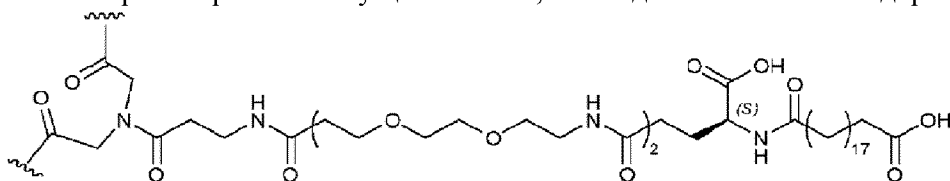
В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит: K4



В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит: K5



В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит: C20K5



[0017] В настоящем документе также предложена фармацевтическая композиция, содержащая описанный в настоящем документе пептид или пептидный конъюгат и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0018] В настоящем документе также предложен способ лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество пептида или пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе. Пептид или пептидный конъюгат можно вводить примерно раз в неделю или примерно раз в две недели.

[0019] В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние представляет собой диабет или ожирение. В некоторых вариантах осуществления, диабет представляет собой сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, гестационный диабет, неонатальный диабет, диабет зрелого возраста у молодых или латентный аутоиммунный диабет у взрослых или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) или сердечно-сосудистое заболевание. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние представляет собой синдром короткой кишки (SBS). В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD), воспалительный синдром кишечника (IBS) или псориаз. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние представляет собой болезнь Крона или язвенный колит. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или болезнь Хантингтона.

[0020] В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает

введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько дополнительных терапевтических агентов содержат инкретиновый гормон или его производное. В некоторых вариантах осуществления, инкретиновый гормон или его производное выбрано из GLP-1, эксендина-4, глюкагона (GCG), глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), оксинтомодулина и их комбинаций.

[0021] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат вводят примерно один раз каждые 7 дней. В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат вводят примерно один раз каждые 14 дней. В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат вводят примерно один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат вводят примерно один раз в два месяца. В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат вводят примерно один раз в три месяца.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0022] На **ФИГ. 1А** и **ФИГ. 1В** показаны примеры компонентов пептида, таких как аминокислоты.

[0023] На **ФИГ. 2А-2В** представлены графики, показывающие изменение уровня глюкозы в плазме во время пероральных тестов на толерантность к глюкозе (ОГТТ) у нормальных мышей через 2 часа (**ФИГ. 2А**) и 96 часов (**ФИГ. 2В**) после инъекции. Мышам C57B6 подкожно вводят носитель, L5A (mCMC759), K5 (mCLZ715), K4 (mCMD307) или семаглутид (по 10 нмоль/кг каждого) за 2 часа до введения глюкозы. Гистограмма показывает уровни глюкозы у мышей, полученные путем измерения площади под кривой [AUC], а также влияние на уровень глюкозы в крови натощак. Данные представляют собой средние значения \pm СО, n=6 на группу. Статистические данные: данные AUC и глюкозы натощак сравнивают с применением однофакторного ANOVA с последующим критерием множественного сравнения Даннетта с мышами, обработанными PBS: ****P <0,0001; ***P <0,001.

[0024] На **ФИГ. 3** представлен график, показывающий фармакокинетический профиль пептида mCMD307 (K4) после однократного п/к введения (1 мг кг⁻¹) или в/в введения (0,3 мг кг⁻¹) мышам. Пептид, растворенный в PBS (рН 8,2), вводят внутривенно или подкожно мышам CD1 (n=3 на группу). Образцы крови собирают в указанные моменты времени и анализируют с помощью анализа активности GLP-1R *in vitro*. Анализ проводят в трех повторах. Фармакокинетические анализы определяют с помощью некомпартментного анализа с помощью WinNonLin.

[0025] На **ФИГ. 4А-4В** показана эффективность mCMD307 (K4) *in vivo* у мышей DIO, получающих лечение в течение 7 дней. Влияние на изменение массы тела (**ФИГ. 4А**, сверху), общую массу тела (**ФИГ. 4А**, в центре), совокупное потребление пищи (**ФИГ. 4А**, внизу), ОГТТ на 7 день (**ФИГ. 4В**, сверху и в середине) и уровень глюкозы в крови натощак на 7 день (**ФИГ. 4В**, внизу). Мышам C57BL/6 (самцам, 37 недель) вводят PBS (п/к, два раза в день), mCMD307 (K4) (п/к один раз в день; 10 нмоль кг⁻¹) или семаглутид (п/к один раз в

день; 10 нмоль кг-1) в течение 7 дней. Стрелки указывают день введения. Данные представляют собой средние значения \pm CO, n=6 на группу. Статистические данные: данные AUC и глюкозы натощак сравнивают с применением однофакторного ANOVA с последующим критерием множественного сравнения Даннетта с мышами, обработанными PBS: ****P <0,0001; ***P <0,001; **P <0,01.

[0026] На **ФИГ. 5A-5E** показана эффективность mCMD307 (2050-K4) in vivo у мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров (DIO), получающих лечение в течение 24 дней. Влияние на массу тела и изменение потребления пищи (**ФИГ. 5A**), пероральный тест толерантности к глюкозе на 21 день, уровень глюкозы в крови натощак перед OGTT (20 день) и глюкоза после еды после OGTT (21 день) (**ФИГ. 5B**). По завершении, на 24 день измеряют уровни ферментов печени ALT, AST, ALP и уровни холестерина и триглицеридов в плазме (**ФИГ. 5C**), а также массу печени, триглицериды печени, соотношение массы печени/массы тела и массу жира (**ФИГ. 5D**); и оценку стеатоза и измерение накопления липидов в печени с помощью окрашивания Oil-red (**ФИГ. 5E**). Мышам C57BL/6 (самцы, 37 недель) вводят PBS (п/к, два раза в день), mCMD307 (K4) (п/к один раз в день; 10 нмоль кг-1) или семаглутид (п/к один раз в день; 10 нмоль кг-1) в течение 24 дней. Данные представляют собой средние значения \pm CO, n=6 на группу. Статистические данные: данные AUC и глюкозы натощак сравнивают с применением однофакторного ANOVA с последующим критерием множественного сравнения Даннетта с мышами, обработанными PBS: ****P <0,0001; ***P <0,001; **P <0,01.

[0027] На **ФИГ. 6A** показаны результаты репортерного анализа активации рецептора GLP1, сравнивающего активность семаглутида с активностью различных пептидных конъюгатов.

[0028] На **ФИГ. 6B** показаны результаты репортерного анализа активации рецептора GIP, сравнивающего активность семаглутида с активностью различных пептидных конъюгатов.

[0029] На **ФИГ. 7A** показаны результаты репортерного анализа активации рецептора GLP1, сравнивающего активность семаглутида с активностью различных пептидных конъюгатов.

[0030] На **ФИГ. 7B** представлены результаты репортерного анализа активации рецептора GIP, сравнивающего активность семаглутида с активностью различных пептидных конъюгатов.

[0031] На **ФИГ. 8A** показаны результаты репортерного анализа активации рецептора GLP1, сравнивающего активность семаглутида с активностью различных пептидных конъюгатов.

[0032] На **ФИГ. 8B** показаны результаты репортерного анализа активации рецептора GIP, сравнивающего активность семаглутида с активностью различных пептидных конъюгатов.

[0033] На **ФИГ. 9A** показаны результаты репортерного анализа активации рецептора

GP1, сравнивающего активность семаглутида с активностью различных пептидных конъюгатов.

[0034] На **ФИГ. 9В** показаны результаты репортерного анализа активации рецептора GP, сравнивающего активность семаглутида с активностью различных пептидных конъюгатов.

[0035] На **ФИГ. 10** показаны результаты репортерного анализа активации рецептора GP1, сравнивающего активность семаглутида с активностью различных пептидных конъюгатов.

[0036] На **ФИГ. 11А-11В** показаны концентрации в плазме мышей в зависимости от времени для пептидов mCMV266 (**ФИГ. 11А**) и mCMV268 (**ФИГ. 11В**), введенных в/в и п/к.

[0037] На **ФИГ. 12** показаны расширенные эффекты PD пептидных конъюгатов mCMV266 и mCMV268 на потребляемую глюкозу у мышей C57B6 после однократного п/к введения дозы mCMV266 (3, 10 и 30 нмоль/кг) и mCMV268 (3, 10 и 30 нмоль/кг).

[0038] На **ФИГ. 13** показано влияние пептидных конъюгатов mCMV266 и mCMV268 на массу тела и потребление пищи у мышей C57B6 дикого типа после однократного п/к введения дозы mCMV266 (3, 10 и 30 нмоль/кг) и mCMV268 (3, 10 и 30 нмоль/кг).

[0039] На **ФИГ. 14** показана концентрация в плазме мышей в зависимости от времени для пептидов mCMZ370 и mCMZ371, вводимых в/в и п/к.

[0040] На **ФИГ. 15** показаны расширенные PD эффекты пептидных конъюгатов mCMZ371 и mCMV268 на потребляемую глюкозу у мышей C57B6 после однократного п/к введения дозы mCMZ371 (1, 3, 10 и 30 нмоль/кг) и mCMV268 (3 нмоль/кг). Результаты сравниваются с результатами тестирования Тирзепатида (kCMC760) после однократного п/к введения (10 нмоль/кг). Влияние на массу тела у одних и тех же животных также строят на графике в каждый момент времени.

[0041] На **ФИГ. 16** показано изменение уровня глюкозы в плазме во время пероральных тестов на толерантность к глюкозе (ОГТТ) у нормальных мышей через 12 часов после инъекции. Мышам C57B6 п/к вводят однократную дозу носителя, Тирзепатида (kCMC760) (10 нмоль/кг), kCLD385 (10 нмоль/кг) или mCMZ371 (1, 3, 10 или 30 нмоль/кг) за 12 часов до введения глюкозы. На **ФИГ. 16** также показан график расчетов AUC из этого эксперимента.

[0042] На **ФИГ. 17** показана концентрация в плазме яванских макаков в зависимости от времени для пептидов mCMZ371 (CTR371) и mCMV268, вводимых в/в и п/к.

[0043] На **ФИГ. 18** показана концентрация пептидов mCMZ371 (CTR371) и mCMV268 в плазме собак в зависимости от времени. CTR371 вводят в/в и п/к. mCMV268 вводят в/в и п/к.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0044] Сопряженный с G-белком рецепторы (GPCR) представляют собой мембраносвязанные белки, имеющие семь трансмембранных доменов, связанных тремя внутриклеточными и тремя внеклеточными петлями. Их сайты связывания лигандов

узкоспециализированы, поэтому каждый рецептор отвечает только на ограниченный набор химических веществ, которые связываются с высокой аффинностью. Примерами лигандов GPCR являются пептиды, белки, молекулы липидного происхождения, малые органические соединения и ионы. GPCR уже давно представляют интерес в качестве мишеней для фармацевтических лекарственных средств, поскольку они участвуют во множестве патофизиологических процессов, включая регуляцию возбудимости нейронов, метаболизма, репродукции, гормонального гомеостаза и поведения. По оценкам, около 34% всех лекарственных средств, одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), предназначены для 108 членов семейства GPCR. GPCR обычно подразделяют на несколько надсемейств. Семейство В GPCR, или так называемое семейство рецепторов секретина, представляет собой небольшой, но структурно и функционально разнообразный набор рецепторов. Эти белки жизненно важны для многих физиологических функций и служат ключевыми мишенями для лекарственных средств при ряде заболеваний человека, таких как сахарный диабет 2 типа (T2DM), мигрень, остеопороз, депрессия и тревога. К представителям этого семейства относятся рецепторы полипептидных гормонов длиной 27-141 остаток. На девять из этих рецепторов воздействуют лиганды, структурно родственные друг другу, примеры которых включают глюкагоноподобные пептиды (GLP-1 и GLP-2), глюкагон, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (GIP), вазоактивный интестинальный пептид (VIP), полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP) и гормон, высвобождающий гормон роста (GHRH).

[0045] Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) представляет собой природный инкретиновый гормон, высвобождаемый в кровообращение L-клетками кишечника в ответ на поступившие в организм питательные вещества. Связываясь со своим родственным рецептором (GLP-1R), GLP-1 способен стимулировать секрецию инсулина, одновременно подавляя секрецию глюкагона, но только тогда, когда уровень глюкозы повышен, что дает возможность снизить уровень глюкозы в плазме, одновременно снижая риск гипогликемии. Кроме того, GLP-1 снижает скорость опорожнения желудка и снижает аппетит, что приводит к потере веса.

[0046] Агонисты рецептора GLP-1 (GLP-1RA) представляют собой уникальный подход к лечению диабета, имеющий преимущества, выходящие за рамки контроля уровня глюкозы, включая благоприятное влияние на массу тела, артериальное давление, уровень холестерина и функцию бета-клеток. В настоящее время в США одобрены два GLP-1RA короткого действия (эксенатид и лираглутид; введение один или два раза в день) и три GLP-1RA длительного действия (альбиглутид, дулаглутид и эксенатид LAR; еженедельное введение). В частности, эксенатид, аналог GLP-1, первоначально выделенный из слюны ядозуба, имеет период полужизни 30 минут после в/в введения и период полужизни 2-3 часа после п/к введения человеку. Эти лекарственные средства имитируют эффекты природного инкретинового гормона GLP-1, активируя рецепторы GLP-1 в поджелудочной железе, что приводит к усилению высвобождения инсулина и снижению высвобождения глюкагона

глюкозозависимым образом - следовательно, с низким риском гипогликемии. Воздействие этих GLP-1RA на рецепторы GLP-1 в ЦНС и желудочно-кишечном тракте также приводит к снижению аппетита и задержке всасывания глюкозы с сопутствующей потерей веса. Учитывая их ограниченную пероральную биодоступность, эти GLP-1RA в настоящее время вводят в виде подкожных инъекций. В некоторых аспектах, в настоящем документе предложены GLP-1RA, соединенные со скрепкой, полученной из боковой цепи жирной кислоты, для увеличения периода полужизни.

[0047] Пептиды на основе инкретинов являются эффективными терапевтическими средствами для лечения сахарного диабета 2 типа (T2DM). Оксинтомодулин (ОХМ), двойной агонист GLP-1R и GCGR, продемонстрировал превосходный эффект снижения веса и снижения уровня глюкозы по сравнению с одиночными агонистами GLP-1R. Сообщалось, что для преодоления короткого периода полужизни и быстрого почечного клиренса ОХМ, которые ограничивают его терапевтический потенциал, используют как липидные, так и ПЭГ-модифицированные аналоги ОХМ. Однако эти подходы часто приводят к снижению эффективности или токсичности, связанной с ПЭГ. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложены двойные агонисты GLP-1R и GCGR, обладающие повышенной стабильностью в плазме и более высокой эффективностью активации как GLP-1R, так и GCGR.

[0048] GIP также характеризуется как инкретин, который стимулирует секрецию инсулина глюкозозависимым образом. Было показано, что двойной агонист рецепторов GIP и GLP-1 снижает уровень глюкозы в сыворотке натощак по сравнению с плацебо и снижает массу тела. Этот двойной агонист LY3298176 вводят подкожно один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе дополнительно предложены двойные агонисты GIPR и GLP-1R, содержащие скрепку для увеличения стабильности в сыворотке и периода полужизни.

[0049] В настоящем документе предложены пептиды и пептидные конъюгаты, содержащие терапевтический пептид, прикрепленный скрепкой к молекуле, такой как молекула, продлевающая период полужизни.

[0050] В некоторых вариантах осуществления, шитые пептиды содержат инкретиновые пептиды или миметики инкретиновых пептидов. Инкретиновые пептиды обычно связываются со своими родственными рецепторами в α -спиральной конформации, поэтому некоторые варианты осуществления в настоящем документе предложены для модификаций, которые стабилизируют α -спираль, что в некоторых случаях может повысить аффинность связывания с их рецепторами. Более того, протеолитическая стабильность также может быть повышена в спиральной, а не в вытянутой конформации. В некоторых аспектах, в настоящем документе предложены такие конъюгированные пептиды, имеющие увеличенный период полужизни в кровотоке и активность в отношении родственных им рецепторов.

[0051] В некоторых аспектах, в настоящем документе описана стратегия пептидной инженерии, используемая для создания соединенных скрепкой аналогов пептидов

длительного действия с эффективностью, сравнимой с нативными пептидами и значительно улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Пептиды

[0052] В одном аспекте, в настоящем документе предложены пептиды и пептидные конъюгаты, содержащие пептид, который модулирует рецептор GLP-1 и/или рецептор GIP. В некоторых вариантах осуществления, пептид модулирует как рецептор GLP-1, так и рецептор GIP. В некоторых вариантах осуществления, пептид, который модулирует рецептор GLP-1, представляет собой агонист рецептора GLP-1. В некоторых вариантах осуществления, пептид, который модулирует рецептор GIP, представляет собой агонист рецептора GIP.

[0053] Аффинность связывания пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе, может находиться в пределах примерно 5% от аффинности связывания немодифицированной формы пептида с рецептором (например, рецептором GLP-1 и/или GIP). Аффинность связывания пептидного конъюгата, как описано в настоящем документе, может находиться в пределах примерно 10% от аффинности связывания немодифицированной формы пептида. Аффинность связывания пептидного конъюгата, как описано в настоящем документе, может находиться в пределах примерно 15% от аффинности связывания немодифицированной формы пептида. Аффинность связывания пептидного конъюгата, как описано в настоящем документе, может находиться в пределах примерно 20% от аффинности связывания немодифицированной формы пептида.

[0054] Пептид может содержать один или несколько сульфгидрил-содержащих аминокислотных остатков. Один или несколько сульфгидрил-содержащих аминокислотных остатков можно использовать для соединения скрепки. Один или несколько сульфгидрильных аминокислотных остатков можно использовать для соединения НЕМ (молекулы, продлевающей период полужизни). Один или несколько сульфгидрильных аминокислотных остатков могут встречаться в пептиде в природе. Один или несколько сульфгидрильных аминокислотных остатков могут быть вставлены в пептид. Один или несколько сульфгидрильных аминокислотных остатков могут заменять один или несколько аминокислотных остатков в пептиде. Способы замены и/или вставки аминокислот известны в данной области техники.

[0055] Пептид может содержать один или несколько амин-содержащих остатков. Неограничивающие примеры амин-содержащих остатков включают лизин, орнитин, диаминамасляную кислоту, диаминопропионовую кислоту и гомолизин. Один или несколько амин-содержащих остатков можно использовать для соединения скрепки. Один или несколько амин-содержащих остатков можно использовать для соединения НЕМ. Один или несколько амин-содержащих остатков могут встречаться в пептиде в природе. Один или несколько амин-содержащих остатков могут быть вставлены в пептид. Один или несколько амин-содержащих остатков могут заменять один или несколько аминокислотных остатков в пептиде.

[0056] Пептид может содержать по меньшей мере часть пептида дикого типа,

содержащего одну или несколько аминокислотных мутаций. Одна или несколько аминокислотных мутаций могут включать делецию, замену, добавление или их комбинацию. Одна или несколько аминокислотных мутаций могут включать добавление одного или нескольких аминокислотных остатков к пептиду дикого типа. Одна или несколько аминокислотных мутаций могут включать делецию одного или нескольких аминокислотных остатков из пептида дикого типа. Одна или несколько аминокислотных мутаций могут включать замену одного или нескольких аминокислотных остатков пептида дикого типа. Одна или несколько аминокислотных мутаций могут включать замену одного или нескольких аминокислотных остатков пептида дикого типа одним или несколькими остатками цистеина, лизина или других сульфгидрильных или амин-содержащих остатков. Одна или несколько аминокислотных мутаций могут включать замену одного или нескольких аминокислотных остатков пептида дикого типа одним или несколькими остатками D-аминокислот. Один или несколько аминокислотных остатков пептида дикого типа могут содержать один или несколько аланинов, метионинов, аргининов, серинов, треонинов и тирозинов.

[0057] Пептид может быть модифицирован, например, ацетилированием, фосфорилированием и метилированием. Модификация пептида может включать химическую модификацию. Модификации пептида могут происходить на N-конце пептида. Модификации пептида могут включать ацетилирование аминогруппы на N-конце пептида. Альтернативно или дополнительно, модификации пептида могут происходить на C-конце пептида. Модификации пептида могут происходить на одной или нескольких внутренних аминокислот пептида. Модификации пептида могут включать замену карбоксильной группы на C-конце пептида. Модификации пептида могут включать модификацию карбоксильной группы на C-конце пептида. Карбоксильная группа на C-конце пептида может быть модифицирована с образованием амидной группы. Карбоксильная группа на C-конце пептида может быть модифицирована с образованием аминовой группы.

[0058] В некоторых вариантах осуществления, пептид может представлять собой модифицированный пептид с D-серином вместо L-серина. В некоторых вариантах осуществления, пептид может быть модифицирован аминокислотой [Aib] вместо L-серина. В некоторых вариантах осуществления, пептид может представлять собой модифицированный пептид с нейрорейцином [Nle] вместо лейцина (Leu). В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит aMeF (альфа-метил Phe). В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит 4Pal (4-пиридил-Ala). В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит aMeL (альфа-метил Leu). В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит Orn (орнитин). В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит aMeY (альфа-метилтирозин).

[0059] В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит одну или несколько из следующих аминокислот: N-метил-Phe, D-Phe, альфа-метил-Phe, Phe (2-F), Phe (3-F), Phe (4-F), 4-пиридил-Ala, Aib, N-метил-Leu, D-Leu, альфа-метил-Leu, бета-3-Leu, бета-3-Phe, бета-3-Asn, бета-3-Trp, D-Asn, D-Glu, D-Gln, D-Asp. В некоторых вариантах осуществления,

пептид содержит аминокислоту, показанную на **ФИГ. 1А-1В**.

[0060] В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 1-61. В некоторых случаях, пептид содержит последовательность, на по меньшей мере примерно 79%, примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61. В некоторых случаях, пептид содержит последовательность, по меньшей мере, примерно на 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61. В некоторых случаях, пептид содержит последовательность, по меньшей мере, примерно на 95% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61. В некоторых случаях, пептид содержит последовательность, по меньшей мере, примерно на 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61. В некоторых случаях, пептид содержит аминокислотную последовательность, имеющую до примерно 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных вставок, делеций, модификаций или замен по сравнению с любой из SEQ ID NO: 1-61.

[0061] Неограничивающие примеры пептидов показаны в **Таблице 1**. X относится к любой природной или неприродной аминокислоте. Строчные буквы относятся к D-аминокислотам (например, «s» означает D-серин). В некоторых случаях, X содержит сульфидрил-содержащую аминокислоту. В некоторых случаях, X содержит амин-содержащую аминокислоту. В некоторых случаях, X представляет собой Lys. В некоторых случаях, X представляет собой Cys. В некоторых случаях, первый X пептида представляет собой амин-содержащую аминокислоту и второй X пептида представляет собой сульфидрил-содержащую аминокислоту. В некоторых случаях, второй X пептида представляет собой амин-содержащую аминокислоту и первый X пептида представляет собой сульфидрил-содержащую аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления, пептид является резистентным к протеазе ЖКТ. В некоторых случаях, пептид, резистентный к протеазе GI, содержит SEQ ID NO: 7. В некоторых случаях, пептид, резистентный к протеазе GI, содержит SEQ ID NO: 9. В некоторых случаях, пептид, резистентный к протеазе GI, содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит SEQ ID NO: 6 и первый X представляет собой цистеин и второй X представляет собой цистеин.

Таблица 1. SEQ ID пептида

SEQ ID NO.	Последовательность
1	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH ₂
2	YAibEGT-FHSDY-DIYXD-KQAAAib-XFVQW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH ₂
3	YAibEGT-FHSDY-DIYXD-KQAANle-XFVAW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH ₂
4	YAibEGT-FTsDY-sIYXD-KQAANle-XFVAW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH ₂
5	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH ₂

6	YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KXAAAib-EFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2
30	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KXAAAib-XFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2
7	<p>YAibEGT-aa6TSDaa10-SIaa13LD-aa16XAAAib-EFVXaa25-LIaa33GG-PSSGA-PPPS-NH2</p> <p>aa6: альфа-метил Phe, N-метил Phe, D-Phe, бета3-Phe, альфа-метил Phe, альфа-метил Phe (2-F), альфа-метил Phe (3-F) и альфа-метил (4-F), Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F)</p> <p>aa10: альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F)</p> <p>aa13: альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F)</p> <p>aa16: L-Orn, альфа-метил Lys, N-метил Lys, D-Lys или бета3-Lys</p> <p>aa25: альфа-метил Trp, N-метил Trp, D-Trp, бета3-Trp, альфа-метил Tyr или Aib</p> <p>aa33: A или E</p>
8	YAibEGT-aa6TSDaa10-SIaa13LD-aa16XAAAib-EFVXaa25-LIaa33GG-PSSGA-PPPS-NH2
9	<p>YAibEGT-aa6TSDaa10-SIaa13XD-aa16QAAAib-XFVaa24aa25-LIaa33GG - PSSGA-PPPS-NH2</p> <p>aa6: альфа-метил Phe, N-метил Phe, D-Phe, бета3-Phe, альфа-метил Phe (2-F), альфа-метил Phe (3-F) и альфа-метил (4-F), Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F)</p> <p>aa10: альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F), Phe (4-F) или 4-пиридил-Ala</p> <p>aa13: альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Val, Ile или Aib</p> <p>aa16: альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Val, Ile или Aib</p> <p>aa24: альфа-метил Asn, N-метил Asn, бета3-Asn, Aib, D-Asn, D-Asp, D-Glu или D-Gln</p> <p>aa25: альфа-метил Trp, N-метил Trp, D-Trp, бета3-Trp, альфа-метил Tyr или Aib</p> <p>aa33: A или E</p>
10	<p>Yaa2EGT-FTSDY-SIaa13LD-KXAAaa20-EFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2</p> <p>aa2: Gly, Val, Leu, Ile или Aib</p> <p>aa13: альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile,</p>

	<p>Aib, альфа-метил Тир, N-метил Тир, D-Тир, бета3-Тир, 4-Пир-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F)</p> <p>aa20: Gly, Val, Leu, Ile или Aib</p>
11	<p>Yaa2EGT-FTSDY-SIaa13LD-KXAAaa20-EFVXW-LIA-NH2</p> <p>aa2: Gly, Val, Leu, Ile или Aib</p> <p>aa13: альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Тир, N-метил Тир, D-Тир, бета3-Тир, 4-Пир-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F), Phe (4-F)</p> <p>aa20: Gly, Val, Leu, Ile или Aib</p>
12	<p>Yaa2EGT-FTSDY-SIaa13XD-KQAAaa20-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2</p> <p>aa2: Gly, Val, Leu, Ile или Aib</p> <p>aa13: альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Тир, N-метил Тир, D-Тир, бета3-Тир, 4-Пир-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F)</p> <p>aa20: Gly, Val, Leu, Ile или Aib</p>
13	<p>Yaa2EGT-FTSDV-SIaa13XD-KQAAaa20-XFVNW-LIA-NH2</p> <p>aa2: Gly, Val, Leu, Ile или Aib</p> <p>aa13: альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Тир, N-метил Тир, D-Тир, бета3-Тир, 4-Пир-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F)</p> <p>aa20: Gly, Val, Leu, Ile или Aib</p>
14	<p>YAibEGT-aMeFTSD-4Pal-SIaMeLLD-OrnXAAaib-EFVXaMeY-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2</p>
15	<p>YAibEGT-aMeFTSD-4Pal-SIaMeLXD-OrnQAAaib-XFV(D-Glu)aMeY-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2</p>
16	<p>YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAaib-XFVQW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2</p>
17	<p>YAibEGT-FISDV-SIYXD-KQAAaib-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2</p>
18	<p>YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KXAAaib-EFVXW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH2</p>
19	<p>YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KXAQAib-AFVXW-LIAQG-PSSGA-PPPS-NH2</p>
20	<p>YAibEGT-YTSDY-SIYLD-KXAAaib-EFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2</p>
21	<p>YAibEGT-YTNDY-SIYLD-KXAAaib-EFVXW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2</p>
22	<p>YAibEGT-YTSDY-SIYXD-KQAAaib-XFVNW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2</p>
23	<p>HGEGT-FTSDL-SKQME-EEAVR-LFIEW-LKNGG-PSSGA-PPPS-NH2</p> <p>(экстендин)</p>

24	HDEFE-RHAEG-TFTSD-VSSYL-EGQAA-KEFIA-WLVKG-R-NH2 (GLP1)
25	HADGS-FSDEM-NTILD-NLAAR-DFINW-LIQTK-ITDR (GLP2)
26	YAEGT-FISDY-SIAMD-KIHQQ-DFVNW-LLAQK-GKKNDWKHNITQ-NH2 (GIP)
27	YAibEGT-FTSDY-SIAibLD-KIAQK-AFVQW-LIAGG-PSSGA-PPPS-NH2
28	YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KQAAAib-EFVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS
29	YAibEGT-FTSDY-SIYKD-KQAAAib-KFXNW-LXAGG-PSSGA-PPPS

[0062] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первые 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61.

[0063] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий пептид, содержащий любую из SEQ ID NO: 1-61.

[0064] В разных вариантах осуществления, каждый X любой из SEQ ID NO: 1-61 независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0065] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 1. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0066] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 2. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0067] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 3. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 3. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 3. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 3. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0068] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 4. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 4. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 4. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 4. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0069] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 5. В некоторых аспектах,

предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 5. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 5. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 5. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0070] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 6. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 6. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 6. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 6. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин. В некоторых случаях, первый X представляет собой цистеин и второй X представляет собой цистеин.

[0071] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 7. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 7. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 7. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 7. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин. В некоторых случаях, ааб представляет собой альфа-метил Phe, N-метил Phe, D-Phe, бета3-Phe, альфа-метил Phe, альфа-метил Phe (2-F), альфа-метил Phe (3-F) и альфа-метил (4-F), Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F). В некоторых случаях, aa10 представляет собой альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F). В некоторых случаях, aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-

метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F). В некоторых случаях, aa16 представляет собой L-Orn, альфа-метил Lys, N-метил Lys, D-Lys или бета3-Lys. В некоторых случаях, aa25 представляет собой альфа-метил Trp, N-метил Trp, D-Trp, бета3-Trp, альфа-метил Tyr или Aib. В некоторых случаях, aa33 представляет собой A или E.

[0072] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 8. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 8. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 8. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 8. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0073] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 9. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 9. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 9. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 9. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин. В некоторых случаях, aa6 представляет собой альфа-метил Phe, N-метил Phe, D-Phe, бета3-Phe, альфа-метил Phe (2-F), альфа-метил Phe (3-F) и альфа-метил (4-F), Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F). В некоторых случаях, aa10 представляет собой альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F), Phe (4-F) или 4-пиридил-Ala. В некоторых случаях, aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Val, Ile или Aib. В некоторых случаях, aa16 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Val, Ile или Aib. В некоторых случаях, aa24 представляет собой альфа-метил Asn, N-метил Asn, бета3-Asn, Aib, D-Asn, D-Asp, D-Glu или D-Gln. В некоторых случаях, aa25 представляет собой альфа-метил Trp, N-метил Trp, D-Trp, бета3-Trp, альфа-метил Tyr или Aib. В некоторых случаях, aa33

представляет собой А или Е.

[0074] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 10. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин. В некоторых случаях, aa2 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib. В некоторых случаях, aa20 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib. В некоторых случаях, aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

[0075] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 11. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 11. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 11. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 11. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин. В некоторых случаях, aa2 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib. В некоторых случаях, aa20 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib. В некоторых случаях, aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

[0076] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 12. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID

NO: 12. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 12. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 12. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин. В некоторых случаях, aa2 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib. В некоторых случаях, aa20 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib. В некоторых случаях, aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

[0077] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 13. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин. В некоторых случаях, aa2 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib. В некоторых случаях, aa20 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib. В некоторых случаях, aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

[0078] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 14. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 14. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 14. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 14. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей

аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0079] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 15. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 15. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 15. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 15. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0080] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 16. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 16. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 16. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 16. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0081] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 17. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 17. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 17. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 17. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях,

X представляет собой лизин.

[0082] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 18. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 18. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 18. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 18. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0083] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 19. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 19. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 19. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 19. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0084] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 20. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 20. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 20. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 20. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0085] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 21. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 21. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 21. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 21. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0086] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 22. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 22. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 22. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 22. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0087] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 23. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 23. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 23. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 23. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0088] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат,

содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 24. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 24. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 24. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 24. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0089] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 25. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 25. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 25. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 25. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0090] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 26. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 26. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 26. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 26. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0091] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%,

81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 27. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 27. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 27. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 27. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0092] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 28. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 28. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 28. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 28. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

[0093] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 29. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 29. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 29. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 29. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

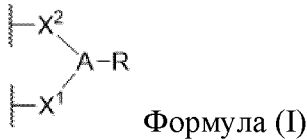
[0094] В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%

или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 30. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий первых 28 аминокислот SEQ ID NO: 30. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий последовательность, на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 30. В некоторых аспектах, предложен пептид или пептидный конъюгат, содержащий SEQ ID NO: 30. В разных вариантах осуществления, каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты. В некоторых случаях, X представляет собой цистеин. В некоторых случаях, X представляет собой лизин.

Скрепки

[0095] В настоящем документе описаны пептидные конъюгаты, содержащие скрепку.

[0096] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, имеет Формулу (I):



где

A представляет собой необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный арилен, необязательно замещенный гетероарилен, необязательно замещенный -NR³-алкилен-NR³- или -N-;

X¹ и X² независимо представляют собой связь, -C(=O)-, -алкилен-C(=O)-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-, -алкилен-NR³C(=O)-, -C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-алкилен- или -алкилен-NR³C(=O)-алкилен-;

где X¹ присоединен к первой аминокислоте пептида и X² присоединен ко второй аминокислоте пептида;

R представляет собой водород или -(L)_s-Y;

каждый L независимо представляет собой -(CR¹R²)_v-, -алкилен-O-, -O-алкилен-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)-, -NR³-алкилен-, -алкилен-NR³-, -S-алкилен-, -алкилен-S-, -S(=O)-алкилен-, -алкилен-S(=O)-, -S(=O)₂-алкилен-, -алкилен-S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NR³-, -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)NR³-, -NR³C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-NR³-, -алкилен-C(=O)NR³-, -C(=O)NR³-алкилен-, -алкилен-NR³C(=O)- или -NR³C(=O)-алкилен-;

v равен 2-20;

каждый R¹ или R² независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^d, -NR^aS(=O)₂R^d, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^a, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OR^a или -

NR^cR^d ; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$,

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием $\text{C}_1\text{-C}_6$ циклоалкила или $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероциклоалкила;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-\text{OR}^a$ или $-\text{NR}^c\text{R}^d$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $-\text{OR}^a$ или $-\text{NR}^c\text{R}^d$;

Y представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{CO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{N}(\text{алкил})_2$ или $-\text{CO}_2\text{NH}(\text{алкил})$; и

s равен 0-20;

R^a представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ или $-\text{NH}_2$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ или $-\text{NH}_2$;

R^b представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ или $-\text{NH}_2$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ или $-\text{NH}_2$;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ или $-\text{NH}_2$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ или $-\text{NH}_2$;

или R^c и R^d , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил или гетероарил; где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ или $-\text{NH}_2$.

[0097] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, имеет Формулу (I):



Формула (I)

где

A представляет собой -N-;

X¹ и X² представляют собой связь, -C(=O)-, -алкилен-C(=O)-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-, -алкилен-NR³C(=O)-, -C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-алкилен- или -алкилен-NR³C(=O)-алкилен-;

где X¹ присоединен к первой аминокислоте пептида, X² присоединен ко второй аминокислоте пептида и X¹ и X² являются идентичными;

R представляет собой водород или -(L)_s-Y;

каждый L независимо представляет собой -(CR¹R²)_v-, -алкилен-O-, -O-алкилен-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)-, -NR³-алкилен-, -алкилен-NR³-, -S-алкилен-, -алкилен-S-, -S(=O)-алкилен-, -алкилен-S(=O)-, -S(=O)₂-алкилен-, -алкилен-S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NR³-, -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)NR³-, -NR³C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-NR³-, -алкилен-C(=O)NR³-, -C(=O)NR³-алкилен-, -алкилен-NR³C(=O)- или -NR³C(=O)-алкилен-;

v равен 2-20;

каждый R¹ или R² независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^d, -NR^aS(=O)₂R^d, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^a, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OR^a или -NR^cR^d; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a или -NR^cR^d;

или R¹ и R² взяты вместе с образованием C₁-C₆ циклоалкила или C₁-C₆ гетероциклоалкила;

каждый R³ независимо представляет собой водород, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -CO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галоген, -OR^a или -NR^cR^d; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a или -NR^cR^d;

Y представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ алкил), -CO₂NH₂, -CO₂N(алкил)₂ или -CO₂NH(алкил);

s равен 0-20;

R^a представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из

галогена, -ОН, -ОМе или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂;

R^b представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -ОН, -ОМе или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂; и

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -ОН, -ОМе или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂;

или R^c и R^d, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил или гетероарил; где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂.

[0098] В некоторых вариантах осуществления, А представляет собой необязательно замещенный алкилен. В некоторых вариантах осуществления, А представляет собой -(CH₂)_t-, где t равен 1-12. В некоторых вариантах осуществления, А представляет собой -(CH₂)_t-, где t равен 1-10. В некоторых вариантах осуществления, А представляет собой -(CH₂)_t-, где t равен 1-8. В некоторых вариантах осуществления, А представляет собой -(CH₂)_t-, где t равен 1-6. В некоторых вариантах осуществления, А представляет собой -(CH₂)_t-, где t равен 1-4.

[0099] В некоторых вариантах осуществления, А представляет собой необязательно замещенный арилен. В некоторых вариантах осуществления, А представляет собой арилен необязательно замещенный галогеном, алкилом или галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления, А представляет собой незамещенный арилен.

[00100] В некоторых вариантах осуществления, А представляет собой -NR³-алкилен-NR³-. В некоторых вариантах осуществления, А представляет собой -N-.

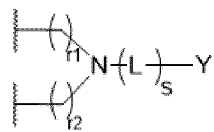
[00101] В некоторых вариантах осуществления, X¹ и X² являются идентичными. В некоторых вариантах осуществления, X¹ и X² являются разными.

[00102] В некоторых вариантах осуществления, X¹ и X² представляют собой -C(=O)-. В некоторых вариантах осуществления, X¹ и X² независимо представляют собой -алкилен-C(=O)- или -C(=O)алкилен-. В некоторых вариантах осуществления, X¹ и X² независимо представляют собой -CH₂-C(=O)- или -C(=O)-CH₂-. В некоторых вариантах осуществления, X¹ и X² независимо представляют собой -алкилен-C(=O)NR³- или -C(=O)NR³-алкилен-. В некоторых вариантах осуществления, X¹ и X² независимо представляют собой -CH₂-

$C(=O)NR^3$ - или $-C(=O)NR^3-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^2 независимо представляют собой -алкилен- $C(=O)NR^3$ -алкилен- или -алкилен- $NR^3C(=O)$ -алкилен-. В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^2 независимо представляют собой $-CH_2-C(=O)NR^3-CH_2CH_2-$ или $-CH_2-NR^3C(=O)-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^2 независимо представляют собой $-CH_2-C(=O)NH-CH_2CH_2-$ или $-CH_2-NHC(=O)-CH_2CH_2-$.

[00103] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^3 независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^3 представляет собой водород.

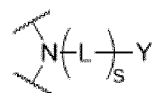
[00104] В некоторых вариантах осуществления, $>A-R$ имеет следующую структуру:



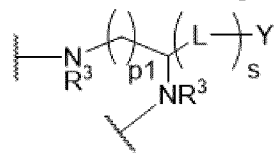
, где r_1 и r_2 каждый независимо равен 0-4.

[00105] В некоторых вариантах осуществления, r_1 и r_2 каждый независимо равен 0-2. В некоторых вариантах осуществления, r_1 и r_2 каждый равен 0. В некоторых вариантах осуществления, r_1 и r_2 каждый равен 1. В некоторых вариантах осуществления, r_1 и r_2 каждый равен 3. В некоторых вариантах осуществления, r_1 и r_2 каждый равен 2.

[00106] В некоторых вариантах осуществления, $>A-R$ имеет следующую структуру:



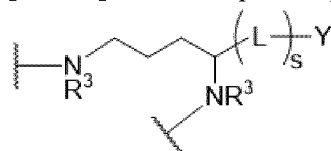
[00107] В некоторых вариантах осуществления, $>A-R$ имеет следующую структуру:



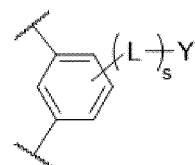
, где p_1 равен 1-5.

[00108] В некоторых вариантах осуществления, p_1 равен 1-3. В некоторых вариантах осуществления, p_1 равен 1-2. В некоторых вариантах осуществления, p_1 равен 1. В некоторых вариантах осуществления, p_1 равен 2. В некоторых вариантах осуществления, p_1 равен 3. В некоторых вариантах осуществления, p_1 равен 4. В некоторых вариантах осуществления, p_1 равен 5.

[00109] В некоторых вариантах осуществления, $>A-R$ имеет следующую структуру:



[00110] В некоторых вариантах осуществления, $>A-R$ имеет следующую структуру:



[00111] В некоторых вариантах осуществления, s равен 1-15. В некоторых вариантах осуществления, s равен 1-10. В некоторых вариантах осуществления, s равен 5-15. В некоторых вариантах осуществления, s равен 5-10. В некоторых вариантах осуществления, s равен 5-20.

[00112] В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой водород или CO_2H . В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

[00113] В некоторых вариантах осуществления, каждый L независимо представляет собой $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_v-$, -алкилен- $\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$, -алкилен- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$ или -алкилен- $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$; и v равен 2-20.

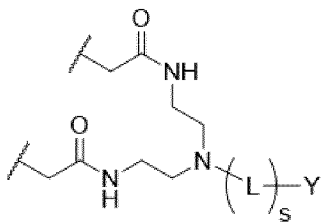
[00114] В некоторых вариантах осуществления, каждый L независимо представляет собой $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_v-$, -алкилен- $\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$, -алкилен- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$ или -алкилен- $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$; и v равен 2-16.

[00115] В некоторых вариантах осуществления, v равен 2-16. В некоторых вариантах осуществления, v равен 2-5. В некоторых вариантах осуществления, v равен 5-16. В некоторых вариантах осуществления, v равен 5 или 16. В некоторых вариантах осуществления, v равен 2 или 16.

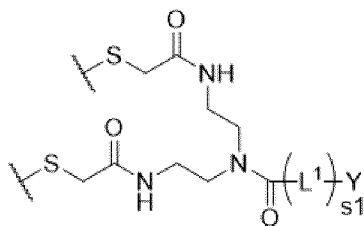
[00116] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^1 или R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ или C_1-C_6 алкил.

[00117] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^1 или R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^1 или R^2 независимо представляет собой водород, $-\text{CO}_2\text{R}^a$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^1 или R^2 независимо представляет собой водород или $-\text{CO}_2\text{R}^a$.

[00118] В некоторых вариантах осуществления, скрепка представляет собой

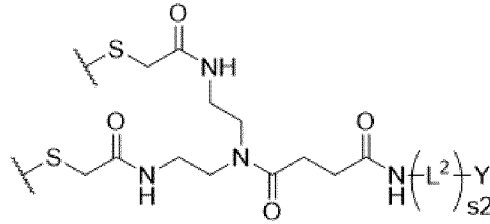


[00119] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



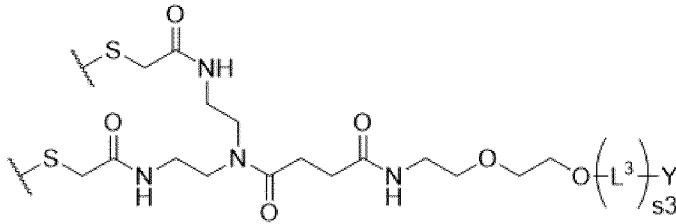
представляет собой $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_v-$, -алкилен- $\text{O}-$, - O -алкилен-, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$, -алкилен- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$ или -алкилен- $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$; v равен 2-20; и s_1 равен 1-15.

[00120] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



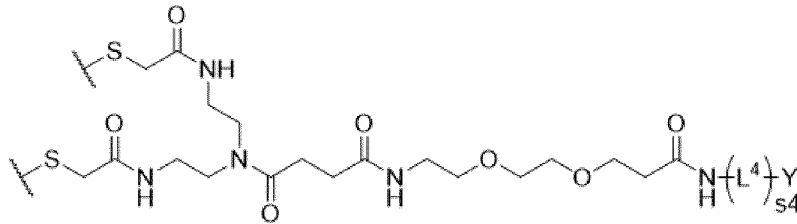
представляет собой $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_v-$, $-\text{алкилен-O}-$, $-\text{O-алкилен}-$, $-\text{C(=O)NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{C(=O)-}$, $-\text{алкилен-C(=O)NR}^3-$ или $-\text{алкилен-NR}^3\text{C(=O)-}$; v равен 2-20; и s_2 равен 1-15.

[00121] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



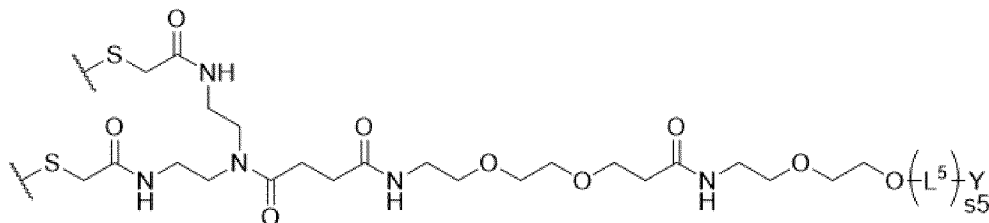
представляет собой $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_v-$, $-\text{алкилен-O}-$, $-\text{O-алкилен}-$, $-\text{C(=O)NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{C(=O)-}$, $-\text{алкилен-C(=O)NR}^3-$ или $-\text{алкилен-NR}^3\text{C(=O)-}$; v равен 2-20; и s_3 равен 1-15.

[00122] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



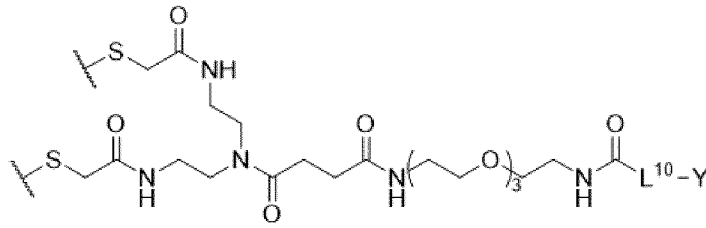
представляет собой $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_v-$, $-\text{алкилен-O}-$, $-\text{O-алкилен}-$, $-\text{C(=O)NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{C(=O)-}$, $-\text{алкилен-C(=O)NR}^3-$ или $-\text{алкилен-NR}^3\text{C(=O)-}$; v равен 2-20; и s_4 равен 1-15.

[00123] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой



представляет собой $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_v-$, $-\text{C(=O)NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{C(=O)-}$, $-\text{алкилен-C(=O)NR}^3-$ или $-\text{алкилен-NR}^3\text{C(=O)-}$; v равен 2-20; и s_5 равен 1-10.

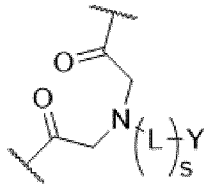
[00124] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



представляет собой , где L^{10}

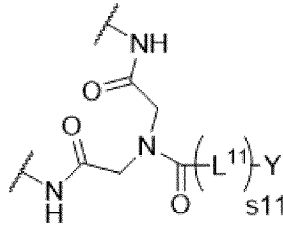
представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$ и v равен 10-20.

[00129] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



представляет собой

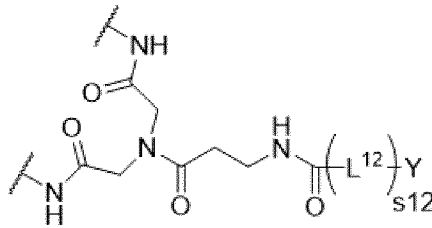
[00130] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



представляет собой , где каждый L^{11} независимо представляет собой

$-(CR^1R^2)_v-$, -алкилен-O-, -O-алкилен-, $-C(=O)NR^3-$, $-NR^3C(=O)-$, -алкилен- $C(=O)NR^3-$ или -алкилен- $NR^3C(=O)-$; v равен 2-20; и s_{11} равен 1-15.

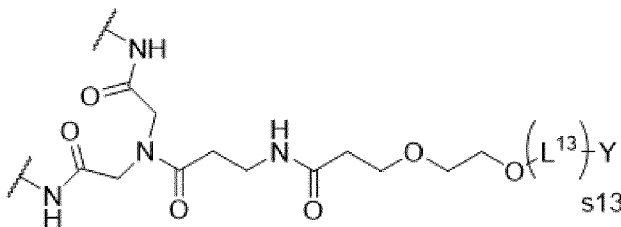
[00131] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



представляет собой

, где каждый L^{12} независимо представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$, -алкилен-O-, -O-алкилен-, $-C(=O)NR^3-$, $-NR^3C(=O)-$, -алкилен- $C(=O)NR^3-$ или -алкилен- $NR^3C(=O)-$; v равен 2-20; и s_{12} равен 1-15.

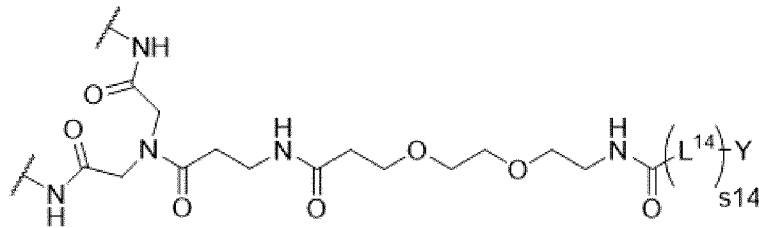
[00132] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



представляет собой

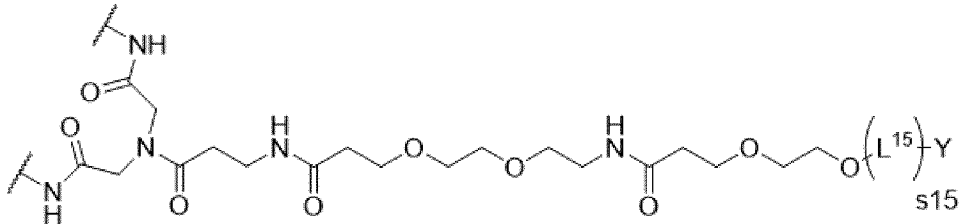
, где каждый L^{13} независимо представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$, -алкилен-O-, -O-алкилен-, $-C(=O)NR^3-$, $-NR^3C(=O)-$, -алкилен- $C(=O)NR^3-$ или -алкилен- $NR^3C(=O)-$; v равен 2-20; и s_{13} равен 1-15.

[00133] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



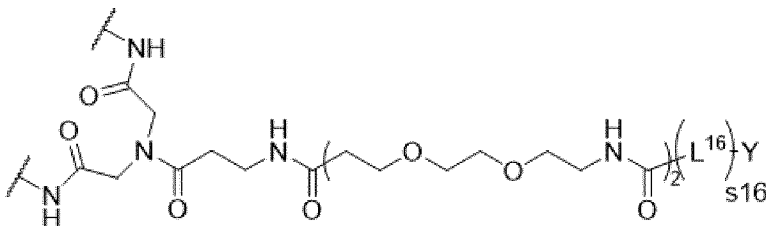
представляет собой , где каждый L^{14} независимо представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$, -алкилен-O-, -O-алкилен-, $-C(=O)NR^3-$, $-NR^3C(=O)-$, -алкилен- $C(=O)NR^3-$ или -алкилен- $NR^3C(=O)-$; v равен 2-20; и $s14$ равен 1-15.

[00134] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



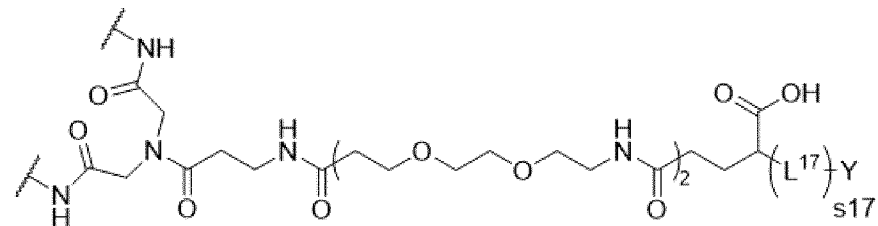
представляет собой , где каждый L^{15} независимо представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$, $-C(=O)NR^3-$, $-NR^3C(=O)-$, -алкилен- $C(=O)NR^3-$ или -алкилен- $NR^3C(=O)-$; v равен 2-20; и $s15$ равен 1-10.

[00135] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



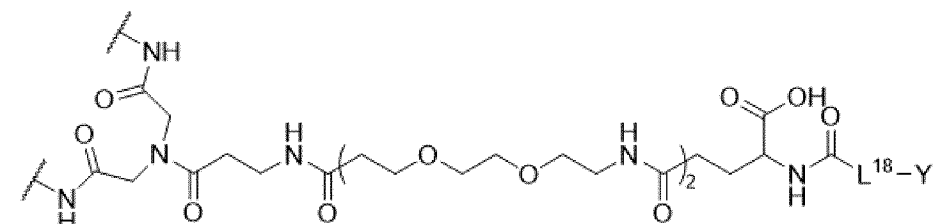
представляет собой , где каждый L^{16} независимо представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$, $-C(=O)NR^3-$ или $-NR^3C(=O)-$; v равен 2-20; и $s16$ равен 1-5.

[00136] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



представляет собой , где каждый L^{17} независимо представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$, $-C(=O)NR^3-$ или $-NR^3C(=O)-$; v равен 2-20; и $s17$ равен 1-5.

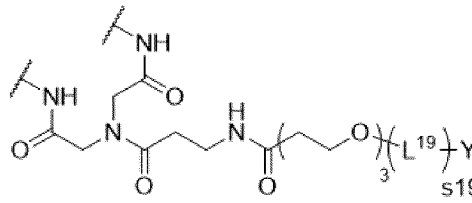
[00137] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



представляет собой ,

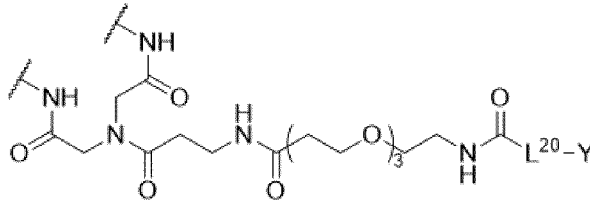
где L^{18} представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$ и v равен 10-20.

[00138] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,



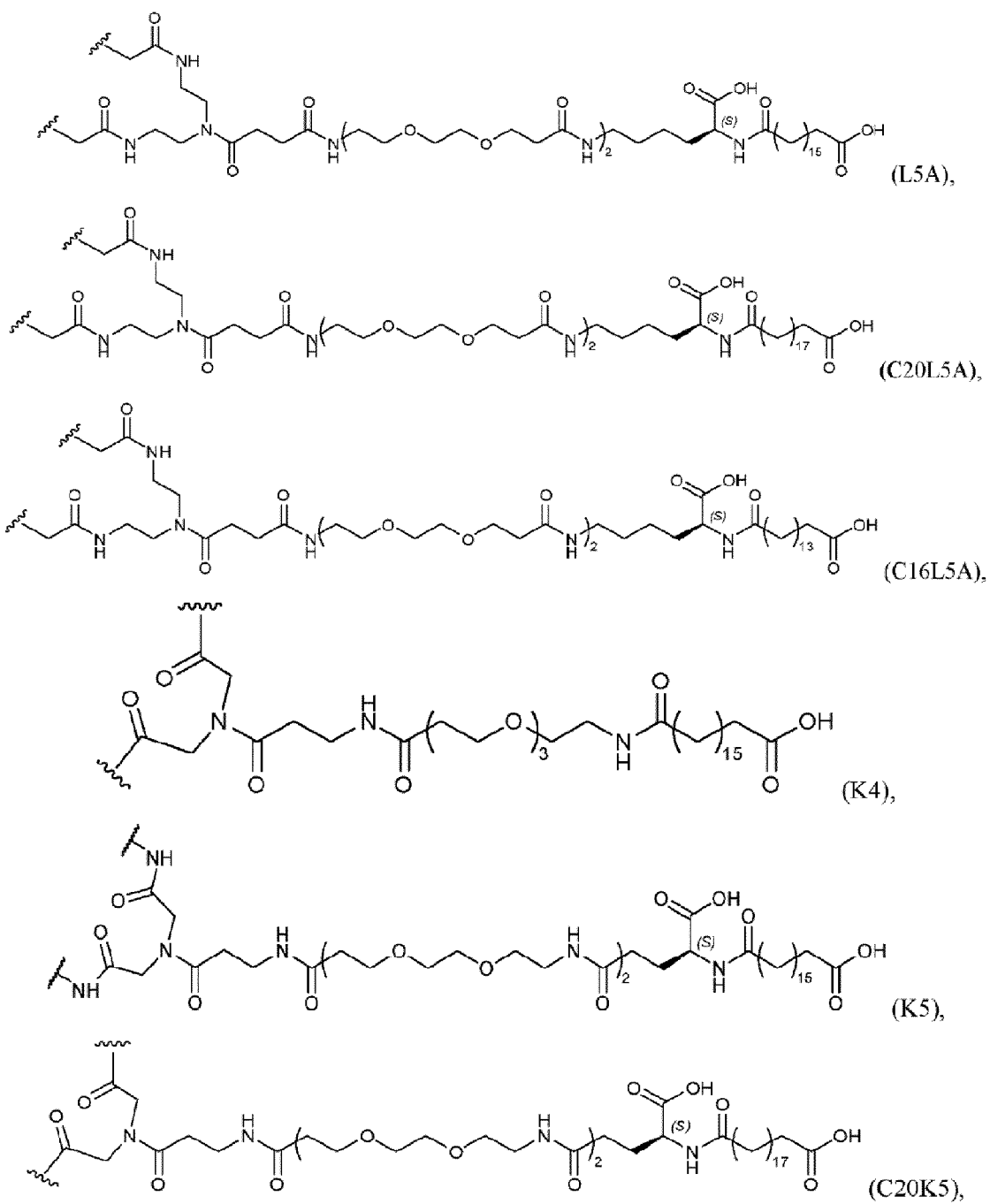
представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$, $-C(=O)NR^3-$, $-NR^3C(=O)-$, $-алкилен-C(=O)NR^3-$ или $-алкилен-NR^3C(=O)-$; v равен 2-20; и s_{19} равен 1-5.

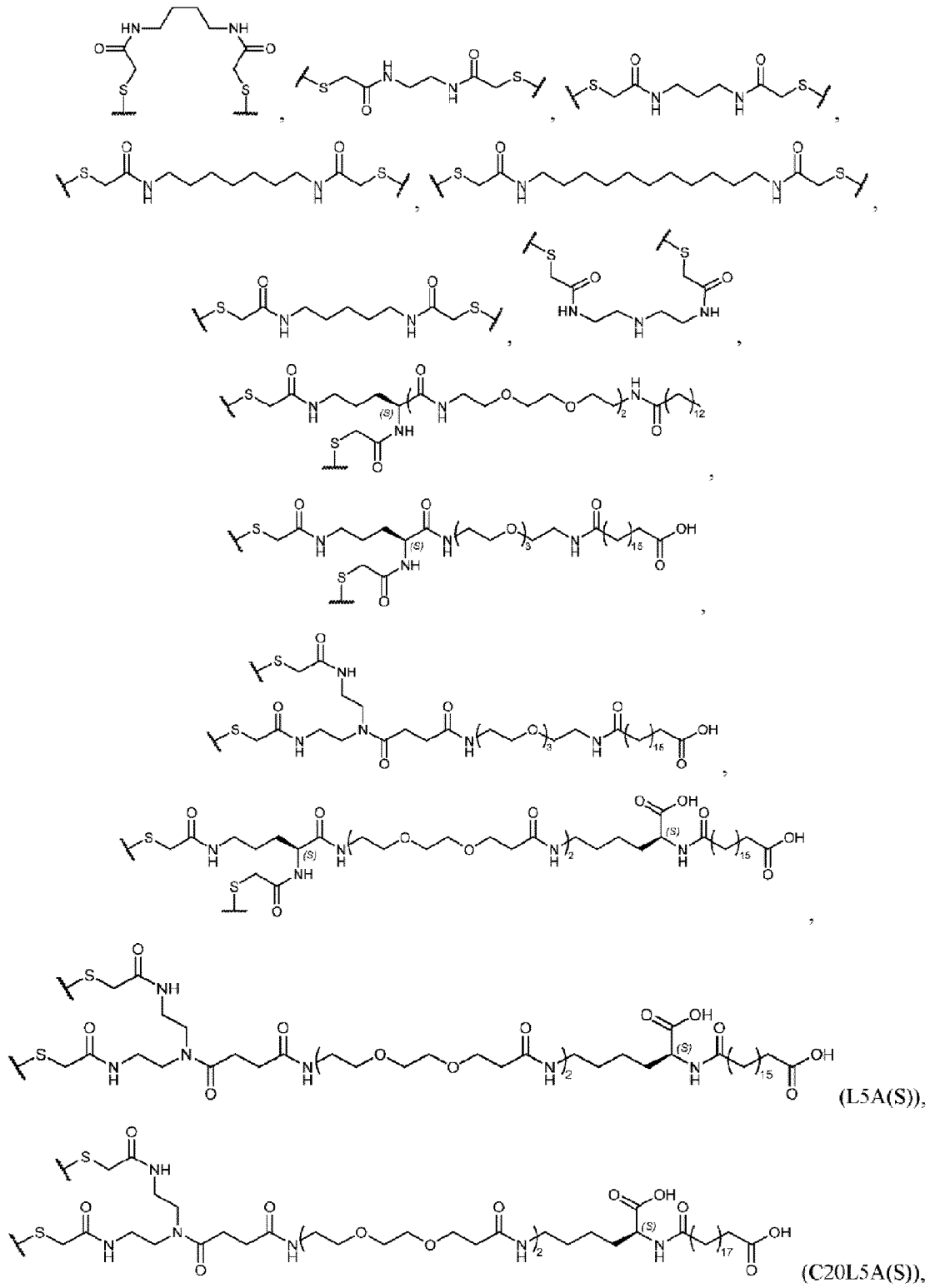
[00139] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,

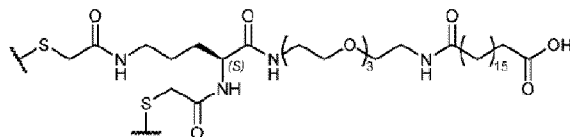
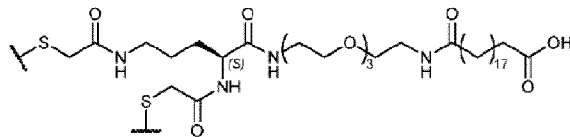
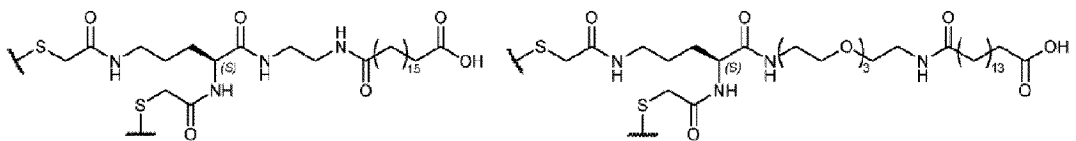
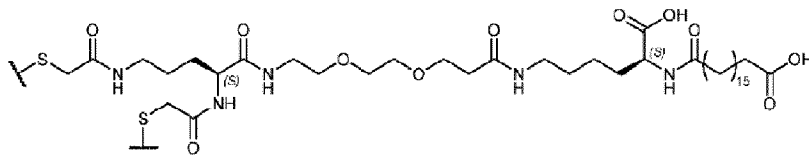
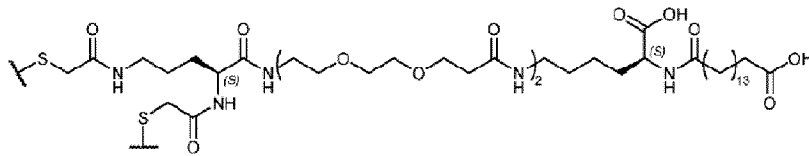
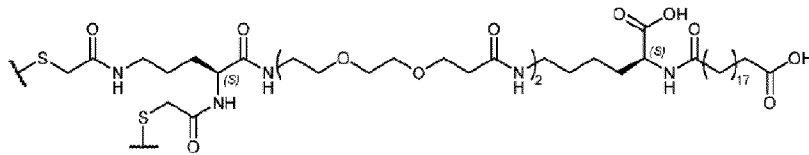
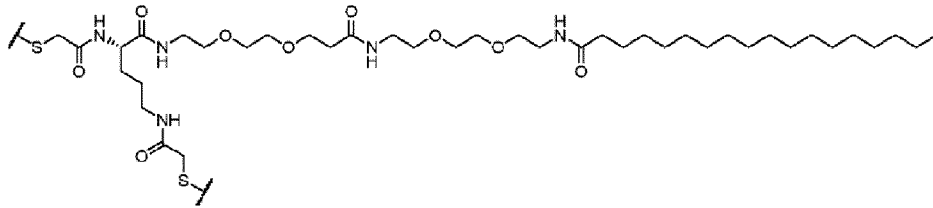
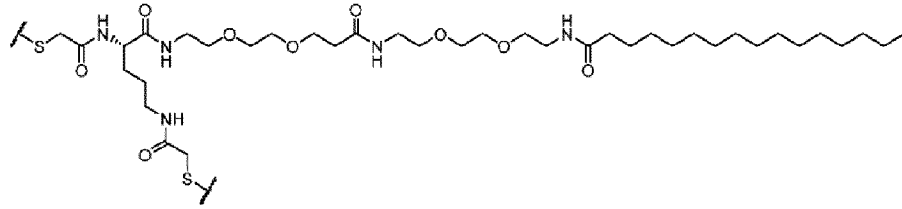
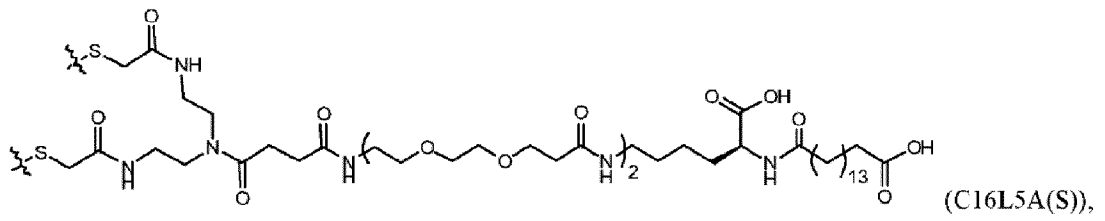


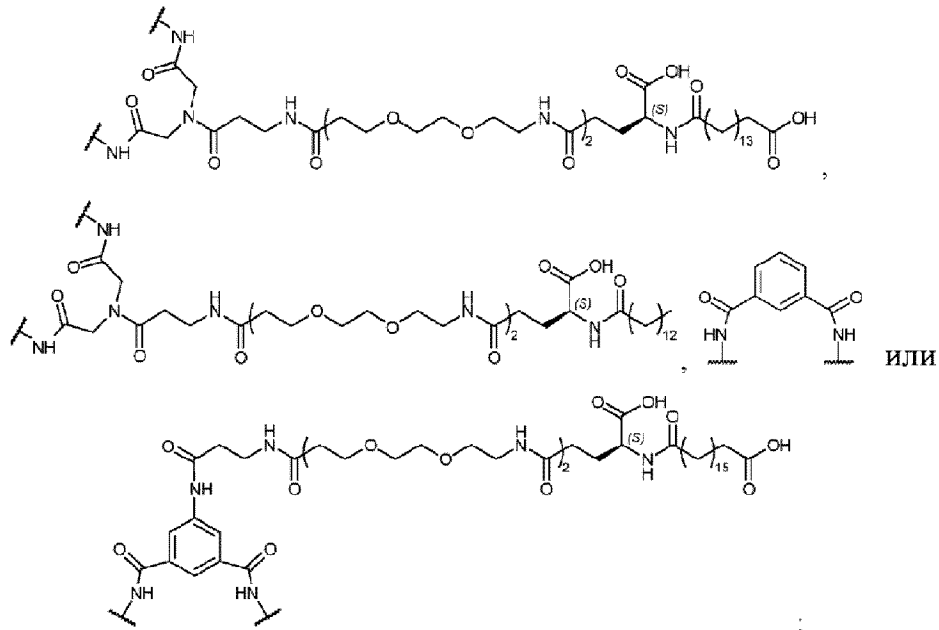
представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$ и v равен 10-20.

[00140] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



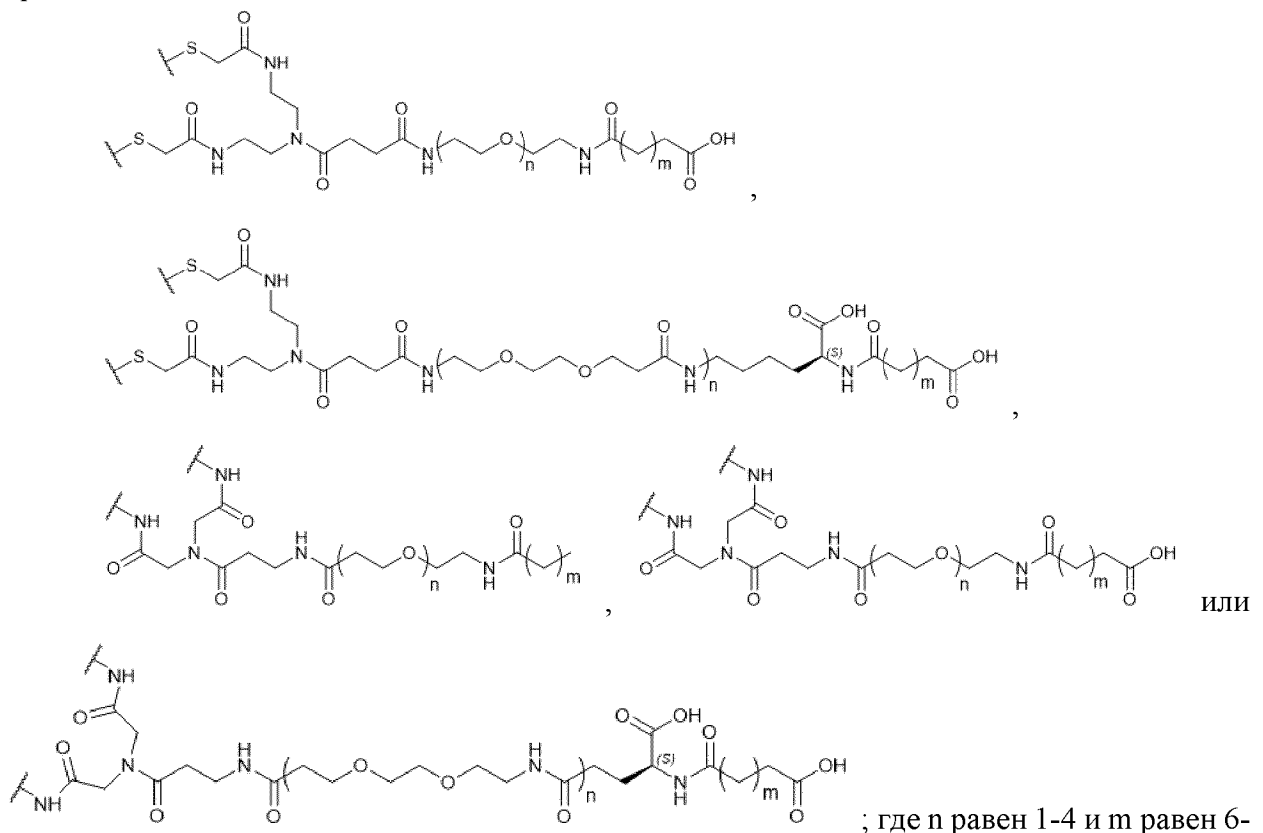






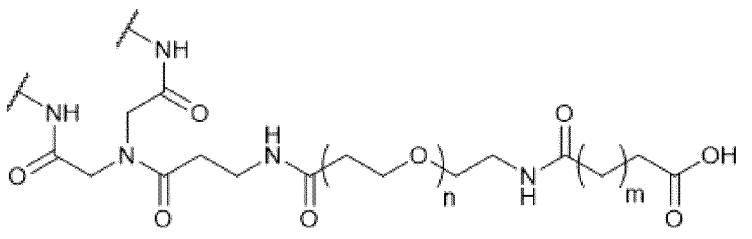
“ λ -S” является частью остатка цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты или 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты и “ λ -NH” является частью остатка лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина.

[00141] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



вариантах осуществления, n равен 2 и m равен 19. В некоторых вариантах осуществления, n равен 2 и m равен 20. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 6. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 7. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 8. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 9. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 10. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 11. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 12. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 13. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 14. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 15. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 16. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 17. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 18. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 19. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 20. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 6. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 7. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 8. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 9. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 10. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 11. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 12. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 13. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 14. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 15. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 16. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 17. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 18. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 19. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 20.

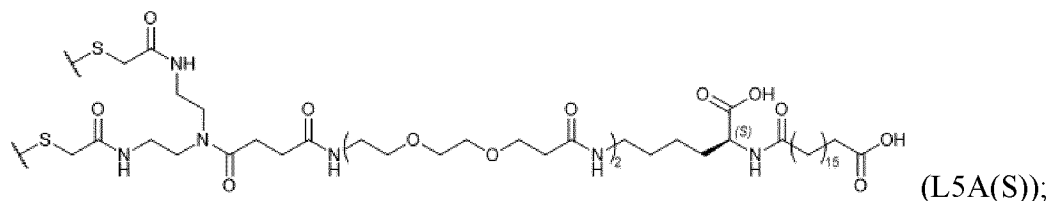
[00143] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



где n равен 1-4 и m равен 6-20; “ $\{-S\}$ ” является частью остатка цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты или 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты и “ $\{-NH\}$ ” является частью остатка лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина. В некоторых вариантах осуществления, n равен 1 и m равен 6. В некоторых вариантах осуществления, n равен 1 и m равен 7. В некоторых вариантах осуществления, n равен 1 и m равен 8. В некоторых вариантах осуществления, n равен 1 и m равен 9. В некоторых вариантах осуществления, n равен 1 и m равен 10. В некоторых вариантах осуществления, n равен 1 и m равен 11. В некоторых вариантах осуществления, n равен 1 и m равен 12. В некоторых вариантах осуществления, n равен 1 и m равен 13. В некоторых вариантах осуществления,

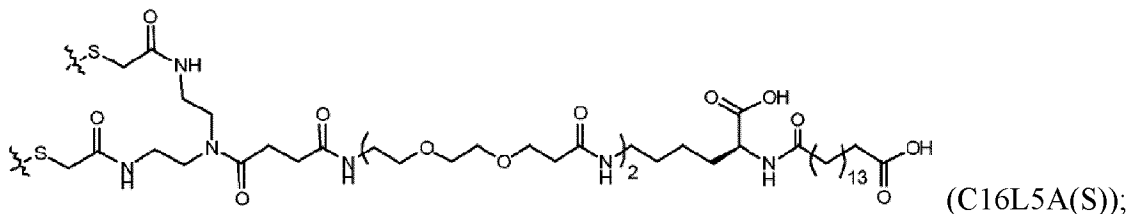
вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 18. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 19. В некоторых вариантах осуществления, n равен 3 и m равен 20. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 6. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 7. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 8. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 9. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 10. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 11. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 12. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 13. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 14. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 15. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 16. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 17. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 18. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 19. В некоторых вариантах осуществления, n равен 4 и m равен 20.

[00145] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



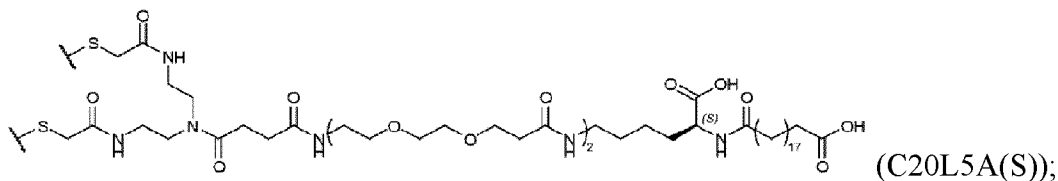
“-S” является частью остатка цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты или 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты.

[00146] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



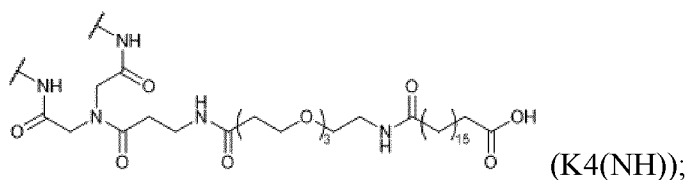
“-S” является частью остатка цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты или 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты.

[00147] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



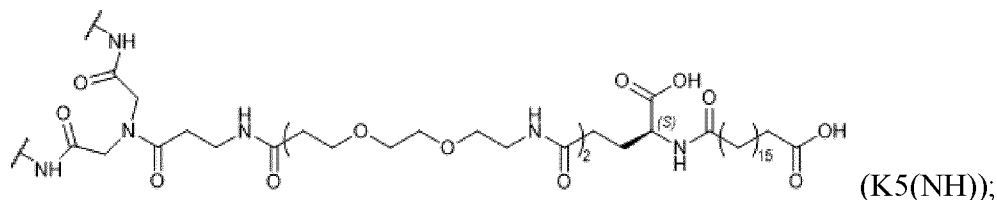
“-S” является частью остатка цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты или 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты.

[00148] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



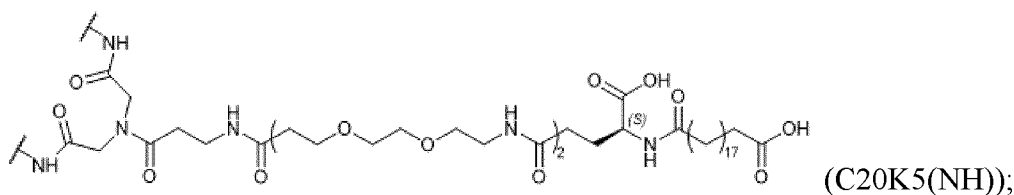
[00149] “ ξ -NH” является частью остатка лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина.

[00150] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



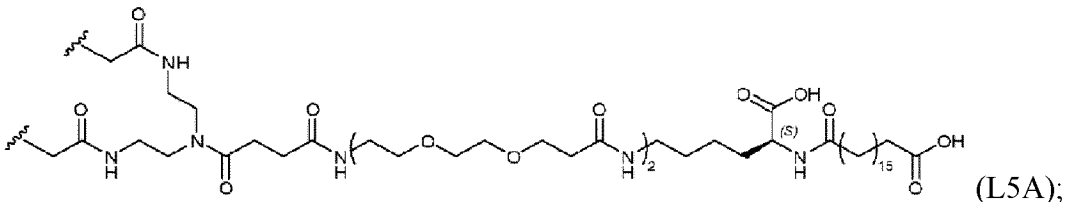
“ ξ -NH” является частью остатка лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина.

[00151] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



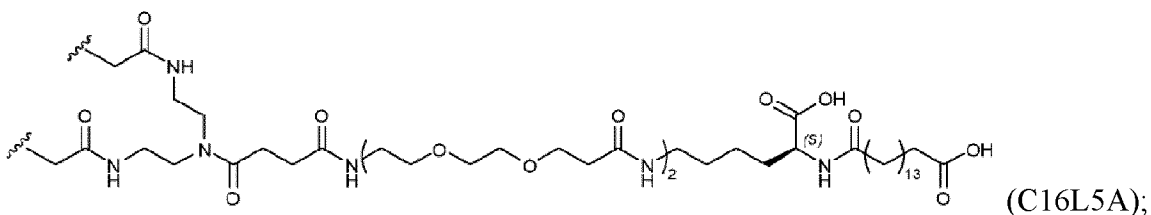
“ ξ -NH” является частью остатка лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина.

[00152] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



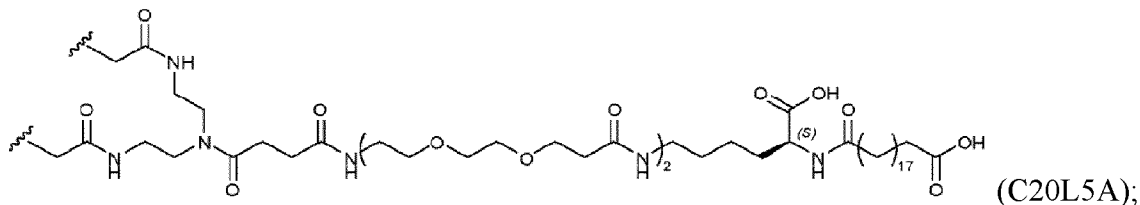
где каждый “ ξ -” соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида.

[00153] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



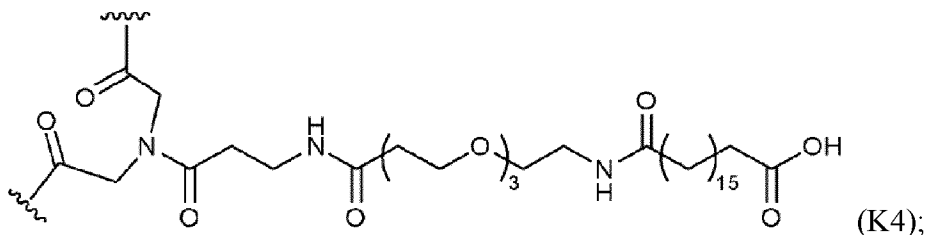
где каждый “{” соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида.

[00154] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



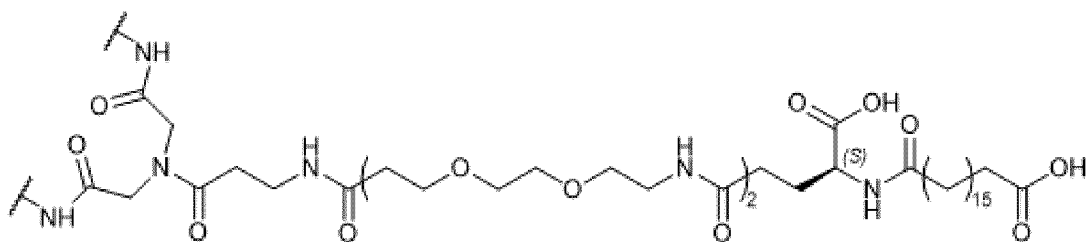
где каждый “{” соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида.

[00155] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



где каждый “{” соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида.

[00156] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:

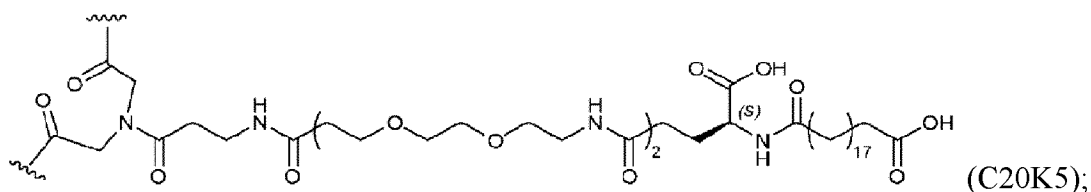


(K5);

где каждый “{” соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида.

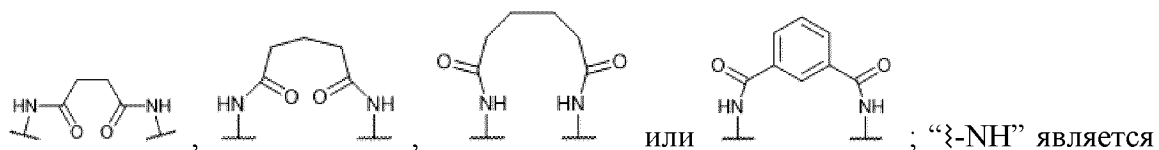
[00157] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду,

представляет собой:



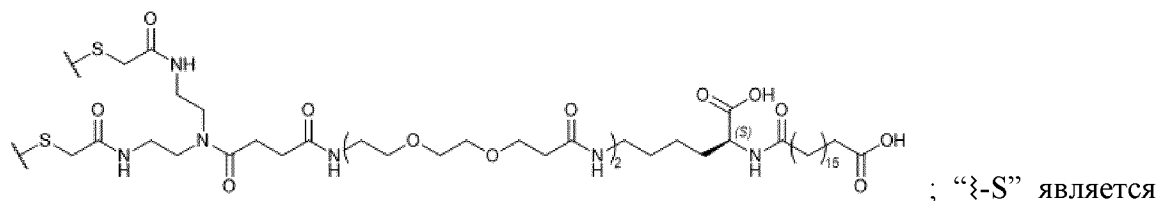
где каждый “{” соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида.

[00158] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



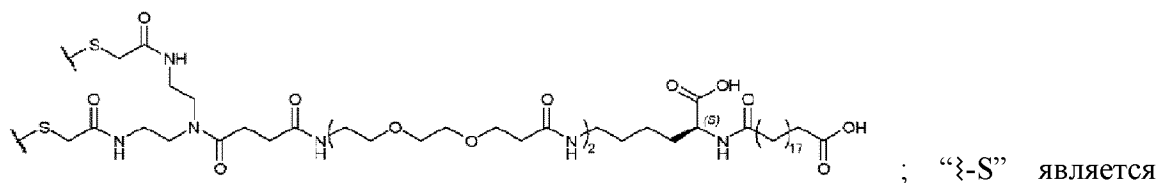
частью остатка лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина.

[00159] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



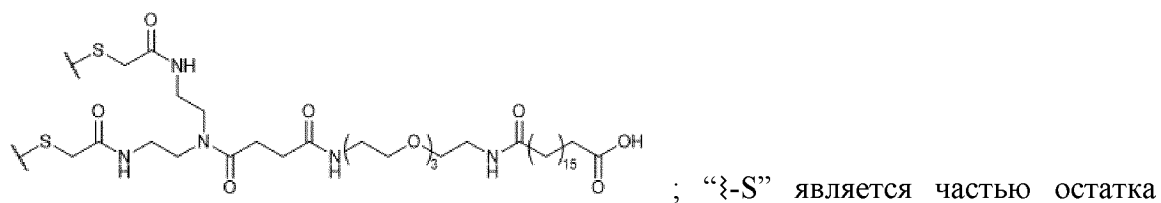
частью остатка цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты или 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты.

[00160] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



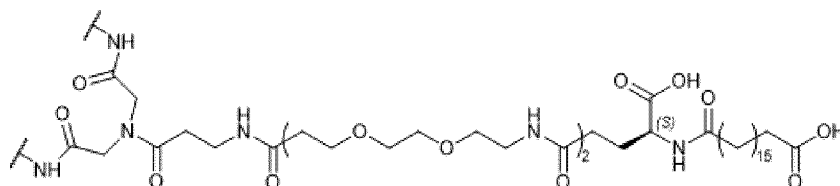
частью остатка цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты или 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты.

[00161] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



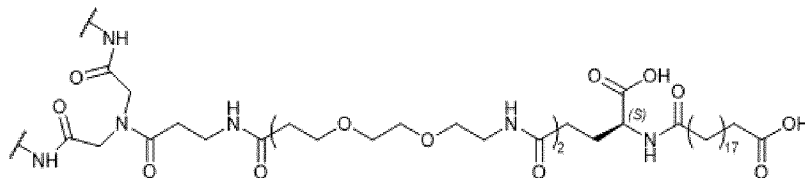
цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты или 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты.

[00162] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



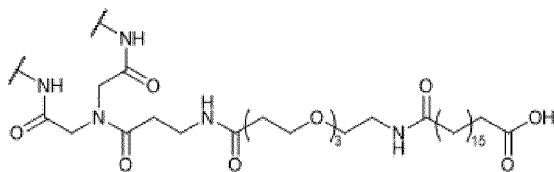
; “{-NH” является частью остатка лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина.

[00163] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



; “{-NH” является частью остатка лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина.

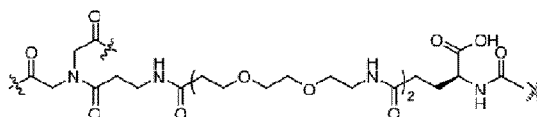
[00164] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, представляет собой:



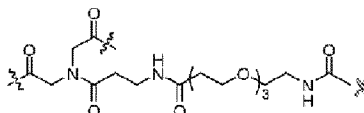
; “{-NH” является частью остатка лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина.

[00165] В некоторых вариантах осуществления, скрепка, присоединенная к пептиду, содержит Линкер L1, Линкер L2 или Линкер L3:

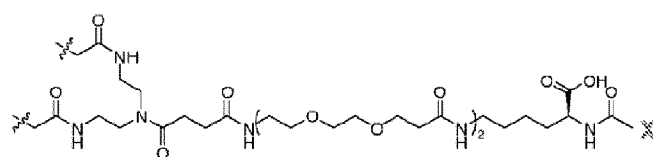
Линкер L1



Линкер L2



Линкер L3



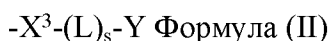
В некоторых вариантах осуществления, X независимо содержит C14, C14 дикислоту, C16, C16 дикислоту, C18, C18 дикислоту, C20 или C20 дикислоту. В некоторых вариантах осуществления, X содержит пропионовую кислоту (CH₃CH₂COOH, C3:0). В некоторых

вариантах осуществления, X содержит масляную кислоту (бутановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, C4:0). В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой валериановую кислоту (пентановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, C5:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит капроевую кислоту (гексановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$, C6:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит энантовую кислоту (гептановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$, C7:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит каприловую кислоту (октановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$, C8:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит пеларгоновую кислоту (нонановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$, C9:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит каприновую кислоту (декановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$, C10:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит ундециловую кислоту (ундекановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{COOH}$, C11:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит лауриновую кислоту (додекановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$, C12:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит тридециловую кислоту (тридекановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{COOH}$, C13:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит миристиновую кислоту (тетрадекановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$, C14:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит пентадецильную кислоту (пентадекановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{COOH}$, C15:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит пальмитиновую кислоту (гексадекановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$, C16:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит маргариновую кислоту (гептадекановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{COOH}$, C17:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит стеариновую кислоту (октадекановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$, C18:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит нонадецильную кислоту (нонадекановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{COOH}$, C19:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит арахидиновую кислоту (эйкозановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$, C20:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит генейкозильную кислоту (генейкозановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{19}\text{COOH}$, C21:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит бегеновую кислоту (докозановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$, C22:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит трикозильную кислоту (трикозановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{21}\text{COOH}$, C23:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит лигноцериновую кислоту (тетракозановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$, C24:0). В некоторых вариантах осуществления, X содержит пентакозильную кислоту (пентакозановую кислоту, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{23}\text{COOH}$, C25:0).

Фрагмент, продлевающий период полужизни (HEM)

[00166] В настоящем документе описаны пептидные конъюгаты, содержащие HEM.

[00167] В некоторых вариантах осуществления, HEM, присоединенный к пептиду, имеет Формулу (II):



где

X^3 представляет собой связь, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{алкилен}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{алкилен}-$, $-\text{алкилен}-$

$C(=O)NR^3$ -, -алкилен- $NR^3C(=O)$ -, $-C(=O)NR^3$ -алкилен-, $-NR^3C(=O)$ -алкилен-, -алкилен- $C(=O)NR^3$ -алкилен- или -алкилен- $NR^3C(=O)$ -алкилен-;

где X^3 присоединен к первой аминокислоте пептида;

каждый L независимо представляет собой $-(CR^1R^2)_v$ -, -алкилен-O-, -O-алкилен-, $-C(=O)$ -алкилен-, -алкилен- $C(=O)$ -, $-NR^3$ -алкилен-, -алкилен- NR^3 -, -S-алкилен-, -алкилен-S-, $-S(=O)$ -алкилен-, -алкилен- $S(=O)$ -, $-S(=O)_2$ -алкилен, -алкилен- $S(=O)_2$ -, $-C(=O)$ -, $-C(=O)NR^3$ -, $-NR^3C(=O)$ -, $-NR^3C(=O)NR^3$ -, $-NR^3C(=O)NR^3$ -алкилен-, $-NR^3C(=O)$ -алкилен- NR^3 -, -алкилен- $C(=O)NR^3$ -, $-C(=O)NR^3$ -алкилен-, -алкилен- $NR^3C(=O)$ - или $-NR^3C(=O)$ -алкилен-;

v равен 2-20;

каждый R^1 или R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^d$, $-NR^aS(=O)_2R^d$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-CO_2R^a$, $-OCO_2R^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^a$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_2 - C_8 гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-OR^a$ или $-NR^cR^d$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NR^cR^d$,

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием C_1 - C_6 циклоалкила или C_1 - C_6 гетероциклоалкила;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-CO_2R^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_2 - C_8 гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-OR^a$ или $-NR^cR^d$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$ или $-NR^cR^d$;

Y представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2NH_2$, $-CO_2N(алкил)_2$ или $-CO_2NH(алкил)$; и

s равен 0-20;

R^a представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_2 - C_8 гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-OH$, $-OMe$ или $-NH_2$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OH$, $-OMe$ или $-NH_2$;

R^b представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_2 - C_8 гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-OH$, $-OMe$ или $-NH_2$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OH$, -

ОМе или $-\text{NH}_2$;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_2 - C_8 гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ или $-\text{NH}_2$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ или $-\text{NH}_2$;

или R^c и R^d , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил или гетероарил; где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ или $-\text{NH}_2$.

[00168] В некоторых вариантах осуществления, X^3 представляет собой связь.

[00169] В некоторых вариантах осуществления, X^3 представляет собой $-\text{алкилен}-\text{C}(=\text{O})-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{алкилен}-$. В некоторых вариантах осуществления, X^3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ или $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления, X^3 представляет собой $-\text{алкилен}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-\text{алкилен}-$. В некоторых вариантах осуществления, X^3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления, X^3 представляет собой $-\text{алкилен}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-\text{алкилен}-$ или $-\text{алкилен}-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-\text{алкилен}-$. В некоторых вариантах осуществления, X^3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления, X^3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

[00170] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^3 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^3 представляет собой водород.

[00171] В некоторых вариантах осуществления, s равен 1-15. В некоторых вариантах осуществления, s равен 1-10. В некоторых вариантах осуществления, s равен 5-15. В некоторых вариантах осуществления, s равен 5-10. В некоторых вариантах осуществления, s равен 5-20.

[00172] В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой водород или $-\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, Y представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

[00173] В некоторых вариантах осуществления, каждый L независимо представляет собой $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_v-$, $-\text{алкилен}-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{алкилен}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$ или $-\text{алкилен}-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$; и v равен 2-20.

[00174] В некоторых вариантах осуществления, каждый L независимо представляет собой $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_v-$, $-\text{алкилен}-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{алкилен}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$ или $-\text{алкилен}-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$; и v равен 2-16.

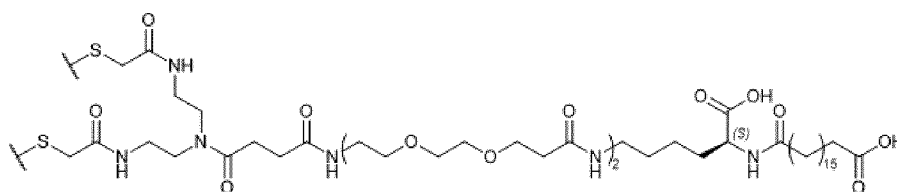
[00175] В некоторых вариантах осуществления, v равен 2-16. В некоторых вариантах осуществления, v равен 2-5. В некоторых вариантах осуществления, v равен 5-16. В

некоторых вариантах осуществления, v равен 5 или 16. В некоторых вариантах осуществления, v равен 2 или 16.

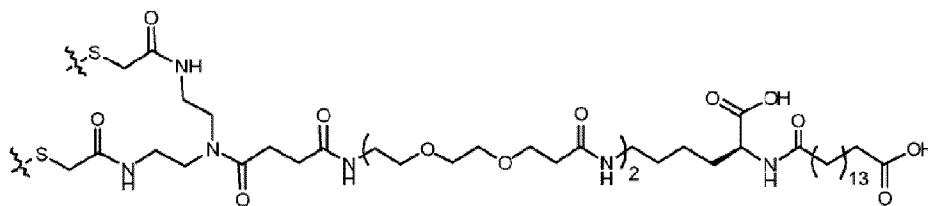
[00176] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^1 или R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-CO_2R^a$, $-C(=O)NR^cR^d$ или C_1 - C_6 алкил.

[00177] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^1 или R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CO_2R^a$, $-C(=O)NR^cR^d$ или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^1 или R^2 независимо представляет собой водород, $-CO_2R^a$ или $-C(=O)NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^1 или R^2 независимо представляет собой водород или $-CO_2R^a$.

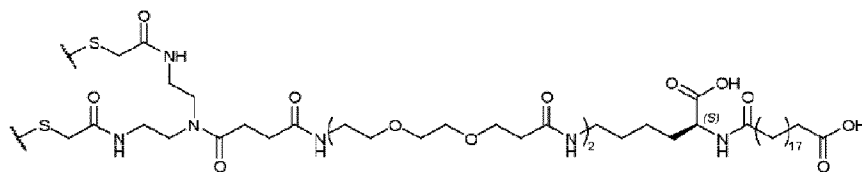
[00178] В некоторых вариантах осуществления, НЕМ, присоединенный к пептиду, представляет собой:



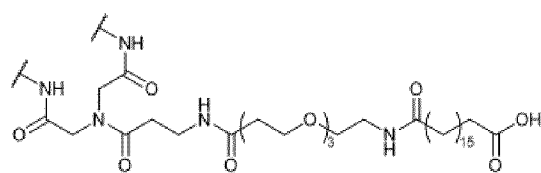
(L5A(S)),



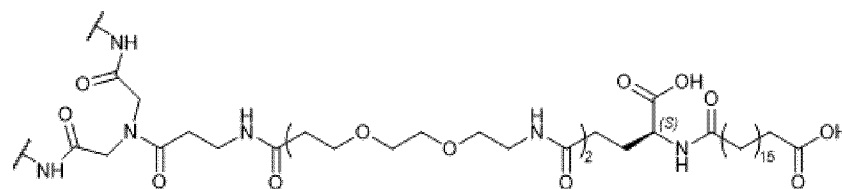
(C16L5A(S)),



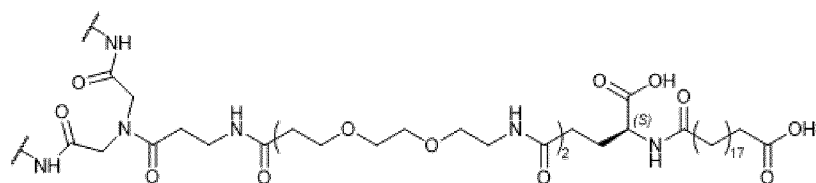
(C20L5A(S)),



(K4(NH)),



(K5(NH)) или

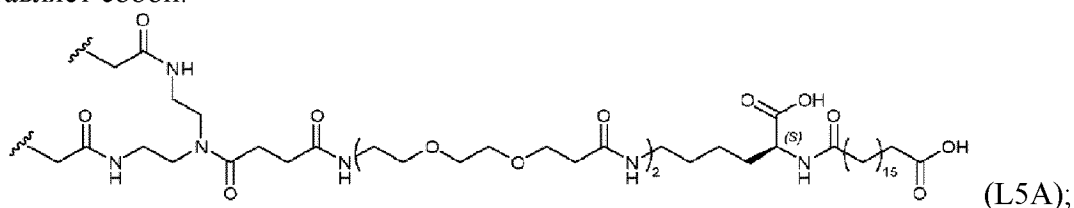


(C20K5(NH)),

“ $\{-S$ ” является частью остатка цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты или 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты и “ $\{-NH$ ”

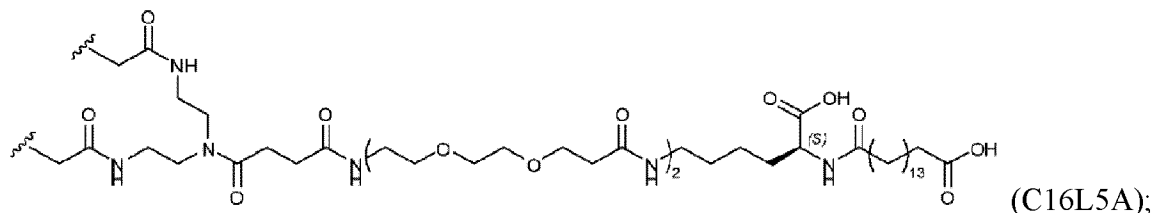
является частью остатка лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина.

[00179] В некоторых вариантах осуществления, НЕМ, присоединенный к пептиду, представляет собой:



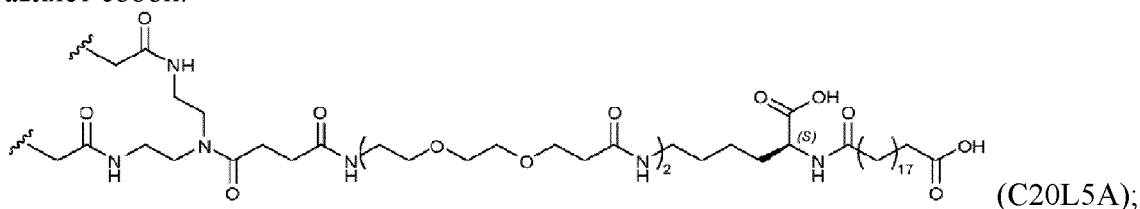
каждый “ ξ ” соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида.

[00180] В некоторых вариантах осуществления, НЕМ, присоединенный к пептиду, представляет собой:



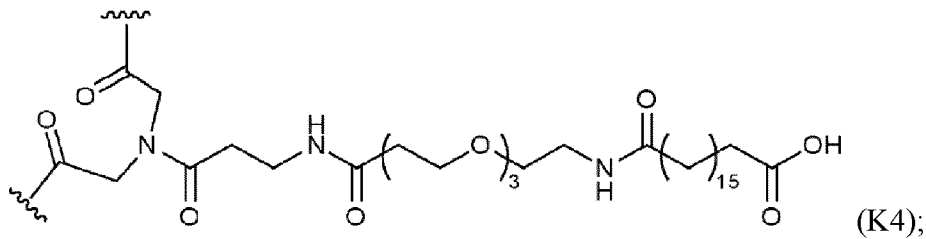
где каждый “ ξ ” соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида.

[00181] В некоторых вариантах осуществления, НЕМ, присоединенный к пептиду, представляет собой:



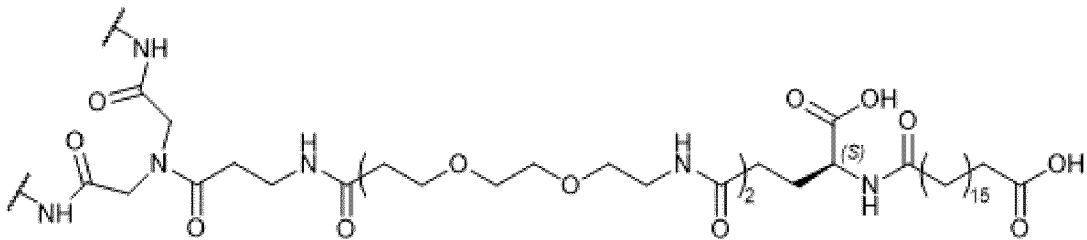
где каждый “ ξ ” соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида.

[00182] В некоторых вариантах осуществления, НЕМ, присоединенный к пептиду, представляет собой:



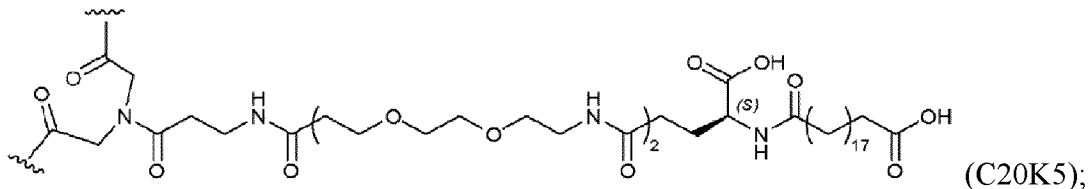
где каждый “ ξ -” соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида.

[00183] В некоторых вариантах осуществления, НЕМ, присоединенный к пептиду, представляет собой:



где каждый “ ξ -” соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида.

[00184] В некоторых вариантах осуществления, НЕМ, присоединенный к пептиду, представляет собой:



где каждый “ ξ -” соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида.

Пептидные конъюгаты со скрепкой

[00185] В одном аспекте, в настоящем документе описаны пептидные конъюгаты, содержащие: пептид и скрепку, присоединенную к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00186] В некоторых вариантах осуществления, пептидные конъюгаты содержат (a) пептид, который модулирует рецептор GIP-1R; и (b) скрепку, присоединенную к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00187] В некоторых вариантах осуществления, пептидные конъюгаты содержат (a)

пептид, который связывает рецептор GLP-1; и (b) скрепку, присоединенную к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00188] В некоторых вариантах осуществления, пептидные конъюгаты содержат (a) пептид, который модулирует рецептор GIP; и (b) скрепку, присоединенную к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00189] В некоторых вариантах осуществления, пептидные конъюгаты содержат (a) пептид, который связывает рецептор GIP; и (b) скрепку, присоединенную к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00190] Неограничивающие примеры аминокислот для применения для конъюгации включают цистеин, гомоцистеин, 2-амино-5-меркаптопентановую кислоту, 2-амино-6-меркаптогексановую кислоту, лизин, орнитин, диаминамасляную кислоту, диаминопропионовую кислоту, гомолизин, другие сульфгидрил-содержащие аминокислоты или другие амин-содержащие аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления, две аминокислоты, соединенные скрепкой, разделены примерно или по меньшей мере примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более аминокислотами. Например, первая аминокислота имеет положение i и вторая аминокислота имеет положение $i+7$, $i+11$, $i+13$, $i+15$ или $i+16$. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+n$ в пептиде, где n равен 4-16. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота находится в положении 14 и вторая аминокислота находится в положении 21 в пептиде. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота находится в положении 17 и вторая аминокислота находится в положении 24 в пептиде.

[00191] Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+4$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+5$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+6$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+7$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+8$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+9$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+10$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+11$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+12$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+13$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+14$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+15$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+16$ в пептиде.

[00192] В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота независимо выбраны из группы, состоящей из аминокислоты и сульфгидрил-содержащей аминокислоты.

[00193] В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота независимо выбрана из цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты и 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота представляют собой цистеины.

[00194] В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота независимо выбрана из лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты и гомолизина.

[00195] В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота представляют собой лизины.

[00196] В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота представляют собой орнитины.

[00197] В некоторых вариантах осуществления, the peptide conjugate further содержит a half-life extending molecule attached to a sulfhydryl containing amino acid или an amine-containing amino acid residue в пептиде.

[00198] В некоторых вариантах осуществления, амин-содержащая аминокислота выбрана из лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты и гомолизина.

[00199] В некоторых вариантах осуществления, амин-содержащая аминокислота представляет собой лизин.

[00200] В некоторых вариантах осуществления, сульфгидрил-содержащая аминокислота выбрана из цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты и 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты.

[00201] В некоторых вариантах осуществления, сульфгидрил-содержащая аминокислота представляет собой цистеин.

[00202] В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61. В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61. В качестве неограничивающего примера, пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 6.

Пептидные конъюгаты

[00203] В одном аспекте, в настоящем документе описаны пептидные конъюгаты, содержащие: пептид и скрепку. Скрепка и/или пептид может содержать фрагмент, продлевающий период полужизни (НЕМ).

[00204] В некоторых вариантах осуществления, пептидные конъюгаты содержат (a) пептид, который модулирует рецептор GIP-1R; и (b) фрагмент, продлевающий период полужизни (НЕМ), присоединенный к пептиду на первой аминокислоте.

[00205] В некоторых вариантах осуществления, пептидные конъюгаты содержат (a) пептид, который связывает рецептор GLP-1; и (b) фрагмент, продлевающий период полужизни (НЕМ), присоединенный к пептиду на первой аминокислоте.

[00206] В некоторых вариантах осуществления, пептидные конъюгаты содержат (a) пептид that modulates a GIP receptor; и (b) фрагмент, продлевающий период полужизни (НЕМ) присоединенный к пептиду на первой аминокислоте.

[00207] В некоторых вариантах осуществления, пептидные конъюгаты содержат (a) пептид, который связывает рецептор GIP; и (b) фрагмент, продлевающий период полужизни (НЕМ), присоединенный к пептиду на первой аминокислоте.

[00208] Неограничивающие примеры аминокислот для применения в конъюгировании включают цистеин, гомоцистеин, 2-амино-5-меркаптопентановую кислоту, 2-амино-6-меркаптогексановую кислоту, лизин, орнитин, диаминамасляную кислоту, диаминопропионовую кислоту, гомолизин, другие сульфгидрил-содержащие аминокислоты или другие амин-содержащие аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота выбрана из группы, состоящей из амин-содержащей аминокислоты и сульфгидрил-содержащей аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота выбрана из цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты и 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота представляет собой цистеин. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота выбрана из лизина, орнитина, диаминамасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты и гомолизина. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота представляет собой лизин. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота представляет собой орнитин. В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат дополнительно содержит второй фрагмент, продлевающий период полужизни, присоединенный к остатку сульфгидрил-содержащей аминокислоты или амин-содержащей аминокислоты в пептиде. В некоторых вариантах осуществления, амин-содержащая аминокислота выбрана из лизина, орнитина, диаминамасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты и гомолизина. В некоторых вариантах осуществления, амин-содержащая аминокислота представляет собой лизин. В некоторых вариантах осуществления, сульфгидрил-содержащая аминокислота выбрана из цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты и 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления, сульфгидрил-содержащая аминокислота представляет собой цистеин.

[00209] Пептид может модулировать и/или связываться с: рецептор GLP-1, рецептор

GIP или рецептор GLP-1 и Рецептор GIP. В типовых случаях, пептид содержит две аминокислоты, соединенных скрепкой. Неограничивающие примеры аминокислот для применения в конъюгировании включают цистеин, гомоцистеин, 2-амино-5-меркаптопентановую кислоту, 2-амино-6-меркаптогексановую кислоту или другие сульфгидрил-содержащие аминокислоты. Две аминокислоты могут быть разделены примерно или по меньшей мере примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более аминокислотами. Например, первая аминокислота имеет положение i и вторая аминокислота имеет положение $i+7$, $i+11$, $i+13$, $i+15$ или $i+16$. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+n$ в пептиде, где n равен 4-16. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+7$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+11$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+15$ в пептиде. Например, первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+16$ в пептиде.

[00210] В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота независимо выбраны из сульфгидрил-содержащих аминокислот.

[00211] В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота независимо выбрана из цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты и 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления, первая аминокислота и вторая аминокислота представляют собой цистеины.

[00212] В некоторых вариантах осуществления, пептид в настоящем документе конъюгирован со структурой из Таблицы 2.

Таблица 2. Типовые структуры

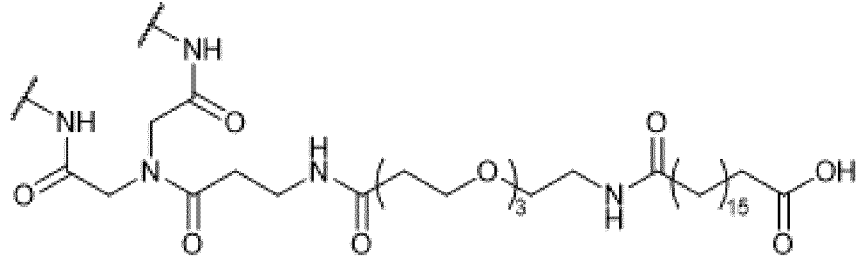
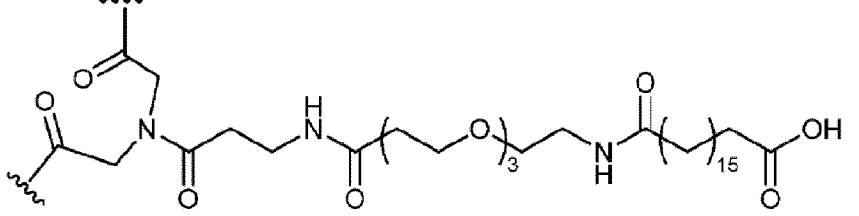
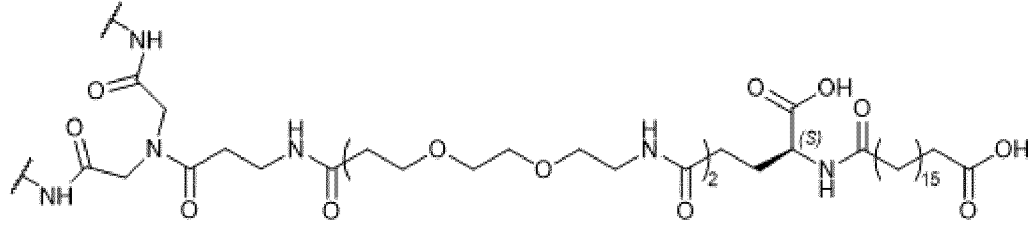
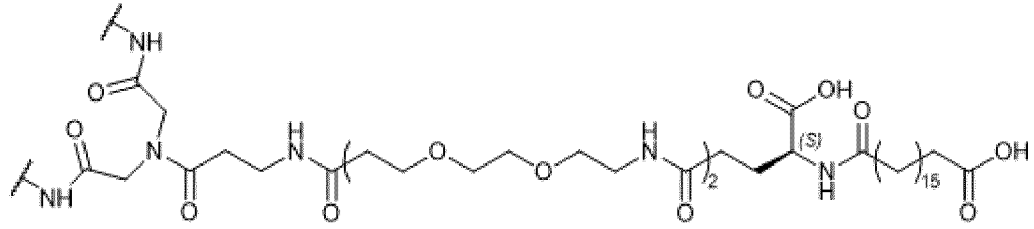
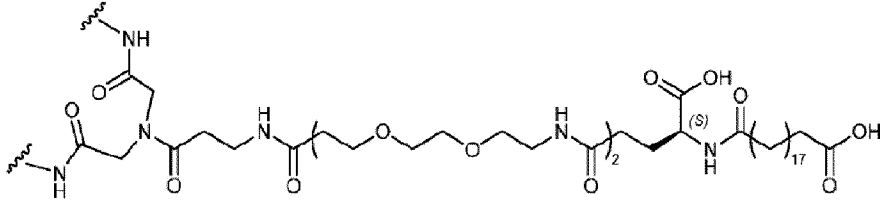
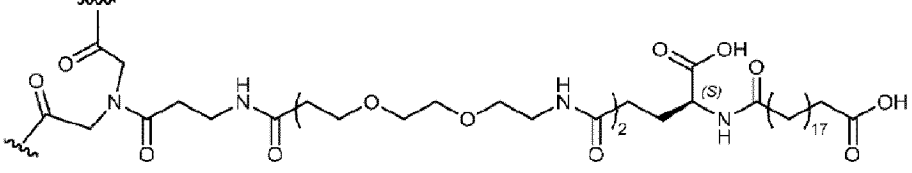
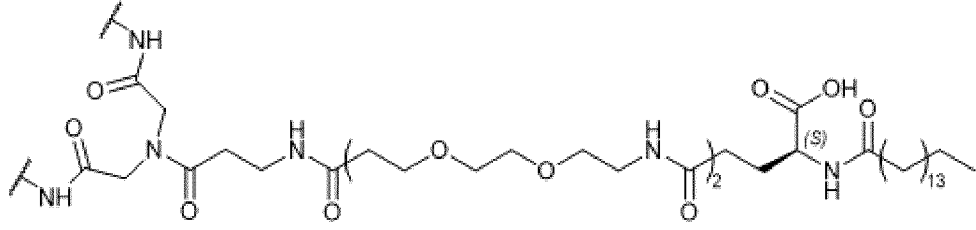
Пр	ID	Структура
1	FA2	
2	L1	
3	L1B	

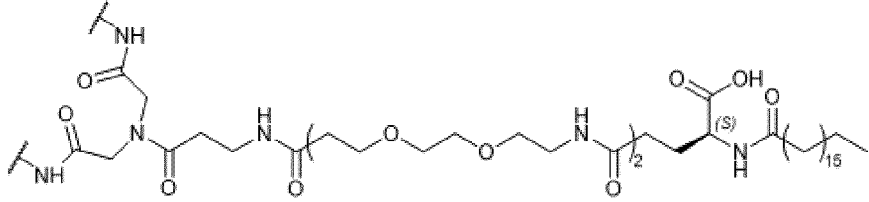
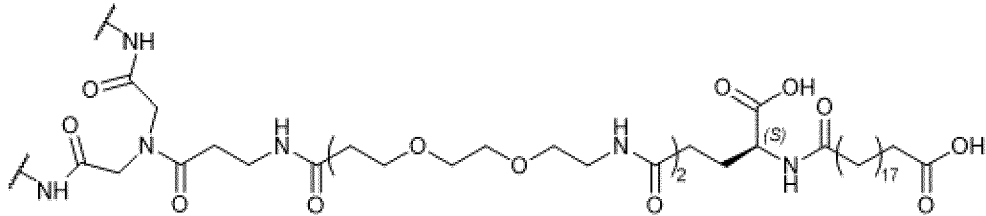
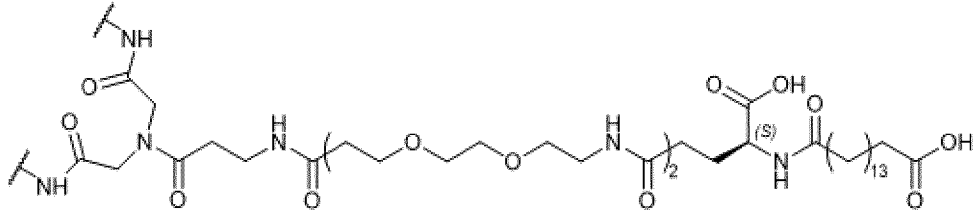
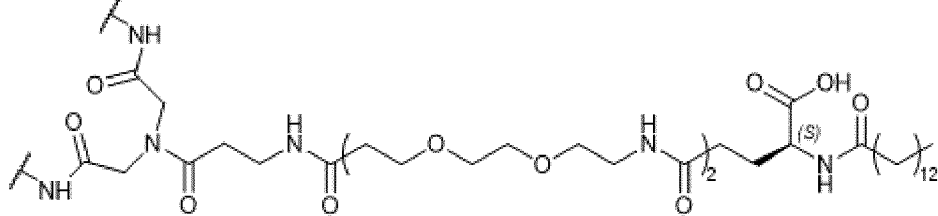
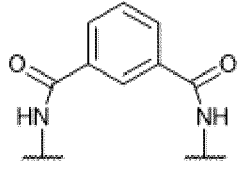
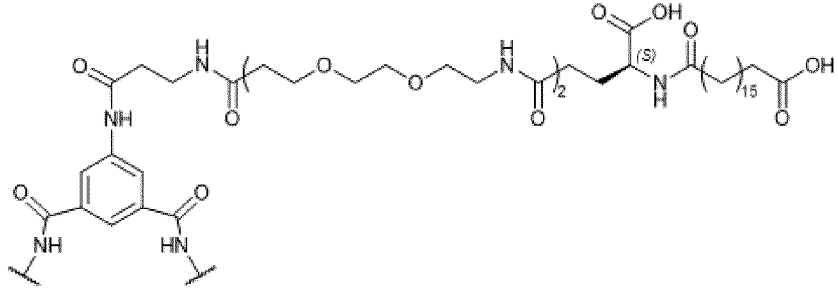
4	L1C	
5	L1D	
6	L1E	
7	L1F	
8	L1G	
	L2	
9	L3	
10	L4	
11	L4A	

12	L5	
13	L5A (S)	
	L5A	
13	C20 L5A (S)	
	C20 L5A	
	C16 L5A (S)	
	C16 L5A	
14	L6	

15	L7	
16	L8	
17	L9	
18	L12	
	L13	
19	L14	
20	L15	
21	L16	

22	L17	
23	L18	
	L19	
K0		
K1		
K1C		
K1F		
K1H		
K3		

K4(NH)	
K4	
K5(NH)	
K5	
C20 K5(NH)	
C20 K5	
K6	

K7	
K8	
K9	
K20	
A1	
A5	

“ ζ -S” является частью остатка цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты или 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты и “ ζ -N” является частью остатка лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина. Каждый “ ζ -” для L5A, C20L5A, C16L5A, K4, K5 и C20K5 соединен с аминокислотой пептида. Например, аминокислота представляет собой остаток цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты, 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты, лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты или гомолизина пептида

[00213] В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит

последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61. В некоторых вариантах осуществления, пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61.

[00214] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую Линкер L1 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00215] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий первых 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую Линкер L1 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00216] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую Линкер L1 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00217] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий любую из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую Линкер L1 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00218] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую Линкер L2 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00219] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий первых 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую Линкер L2 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00220] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую Линкер L2 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00221] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий любую из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую Линкер L2 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00222] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую Линкер L3 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00223] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий первых 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую Линкер L3 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00224] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую Линкер L3 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00225] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

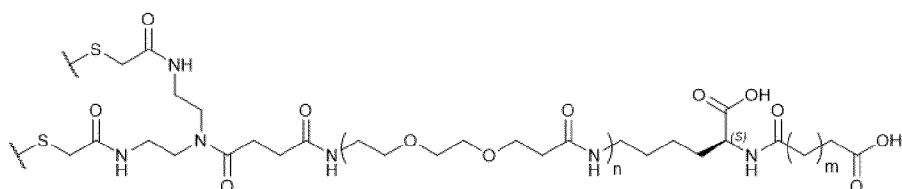
а) пептид, содержащий любую из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую Линкер L3 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

[00226] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую

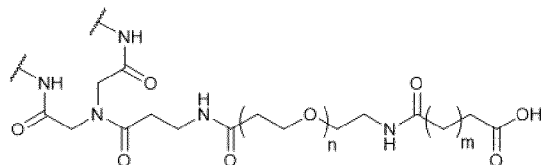


присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, n равен 1-4 и m равен 6-20. Например, n равен 2 и m равен 15, n равен 2 и m равен 17 или n равен 2 и m равен 13.

[00227] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую

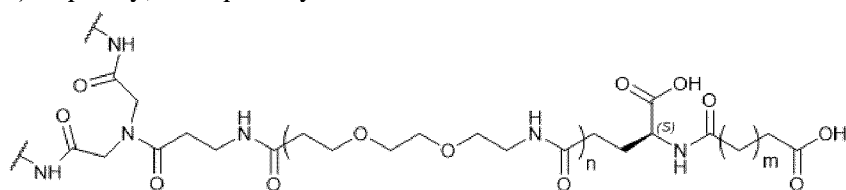


присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, n равен 1-4 и m равен 6-20. Например, n равен 3 и m равен 15.

[00228] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую

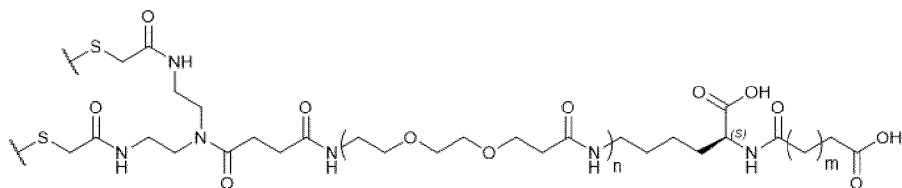


присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, n равен 1-4 и m равен 6-20. Например, n равен 2 и m равен 15 или n равен 2 и m равен 17.

[00229] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий первых 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61; и

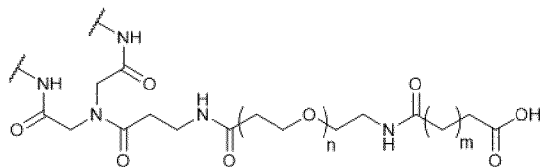
b) скрепку, содержащую



присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, n равен 1-4 и m равен 6-20. Например, n равен 2 и m равен 15, n равен 2 и m равен 17 или n равен 2 и m равен 13.

[00230] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

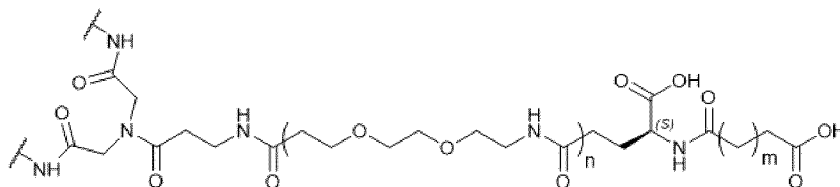
- пептид, содержащий первых 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61; и
- скрепку, содержащую



присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, n равен 1-4 и m равен 6-20. Например, n равен 3 и m равен 15.

[00231] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

- пептид, содержащий первых 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61; и
- скрепку, содержащую

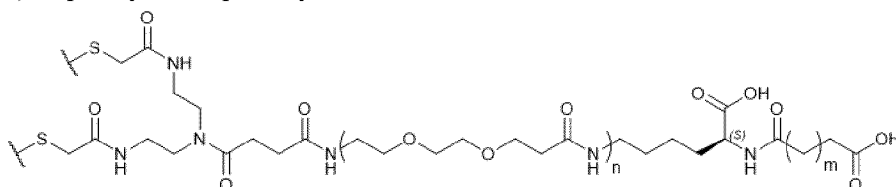


присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, n равен 1-4 и m равен 6-20. Например, n равен 2 и m равен 15 или n равен 2 и m равен 17.

[00232] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61; и

- скрепку, содержащую

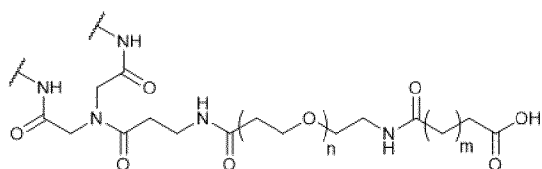


присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, n равен 1-4 и m равен 6-20. Например, n равен 2 и m равен 15, n равен 2 и m равен 17 или n равен 2 и m равен 13.

[00233] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61; и

- скрепку, содержащую

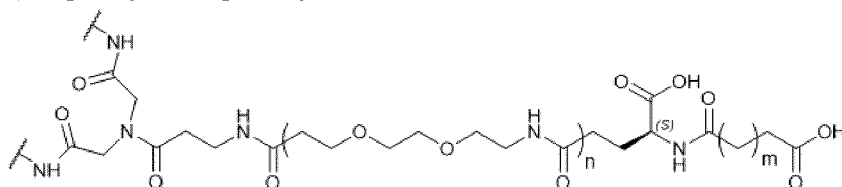


присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, n равен 1-4 и m равен 6-20. Например, n равен 3 и m равен 15.

[00234] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую

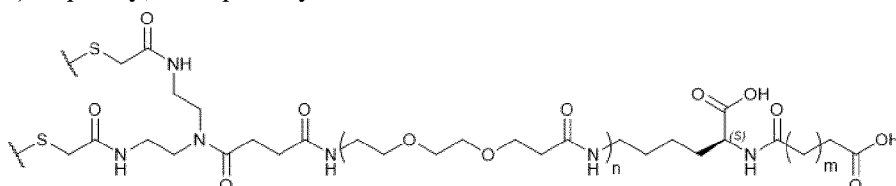


присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, n равен 1-4 и m равен 6-20. Например, n равен 2 и m равен 15 или n равен 2 и m равен 17.

[00235] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий пептид, содержащий любую из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую

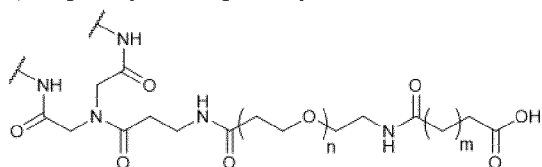


присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, n равен 1-4 и m равен 6-20. Например, n равен 2 и m равен 15, n равен 2 и m равен 17 или n равен 2 и m равен 13.

[00236] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий пептид, содержащий любую из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую

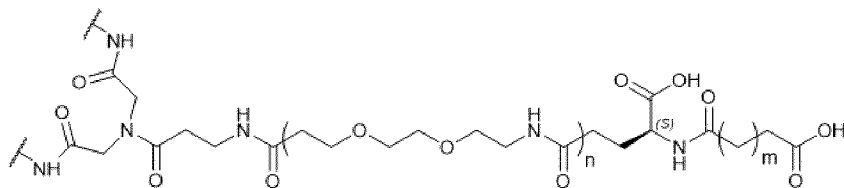


присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, n равен 1-4 и m равен 6-20. Например, n равен 3 и m равен 15.

[00237] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий пептид, содержащий любую из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую



присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, n равен 1-4 и m равен 6-20. Например, n равен 2 и m равен 15 или n равен 2 и m равен 17.

[00238] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую L5A присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, L5A представляет собой L5A(S).

[00239] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий первых 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую L5A присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, L5A представляет собой L5A(S).

[00240] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую L5A присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, L5A представляет собой L5A(S).

[00241] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую L5A присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, L5A представляет собой L5A(S).

[00242] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую C16L5A присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, C16L5A представляет собой C16L5A(S).

[00243] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий первых 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую C16L5A присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, C16L5A представляет собой C16L5A(S).

[00244] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую C16L5A присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, C16L5A представляет собой C16L5A(S).

[00245] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую C16L5A присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, C16L5A представляет собой C16L5A(S).

[00246] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую C20L5A присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, C20L5A представляет собой C20L5A(S).

[00247] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий первых 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую C20L5A присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, C20L5A представляет собой C20L5A(S).

[00248] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую C20L5A присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, C20L5A представляет собой C20L5A(S).

[00249] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую C20L5A присоединенный к пептиду на первой

аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, C20L5A представляет собой C20L5A(S).

[00250] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую К4 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, К4 представляет собой К4(NH).

[00251] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий первых 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую К4 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, К4 представляет собой К4(NH).

[00252] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую К4 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, К4 представляет собой К4(NH).

[00253] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую К4 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, К4 представляет собой К4(NH).

[00254] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую К5 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, К5 представляет собой К5(NH).

[00255] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий первых 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61; и

б) скрепку, содержащую К5 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, К5 представляет собой К5(NH).

[00256] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

а) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую K5 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, K5 представляет собой K5(NH).

[00257] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую K5 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, K5 представляет собой K5(NH).

[00258] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую C20K5 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, C20K5 представляет собой C20K5(NH).

[00259] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий первых 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую C20K5 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, C20K5 представляет собой C20K5(NH).

[00260] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую C20K5 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, C20K5 представляет собой C20K5(NH).

[00261] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат содержит:

a) пептид, содержащий любой из SEQ ID NO: 1-61; и

b) скрепку, содержащую C20K5 присоединенный к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте. В некоторых случаях, C20K5 представляет собой C20K5(NH).

[00262] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат, описанный в настоящем документе, показан в **Таблице 3**.

Таблица 3: Пептидные конъюгаты

Конъюгат	Последовательность	Положение конъюгации	Скрепка	Расщ, масса [M+4H] ⁴ +	Найденная масса
mCMD307 (2050-K4)	YAibEGT-FTSDY-SIYXD-KQAAAib-XFVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS-NH ₂	14, 21	K4	1197,86	1197,87

	(где каждый X представляет собой K) (SEQ ID NO: 39)				
mCLZ715	YAibEGT-FTSDY- SIYXD-KQAAAib- XFVNW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (где каждый X представляет собой K) (SEQ ID NO: 40)	14, 21	K5	1259,14	1258,9
mCMD307 C20K5 ZA-39- C20K5	YAibEGT-FTSDY- SIYXD-KQAAAib- XFVNW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (где каждый X представляет собой K) (SEQ ID NO: 41)	14, 21	C20K5	1265,91	1266,41
mCLZ715- C20K5 ZA-40- /C20K5	YAibEGT-FTSDY- SIYLD-KXAAAib- EFVXW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (где каждый X представляет собой K) (SEQ ID NO: 42)	17, 24	C20K5	1265,91	1266,42
mCMG681 K4	YAibEGT-FHSDY- DIYXD-KQAAAib- XFVQW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (где каждый X представляет собой K) (SEQ ID NO: 43)	14, 21	K4	1217,87	1217,96
mCMG679 K4	YAibEGT-FHSDY- DIYXD-KQAANle- XFVAW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2	14, 21	K4	1210,62	1210,94

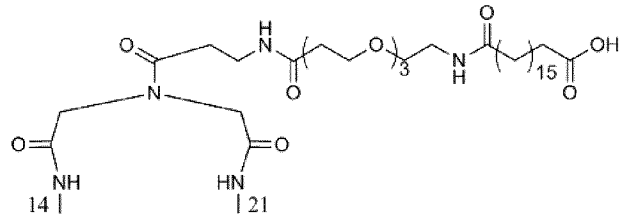
	(где каждый X представляет собой K) (SEQ ID NO: 44)				
mCMG683 K4	YAibEGT-FTsDY- sIYXD-KQAANle- XFVAW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (где каждый X представляет собой K) (SEQ ID NO: 45)	14, 21	K4	1194,37	1194,70
mCMG682 K5	YAibEGT-FHSDY- DIYXD-KQAAAib- XFVQW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (где каждый X представляет собой K) (SEQ ID NO: 46)	14, 21	K5	1278,89	1279,32
mCMG680 K5	YAibEGT-FHSDY- DIYXD-KQAANle- XFVAW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (где каждый X представляет собой K) (SEQ ID NO: 47)	14, 21	K5	1271,65	1271,73
mCMG684 K5	YAibEGT-FTsDY- sIYXD-KQAANle- XFVAW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (где каждый X представляет собой K) (SEQ ID NO: 48)	14, 21	K5	1255,65	1255,99
mCMC759 (C(14-21) - L5A)	YAibEGT-FTSDY- SIYXD-KQAAAib- XFVNW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2	14, 21	L5A	1274,88	1275,13

	(where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 49)				
C(14-21) - C20L5A	YAibEGT-FTSDY- SIYXD-KQAAAib- XFVNW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 50)	14, 21	C20L5A	1281,89	
27I, C(14- 21) - L5A	YAibEGT-FTSDY- SIYXD-KQAAAib- XFVNW-LIAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 51)	14, 21	L5A	1274,88	
mCMV266 (27I, C(14- 21) - C20L5A)	YAibEGT-FTSDY- SIYXD-KQAAAib- XFVNW-LIAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 52)	14, 21	C20L5A	1281,89	1282,20
7I, 10V, 27I, C(14- 21) - L5A	YAibEGT-FISDV- SIYXD-KQAAAib- XFVNW-LIAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 53)	14, 21	L5A	1261,89	
7I, 10V, 27I, C(14- 21) - C20L5A	YAibEGT-FISDV- SIYXD-KQAAAib- XFVNW-LIAGG- PSSGA-PPPS-NH2	14, 21	C20L5A	1268,90	

	(where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 54)				
C(17-24)- L5A	YAibEGT-FTSDY- SIYLD-KXAAAib- EFVXW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 55)	17, 24	L5A	1275,13	
C(17-24)- C20L5A	YAibEGT-FTSDY- SIYLD-KXAAAib- EFVXW-LLAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 56)	17, 24	C20L5A	1282,14	
19Q, 21A, 27I, 29Q, C(17-24)- C20L5A	YAibEGT-FTSDY- SIYLD-KXAQAib- AFVXW-LIAQG- PSSGA-PPPS-NH2 (where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 57)	17, 24	C20L5A	1299,40	
6Y, 27I, C(14-21) - C20L5A	YAibEGT-YTSDY- SIYXD-KQAAAib- XFVNW-LIAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 58)	14, 21	C20L5A	1285,64	
6Y, 27I, C(17-24) - C20L5A	YAibEGT-YTSDY- SIYLD-KXAAAib- EFVXW-LIAGG- PSSGA-PPPS-NH2	17, 24	C20L5A	1285,89	

	(where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 59)				
6Y, 8N, 27I, C(17- 24) - C20L5A	YAibEGT-YTNDY- SIYLD-KXAAAib- EFVXW-LIAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 60)	17, 24	C20L5A	1292,64	
mCMV268 (27I, C(17- 24)- C20L5A)	YAibEGT-FTSDY- SIYLD-KXAAAib- EFVXW-LIAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 61)	17, 24	C20L5A	1282,14	1282,20
mCMZ370 (C(14-21) - L5A(S))	YAibEGT-FTSDY- SIYXD-KQAAAib- XFVNW-LIAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 52)	14, 21	L5A(S)		
mCMZ371 (C(17-24) - L5A(S))	YAibEGT-FTSDY- SIYLD-KXAAAib- EFVXW-LIAGG- PSSGA-PPPS-NH2 (where каждый X представляет собой C) (SEQ ID NO: 61)	17, 24	L5A(S)		

Типовой пептидный конъюгат показан ниже, где -NH- является частью Lys (K) в пептиде. Пример ниже описывает SEQ ID NO: 62.

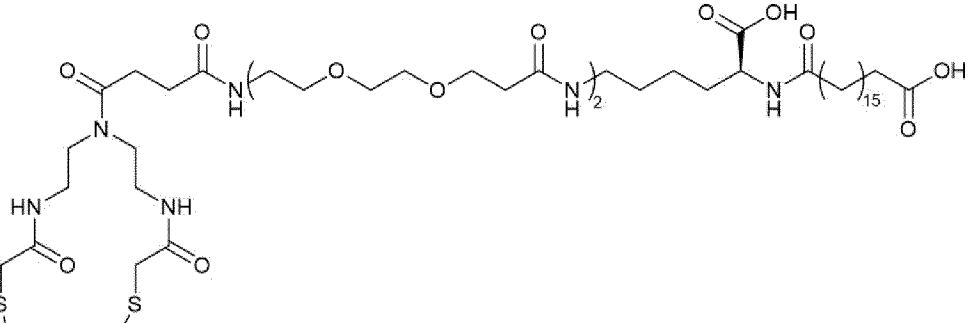


Y(Aib)EGTFTSDYSIYKDKQAA(Aib)KFVNWLLAGGPSSGAPPPS—NH₂

ZA-2050, K(14-21) - K4

mCMD307

Другой пример пептидного конъюгата показан ниже.

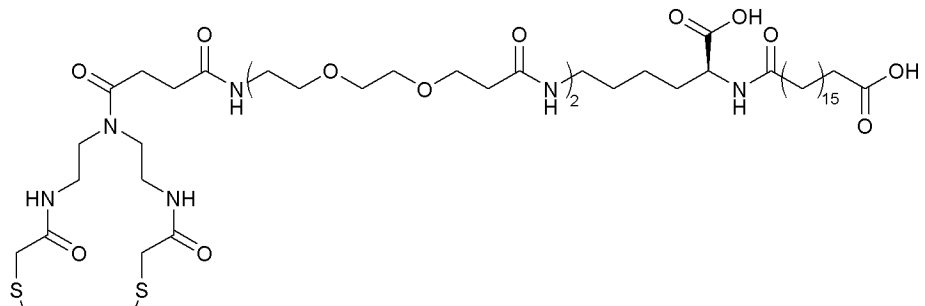


YXEGTFTSDYSIYLDKCAAXEFVCWLIAGGPSSGAPPPS—NH₂

X = Aib

mCMZ371

Другой пример пептидного конъюгата показан ниже.



YXEGTFTSDYSIYCDKQAAXCFVNWLIAGGPSSGAPPPS—NH₂

X = Aib

mCMZ370

mCMZ370

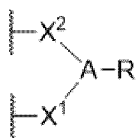
Неограничивающие типовые варианты осуществления пептида и пептидного конъюгата

1. Пептидный конъюгат, содержащий:

a) пептид; и

b) скрепку, присоединенную к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте;

где скрепка имеет Формулу (I):



Формула (I)

где

A представляет собой -N-;

X¹ и X² представляют собой связь, -C(=O)-, -алкилен-C(=O)-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-, -алкилен-NR³C(=O)-, -C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-алкилен- или -алкилен-NR³C(=O)-алкилен-;

где X¹ присоединен к первой аминокислоте пептида, X² присоединен ко второй аминокислоте пептида и X¹ и X² являются идентичными;

R представляет собой водород или -(L)_s-Y;

каждый L независимо представляет собой -(CR¹R²)_v-, -алкилен-O-, -O-алкилен-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)-, -NR³-алкилен-, -алкилен-NR³-, -S-алкилен-, -алкилен-S-, -S(=O)-алкилен-, -алкилен-S(=O)-, -S(=O)₂-алкилен-, -алкилен-S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NR³-, -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)NR³-, -NR³C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-NR³-, -алкилен-C(=O)NR³-, -C(=O)NR³-алкилен-, -алкилен-NR³C(=O)- или -NR³C(=O)-алкилен-;

v равен 2-20;

каждый R¹ или R² независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^d, -NR^aS(=O)₂R^d, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^a, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OR^a или -NR^cR^d; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a или -NR^cR^d;

или R¹ и R² взяты вместе с образованием C₁-C₆ циклоалкила или C₁-C₆ гетероциклоалкила;

каждый R³ независимо представляет собой водород, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -CO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OR^a или -NR^cR^d; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a или -NR^cR^d;

Y представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ алкил), -CO₂NH₂, -CO₂N(алкил)₂ или -CO₂NH(алкил);

s равен 0-20;

R^a представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из

галогена, -ОН, -ОМе или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂;

R^b представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -ОН, -ОМе или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂; и

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -ОН, -ОМе или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂;

или R^c и R^d, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил или гетероарил; где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂.

2. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 1, где первая аминокислота и вторая аминокислота независимо представляют собой сульфгидрил-содержащую аминокислоту.

3. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где первая аминокислота и вторая аминокислота независимо выбраны из цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты и 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты.

4. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-3, где первая аминокислота и вторая аминокислота представляют собой цистеины.

5. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 1, где первая аминокислота и вторая аминокислота независимо представляют собой амин-содержащие аминокислоты.

6. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 5, где амин-содержащая аминокислота выбрана из лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты и гомолизина.

7. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 5 или 6, где первая аминокислота и вторая аминокислота представляют собой лизины.

8. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-7, где первая аминокислота имеет положение *i* в пептиде и вторая аминокислота имеет положение *i*+*n* в пептиде, где *n* равен 4-16.

9. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-7, где первая аминокислота имеет положение *i* в пептиде и вторая аминокислота имеет положение *i*+4 в

пептиде.

10. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-7, где первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+7$ в пептиде.

11. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-7, где первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+11$ в пептиде.

12. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-7, где первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+15$ в пептиде.

13. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-7, где первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+16$ в пептиде.

14. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-13, где пептид модулирует рецептор GLP-1.

15. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-14, где пептид связывается с рецептором GLP-1.

16. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-15, где пептид модулирует рецептор GIP.

17. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-16, где пептид связывается с рецептором GIP.

18. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-17, где пептид представляет собой агонист рецептора GLP-1.

19. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-18, где пептид представляет собой агонист рецептора GIP.

20. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-19, где пептид представляет собой агонист двойного рецептора GLP-1 и рецептора GIP.

21. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61.

22. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислот любой из SEQ ID NO: 1-61.

23. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61.

24. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит любую из SEQ ID NO: 1-61.

25. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 21-24, где каждый

X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

26. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 21-25, где каждый X представляет собой цистеин.

27. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 21-25, где каждый X представляет собой лизин.

28. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 1.

29. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 1.

30. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 1.

31. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 1.

32. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 28-31, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

33. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 28-31, где каждый X представляет собой цистеин.

34. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 28-31, где каждый X представляет собой лизин.

35. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 2.

36. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 2.

37. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 2.

38. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 2.

39. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 35-38, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

40. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 35-38, где каждый X представляет собой цистеин.

41. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 35-38, где каждый X представляет собой лизин.

42. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 3.

43. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 3.

44. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 3.

45. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 3.

46. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 42-45, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

47. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 42-45, где каждый X представляет собой цистеин.

48. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 42-45, где каждый X представляет собой лизин.

49. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 4.

50. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 4.

51. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 4.

52. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 4.

53. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 49-52, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

54. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 49-52, где каждый X представляет собой цистеин.

55. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 49-52, где каждый X представляет собой лизин.

56. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 5.

57. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 5.

58. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 5.

59. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 5.

60. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 56-59, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

61. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 56-59, где каждый X представляет собой цистеин.

62. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 56-59, где каждый X представляет собой лизин.

63. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 6.

64. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 6.

65. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 6.

66. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 6.

67. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 63-66, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

68. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 63-66, где каждый X представляет собой цистеин.

69. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 63-66, где каждый X представляет собой лизин.

70. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 7.

71. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 7.

72. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 7.

73. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 7.

74. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 70-73, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

75. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 70-73, где каждый X представляет собой цистеин.

76. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 70-73, где каждый X представляет собой лизин.

77. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 70-76, где aab представляет собой альфа-метил Phe, N-метил Phe, D-Phe, бета3-Phe, альфа-метил Phe, альфа-метил Phe (2-F), альфа-метил Phe (3-F) и альфа-метил (4-F), Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

78. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 70-77, где aa10 представляет собой альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

79. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 70-78, где aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

80. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 70-79, где aa16 представляет собой L-Orn, альфа-метил Lys, N-метил Lys, D-Lys или бета3-Lys.

81. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 70-80, где aa25 представляет собой альфа-метил Trp, N-метил Trp, D-Trp, бета3-Trp, альфа-метил Tyr или Aib.

82. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 70-81, где aa33 представляет собой A или E.

83. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или

99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 8.

84. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 8.

85. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 8.

86. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 8.

87. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 83-86, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

88. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 83-86, где каждый X представляет собой цистеин.

89. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 83-86, где каждый X представляет собой лизин.

90. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 9.

91. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 9.

92. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 9.

93. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 9.

94. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 90-93, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

95. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 90-93, где каждый X представляет собой цистеин.

96. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 90-93, где каждый X представляет собой лизин.

97. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 90-96, где ааб представляет собой альфа-метил Phe, N-метил Phe, D-Phe, бета3-Phe, альфа-метил Phe (2-F), альфа-метил Phe (3-F) и альфа-метил (4-F), Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

98. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 90-97, где аа10 представляет собой альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F),

Phe (3-F), Phe (4-F) или 4-пиридил-Ala.

99. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 90-98, где aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Val, Ile или Aib.

100. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 90-99, где aa16 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Val, Ile или Aib.

101. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 90-100, где aa24 представляет собой альфа-метил Asn, N-метил Asn, бета3-Asn, Aib, D-Asn, D-Asp, D-Glu или D-Gln

102. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 90-101, где aa25 представляет собой альфа-метил Trp, N-метил Trp, D-Trp, бета3-Trp, альфа-метил Tyr или Aib.

103. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 90-102, где aa33 представляет собой A или E.

104. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 10.

105. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 10.

106. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 10.

107. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 10.

108. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 104-107, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

109. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 104-107, где каждый X представляет собой цистеин.

110. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 104-107, где каждый X представляет собой лизин.

111. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 104-110, где aa2 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

112. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 104-111, где aa20 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

113. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 104-112, где aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

114. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 11.

115. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 11.

116. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 11.

117. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 11.

118. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 114-117, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

119. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 114-117, где каждый X представляет собой цистеин.

120. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 114-117, где каждый X представляет собой лизин.

121. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 114-120, где aa2 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

122. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 114-121, где aa20 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

123. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 114-122, где aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

124. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 12.

125. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 12.

126. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 12.

127. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 12.

128. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 124-127, где

каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

129. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 124-127, где каждый X представляет собой цистеин.

130. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 124-127, где каждый X представляет собой лизин.

131. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 124-130, где aa2 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

132. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 124-131, где aa20 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

133. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 124-132, где aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

134. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 13.

135. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 13.

136. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 13.

137. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 13.

138. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 134-137, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

139. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 134-137, где каждый X представляет собой цистеин.

140. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 134-137, где каждый X представляет собой лизин.

141. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 134-140, где aa2 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

142. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 134-141, где aa20 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

143. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 134-142, где aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-

F).

144. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 14.

145. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 14.

146. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 14.

147. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 14.

148. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 144-147, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

149. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 144-147, где каждый X представляет собой цистеин.

150. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 144-147, где каждый X представляет собой лизин.

151. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 15.

152. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 15.

153. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 15.

154. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 15.

155. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 151-154, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

156. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 151-154, где каждый X представляет собой цистеин.

157. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 151-154, где каждый X представляет собой лизин.

158. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид

содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 16.

159. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 16.

160. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 16.

161. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 16.

162. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 158-161, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

163. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 158-161, где каждый X представляет собой цистеин.

164. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 158-161, где каждый X представляет собой лизин.

165. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 17.

166. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 17.

167. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 17.

168. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 17.

169. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 165-168, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

170. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 165-168, где каждый X представляет собой цистеин.

171. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 165-168, где каждый X представляет собой лизин.

172. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или

99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 18.

173. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 18.

174. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 18.

175. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 18.

176. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 172-175, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

177. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 172-175, где каждый X представляет собой цистеин.

178. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 172-175, где каждый X представляет собой лизин.

179. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 19.

180. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 19.

181. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 19.

182. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 19.

183. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 179-182, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

184. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 179-182, где каждый X представляет собой цистеин.

185. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 179-182, где каждый X представляет собой лизин.

186. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 20.

187. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид

содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 20.

188. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 20.

189. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 20.

190. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 186-189, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

191. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 186-189, где каждый X представляет собой цистеин.

192. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 186-189, где каждый X представляет собой лизин.

193. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 21.

194. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 21.

195. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 21.

196. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 21.

197. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 193-196, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

198. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 193-196, где каждый X представляет собой цистеин.

199. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 193-196, где каждый X представляет собой лизин.

200. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 22.

201. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 22.

202. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид

содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 22.

203. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 22.

204. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 200-203, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

205. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 200-203, где каждый X представляет собой цистеин.

206. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 200-203, где каждый X представляет собой лизин.

207. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 23.

208. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 23.

209. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 23.

210. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 23.

211. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 207-210, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

212. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 207-210, где каждый X представляет собой цистеин.

213. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 207-210, где каждый X представляет собой лизин.

214. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 24.

215. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 24.

216. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или

99% идентичную SEQ ID NO: 24.

217. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 24.

218. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 214-217, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

219. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 214-217, где каждый X представляет собой цистеин.

220. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 214-217, где каждый X представляет собой лизин.

221. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 25.

222. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 25.

223. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 25.

224. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 25.

225. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 221-224, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

226. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 221-224, где каждый X представляет собой цистеин.

227. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 221-224, где каждый X представляет собой лизин.

228. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 26.

229. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 26.

230. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 26.

231. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид

содержит SEQ ID NO: 26.

232. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 228-231, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

233. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 228-231, где каждый X представляет собой цистеин.

234. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 228-231, где каждый X представляет собой лизин.

235. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 27.

236. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 27.

237. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 27.

238. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 27.

239. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 235-238, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

240. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 235-238, где каждый X представляет собой цистеин.

241. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 235-238, где каждый X представляет собой лизин.

242. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 28.

243. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 28.

244. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 28.

245. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 28.

246. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 242-245, где

каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

247. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 242-245, где каждый X представляет собой цистеин.

248. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 242-245, где каждый X представляет собой лизин.

249. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 29.

250. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 29.

251. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 29.

252. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 29.

253. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 249-252, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

254. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 249-252, где каждый X представляет собой цистеин.

255. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 249-252, где каждый X представляет собой лизин.

256. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 30.

257. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 30.

258. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 30.

259. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит SEQ ID NO: 30.

260. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 256-259, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

261. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 256-259, где каждый X представляет собой цистеин.

262. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 256-259, где каждый X представляет собой лизин.

263. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 31-61.

264. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит первые 28 аминокислоты любой из SEQ ID NO: 31-61.

264. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 31-61.

266. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пептид содержит любой из SEQ ID NO: 31-61.

267. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 263-266, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

268. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 263-266, где каждый X представляет собой цистеин.

269. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 263-266, где каждый X представляет собой лизин.

270. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-269, где пептид является резистентным к протеолизу желудочно-кишечной протеазой.

271. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-270, где период полужизни пептидного конъюгата в по меньшей мере примерно 2 раза больше, чем период полужизни немодифицированной формы пептида.

272. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-270, где период полужизни пептидного конъюгата в по меньшей мере примерно 5 раз больше, чем период полужизни немодифицированной формы пептида.

273. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-270, где период полужизни пептидного конъюгата в по меньшей мере примерно 10 раз больше, чем период полужизни немодифицированной формы пептида.

274. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-273, где аффинность связывания пептидного конъюгата составляет в пределах примерно 5% аффинности связывания немодифицированной формы пептида.

275. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-273, где аффинность связывания пептидного конъюгата составляет в пределах примерно 10% аффинности связывания немодифицированной формы пептида.

276. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-273, где аффинность связывания пептидного конъюгата составляет в пределах примерно 15% аффинности связывания немодифицированной формы пептида.

277. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-273, где аффинность связывания пептидного конъюгата составляет в пределах примерно 20% аффинности связывания немодифицированной формы пептида.

278. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где X^1 и X^2 представляют собой $-C(=O)-$.

279. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где X^1 и X^2 представляют собой $-алкилен-C(=O)-$ или $-C(=O)алкилен-$.

280. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где X^1 и X^2 представляют собой $-CH_2-C(=O)-$ или $-C(=O)-CH_2-$.

281. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где X^1 и X^2 представляют собой $-алкилен-C(=O)NR^3-$ или $-C(=O)NR^3-алкилен-$.

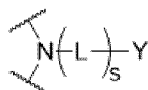
282. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где X^1 и X^2 представляют собой $-CH_2-C(=O)NR^3-$ или $-C(=O)NR^3-CH_2-$.

283. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где X^1 и X^2 представляют собой $-алкилен-C(=O)NR^3-алкилен-$ или $-алкилен-NR^3C(=O)-алкилен-$.

284. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где X^1 и X^2 представляют собой $-CH_2-C(=O)NR^3-CH_2CH_2-$ или $-CH_2-NR^3C(=O)-CH_2CH_2-$.

285. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где X^1 и X^2 представляют собой $-CH_2-C(=O)NH-CH_2CH_2-$ или $-CH_2-NHC(=O)-CH_2CH_2-$.

286. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-285, где $>A-R$ имеет следующую структуру:



287. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-286, где s равен 1-15.

288. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-287, где s равен 1-10.

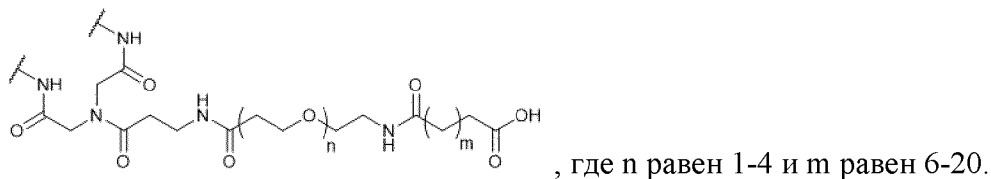
289. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-288, где s равен 5-15.

290. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-289, где s равен 5-10.

291. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-290, где Y представляет собой водород или $-CO_2H$.

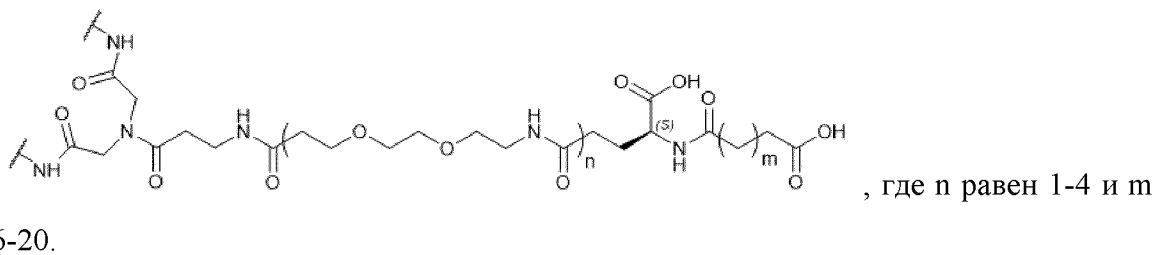
292. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-291, где каждый L независимо представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$, $-алкилен-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^3-$, $-NR^3C(=O)-$, $-алкилен-C(=O)NR^3-$ или $-алкилен-NR^3C(=O)-$; и v равен 2-20.

293. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где пептидный конъюгат содержит:



294. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 293, где n равен 3 и m равен 15.

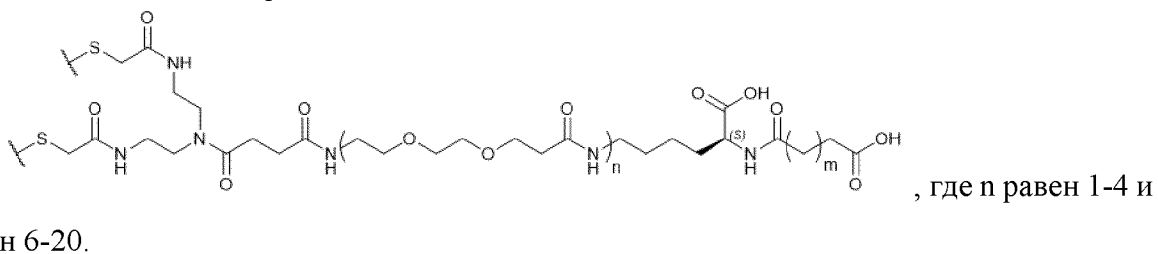
295. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где пептидный конъюгат содержит:



296. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 295, где n равен 2 и m равен 15.

297. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 295, где n равен 2 и m равен 17.

298. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где пептидный конъюгат содержит:

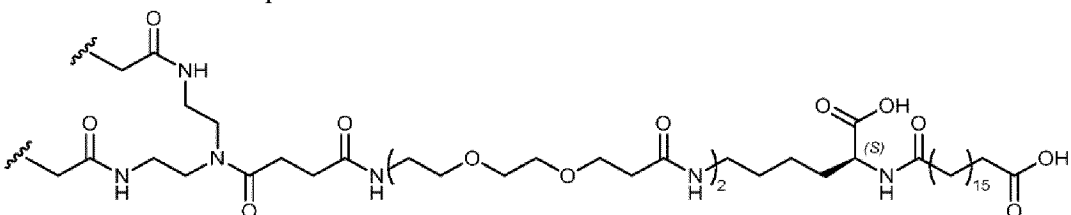


299. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 298, где n равен 2 и m равен 15.

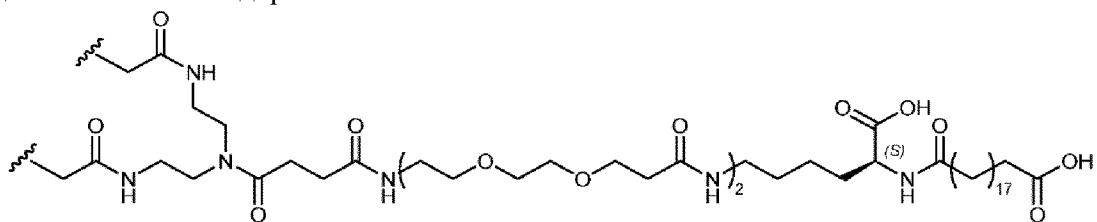
300. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 298, где n равен 2 и m равен 17.

301. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 298, где n равен 2 и m равен 13.

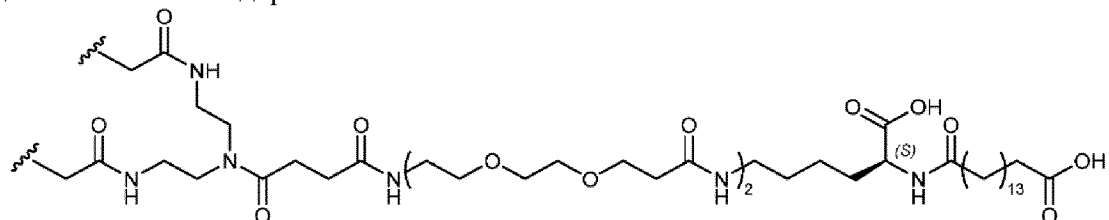
302. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где пептидный конъюгат содержит: L5A



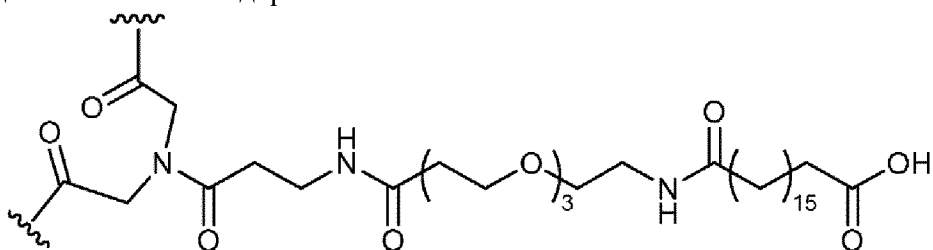
303. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где пептидный конъюгат содержит: C20L5A



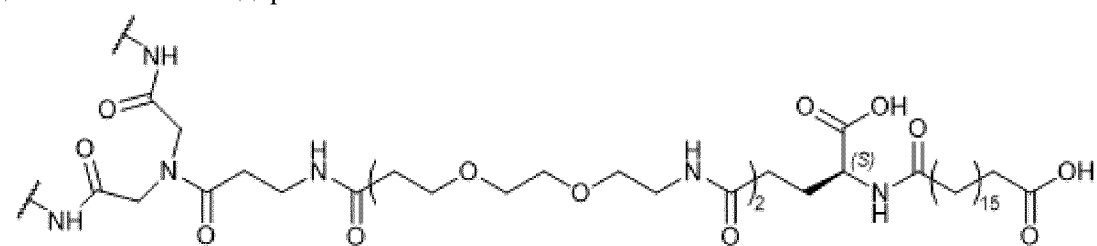
304. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где пептидный конъюгат содержит: C16L5A



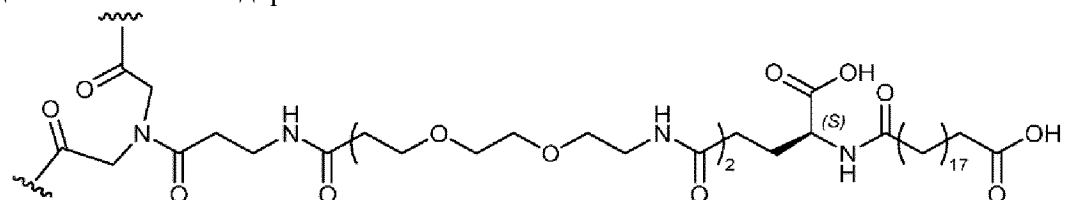
305. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где пептидный конъюгат содержит: K4



306. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где пептидный конъюгат содержит: K5



307. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-277, где пептидный конъюгат содержит: C20K5



308. Пептидный конъюгат, содержащий mCMD307 (Таблица 3).

309. Пептидный конъюгат, содержащий: mCMV266 (Таблица 3).

310. Пептидный конъюгат, содержащий: mCMV268 (Таблица 3).

311. Пептидный конъюгат, содержащий любую молекулу из Таблицы 3.

312. Пептидный конъюгат, содержащий:

а) пептид и

б) скрепку, присоединенную к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте.

313. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 1-61.

314. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты любой из SEQ ID NO: 1-61.

315. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61.

316. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит любой из SEQ ID NO: 1-61.

317. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 313-316, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

318. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 313-316, где каждый X представляет собой цистеин.

319. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 313-316, где каждый X представляет собой лизин.

320. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 1.

321. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 1.

322. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 1.

323. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 1.

324. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 320-323, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

325. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 320-323, где каждый X представляет собой цистеин.

326. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 320-323, где каждый X представляет собой лизин.

327. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 2.

328. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 2.

329. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 2.

330. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 2.

331. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 327-330, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

332. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 327-330, где каждый X представляет собой цистеин.

333. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 327-330, где каждый X представляет собой лизин.

334. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 3.

335. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 3.

336. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 3.

337. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 3.

338. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 334-337, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

339. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 334-337, где каждый X представляет собой цистеин.

340. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 334-337, где каждый X представляет собой лизин.

341. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 4.

342. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 4.

343. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 4.

344. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 4.

345. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 341-344, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

346. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 341-344, где каждый X представляет собой цистеин.

347. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 341-344, где каждый X представляет собой лизин.

348. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 5.

349. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 5.

350. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 5.

351. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 5.

352. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 348-351, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

353. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 348-351, где каждый X представляет собой цистеин.

354. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 348-351, где каждый X представляет собой лизин.

355. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%,

84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 6.

356. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 6.

357. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 6.

358. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 6.

359. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 355-358, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

360. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 355-358, где каждый X представляет собой цистеин.

361. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 355-358, где каждый X представляет собой лизин.

362. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 7.

363. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 7.

364. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 7.

365. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 7.

366. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 362-365, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

367. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 362-365, где каждый X представляет собой цистеин.

368. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 362-365, где каждый X представляет собой лизин.

369. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 362-368, где ааб представляет собой альфа-метил Phe, N-метил Phe, D-Phe, бета3-Phe, альфа-метил Phe, альфа-метил Phe (2-F), альфа-метил Phe (3-F) и альфа-метил (4-F), Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

370. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 362-369, где aa10 представляет собой альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

371. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 362-370, где aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

372. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 362-371, где aa16 представляет собой L-Orn, альфа-метил Lys, N-метил Lys, D-Lys или бета3-Lys.

373. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 362-372, где aa25 представляет собой альфа-метил Trp, N-метил Trp, D-Trp, бета3-Trp, альфа-метил Tyr или Aib.

374. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 362-373, где aa33 представляет собой A или E.

375. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 8.

376. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 8.

377. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 8.

378. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 8.

379. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 375-378, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

380. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 375-378, где каждый X представляет собой цистеин.

381. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 375-378, где каждый X представляет собой лизин.

382. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 9.

383. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 9.

384. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит

последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 9.

385. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 9.

386. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 382-385, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

387. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 382-385, где каждый X представляет собой цистеин.

388. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 382-385, где каждый X представляет собой лизин.

389. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 382-388, где aaб представляет собой альфа-метил Phe, N-метил Phe, D-Phe, бета3-Phe, альфа-метил Phe (2-F), альфа-метил Phe (3-F) и альфа-метил (4-F), Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

390. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 382-389, где aa10 представляет собой альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F), Phe (4-F) или 4-пиридил-Ala.

391. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 382-390, где aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Val, Ile или Aib.

392. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 382-391, где aa16 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Val, Ile или Aib.

393. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 382-392, где aa24 is альфа-метил Asn, N-метил Asn, бета3-Asn, Aib, D-Asn, D-Asp, D-Glu или D-Gln

394. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 382-393, где aa25 представляет собой альфа-метил Trp, N-метил Trp, D-Trp, бета3-Trp, альфа-метил Tyr или Aib.

395. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 382-394, где aa33 представляет собой A или E.

396. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 10.

397. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 10.

398. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 10.

399. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит

SEQ ID NO: 10.

400. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 396-399, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

401. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 396-399, где каждый X представляет собой цистеин.

402. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 396-399, где каждый X представляет собой лизин.

403. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 396-402, где aa2 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

404. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 396-403, где aa20 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

405. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 396-404, где aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

406. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 11.

407. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 11.

408. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 11.

409. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 11.

410. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 406-409, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

411. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 406-409, где каждый X представляет собой цистеин.

412. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 406-409, где каждый X представляет собой лизин.

413. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 406-412, где aa2 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

414. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 406-413, где aa20 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

415. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 406-414, где aa13

представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

416. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 12.

417. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 12.

418. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 12.

419. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 12.

420. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 416-419, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

421. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 416-419, где каждый X представляет собой цистеин.

422. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 416-419, где каждый X представляет собой лизин.

423. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 416-422, где aa2 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

424. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 416-423, где aa20 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

425. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 416-424, где aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

426. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 13.

427. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 13.

428. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 13.

429. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 13.

430. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 426-429, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

431. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 426-429, где каждый X представляет собой цистеин.

432. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 426-429, где каждый X представляет собой лизин.

433. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 426-432, где aa2 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

434. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 426-433, где aa20 представляет собой Gly, Val, Leu, Ile или Aib.

435. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 426-434, где aa13 представляет собой альфа-метил Leu, N-метил Leu, D-Leu, бета3-Leu, Leu, Val, Ile, Aib, альфа-метил Tyr, N-метил Tyr, D-Tyr, бета3-Tyr, 4-Pyr-Ala, Phe (2-F), Phe (3-F) или Phe (4-F).

436. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 14.

437. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 14.

438. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 14.

439. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 14.

440. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 436-439, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

441. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 436-439, где каждый X представляет собой цистеин.

442. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 436-439, где каждый X представляет собой лизин.

443. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 15.

444. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 15.

445. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 15.

446. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 15.

447. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 443-446, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

448. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 443-446, где каждый X представляет собой цистеин.

449. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 443-446, где каждый X представляет собой лизин.

450. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 16.

451. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 16.

452. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 16.

453. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 16.

454. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 450-453, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

455. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 450-453, где каждый X представляет собой цистеин.

456. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 450-453, где каждый X представляет собой лизин.

457. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 17.

458. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 17.

459. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 17.

460. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 17.

461. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 457-460, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

462. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 457-460, где каждый X представляет собой цистеин.

463. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 457-460, где каждый X представляет собой лизин.

464. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 18.

465. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 18.

466. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 18.

467. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 18.

468. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 464-467, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

469. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 464-467, где каждый X представляет собой цистеин.

470. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 464-467, где каждый X представляет собой лизин.

471. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 19.

472. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 19.

473. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%,

84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 19.

474. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 19.

475. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 471-474, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

476. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 471-474, где каждый X представляет собой цистеин.

477. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 471-474, где каждый X представляет собой лизин.

478. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 20.

479. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 20.

480. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 20.

481. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 20.

482. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 478-481, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

483. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 478-481, где каждый X представляет собой цистеин.

484. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 478-481, где каждый X представляет собой лизин.

485. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 21.

486. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 21.

487. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 21.

488. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 21.

489. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 485-488, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

490. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 485-488, где каждый X представляет собой цистеин.

491. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 485-488, где каждый X представляет собой лизин.

492. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 22.

493. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 22.

494. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 22.

495. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 22.

496. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 492-495, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

497. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 492-495, где каждый X представляет собой цистеин.

498. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 492-495, где каждый X представляет собой лизин.

499. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 23.

500. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 23.

501. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 23.

502. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 23.

503. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 499-502, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

504. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 499-502, где каждый X представляет собой цистеин.

505. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 499-502, где каждый X представляет собой лизин.

506. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 24.

507. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 24.

508. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 24.

509. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 24.

510. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 506-509, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

511. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 506-509, где каждый X представляет собой цистеин.

512. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 506-509, где каждый X представляет собой лизин.

513. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 25.

514. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 25.

515. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 25.

516. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 25.

517. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 513-516, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-

содержащей аминокислоты.

518. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 513-516, где каждый X представляет собой цистеин.

519. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 513-516, где каждый X представляет собой лизин.

520. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 26.

521. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 26.

522. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 26.

523. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 26.

524. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 520-523, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

525. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 520-523, где каждый X представляет собой цистеин.

526. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 520-523, где каждый X представляет собой лизин.

527. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 27.

528. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 27.

529. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 27.

530. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 27.

531. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 527-530, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

532. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 527-530, где

каждый X представляет собой цистеин.

533. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 527-530, где каждый X представляет собой лизин.

534. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 28.

535. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 28.

536. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 28.

537. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 28.

538. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 534-537, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

539. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 534-537, где каждый X представляет собой цистеин.

540. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 534-537, где каждый X представляет собой лизин.

541. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 29.

542. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 29.

543. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 29.

544. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 29.

545. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 541-544, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

546. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 541-544, где каждый X представляет собой цистеин.

547. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 541-544, где

каждый X представляет собой лизин.

548. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам SEQ ID NO: 30.

549. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты SEQ ID NO: 30.

550. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную SEQ ID NO: 30.

551. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит SEQ ID NO: 30.

552. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 548-551, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

553. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 548-551, где каждый X представляет собой цистеин.

554. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 548-551, где каждый X представляет собой лизин.

555. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную первым 28 аминокислотам любой из SEQ ID NO: 31-61.

556. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит первые 28 аминокислоты любой из SEQ ID NO: 31-61.

557. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 31-61.

558. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 312, где пептид содержит любой из SEQ ID NO: 31-61.

559. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 555-558, где каждый X независимо выбран из сульфгидрил-содержащей аминокислоты и амин-содержащей аминокислоты.

560. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 555-558, где каждый X представляет собой цистеин.

561. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 555-558, где каждый X представляет собой лизин.

562. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-561, где

пептид является резистентным к протеолизу желудочно-кишечной протеазой.

563. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-562, где первая аминокислота и вторая аминокислота независимо представляют собой амин-содержащую аминокислоту или сульфгидрил-содержащую аминокислоту.

564. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-562, где первая аминокислота и вторая аминокислота независимо выбраны из цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты и 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты.

565. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-562, где первая аминокислота и вторая аминокислота каждая представляет собой цистеин.

566. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-562, где первая аминокислота и вторая аминокислота независимо выбрана из лизина, орнитина, диаминамасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты и гомолизина.

567. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-562, где первая аминокислота и вторая аминокислота каждая представляет собой лизин.

568. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-562 дополнительно содержащий молекулу, продлевающую период полужизни, присоединенную к сульфгидрил-содержащей аминокислоте.

569. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-562 дополнительно содержащий молекулу, продлевающую период полужизни, присоединенную к остатку амин-содержащей аминокислоты в пептиде.

570. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 569, где амин-содержащая аминокислота выбрана из лизина, орнитина, диаминамасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты и гомолизина.

571. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 569, где амин-содержащая аминокислота представляет собой лизин.

572. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 568, где сульфгидрил-содержащая аминокислота выбрана из цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты и 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты.

573. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 568, где сульфгидрил-содержащая аминокислота представляет собой цистеин.

574. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-573, где первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+n$ в пептиде, где n равен 4-16.

575. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-573, где первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение $i+7$ в пептиде.

576. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-573, где период полужизни пептидного конъюгата в по меньшей мере примерно 2 раза больше, чем период полужизни немодифицированной формы пептида.

577. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-573, где период полужизни пептидного конъюгата в по меньшей мере примерно 5 раз больше, чем период полужизни немодифицированной формы пептида.

578. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-573, где период полужизни пептидного конъюгата в по меньшей мере примерно 10 раз больше, чем период полужизни немодифицированной формы пептида.

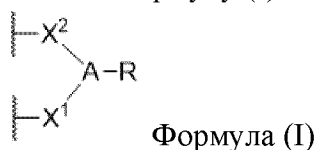
579. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-578, где аффинность связывания пептидного конъюгата составляет в пределах примерно 5% аффинности связывания немодифицированной формы пептида.

580. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-578, где аффинность связывания пептидного конъюгата составляет в пределах примерно 10% аффинности связывания немодифицированной формы пептида.

581. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-578, где аффинность связывания пептидного конъюгата составляет в пределах примерно 15% аффинности связывания немодифицированной формы пептида.

582. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-578, где аффинность связывания пептидного конъюгата составляет в пределах примерно 20% аффинности связывания немодифицированной формы пептида.

583. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-582, где скрепка имеет Формулу (I):



где

A представляет собой необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный арилен, необязательно замещенный гетероарилен, необязательно замещенный -NR³-алкилен-NR³- или -N-;

X¹ и X² независимо представляют собой связь, -C(=O)-, -алкилен-C(=O)-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-, -алкилен-NR³C(=O)-, -C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-алкилен- или -алкилен-NR³C(=O)-алкилен-;

где X¹ присоединен к первой аминокислоте пептида и X² присоединен ко второй аминокислоте пептида;

R представляет собой водород или -(L)_s-Y;

каждый L независимо представляет собой -(CR¹R²)_v-, -алкилен-O-, -O-алкилен-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)-, -NR³-алкилен-, -алкилен-NR³-, -S-алкилен-, -алкилен-S-, -S(=O)-алкилен-, -алкилен-S(=O)-, -S(=O)₂-алкилен-, -алкилен-S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NR³-, -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)NR³-, -NR³C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-NR³-, -алкилен-C(=O)NR³-, -C(=O)NR³-алкилен-, -алкилен-NR³C(=O)- или -NR³C(=O)-алкилен-;

v равен 2-20;

каждый R¹ или R² независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^a, -SR^a,

$-S(=O)R^b$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^d$, $-NR^aS(=O)_2R^d$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-CO_2R^a$, $-OCO_2R^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^a$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_2-C_8 гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-OR^a$ или $-NR^cR^d$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NR^cR^d$,

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием C_1-C_6 циклоалкила или C_1-C_6 гетероциклоалкила;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-CO_2R^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_2-C_8 гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-OR^a$ или $-NR^cR^d$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^a$ или $-NR^cR^d$;

Y представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2NH_2$, $-CO_2N(алкил)_2$ или $-CO_2NH(алкил)$; и

s равен 0-20;

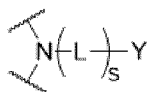
R^a представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_2-C_8 гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-OH$, $-OMe$ или $-NH_2$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OH$, $-OMe$ или $-NH_2$;

R^b представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_2-C_8 гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-OH$, $-OMe$ или $-NH_2$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OH$, $-OMe$ или $-NH_2$;

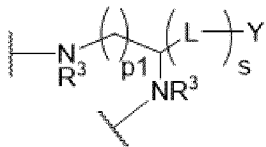
каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 гетероалкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_2-C_8 гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, $-OH$, $-OMe$ или $-NH_2$; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OH$, $-OMe$ или $-NH_2$;

или R^c и R^d , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил или гетероарил; где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OH$, -

R имеет следующую структуру:

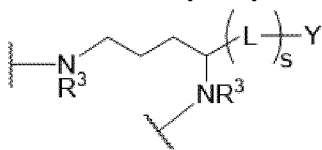


601. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 583-600, где >A-R имеет следующую структуру:

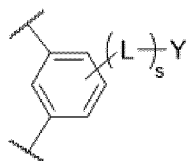


где p1 равен 1-5.

602. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 583-598 или 601, где >A-R имеет следующую структуру:



603. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 583-598, где >A-R имеет следующую структуру:



604. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 583-603, где s равен 1-15.

605. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 583-603, где s равен 1-10.

606. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 583-603, где s равен 5-15.

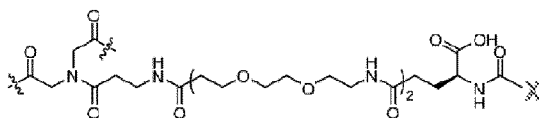
607. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 583-603, где s равен 5-10.

608. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 583-607, где Y представляет собой водород или -CO₂H.

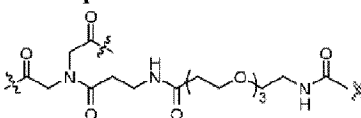
609. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 583-608, где каждый L независимо представляет собой -(CR¹R²)_v-, -алкилен-O-, -C(=O)-, -C(=O)NR³-, -NR³C(=O)-, -алкилен-C(=O)NR³- или -алкилен-NR³C(=O)-; и v равен 2-20.

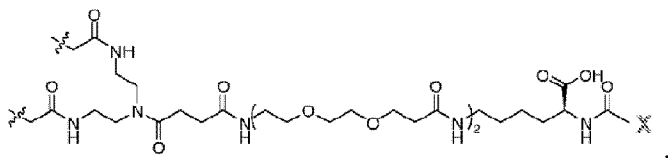
610. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-582, где скрепка содержит Линкер L1, Линкер L2 или Линкер L3:

Линкер L1



Линкер L2



Линкер L3

где X содержит жирную кислоту.

611. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 610, где жирная кислота содержит цепь размером от примерно 10 до примерно 22 атомов углерода.

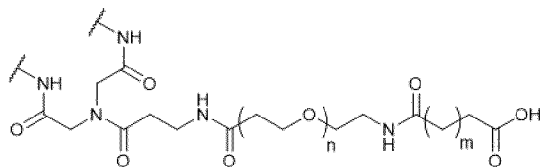
612. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 610, жирная кислота включает пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, энантовую кислоту, каприловую кислоту, пеларгоновую кислоту, каприновую кислоту, ундециловую кислоту, лауриновую кислоту, тридециловую кислоту, миристиновую кислоту, пентадециловую кислоту, пальмитиновую кислоту, маргариновую кислоту, стеариновую кислоту, нонадециловую кислоту, арахиновую кислоту, генийкозиловую кислоту, бегеновую кислоту, трикозиловую кислоту, лигноцериную кислоту или пентакозиловую кислоту.

613. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 610-612, содержащий Линкер L1.

614. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 610-612, содержащий Линкер L2.

615. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 610-612, содержащий Линкер L3.

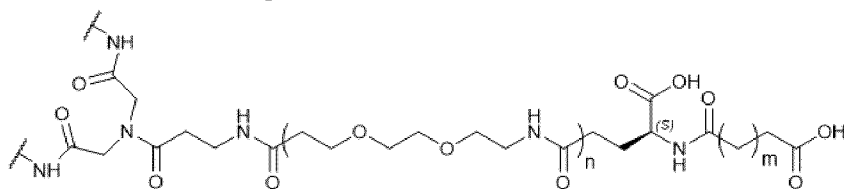
616. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-582, где пептидный конъюгат содержит:



, где n равен 1-4 и m равен 6-20.

617. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 616, где n равен 3 и m равен 15.

618. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-582, где пептидный конъюгат содержит:



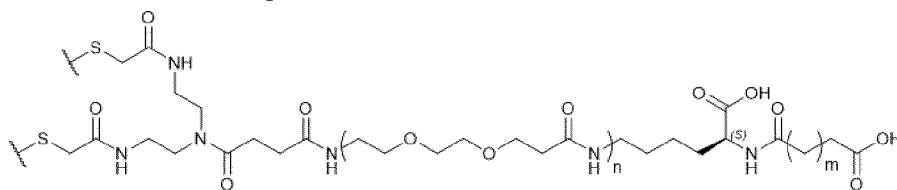
, где n равен 1-4 и m равен 6-20.

619. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 618, где n равен 2 и m равен 15.

620. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 618, где n равен 2 и m равен

17.

621. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-582, где пептидный конъюгат содержит:



, где n равен 1-4 и

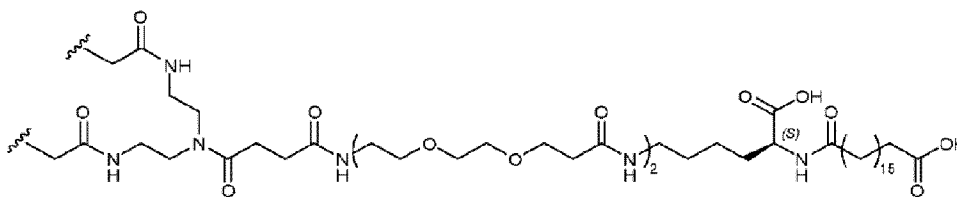
m равен 6-20.

622. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 621, где n равен 2 и m равен 15.

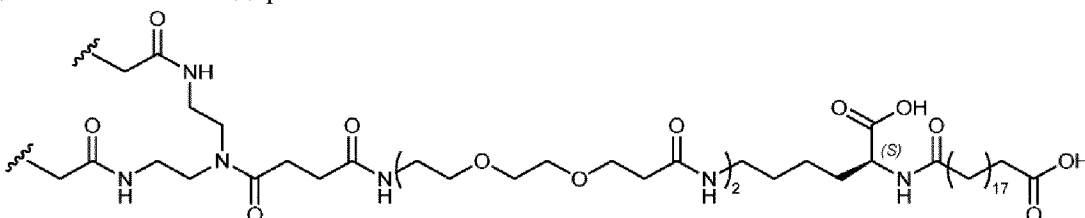
623. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 621, где n равен 2 и m равен 17.

624. Пептидный конъюгат по варианту осуществления 621, где n равен 2 и m равен 13.

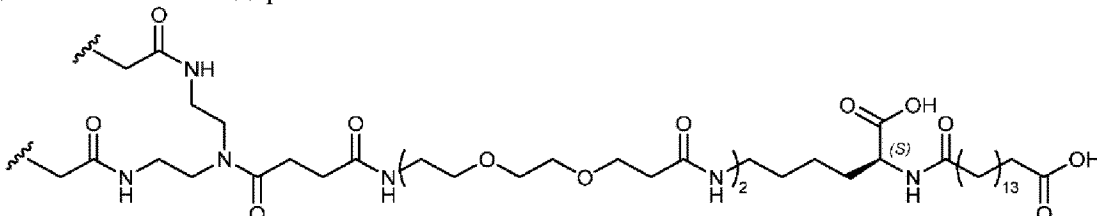
625. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-582, где пептидный конъюгат содержит: L5A



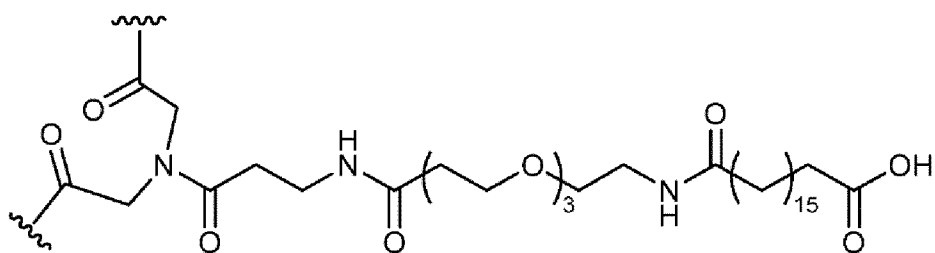
626. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-582, где пептидный конъюгат содержит: C20L5A



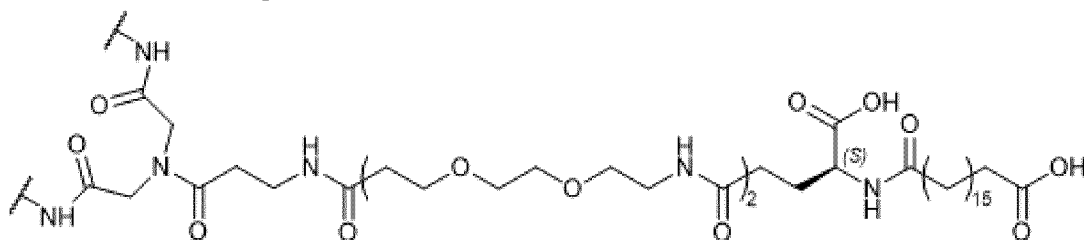
627. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-582, где пептидный конъюгат содержит: C16L5A



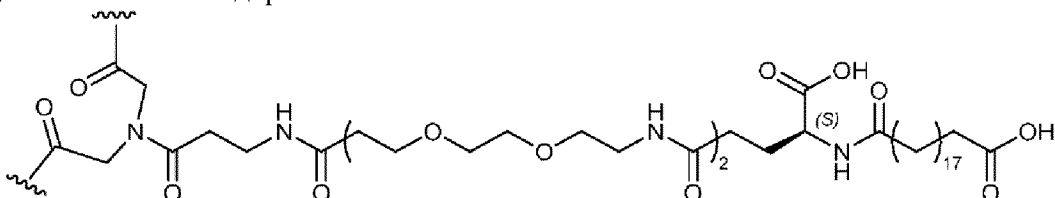
628. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-582, где пептидный конъюгат содержит: K4



629. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-582, где пептидный конъюгат содержит: K5



630. Пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 312-582, где пептидный конъюгат содержит: C20K5



631. Пептид, содержащий пептид по любому из вариантов осуществления 28-270.

632. Фармацевтическая композиция, содержащая пептидный конъюгат по любому из вариантов осуществления 1-630 или пептид по варианту осуществления 631 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

633. Способ лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество пептидного конъюгата по любому из вариантов осуществления 1-630 или пептида по варианту осуществления 631.

634. Способ по варианту осуществления 633, где заболевание или состояние представляет собой диабет или ожирение.

635. Способ по варианту осуществления 633, где заболевание или состояние представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) или сердечно-сосудистое заболевание.

636. Способ по варианту осуществления 633, где заболевание или состояние представляет собой синдром короткой кишки (SBS).

637. Способ по варианту осуществления 633, где заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD), воспалительный синдром кишечника (IBS) или псориаз.

638. Способ по варианту осуществления 633, где заболевание или состояние представляет собой болезнь Крона или язвенный колит.

639. Способ по варианту осуществления 633, где заболевание или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или болезнь Хантингтона.

640. Способ согласно любому из вариантов осуществления 633-639, дополнительно включающий введение субъекту одного или более дополнительных терапевтических агентов.

641. Способ по варианту осуществления 640, где один или несколько дополнительных терапевтических агентов содержат инкретиновый гормон или его производное.

642. Способ по варианту осуществления 641, где инкретиновый гормон или его производное выбрано из GLP-1, эксендина-4, глюкагона (GCG), глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP), оксинтомодулина и их комбинаций.

643. Способ по любому из вариантов осуществления 633-642, где пептидный конъюгат вводят примерно один раз каждые 7 дней.

644. Способ по любому из вариантов осуществления 633-642, где пептидный конъюгат вводят примерно один раз каждые 14 дней.

645. Способ по любому из вариантов осуществления 633-642, где пептидный конъюгат вводят примерно один раз в месяц.

646. Способ по любому из вариантов осуществления 633-642, где пептидный конъюгат вводят примерно один раз в два месяца.

627. Способ по любому из вариантов осуществления 633-642, где пептидный конъюгат вводят примерно один раз в три месяца.

Фармакокинетика

[00263] Механизмы, с помощью которых пептиды и пептидные конъюгаты положительно влияют на фармакокинетическое или фармакодинамическое поведение, включают, но не ограничены ими, (i) предотвращение или смягчение протеолитической деградации *in vivo* или другой химической модификации терапевтического агента, снижающей активность; (ii) улучшение периода полужизни или других фармакокинетических свойств за счет снижения почечной фильтрации, уменьшения рецептор-опосредованного клиренса или увеличения биодоступности; (iii) снижение токсичности; (iv) улучшение растворимости; и/или (v) повышение биологической активности и/или селективности к мишени неконъюгированного терапевтического агента. Терапевтический агент может содержать пептид, который модулирует и/или связывается с рецептором GLP-1, рецептором GIP или рецептором GLP-1 и рецептором GIP. Терапевтический агент может содержать пептид, содержащий последовательность на примерно или по меньшей мере примерно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-61.

[00264] Пептидные конъюгаты могут усиливать одно или несколько фармакокинетических свойств терапевтического агента при присоединении к терапевтическому агенту. Пептидные конъюгаты, описанные в настоящем документе,

могут усиливать одно или несколько фармакокинетических свойств терапевтического агента по меньшей мере примерно на 200%, по данным фармакодинамики, по сравнению с отдельным терапевтическим агентом или немодифицированным терапевтическим пептидом. Пептидные конъюгаты, описанные в настоящем документе, могут усиливать одно или несколько фармакокинетических свойств терапевтического агента по меньшей мере примерно на 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% по данным фармакодинамики по сравнению с отдельным терапевтическим агентом или немодифицированным терапевтическим пептидом.

[00265] Фармакокинетические свойства могут включать период полужизни. Период полужизни пептидного конъюгата может быть по меньшей мере примерно в два раза больше по сравнению с периодом полужизни отдельного немодифицированного пептида. Период полужизни пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе, может быть по меньшей мере примерно в 3, 4, 5 или 10 раз больше по сравнению с периодом полужизни отдельного терапевтического агента или немодифицированного терапевтического пептида. Период полужизни пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе, может быть по меньшей мере примерно в 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 раз больше по сравнению с периодом полужизни отдельного немодифицированного пептида.

[00266] В некоторых вариантах осуществления, период полужизни пептидного конъюгата по меньшей мере примерно в 2 раза превышает период полужизни немодифицированной формы пептида. В некоторых вариантах осуществления, период полужизни пептидного конъюгата по меньшей мере примерно в 5 раз превышает период полужизни немодифицированной формы пептида. В некоторых вариантах осуществления, период полужизни пептидного конъюгата по меньшей мере примерно в 10 раз превышает период полужизни немодифицированной формы пептида.

[00267] Кроме того, пептидный конъюгат, описанный в настоящем документе, может иметь положительный эффект с точки зрения повышения технологичности и/или снижения иммуногенности пептида по сравнению с неконъюгированной формой немодифицированного терапевтического пептида.

[00268] В некоторых вариантах осуществления, пептиды и пептидные конъюгаты, описанные в настоящем документе, вводят еженедельно или примерно каждые 7 дней. В некоторых случаях, пептиды и пептидные конъюгаты, описанные в настоящем документе, вводят раз в две недели или примерно каждые 14 дней. В некоторых случаях, описанный в настоящем документе пептид вводят каждую неделю, каждые две недели, один раз в месяц или один раз в три месяца. В некоторых случаях, описанный в настоящем документе пептидный конъюгат вводят каждую неделю, каждые две недели, один раз в месяц или один раз в три месяца.

Терапевтическое применение

[00269] В одном аспекте, пептиды и пептидные конъюгаты, описанные в настоящем документе, полезны для лечения, облегчения, ингибирования и/или профилактики одного или нескольких заболеваний и/или состояний. Заболевание и/или состояние может

представлять собой хроническое заболевание или состояние. Альтернативно, заболевание и/или состояние представляет собой острое заболевание или состояние. Заболевание или состояние может быть рецидивирующим, трудно поддающимся лечению, запущенным или в стадии ремиссии. Заболевание или состояние может поражать один или несколько типов клеток. Одно или несколько заболеваний и/или состояний могут представлять собой аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание или метаболическое заболевание.

[00270] В настоящем документе описаны способы лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе. Заболеванием или состоянием может быть диабет или ожирение или медицинское состояние, связанное с диабетом или ожирением. Диабет может представлять собой сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, гестационный диабет, неонатальный диабет, диабет зрелого возраста у молодых или латентный аутоиммунный диабет у взрослых или любую их комбинацию. Заболевание или состояние может представлять собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) или сердечно-сосудистое заболевание. Заболевание или состояние может представлять собой аутоиммунное нарушение. Заболевание или состояние может представлять собой болезнь Крона или язвенный колит. Заболевание или состояние может представлять собой синдром короткой кишки (SBS). Заболевание или состояние может представлять собой воспалительное заболевание кишечника (IBD), синдром воспалительного кишечника (IBS) или псориаз. Заболевание или состояние может представлять собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или болезнь Хантингтона. Пептидный конъюгат можно вводить с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами. В настоящем документе описаны способы лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту описанной в настоящем документе композиции, содержащей один или несколько пептидных конъюгатов.

[00271] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения метаболического заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе. Метаболическое заболевание или состояние может представлять собой диабет. Метаболическое заболевание или состояние может представлять собой ожирение. Метаболическое заболевание или состояние может представлять собой болезнь накопления гликогена, фенилкетонурия, лейциноз, глутаровая ацидемия типа 1, дефицит карбамоилфосфатсинтетазы I, алкаптонурия, дефицит ацил-коэнзима A со средней длиной цепи (MCADD), острая перемежающаяся порфирия, синдром Леша-Нихана, липоидная врожденная гиперплазия надпочечников, врожденная гиперплазия надпочечников, дефицит POMPC, дефицит LEPR, синдром Барде-Бидля, синдром Альстрома, синдром Прадера-Вилли, синдром Кернса-Сейра, синдром Зеллвегера, болезнь Гоше или болезнь Нимана-Пика.

[00272] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения

NAFLD, NASH или сердечно-сосудистых заболеваний у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе.

[00273] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения синдрома короткой кишки (SBS) у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе.

[00274] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD), воспалительного синдрома кишечника (IBS) или псориаза у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе.

[00275] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения болезни Крона или язвенного колита у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе.

[00276] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения нарушения сна.

[00277] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения абсанса.

В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения хронического заболевания почек (например, осложнения диабета). В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения диабетической болезни сердца.

В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения сердечно-сосудистых событий.

[00278] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона или болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе.

[00279] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения нарушений, связанных с желудком и кишечником, такой как лечение новорожденных с нарушенной функцией кишечника, остеопорозом и состояниями, опосредованными DPP-IV (дипептидилпептидазой-IV). Например, нарушения, связанные с желудком и кишечником, включают язвы, гастриты, нарушения пищеварения, синдромы мальабсорбции, синдром короткой кишки, синдром слепого мешка, воспалительные заболевания кишечника, целиакию-спру (например, возникающую в результате энтеропатии, вызванной глютеном, или целиакии), спру, гипогаммаглобулинемию-спру, энтерит, регионарный энтерит (болезнь Крона), язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, связанный с диареей, поражение тонкой кишки и синдром короткой кишки.

[00280] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения радиационного энтерита, инфекционного или постинфекционного энтерита и повреждения тонкой кишки, вызванного токсичными или другими химиотерапевтическими агентами. Это может потребовать введения пептидного конъюгата до, одновременно или после курса

химиотерапии или лучевой терапии, чтобы уменьшить побочные эффекты химиотерапии, такие как диарея, спазмы в животе и рвота, и уменьшить последующее структурное и функциональное повреждение эпителия кишечника в результате химиотерапии или лучевой терапии.

[00281] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения недостаточности питания, например, таких состояний, как кахексия и анорексия при синдроме истощения.

[00282] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения заболевания или состояния, при котором эффект от модулятора и/или связывающего рецептора GLP-1 у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе.

[00283] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения заболевания или состояния, при котором эффект от модулятора и/или связывающего рецептора GLP-1/GIP у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе.

[00284] В настоящем документе предложен способ профилактики или лечения заболевания или состояния, при котором эффект от модулятора и/или связывающего рецептора GIP у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту пептидного конъюгата, описанного в настоящем документе.

[00285] В некоторых вариантах осуществления, пептиды, описанные в настоящем документе, вводят еженедельно или примерно каждые 7 дней. В некоторых случаях, описанные в настоящем документе пептиды вводят раз в две недели или примерно каждые 14 дней.

[00286] В некоторых вариантах осуществления, пептидные конъюгаты, описанные в настоящем документе, вводят еженедельно или примерно каждые 7 дней. В некоторых случаях, описанные в настоящем документе пептидные конъюгаты вводят раз в две недели или примерно каждые 14 дней.

Комбинации

[00287] В настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие пептид или пептидный конъюгат, описанный в настоящем документе, и один или несколько дополнительных терапевтических агентов.

[00288] Дополнительные терапевтические агенты могут включать одно или несколько из противодиабетических лекарственных средств, ингибиторов DPP4, ингибиторов SGLT2, гипогликемических лекарственных средств и лекарственных средств на основе бигуанидина, агентов, повышающих секрецию инсулина, и лекарственных средств на основе сульфонилмочевины, лекарственных средств TZD, инсулина и аналогов инсулина, FGF21 и его аналогов, лептина или аналогов лептина, амилина и аналогов амилина, противовоспалительных лекарственных средств, циклоспорина А или FK506, 5-ASA или статина, или любой их комбинации. Дополнительным терапевтическим агентом может быть аспирин.

[00289] Дополнительные терапевтические агенты могут включать терапевтический инкретин или его производное. Неограничивающие примеры инкретинов или их производных включают GLP-1, глюкагон, оксинтомодулин, эксендин-4, GLP-2, GIP и их комбинации.

[00290] В некоторых вариантах осуществления, комбинированное лечение демонстрирует лучший контроль уровня глюкозы, снижение потребления пищи и потерю веса, чем введение одного агента. В некоторых вариантах осуществления, комбинированное лечение имитирует положительные эффекты бариатрической хирургии у пациента с ожирением.

Композиции

[00291] В настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие пептид или пептидный конъюгат, описанный в настоящем документе, и фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители. Фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители могут включать носители, эксципиенты, разбавители, антиоксиданты, консерванты, красители, ароматизаторы и разбавители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, растворители, наполнители, объемобразующие агенты, буферы, средства доставки, агенты, регулирующие тоничность, сорастворители, смачивающие агенты, комплексообразователи, буферные агенты, противомикробные препараты и поверхностно-активные вещества.

[00292] Нейтральный забуференный солевой раствор или солевой раствор, смешанный с сывороточным альбумином, являются примерами подходящих носителей. Фармацевтические композиции могут включать антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота; низкомолекулярные полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как ЭДТК; сахарные спирты, такие как маннит или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как Tween, плуроники или полиэтиленгликоль (ПЭГ). Также, в качестве примера, подходящие агенты, повышающие тоничность, включают галогениды щелочных металлов (предпочтительно хлорид натрия или калия), маннит, сорбит и подобные. Подходящие консерванты включают хлорид бензалкония, тимеросал, фенэтиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновую кислоту и подобные. В качестве консерванта также можно использовать перекись водорода. Подходящие сорастворители включают глицерин, пропиленгликоль и ПЭГ. Подходящие комплексообразователи включают кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин. Подходящие поверхностно-активные вещества или смачивающие агенты включают сложные эфиры сорбитана, полисорбаты, такие как полисорбат 80, трометамин, лецитин, холестерин, тилоксапал и подобные. Буферы могут представлять собой обычные буферы, такие как ацетатный, боратный, цитратный,

фосфатный, бикарбонатный или трис-НСl. Ацетатный буфер может иметь рН примерно 4-5,5, и Tris-буфер может иметь рН примерно 7-8,5. Дополнительные фармацевтические агенты изложены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company, 1990.

[00293] Композиция может находиться в жидкой форме или в лиофилизированной или высушенной вымораживанием форме и может включать один или несколько лиопротекторов, эксципиентов, поверхностно-активных веществ, высокомолекулярных структурных добавок и/или наполнителей. В одном варианте осуществления, включен лиопротектор, который представляет собой невосстанавливающий сахар, такой как сахароза, лактоза или трегалоза. Обычно включаемое количество лиопротектора таково, что после растворения полученный состав будет изотоническим, хотя также могут подходить гипертонические или слегка гипотонические составы. Кроме того, количество лиопротектора должно быть достаточным для предотвращения неприемлемой степени деградации и/или агрегации белка при лиофилизации. Типовые концентрации лиопротекторов для сахаров (например, сахарозы, лактозы, трегалозы) в предварительно лиофилизированном составе составляют от примерно 10 мМ до примерно 400 мМ. В другом варианте осуществления, включено поверхностно-активное вещество, такое как, например, неионогенные поверхностно-активные вещества и ионные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты (например, полисорбат 20, полисорбат 80); полоксамеры (например, полоксамер 188); фениловые эфиры поли(этиленгликоля) (например, Triton); додецилсульфат натрия (SDS); лаурилсульфат натрия; октилгликозид натрия; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсульфобетаин; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсаркозин; линолеил, миристил- или цетилбетаин; лауроамидопропил-, кокамидопропил-, линолеамидопропил-, миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропилбетаин (например, лауроамидопропил); миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеамидопропилдиметиламин; метилкокоил- или динатрий-метилофеил-таурат натрия; и серия MONAQUAT™ (Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.), полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль и сополимеры этилена и пропиленгликоля (например, Pluronic, PF68 и т.д.). Типовые количества поверхностно-активного вещества, которые могут присутствовать в предварительно лиофилизированном составе, составляют примерно 0,001-0,5%. Высокомолекулярные структурные добавки (например, наполнители, связующие агенты) могут включать, например, аравийскую камедь, альбумин, альгиновую кислоту, фосфат кальция (двухосновный), целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, декстран, декстрин, декстраты, сахарозу, тилозу, прежелатинизированный крахмал, сульфат кальция, амилозу, глицин, бентонит, мальтозу, сорбит, этилцеллюлозу, гидрофосфат динатрия, фосфат динатрия, пиросульфит динатрия, поливиниловый спирт, желатин, глюкозу, гуаровую камедь, жидкую глюкозу, прессованный сахар, алюмосиликат магния, мальтодекстрин, полиэтиленоксид, полиметакрилаты, повидон, альгинат натрия, трагакант,

микросталлическую целлюлозу, крахмал и зеин. Типовые концентрации высокомолекулярных структурных добавок составляют от 0,1% до 10% масс. В других вариантах осуществления может быть включен наполнитель (например, маннит, глицин).

[00294] Композиции могут быть пригодны для парентерального введения. Типовые композиции подходят для инъекции или инфузии животному любым путем, доступным специалисту в данной области техники, например внутрисуставным, подкожным, внутривенным, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутримозговым (интрапаренхиматозным), интрацеребровентрикулярным, внутримышечным, внутриглазным, внутриартериальным или внутриочаговым путем. Парентеральный состав обычно может представлять собой стерильный апиrogenный изотонический водный раствор, необязательно содержащий фармацевтически приемлемые консерванты.

[00295] Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Водные носители включают воду, спиртовые/водные растворы, эмульсии или суспензии, включая солевой раствор и буферные среды. Парентеральные носители включают раствор хлорида натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид натрия, раствор Рингера с лактатом или нелетучие масла. Внутривенные носители включают восполнители жидкости и питательных веществ, восполнители электролитов, например, на основе декстрозы Рингера и подобные. Также могут присутствовать консерванты и другие добавки, такие как, например, противомикробные средства, антиоксиданты, хелатирующие агенты, инертные газы и подобные. См. в общем: Remington's Pharmaceutical Science, 16th Ed., Mack Eds., 1980.

[00296] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть составлены для контролируемой или замедленной доставки таким образом, который обеспечивает локальную концентрацию продукта (например, болюс, депо-эффект) и/или повышенную стабильность или период полужизни в конкретной локальной среде. Композиции могут включать композиции пептидных конъюгатов, полипептидов, нуклеиновых кислот или векторов, описанных в настоящем документе, с дисперсными препаратами полимерных соединений, таких как полимолочная кислота, полигликолевая кислота и т.д., а также агентами, такими как биоразлагаемая матрица, инъекционные микросферы, микрокапсулярные частицы, микрокапсулы, биоразлагаемые частицы, микроносители, липосомы и имплантируемые устройства доставки, которые обеспечивают контролируемое или замедленное высвобождение активного агента, который затем может быть доставлен в виде депо-инъекции. Методики создания таких средств замедленной или контролируемой доставки известны, и для контролируемого высвобождения и доставки лекарственных средств разработаны и используются различные полимеры. Такие полимеры обычно биоразлагаемы и биосовместимы. Полимерные гидрогели, включая те, которые образуются в результате комплексообразования энантиомерного полимера или полипептидных сегментов, и гидрогели со свойствами, чувствительными к температуре или pH, могут быть желательны для обеспечения эффекта депо лекарственного средства из-за

мягких и водных условий, участвующих в улавливании биоактивных белковых агентов (например, пептидных конъюгатов).

[00297] Подходящие и/или предпочтительные фармацевтические составы могут быть определены с учетом настоящего описания и общих знаний о технологии составления, в зависимости от предполагаемого пути введения, формата доставки и желаемой дозировки. Независимо от способа введения, эффективная доза может быть рассчитана в зависимости от массы тела пациента, площади поверхности тела или размера органа. Дальнейшее уточнение расчетов для определения подходящей дозировки для лечения с использованием каждого из описанных в настоящем документе составов обычно производится в данной области техники и находится в пределах задач, обычно выполняемых в данной области техники. Соответствующие дозировки можно определить путем использования соответствующих данных доза-ответ.

Определения

[00298] Используемые в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа «a», «an» и «the» включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на «агент» включает множество таких агентов, и ссылка на «клетку» включает ссылку на одну или несколько клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники, и так далее. Когда в настоящем документе используются диапазоны для физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, предполагается, что в них включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления. Термин «примерно» при упоминании числа или числового диапазона означает, что упомянутое число или числовой диапазон является приближением в пределах экспериментальной вариабельности (или в пределах статистической ошибки эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон в некоторых случаях будут варьироваться от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин «содержащий» (и связанные с ним термины, такие как «содержит» или «содержит» или «имеющий» или «включающий») не предназначен для исключения того, что в других определенных вариантах осуществления, например, варианте осуществления любой композиции вещества, композиция, способ или процесс или подобное, описанное в настоящем документе, «состоит из» или «по существу состоит из» описанных признаков.

[00299] Следующие термины, используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, имеют значения, указанные ниже.

[00300] «Алкил» относится к углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, который может быть полностью насыщенным или ненасыщенным, имеющим от одного до примерно десяти атомов углерода или от одного до шести атомов углерода, где sp^3 -гибридизированный углерод алкильного остатка присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Примеры насыщенного углеводородного монорадикала включают, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-

метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил, и более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и подобные. Всякий раз, когда он появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «C₁-C₆ алкил», означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «алкил», где не указан цифровой диапазон. В некоторых вариантах осуществления, алкил представляет собой C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₉ алкил, C₁-C₈ алкил, C₁-C₇ алкил, C₁-C₆ алкил, C₁-C₅ алкил, C₁-C₄ алкил, C₁-C₃ алкил, C₁-C₂ алкил или C₁ алкил. Когда алкил относится к ненасыщенному углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, он известен как «алкенил» или «алкинил». Алкенил может находиться либо *в цис*, либо *в транс* конформации двойной(ых) связи(ей), и следует понимать, что он включает оба изомера. Примеры алкенилов включают, но не ограничены ими, этенил (-CH=CH₂), 1-пропенил (-CH₂CH=CH₂), изопропенил [-C(CH₃)=CH₂], бутенил, 1,3-бутадиенил и подобные. Всякий раз, когда он появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «C₂-C₆ алкенил», означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает появление термина «алкенил», где не указан числовой диапазон. В некоторых вариантах осуществления, алкенил представляет собой C₂-C₁₀ алкенил, C₂-C₉ алкенил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₅ алкенил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₃ алкенил или C₂ алкенил. Примеры алкинилов включают, но не ограничены ими, этинил, 2-пропинил, 2- и подобные. Всякий раз, когда он встречается в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «C₂-C₆ алкинил», означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «алкинил», где не указан числовой диапазон. В некоторых вариантах осуществления алкинил представляет собой C₂-C₁₀ алкинил, C₂-C₉ алкинил, C₂-C₈ алкинил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкинил, C₂-C₅ алкинил, C₂-C₄ алкинил, C₂-C₃ алкинил или C₂ алкинил. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа необязательно замещена, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксиллом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен галогеном.

[00301] «Алкилен» относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи. Всякий раз, когда он появляется в настоящем документе, числовой

диапазон, такой как «C₁-C₆ алкилен», означает, что алкилен состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает использование термина «алкилен», где не указан цифровой диапазон. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой C₁-C₁₀ алкилен, C₁-C₉ алкилен, C₁-C₈ алкилен, C₁-C₇ алкилен, C₁-C₆ алкилен, C₁-C₅ алкилен, C₁-C₄ алкилен, C₁-C₃ алкилен, C₁-C₂ алкилен или C₁ алкилен. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен галогеном.

[00302] «Алкокси» относится к радикалу формулы -OR_a, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено. Если в описании конкретно не указано иное, алкоксигруппа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкокси необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, алкокси необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, алкокси необязательно замещен галогеном.

[00303] «Арил» относится к радикалу, полученному из углеводородной кольцевой системы, содержащей водород, от 6 до 30 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при конденсации с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом арил связан через атом ароматического кольца) или мостиковую кольцевую систему. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой 6-10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой 6-членный арил. Арильные радикалы включают, но не ограничены ими, арильные радикалы, полученные из углеводородных кольцевых систем антрилена, нафтилена, фенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, as-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плейдена, пирена и трифенилена. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой фенил. Если в описании конкретно не указано иное, арил может быть необязательно замещен, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах

осуществления, арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -ОН или -ОМе. В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен галогеном.

[00304] «Циклоалкил» относится к стабильному, частично или полностью насыщенному, моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, которое может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом циклоалкил связан через неароматический атом кольца) или мостиковую кольцевую систему. Типовые циклоалкилы включают, но не ограничены ими, циклоалкилы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода (C₃-C₁₅ циклоалкил), от трех до десяти атомов углерода (C₃-C₁₀ циклоалкил), от трех до восьми атомов углерода (C₃-C₈ циклоалкил), от трех до шести атомов углерода (C₃-C₆ циклоалкил), от трех до пяти атомов углерода (C₃-C₅ циклоалкил) или от трех до четырех атомов углерода (C₃-C₄ циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой 3-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой 5-6-членный циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы или карбоциклы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан и бицикло[3.3.2]декан и 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан. Частично насыщенные циклоалкилы включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -ОН, -ОМе, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -ОН или -ОМе. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен галогеном.

[00305] «Гало» или «галоген» относится к бром, хлору, фтору или йоду. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой фтор.

[00306] «Галогеналкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими галогеновыми радикалами, как определено выше, *например*, трифторметилу, дифторметилу, фторметилу, трихлорметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1,2дифторэтилу, 3-бром-2-фторпропилу, 1,2-дибромэтилу и подобным.

[00307] «Гетероциклоалкил» относится к стабильному 3-24-членному частично или полностью насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и от одного до 8 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, фосфора и серы. Типовые гетероциклоалкилы включают, но не ограничены ими, гетероциклоалкилы, имеющие от двух до пятнадцати атомов углерода (C₂-C₁₅ гетероциклоалкил), от двух до десяти атомов

углерода (C_2-C_{10} гетероциклоалкил), от двух до восьми атомов углерода (C_2-C_8 гетероциклоалкил), от двух до шести атомов углерода (C_2-C_6 гетероциклоалкил), от двух до пяти атомов углерода (C_2-C_5 гетероциклоалкил) или от двух до четырех атомов углерода (C_2-C_4 гетероциклоалкил). В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированную (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом, гетероциклоалкил связан через неароматический атом кольца) или мостиковую кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничены ими, азиридинил, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотииоморфолинил, 1,1-диоксотииоморфолинил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Термин «гетероциклоалкил» также включает все кольцевые формы углеводов, включая, но не ограничиваясь ими, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Если не указано иное, гетероциклоалкилы имеют в кольце от 2 до 10 атомов углерода. Понятно, что, говоря о количестве атомов углерода в гетероциклоалкиле, число атомов углерода в гетероциклоалкиле не совпадает с общим числом атомов (включая гетероатомы), составляющих гетероциклоалкил (т.е. скелетными атомами гетероциклоалкильного кольца). Частично насыщенные гетероциклоалкилы включают, например, дигидропирролил или тетрагидропиридин. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-OMe$, NH_2 или $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$ или $-OMe$. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном.

[00308] «Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода,

азота (например, -NH-, -N(алкил)-), серы или их комбинаций. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. В одном аспекте, гетероалкил представляет собой C₁-C₆ гетероалкил, где гетероалкил содержит от 1 до 6 атомов углерода и один или несколько атомов, отличных от углерода, например, кислорода, азота (например, -NH-, -N(алкил)-), серы или их комбинаций, где гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. Если в описании конкретно не указано иное, гетероалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен галогеном.

[00309] «Гетероарил» относится к радикалу кольцевой системы с числом от 5 до 14, включающему атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, фосфора и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при конденсации с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, гетероарил связан через атом ароматического кольца) или мостиковую кольцевую систему; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил. Примеры включают, но не ограничены ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксилил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксилил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, в дазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил,

тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, гетероарил необязательно замещен, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксиллом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил необязательно замещен галогеном.

[00310] Термин «доля идентичности» относится к сравнению двух последовательностей нуклеиновой кислоты или аминокислот. Такие сравнения измеряют с использованием любого количества способов выравнивания, известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, глобальное (например, алгоритм Нидлмана-Вунша) или локальное выравнивание (например, алгоритм Смита-Уотермана, Селлера или другой алгоритм). Доля идентичности часто относится к доле совпадающих положений двух последовательностей для смежного участка положений, где две последовательности выровнены таким образом, чтобы максимизировать совпадающие положения и минимизировать гэпы несовпадающих положений. В некоторых случаях, выравнивание проводят при отсутствии гэпов между двумя последовательностями. В некоторых случаях, выравнивание приводит к появлению гэпов менее 5%, менее 3% или менее 1%. Дополнительные способы сравнения или выравнивания последовательностей также соответствуют настоящему описанию.

[00311] Доля (%) идентичности последовательности по отношению к последовательности эталонного полипептида представляет собой долю аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам в последовательности эталонного полипептида, после выравнивания последовательностей и введения гэпов, если необходимо, для достижения максимальной доли идентичности последовательности, и не рассматривая какие-либо консервативные замены как часть идентичности последовательности. Выравнивание с целью определения доли идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, которые известны, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Можно определить соответствующие параметры для выравнивания последовательностей, включая алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Однако для целей настоящего документа, значения % идентичности аминокислотной последовательности генерируются с использованием компьютерной программы сравнения последовательностей ALIGN-2. Компьютерная программа сравнения последовательностей ALIGN-2 была создана компанией Genentech, Inc., и исходный текст был подан вместе с пользовательской документацией в Бюро регистрации авторских прав США, Washington

D.C., 20559, где он зарегистрирован под регистрационным номером авторских прав США № TXU510087. Программа ALIGN-2 общедоступна от Genentech, Inc., South San Francisco, Calif., или может быть скомпилирована из исходного текста. Программу ALIGN-2 следует скомпилировать для использования в операционной системе UNIX, включая цифровую UNIX V4.0D. Все параметры сравнения последовательностей задаются программой ALIGN-2 и не изменяются. В ситуациях, когда ALIGN-2 используется для сравнения аминокислотных последовательностей, % идентичности аминокислотной последовательности данной аминокислотной последовательности А к, с или против данной аминокислотной последовательности В (которая альтернативно может быть сформулирована как данная аминокислотная последовательность А, которая имеет или содержит определенный % идентичности аминокислотной последовательности к, с или против данной аминокислотной последовательности В), рассчитывается следующим образом: 100 умноженное на дробь X/Y, где X представляет собой количество аминокислотных остатков, оцененных как идентичные совпадения с помощью программы выравнивания последовательностей ALIGN-2 при выравнивании А и В этой программой, и где Y представляет собой общее количество аминокислотных остатков в В. Следует понимать, что длина аминокислотной последовательности А не равна длине аминокислотной последовательности В, % идентичности аминокислотных последовательностей А - В не будет равен % идентичности аминокислотных последовательностей В - А. Если специально не указано иное, все значения % идентичности аминокислотных последовательностей, используемые в настоящем документе, получены как описано в предыдущем абзаце с использованием компьютерной программы ALIGN-2.

[00312] «Фармацевтически приемлемый» относится к одобренному или одобряемому регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или включенному в Фармакопею США или другую общепризнанную фармакопею для применения у животных, включая людей.

[00313] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения.

[00314] «Фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель или адъювант» относится к эксципиенту, носителю или адъюванту, который можно вводить субъекту вместе по меньшей мере с одним антителом по настоящему изобретению, и который не разрушает его фармакологическую активность и является нетоксичным при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

[00315] «Фармацевтически приемлемый носитель» относится к разбавителю, адъюванту, эксципиенту или носителю, с которым вводят по меньшей мере одно антитело по настоящему изобретению.

[00316] Такие термины, как «лечение» или «лечение», или «лечить», или «облегчение», или «облегчить», могут относиться к: 1) терапевтическим мерам, которые излечивают, замедляют, уменьшают симптомы и/или останавливают прогрессирование

диагностированного патологического состояния или нарушения; и/или 2) профилактическим или превентивным мерам, которые предотвращают и/или замедляют развитие таргетируемого патологического состояния или нарушения. «Лечение» относится к клиническому вмешательству в попытке изменить естественное течение у индивидуума или клетки, подвергаемой лечению, и может проводиться либо для профилактики, либо во время течения клинической патологии. Желательные эффекты лечения включают профилактику возникновения или рецидива заболевания, облегчение симптомов и уменьшение любых прямых или косвенных патологических последствий заболевания, профилактику метастазирования, снижение скорости прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния, и ремиссию или улучшение прогноза. Таким образом, среди тех, кто нуждается в лечении, могут быть те, кто уже страдает этим нарушением; те, кто склонен к нарушению; и тех, у кого нарушение необходимо предотвратить.

[00317] «Аминокислота» относится к встречающимся в природе и синтетическим аминокислотам, а также к аналогам аминокислот и миметикам аминокислот, которые действуют аналогично встречающимся в природе аминокислотам. Встречающиеся в природе аминокислоты представляют собой те аминокислоты, которые кодируются генетическим кодом, а также те аминокислоты, которые впоследствии модифицируются, например, гидроксипролин, гамма-карбоксиглутамат и О-фосфосерин. Аналоги аминокислот относятся к соединениям, имеющим ту же основную химическую структуру, что и встречающаяся в природе аминокислота, например, альфа-углерод, связанный с водородом, карбоксильной группой, аминогруппой и группой R, например, гомосерин, норлейцин, сульфоксид метионина, метилсульфоний метионина. Такие аналоги могут иметь модифицированные R-группы (например, норлейцин) или модифицированные пептидные остовы, но сохраняют ту же основную химическую структуру, что и встречающаяся в природе аминокислота. Миметики аминокислот относятся к химическим соединениям, структура которых отличается от общей химической структуры аминокислоты, но которые действуют аналогично встречающейся в природе аминокислоте.

[00318] «Нарушение» или «заболевание» относится к состоянию, при котором может помочь лечение веществом/молекулой (например, пептидным конъюгатом, описанным в настоящем документе) или способом, описанным в настоящем документе. Сюда входят хронические и острые нарушения или заболевания, включая те патологические состояния, которые predisполагают млекопитающих к рассматриваемому нарушению.

[00319] «Млекопитающее» для целей лечения относится к любому животному, классифицируемому как млекопитающее, включая людей, грызунов (например, мышей и крыс) и обезьян; домашних и сельскохозяйственных животных; и животных из зоопарка, спортивных, лабораторных или домашних животных, таких как собаки, кошки, крупный рогатый скот, лошади, овцы, свиньи, козы, кролики и т.д. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающее выбрано из человека, собаки, грызуна или обезьяны. В

некоторых вариантах осуществления, субъектом, имеющим заболевание или состояние, требующее лечения, является человек. В некоторых вариантах осуществления, субъектом, имеющим заболевание или состояние, требующее лечения, является домашнее животное. В некоторых вариантах осуществления, субъектом, имеющим заболевание или состояние, требующее лечения, является собака. В некоторых вариантах осуществления, субъектом, имеющим заболевание или состояние, требующее лечения, является кошка.

[00320] «Модулировать» относится к способности пептида связываться с белковым рецептором. В некоторых вариантах осуществления, модулятор представляет собой лиганд рецептора. В некоторых вариантах осуществления, модулятор представляет собой агонист. В некоторых вариантах осуществления, модулятор представляет собой антагонист. Например, пептид, который модулирует рецептор GLP-1, связывается с рецептором GLP-1 (GLP-1R). Например, пептид, который модулирует рецептор GCG, связывается с рецептором GCG (GCGR). Например, пептид, который модулирует рецептор GIP, связывается с рецептором GIP (GIPR). Например, пептид, который модулирует рецептор PYY, связывается с рецептором PYY (PYYR). В качестве неограничивающих примеров, пептид, который модулирует рецептор GLP-1, представляет собой агонист GLP-1R. В качестве неограничивающих примеров, пептид, который модулирует как рецептор GLP-1, так и рецептор GCG, представляет собой двойной агонист GLP-1R/GCGR. В качестве неограничивающих примеров, пептид, который модулирует как рецептор GLP-1, так и рецептор GIP, представляет собой двойной агонист GLP-1R/GIPR. В качестве неограничивающих примеров, пептид, который модулирует рецептор PYY, представляет собой агонист PYYR.

[00321] «Немодифицированный пептид» относится либо к немодифицированной последовательности (пептид дикого типа), либо к модифицированной последовательности без скрепки.

ПРИМЕРЫ

[00322] Пептиды синтезируют стандартными методами твердофазного пептидного синтеза (SPPS) и очищают с помощью ВЭЖХ.

[00323] Если не указано иное, все реагенты приобретают у коммерческих поставщиков и используют без дополнительной очистки. Все реакции с участием реагентов или промежуточных продуктов, чувствительных к воздуху или влаге, проводят в инертной атмосфере азота или аргона. Все использованные растворители имеют степень чистоты для ВЭЖХ. Реакции контролируют с помощью ЖХ-МС или тонкослойной хроматографии (ТСХ) на 50 x 100 мм алюминиевых листах силикагеля Merck 60, окрашенных водным раствором KMnO₄.

[00324] Очистку флэш-хроматографией проводят на предварительно упакованных колонках с силикагелем (40 мкм, RediSep® Rf от Teledyne Isco) на CombiFlash® Rf (Teledyne Isco). Очищенные конечные соединения элюируют в виде одиночных и симметричных пиков (тем самым подтверждая чистоту $\geq 95\%$).

Полупрепаративную хроматографию проводят на Shimadzu HPLC с колонкой

Phenomenex Luna (C18, 100 Å размер пор, 10 мкм размер частиц, 250 x 10,0 мм, поток: 4 мл/мин) или на Agilent 1200 HPLC с колонкой Phenomenex Luna (C18, 100 Å размер пор, 5 мкм размер частиц, 150 x 21,2 мм, поток: 20 мл/мин).

[00325] ^1H и ^{13}C ЯМР спектры записывают на системе Bruker 400 в d_6 -ДМСО, CDCl_3 или CD_3OD . Химические сдвиги даны в частях на миллион (ч/млн) с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Сокращения используют следующим образом: с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, п=пентет, м=мультиплет, дд=дублет дублетов, ш=широкий. Константы сочетания (значения J) даны в герцах (Гц).

Масс спектр низкого разрешения записывают на Waters Acquity UPLC с колонкой Phenomenex Luna Omega C18 (C18, 100 Å размер пор, 1,6 мкм размер частиц, 50 x 2,1 мм, поток: 0,4 мл/мин). Растворители: А - $\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ муравьиной кислоты, В - $\text{MeCN}+0,1\%$ муравьиной кислоты, градиент: 0-1 мин 10-90% В, 1-1,6 мин 90% В, 1,6-1,7 мин 90-10% В, 1,7-2 мин 10% В.

[00326] Масс спектр высокого разрешения (МСВР) записывают на Agilent 1200 Series Accurate Mass Time-of-Flight (TOF) с колонкой Aeris Widepore (XB-C8, 3,6 мкм размер частиц, 150 x 2,1 мм, поток: 0,5мл/мин). Растворители: А - $\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ муравьиной кислоты, В - $\text{MeCN}+0,1\%$ муравьиной кислоты, градиент: 0-2 мин 5% В, 2-12 мин 5-60% В, 12-13 мин 60-80% В, 13-14 мин 80-20% В, 14-15 мин 20-80% В, 15-16 мин 80-20% В, 16-17 мин 20-95% В, 17-20 мин 95% В, 20-21 мин 95-5% В.

Общий протокол А для загрузки смолы на основе хлорида хлортритила

[00327] Fmoc-Lys(ivDde)-OH (60 мг, 100 мкмоль) сочетают со смолой на основе хлорида 2-хлортритила (Novabiochem) (100 мг, 80 мкмоль) смешиванием аминокислоты, смолы и ДИЭА (70 мкл, 400 мкмоль) в 5 мл ДМФ и перемешиванием в течение 30 мин. Смолу затем промывают ДМФ (3х), ДХМ (3х) и обрабатывают $\text{CH}_3\text{OH}/\text{ДХМ}/\text{ДИЭА}$ (8:1:1) в течение 10 мин для экпирования непрореагировавших сайтов тритилхлорида, сушат под вакуумом и хранят в осушителе.

Общий протокол В для снятия защитной группы Fmoc

[00328] К смоле добавляют пиперидин в ДМФ (20%). Смесь встряхивают в течение 5 мин и дренируют. Добавляют свежий 20% пиперидин, и эту смесь встряхивают в течение 15 мин. Наблюдают положительный нингидриновый и/или TNBS тест. Смолу затем промывают ДМФ (3х), ДХМ (3х).

Общий протокол С для снятия защитной группы ivDde

[00329] После промывания ДМФ и ДХМ, смолу обрабатывают 2% гидразином в ДМФ (5 мл, 2 x 15 мин). Наблюдают положительный нингидриновый и/или TNBS тест. Смолу затем промывают ДМФ (3х), ДХМ (3х).

Общий протокол D для пептидного сочетания

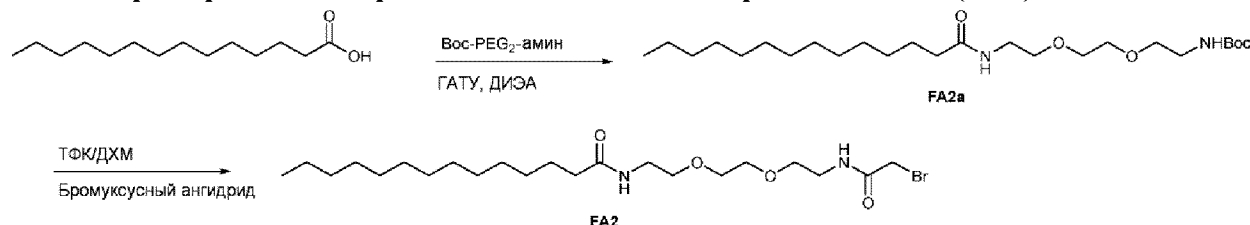
[00330] Смолу обрабатывают производным карбоновой кислоты, определенным (3 экв.) с применением реагента сочетания ГАТУ (3,3 экв.) и ДИЭА (3,3 экв.) в ДМФ (5 мл) в течение 2 ч или повторяют до тех пор, пока не будет наблюдаться отрицательный нингидриновый и/или TNBS тест. Смолу затем промывают ДМФ (3х), ДХМ (3х).

Общий протокол E для бромацетилирования на смоле

[00331] Смолу затем обрабатывают бромуксусным ангидридом (2,4 экв.) и ДИЭА (2,6 экв.) в 200 мл ДХМ в течение 30 мин.

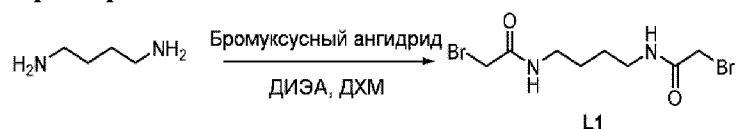
Общий протокол F для отщепления пептидов от хлортритиловой смолы

[00332] Смолу промывают ДХМ (3х), продукт отщепляют от смолы с применением 5 мл 10% ТФК в ДХМ, содержащего 10% H₂O и 10% триизопропилсилана в течение 1 ч.

Пример 1: Синтез реагента конъюгации жирной кислоты (FA2).

[00333] **Промежуточное соединение FA2a.** Миристиновую кислоту (0,46 г, 2 ммоль) растворяют в 5 мл ДМФ. Добавляют ГАТУ (0,8 г, 2,1 ммоль) и ДИЭА (0,4 мл, 2,2 ммоль) с последующим добавлением Вос-NH-PEG₂-COOH (0,5 г, 2 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают в течение 6 ч и растворитель удаляют. Продукт экстрагируют EtOAc (3 x 15 мл). Органический слой последовательно промывают насыщ. NaHCO₃, охлажденной HCl (1 М) и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает 0,81 г *трет*-бутил (2-(2-(2-тетрадеканамидоэтокси)этокси)этил)карбамат (FA2a) в виде белого твердого вещества с 90% выходом продукта. МС (ЭР⁺) *m/z* 459,6 ([M+H]⁺), рассч ММ 458,4.

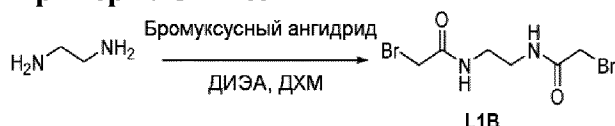
[00334] **FA2.** Раствор FA2a (0,23 г, 0,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 2 ч. Смесь концентрируют с последующим добавлением бромуксусного ангидрида (0,14 г, 0,55 ммоль) и ДИЭА (0,17 мл, 1 ммоль) в 10 мл ДХМ при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 2 ч, и растворитель удаляют. Продукт экстрагируют EtOAc (3 x 15 мл). Органический слой последовательно промывают насыщ. NaHCO₃, охлажденной HCl (1 М) и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает 0,2 г FA2 в виде белого твердого вещества с 83% выходом продукта. МС (ЭР⁺) *m/z* 480,4 ([M+H]⁺), рассч ММ 479,5.

Пример 2: Синтез L1

[00335] К раствору 1,4-диаминобутана (80 мкл, 0,795 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляют ДИЭА (276 мкл, 1,59 ммоль, 2 экв.), затем бромуксусный ангидрид (413 г, 1,59 ммоль, 2 экв.) растворенный в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ, и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает L1 в виде белого твердого вещества (162 мг, 0,49 ммоль, 61%). МС (ЭР⁺) *m/z* 331,0 ([M+H]⁺), 1Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 3,94 (с, 4Н),

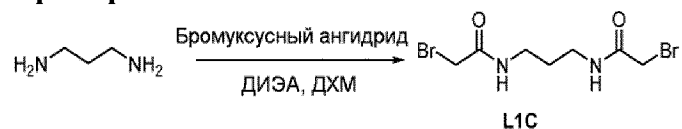
3,40-3,30 (м, 4H), 1,68 (п, $J=3,5$ Гц, 4H).

Пример 3: Синтез L1B



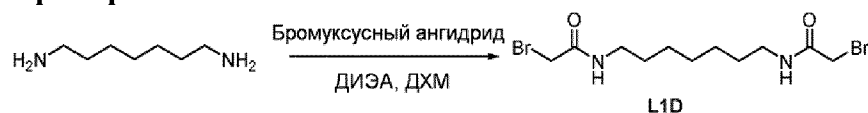
[00336] К раствору 1,2-этилендиамина (30 мкл, 0,448 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляют ДИЭА (172 мкл, 0,985 ммоль, 2,2 экв.), затем бромуксусный ангидрид (233 мг, 0,897 ммоль, 2 экв.) растворенный в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ, и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L1B** в виде белого твердого вещества (43,9 мг, 0,145 ммоль, 32%). МС (ЭР⁺) m/z 302,55 ([M+H]⁺), 304,54 ([M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 2,49 (с, 4H), 2,06 (с, 4H).

Пример 4: Синтез L1C



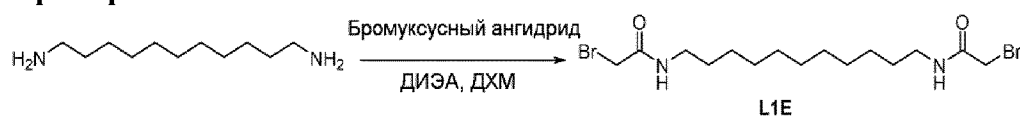
[00337] К раствору 1,3-диаминопропана (30 мкл, 0,359 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляют ДИЭА (138 мкл, 0,789 ммоль, 2,2 экв.), затем бромуксусный ангидрид (186 мг, 0,718 ммоль, 2 экв.) растворенный в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L1C** в виде белого твердого вещества (60,8 мг, 0,19 ммоль, 53%). МС (ЭР⁺) m/z 316,32 ([M+H]⁺), 318,6 ([M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 3,86 (с, 4H), 3,27 (т, $J=6,8$ Гц, 4H), 1,74 (п, $J=6,8$ Гц, 2H).

Пример 5: Синтез L1D



[00338] К раствору 1,7-диаминогексана (65 мг, 0,499 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) при 0°C добавляют ДИЭА (208 мкл, 1,197 ммоль, 2,4 экв.), затем бромуксусный ангидрид (259 мг, 0,998 ммоль, 2 экв.) растворенный в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L1D** в виде белого твердого вещества (120 мг, 0,322 ммоль, 64%). МС (ЭР⁺) m/z 372,71 ([M+H]⁺), 374,70 ([M+3H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,55 (с, 2H), 3,91 (с, 4H), 3,30 (кв, $J=7,1$ Гц, 4H), 1,56 (п, $J=7,1$ Гц, 4H), 1,45-1,29 (м, 6H).

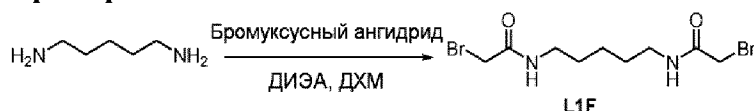
Пример 6: Синтез L1E



[00339] К раствору 1,11-диаминоундекана (48 мг, 0,257 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл)

при 0°C добавляют ДИЭА (108 мкл, 0,616 ммоль, 2,4 экв.), затем бромуксусный ангидрид (134 мг, 0,515 ммоль, 2 экв.) растворенный в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L1E** в виде белого твердого вещества (62,3 мг, 0,145 ммоль, 56%). МС (ЭР⁺) *m/z* 428,33 ([M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,53 (с, 2H), 3,91 (с, 4H), 3,30 (кв, *J*=6,8 Гц, 4H), 1,57 (кв, *J*=7,2 Гц, 4H), 1,42-1,20 (м, 14H).

Пример 7: Синтез L1F



[00340] К раствору кадаверина (48 мг, 0,257 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляют ДИЭА (284 мкл, 1,63 ммоль, 2,4 экв.), затем бромуксусный ангидрид (353 мг, 1,36 ммоль, 2 экв.) растворенный в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L1F** в виде белого твердого вещества (156 мг, 0,453 ммоль, 66%). МС (ЭР⁺) *m/z* 344,65 ([M+H]⁺), 346,64 ([M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 3,83 (с, 4H), 3,23 (кв, *J*=6,8 Гц, 4H), 1,57 (п, *J*=7,2 Гц, 4H), 1,44-1,33 (м, 2H).

Пример 8: Синтез L1G



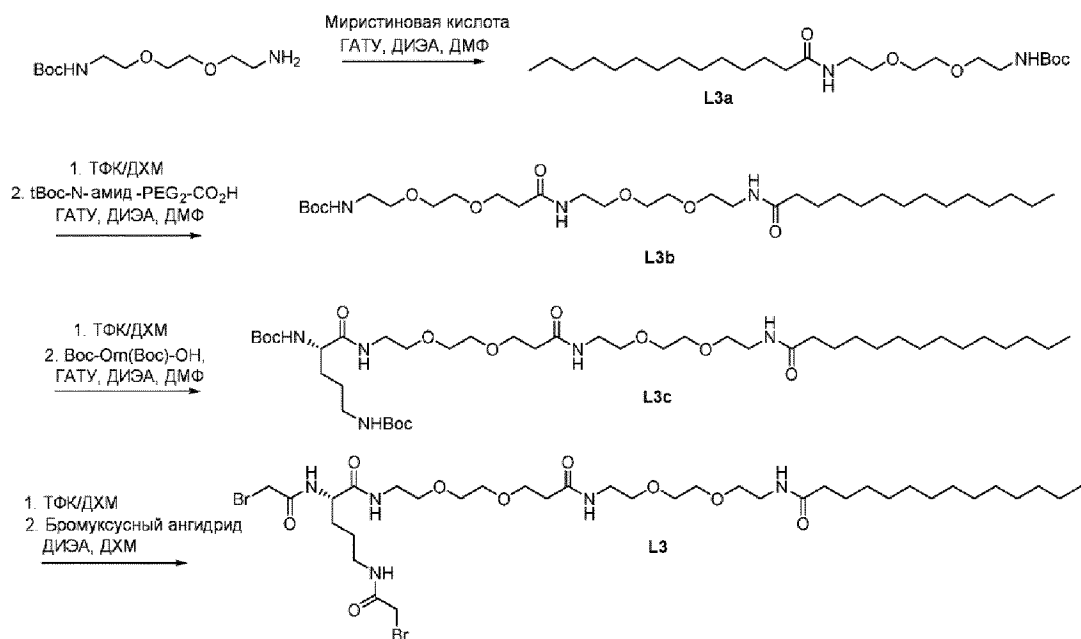
Промежуточное соединение L1Ga

[00341] К раствору *tert*-бутил бис(2-аминоэтил)карбамата (167 мг, 0,82 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляют ДИЭА (342 мкл, 11,96 ммоль, 2,4 экв.), затем бромуксусный ангидрид (426 мг, 1,64 ммоль, 2 экв.) растворенный в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L1Ga** в виде белого твердого вещества (289 мг, 0,65 ммоль, 79%). МС (ЭР⁺) *m/z* 445,71 ([M+H]⁺), 447,7 ([M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 3,85 (с, 4H), 3,39 (с, 9H), 1,50 (с, 10H).

L1G

[00342] Compound **L1Ga** (20 мг) растворяют в ТФК/ДХМ (1:1, об./об., 2 мл), перемешивают 30 мин при КТ и выпаривают (совместное выпаривание с гексаном) с получением соединения **L1G** в виде масла. Продукт используют сразу на следующих стадиях. МС (ЭР⁺) *m/z* 345,2 ([M+H]⁺).

Пример 9: Синтез L3



Промежуточное соединение L3a

[00343] Миристиновую кислоту (184 мг, 0,805 ммоль, 1 экв.) растворяют в 4 мл ДМФ. ГАТУ (321 мг, 0,845 ммоль, 1,1 экв.) и ДИЭА (154 мкл, 0,885 ммоль, 1,1 экв.) добавляют с последующим добавлением Вос-NH-PEG₂-COOH (200 мг, 0,805 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь затем перемешивают в течение 1,5 ч и растворитель удаляют. Продукт растворенный в EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L3a** в виде белого твердого вещества (254 мг, 0,55 ммоль, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,66 -3,54 (м, 8H), 3,49 (кв, *J*=5,2 Гц, 2H), 3,35 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,20 (т, *J*=7,7 Гц, 2H), 1,63-1,58 (м, 2H), 1,47 (с, 8H), 1,33-1,24 (м, 21H), 0,90 (т, *J*=6,9 Гц, 3H). *t*_R=2,21 мин (Agilent). MS (ЭР⁺) *m/z* 459,6 ([M+H]⁺)

Промежуточное соединение L3b

[00344] Раствор соединения **L3a** (242 мг, 0,527 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном. К раствору ВосNH-PEG₂-CO₂H (146 мг, 0,527 ммоль, 1 экв.) растворенного в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (224 мг, 0,59 ммоль, 1,1 экв.). Соединение со снятой защитой **L3a** и ДИЭА (183 мкл, 1,05 ммоль, 2 экв.) в ДМФ добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L3b** в виде масла (129 мг, 0,209 ммоль, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,76 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 3,76 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,69-3,62 (м, 8H), 3,57 (дт, *J*=12,3, 5,0 Гц, 6H), 3,48 (дт, *J*=10,4, 5,5 Гц, 4H), 3,33 (с, 2H), 2,51 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,20 (т, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,90-1,75 (м, 4H), 1,64 (п, *J*=7,3 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,33-1,22 (м, 17H).

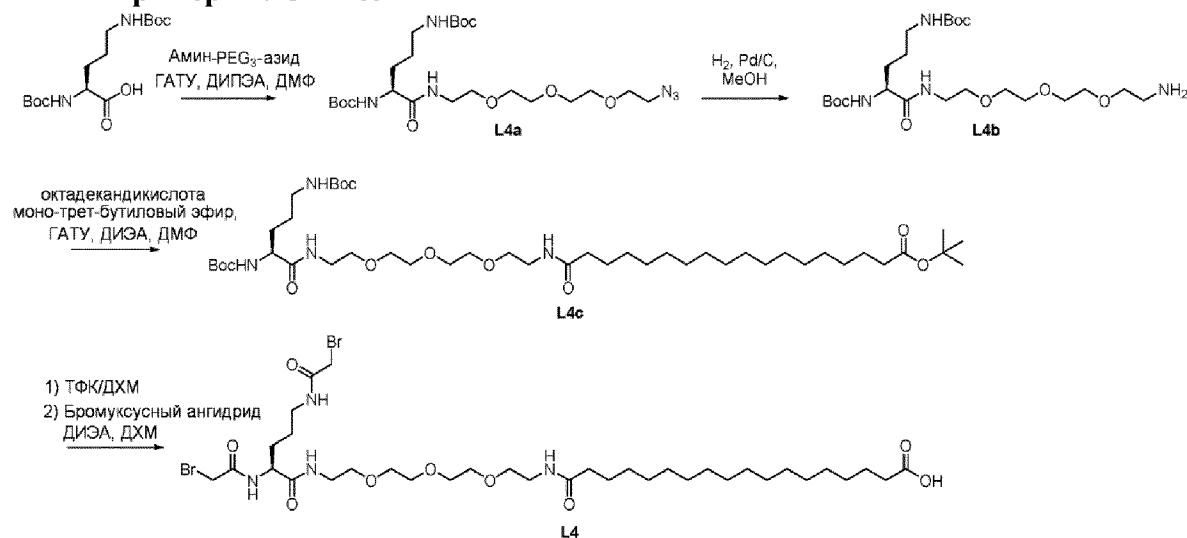
Промежуточное соединение L3c

[00345] Раствор Соединения **L3b** (129 мг, 0,209 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном. К раствору Вос-Огн(Вос)-ОН (69 мг, 0,209 ммоль, 1 экв.) растворенный в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (88 мг, 0,23 ммоль, 1,1 экв.). Соединение со снятой защитой **L3b** и ДИЭА (73 мкл, 0,419 ммоль, 2 экв.) в ДМФ добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L3c** в виде масла (137 мг, 0,164 ммоль, 78%). $t_R=4,07$ мин (Agilent). МС (ЭР⁺) m/z 832,9 ([M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,12 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 3,85-3,73 (м, 2H), 3,68-3,61 (м, 7H), 3,58 (п, $J=6,1, 5,5$ Гц, 7H), 3,53-3,36 (м, 6H), 3,29-3,00 (м, 2H), 2,51 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,20 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,00-1,74 (м, 6H), 1,71-1,51 (м, 5H), 1,45 (с, 18H), 1,35-1,22 (м, 21H).

L3

[00346] Раствор Соединения **L3c** (137 мг, 0,165 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном и растворяют в 10 мл ДХМ и охлаждают при 0°C. Добавляют ДИЭА (115 мкл, 0,66 ммоль, 4 экв.), затем бромуксусный ангидрид (85,8 г, 0,33 ммоль, 2 экв.) растворенный в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L3** в виде белого твердого вещества (56 мг, 0,064 ммоль, 39%). $t_R=3,4$ мин (Agilent). МС (ЭР⁺) m/z 872,4 ([M+H]⁺), 874,3 ([M+H]⁺).

Пример 10: Синтез L4



Промежуточное соединение L4a

[00347] К раствору Вос-Огн(Вос)-ОН (595 мг, 1,79 ммоль, 1 экв.) растворенного в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (750 мг, 1,79 ммоль, 1,1 экв.), ДИЭА (343 мкл, 1,97 ммоль, 1,1

экв.) и амин-PEG₃-N₃ (391 мг, 1,79 ммоль, 1 экв.), растворенный в 1 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивают 16 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃, насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L4a** в виде масла (558 мг, 1,05 ммоль, 58%). МС (ЭР⁺) *m/z* 533,13 ([M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,82 (с, 1H), 5,25 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,76-3,60 (м, 10H), 3,57 (т, *J*=5,1 Гц, 2H), 3,43 (т, *J*=4,6 Гц, 2H), 3,30-3,19 (м, 1H), 3,18-3,03 (м, 1H), 1,85 (с, 4H), 1,68-1,49 (м, 2H), 1,45 (с, 18H).

Промежуточное соединение L4b

[00348] К раствору соединения **L4a** (548 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.) в безводном MeOH (10 мл) и под аргоном добавляют Pd/C (10,9 мг, 0,102 ммоль, 0,1 экв.) и аргон заменяют H₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при КТ, фильтруют на целите и выпаривают с получением соединения **L4b** в виде масла (516 мг, 1,02 ммоль, колич.). Продукт используют без какой-либо дальнейшей очистки.

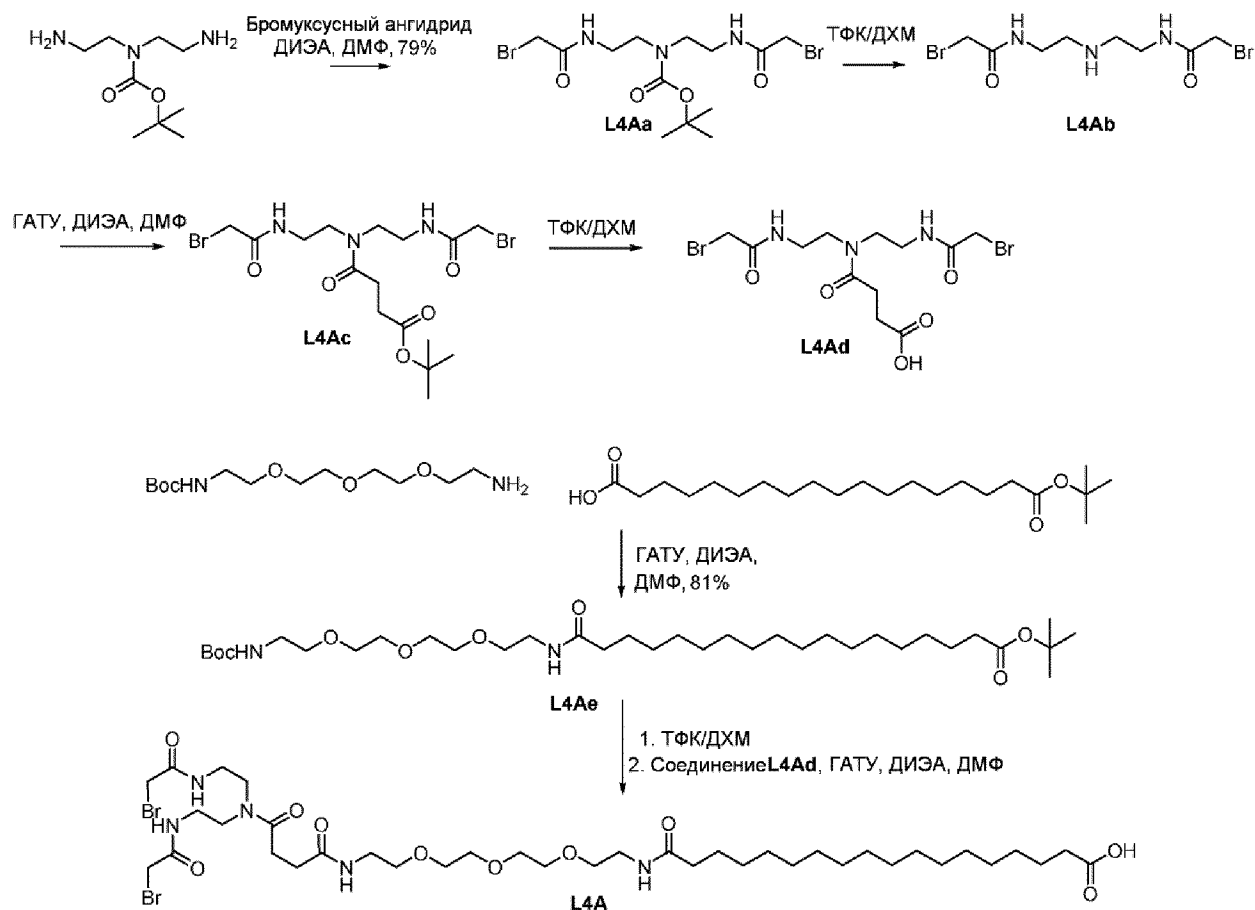
Промежуточное соединение L4c

[00349] К раствору моно-*трет*-бутилового эфира октадекандикислоты (370 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.), растворенного в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (387 мг, 1,02 ммоль, 1,1 экв.), ДИЭА (186 мкл, 1,07 ммоль, 2 экв.) и соединение **L4b** (516 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.) растворенное в 1 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃, насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L4c** в виде масла (697 мг, 0,81 ммоль, 79%), ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,94 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,65 (д, *J*=6,7 Гц, 8H), 3,59 (дт, *J*=9,7, 5,1 Гц, 4H), 3,51-3,35 (м, 4H), 3,31-3,18 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 1H), 2,20 (кв, *J*=8,0 Гц, 4H), 1,87 (с, 4H), 1,71-1,53 (м, 6H), 1,45 (с, 26H), 1,26 (с, 24H).

L4

[00350] Раствор **L4c** (422 мг, 0,49 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном и растворяют в 20 мл ДХМ и охлаждают при 0°C. Добавляют ДИЭА (327 мкл, 1,96 ммоль, 4 экв.), затем бромуксусный ангидрид (254 мг, 0,98 ммоль, 2 экв.), растворенный в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L4** в виде белого твердого вещества (53 мг, 0,063 ммоль, 12%). МС (ЭР⁺) *m/z* 845,08 ([M+H]⁺), 847,07 ([M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 3,68-3,60 (м, 8H), 3,54 (тд, *J*=5,4, 3,4 Гц, 4H), 3,43-3,35 (м, 4H), 3,30-3,16 (м, 2H), 2,27 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,17 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,86-1,73 (м, 1H), 1,72-1,45 (м, 8H), 1,37-1,19 (м, 28H).

Пример 11: Синтез L4A



Промежуточное соединение L4Aa

[00351] К раствору *tert*-бутил бис(2-аминоэтил)карбамата (500 мг, 2,45 ммоль, 1 экв.) и ДИЭА (1,02 мл, 5,88 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0°C по каплям добавляют бромуксусный ангидрид (1,31 г, 5,04 ммоль, 2,05 экв. в 1 мл ДХМ). Реакционную смесь перемешивают 30 мин при 0°C, 2 ч при КТ и выпаривают *in vacuo*. Очистка флэш-хроматографией дает продукт в виде масла (883 мг, 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 1,50 (с, 9H), 3,39 (с, 8H), 3,85 (с, 4H). *t_R*=1,04 мин. МС (ЭР⁺) *m/z* 445,71/447,70 ([M+H]⁺).

Промежуточное соединение L4Ab

[00352] Раствор соединения L4Aa (1 экв.) в ДХМ/ТФК (1:1, об./об.) перемешивают при КТ в течение 30 мин и концентрируют *in vacuo* (совместно выпаривают в гептане). Соединение L4Ab используют сразу на следующих стадиях без очистки. *t_R*=0,58 мин. МС (ЭР⁺) *m/z* 345,65/347,67 ([M+H]⁺).

Промежуточное соединение L4Ac

[00353] К раствору моно-*tert*-бутилсукцината (1,05 экв.) в ДМФ добавляют ГАТУ (1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 5 мин. Соединение L4Ab и ДИЭА (4 экв.) растворяют в ДМФ (1 мл) и добавляют к реакционной смеси. Реакцию перемешивают в течение ночи при КТ и разбавляют AcOEt. Органическую фазу промывают HCl 1N, раствором насыщенного NaHCO₃, сушат над MgSO₄ и выпаривают. Очистка флэш-хроматографией дает продукт в виде масла. *t_R*=1,07 мин. МС (ЭР⁺) *m/z* 501,52/503,80 ([M+H]⁺).

Промежуточное соединение L4Ad

[00354] Раствор соединения **L4Ac** (1 экв.) в ДХМ/ТФК (1:1, об./об.) перемешивают при КТ в течение 30 мин и концентрируют *in vacuo* (совместно выпаривают в гептане). Соединение **L4Ad** используют сразу на следующих стадиях без очистки. $t_R=0,57$ мин. МС (ЭР^+) m/z 445,71/447,73 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

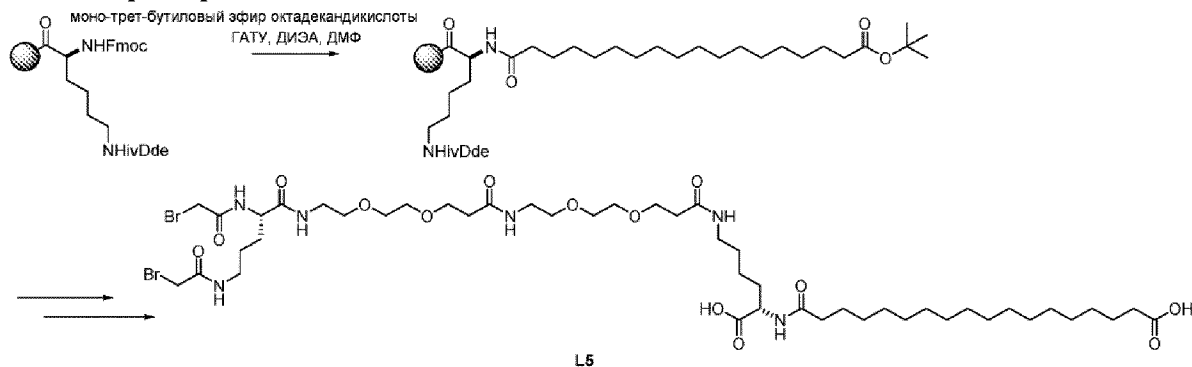
Промежуточное соединение L4Ae

[00355] Моно-*трет*-бутиловый эфир октадекандикислоты (200 мг, 0,54 ммоль, 1 экв.) растворяют в 5 мл ДМФ. ГАТУ (225 мг, 0,59 ммоль, 1,1 экв.) и добавляют ДИЭА (103 мкл, 0,59 ммоль, 1,1 экв.) с последующим добавлением Вос-NH-PEG₃-NH₂ (157,8 г, 0,54 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь затем перемешивают в течение 3 ч и растворитель удаляют. Продукт растворенный в EtOAc. Органический слой последовательно промывают насыщ. NaHCO₃, 1М HCl, насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемый продукт **L4Ae** в виде белого твердого вещества (281 мг, 0,43 ммоль, 81%). МС (ЭР^+) m/z 645,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,76-3,61 (м, 8H), 3,63-3,54 (м, 4H), 3,48 (кв, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,20 (дт, $J=9,8, 7,6$ Гц, 4H), 1,67- 1,55 (м, 4H), 1,49- 1,44 (м, 17H), 1,30 (с, 6H), 1,30- 1,24 (м, 19H).

L4A

[00356] Раствор соединения **L4Ae** в ДХМ обрабатывают ТФК в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают в гептане, растворяют в ДМФ и добавляют к раствору соединения **L4Ad**, ГАТУ и ДИЭА в ДМФ. Реакционную смесь перемешивают 3 ч и очищают полупрепаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта **L4A**.

Пример 12: Синтез L5



[00357] *Общий протокол A, B, D (моно-трет-бутиловый эфир октадекандикислоты), C, D (Fmoc-PEG₂-протионовая кислота), B, D (Fmoc-PEG₂-протионовая кислота), B, D (Fmoc-Orn(Fmoc)-OH), B, E, F.*

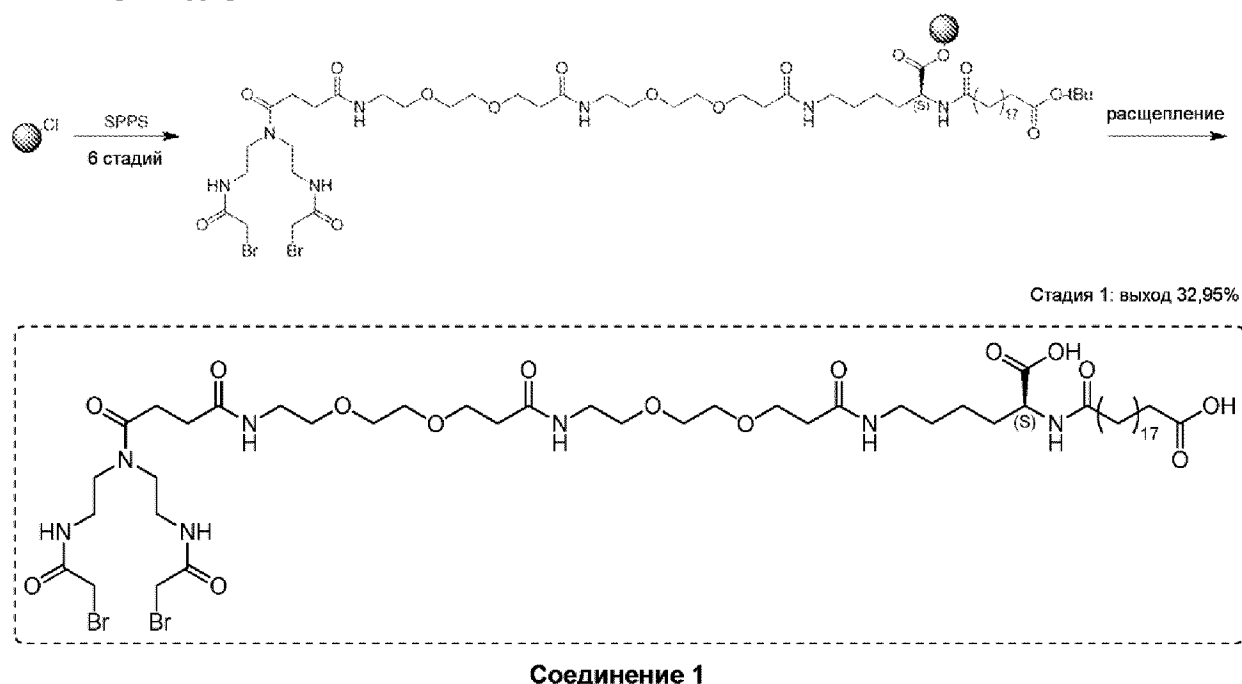
[00358] Неочищенный продукт очищают полупрепаративной ВЭЖХ с определением массы с получением продукта **L5** в виде белого твердого вещества (73 мг, 0,065 ммоль, 11%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,36 (тд, $J=8,9, 5,1$ Гц, 2H), 3,89 (кв, $J=11,4$ Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,74 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,60 (с, 4H), 3,54 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,37 (кв, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,29-3,11 (м, 5H), 2,44 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,26 (дт, $J=12,3, 7,5$ Гц, 4H), 1,89-1,77 (м, 2H), 1,76-1,49 (м, 10H), 1,48-1,38 (м, 2H), 1,37-1,25 (м, 25H).

Пример 13: Синтез L5A и C20L5A

протионовая кислота), **B, D** (соединение **L5Ab**), **B, E, F**.

[00362] Неочищенный продукт очищают ВЭЖХ с получением продукта **L5A** в виде белого твердого вещества (5,2 г, 11% выход). МС (ЭР⁺) m/z 1188,5 ($[M+H]^+$).

Синтез C20L5A



Пептид синтезируют с применением стандартной химии Fmoc.

1) Получение смолы: К 1-хлор-2-[хлор(дифенил)метил]бензол (8,00 ммоль, 2,00 экв., Sub 1,00 ммоль/г) добавляют Fmoc-Lys(Dde)-ОН (2,13 г, 4,00 ммоль, 1,00 экв.) и ДИЭА (2,76 мл, 16,0 ммоль, 4,00 экв.) в ДХМ (50,0 мл). Смесь перемешивают с N₂ в течение 2 ч при 20°C, затем добавляют MeOH (8,0 мл) и перемешивают с N₂ в течение еще 30 мин. Смолу промывают ДМФ (100 мл) *5. Затем добавляют 20% ПИПЕРИДИН (100 мл) в ДМФ и смесь перемешивают с N₂ в течение 15 мин при 20°C. Затем смесь фильтруют с получением смолы. Смолу промывают ДМФ (100 мл) *5 и фильтруют с получением смолы.

2) Сочетание: раствор 20-(трет-бутокси)-20-оксооктадекановой кислоты (3,19, 8,00 ммоль, 2,00 экв.), ГБТУ (2,89 г, 7,60 ммоль, 1,90 экв.) и ДИЭА (2,06 г, 16,0 ммоль, 2,76 мл, 4,00 экв.) в ДМФ (30,00 мл) добавляют к смоле и перемешивают с N₂ в течение 20 мин при 20°C. Смолу затем промывают ДМФ (50,0 мл) *5.

3) Добавляют 3% гидрата гидразина/ДМФ и подвергают реакции в течение 15 мин*2. Сушка и промывание ДМФ (100 мл*5).

4) Повторяют стадию 2 для следующей аминокислоты: (3)

Примечание:

#	Материалы	Реагенты сочетания
3	3-[2-[2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)этокси]этокси]пропановая кислота (2,00 экв.)	ГБТУ (1,90 экв.) и ДИПЭА (4,00 экв.)

5) Снятие защиты: 20% пиперидин в ДМФ (100 мл) добавляют и перемешивают

[00363] Пальмитиновую кислоту (235 мг, 0,919 ммоль, 1,05 экв.) растворяют в 4 мл ДМФ. Добавляют ГАТУ (349 мг, 0,919 ммоль, 1,05 экв.) и ДИЭА (167 мкл, 0,963 ммоль, 1,1 экв.) с последующим добавлением Вос-NH-PEG₂-NH₂ (200 мг, 0,875 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь затем перемешивают в течение 2 ч и растворитель удаляют. Продукт растворяют в EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃, HCl и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением желаемого соединения **L6a** в виде белого твердого вещества (412 мг, 0,84 ммоль, 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,17 (с, 1H), 5,07 (с, 1H), 3,58 (с, 4H), 3,53 (т, *J*=5,0 Гц, 3H), 3,43 (кв, *J*=5,3 Гц, 2H), 3,36-3,21 (м, 2H), 2,15 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,66-1,54 (м, 2H), 1,32-1,15 (м, 26H), 0,84 (т, *J*=6,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение L6b

[00364] Раствор соединения **L6a** (412 мг, 0,84 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном. К раствору ВосNH-PEG₂-CO₂H (258 мг, 0,931 ммоль, 1,1 экв.), растворенного в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (353 мг, 0,931 ммоль, 1,1 экв.). Соединение со снятой защитой **L6a** и ДИЭА (294 мкл, 1,69 ммоль, 2 экв.) в ДМФ добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃, HCl и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L6b** в виде масла (329 мг, 0,51 ммоль, 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,79 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 3,68 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,61-3,44 (м, 14H), 3,38 (п, *J*=5,6 Гц, 4H), 3,24 (кв, *J*=5,5 Гц, 2H), 2,42 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,11 (т, *J*=7,9 Гц, 2H), 1,55 (п, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,32-1,10 (м, 24H), 0,81 (т, *J*=6,7 Гц, 3H).

Промежуточное соединение L6c

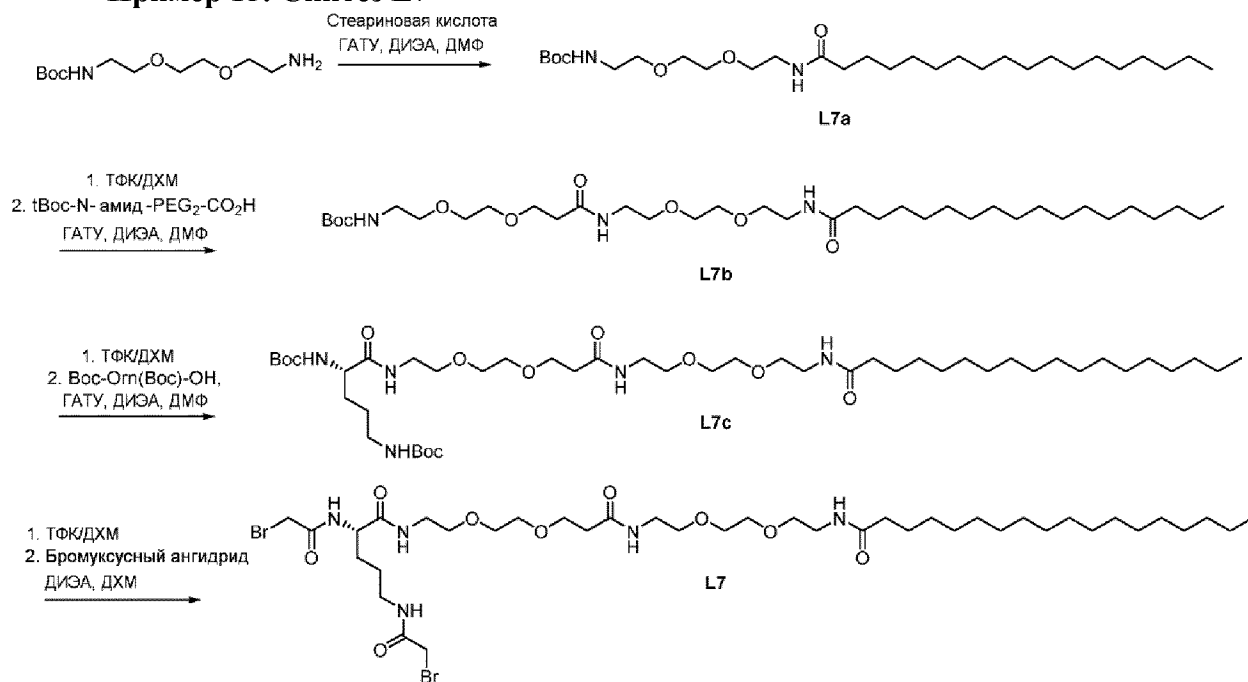
[00365] Раствор соединения **L6b** (329 мг, 0,51 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном. К раствору Вос-Orn(Вос)-ОН (186 мг, 0,56 ммоль, 1,1 экв.) растворяют в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (213 мг, 0,56 ммоль, 1,1 экв.). Соединение со снятой защитой **L6b** и ДИЭА (177 мкл, 1,02 ммоль, 2 экв.) в ДМФ добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают насыщ. NaHCO₃, 1М HCl и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L6c** в виде масла (326 мг, 0,37 ммоль, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,18 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,61 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,08 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,59-3,44 (м, 14H), 3,42-3,29 (м, 8H), 3,19-2,86 (м, 2H), 2,42 (т, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,10 (д, *J*=7,3 Гц, 2H), 1,78-1,63 (м, 1H), 1,60-1,40 (м, 5H), 1,35 (с, 18H), 1,26-1,09 (м, 22H), 0,80 (т, *J*=6,7 Гц, 3H).

L6

[00366] Раствор соединения **L6c** (100 мг, 0,116 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл)

обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном и растворяют в 10 мл ДХМ и охлаждают при 0°C. Добавляют ДИЭА (80,8 мкл, 0,46 ммоль, 4 экв.) затем бромуксусный ангидрид (61,9 мг, 0,238 ммоль, 2,05 экв.) растворяют в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L6** в виде белого твердого вещества (50,1 мг, 0,055 ммоль, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,39 (дд, *J*=8,4, 5,5 Гц, 1H), 3,91 (кв, *J*=11,4 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,76 (т, *J*=6,2 Гц, 2H), 3,63 (д, *J*=7,1 Гц, 8H), 3,57 (кв, *J*=5,5 Гц, 6H), 3,43-3,36 (м, 6H), 3,25 (т, *J*=13,9, 6,8 Гц, 2H), 2,49 (т, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,21 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,91-1,79 (м, 1H), 1,75-1,53 (м, 5H), 1,42-1,25 (м, 24H), 0,92 (т, *J*=6,7 Гц, 3H).

Пример 15: Синтез L7



Промежуточное соединение L7a

[00367] Стеариновую кислоту (261 мг, 0,919 ммоль, 1,05 экв.) растворяют в 4 мл ДМФ. Добавляют ГАТУ (349 мг, 0,919 ммоль, 1,05 экв.) и ДИЭА (167 мкл, 0,963 ммоль, 1,1 экв.) с последующим добавлением Woc-NH-PEG₂-NH₂ (200 мг, 0,875 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь затем перемешивают в течение 2 ч и растворитель удаляют. Продукт растворяют в EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1M HCl, насыщ. NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением желаемого соединения **L7a** в виде белого твердого вещества (430 мг, 0,83 ммоль, 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,69-3,59 (м, 4H), 3,56 (т, *J*=5,1 Гц, 4H), 3,46 (кв, *J*=5,2 Гц, 2H), 3,40-3,23 (м, 2H), 2,18 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,62 (т, *J*=7,3 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,35-1,19 (м, 30H), 0,88 (т, *J*=6,7 Гц, 4H).

Промежуточное соединение L7b

[00368] Раствор соединения **L7a** (426 мг, 0,87 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном. К раствору WocNH-PEG₂-CO₂H (266 мг, 0,96 ммоль, 1,1 экв.), растворенного в

ДМФ (5 мл), добавляют ГАТУ (366 мг, 0,96 ммоль, 1,1 экв.). Соединение со снятой защитой **L7a** и ДИЭА (304 мкл, 1,75 ммоль, 2 экв.) в ДМФ добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L7b** в виде масла (360 мг, 0,53 ммоль, 61%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,75 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 3,75 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,69-3,52 (м, 14H), 3,47 (п, *J*=5,4 Гц, 4H), 3,33 (кв, *J*=5,5 Гц, 2H), 2,50 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,19 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,07 (с, 1H), 1,63 (п, *J*=7,3 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,37-1,19 (м, 29H), 0,89 (т, *J*=6,7 Гц, 3H).

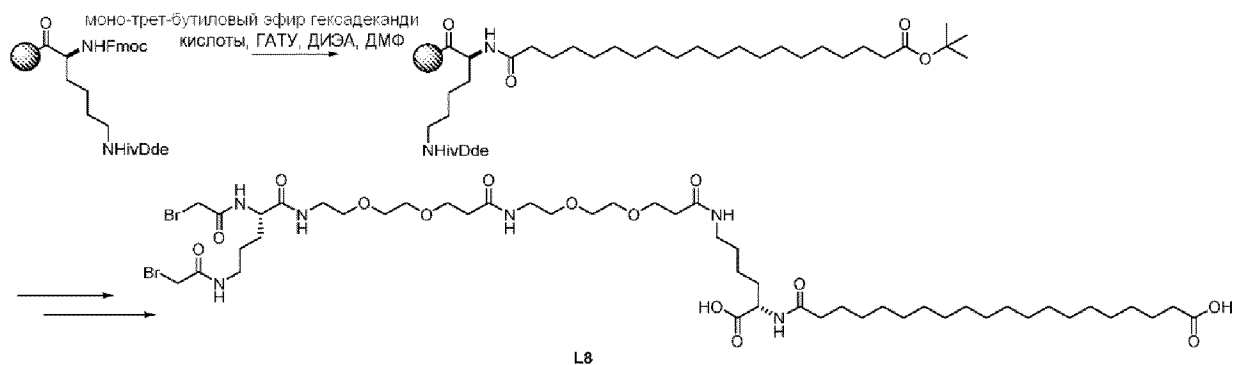
Промежуточное соединение L7c

[00369] Раствор соединения **L7b** (360 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном. К раствору Вос-Огн(Вос)-ОН (195 мг, 0,58 ммоль, 1,1 экв.), растворенного в ДМФ (5 мл), добавляют ГАТУ (223 мг, 0,58 ммоль, 1,1 экв.). Соединение со снятой защитой **L7b** и ДИЭА (186 мкл, 1,07 ммоль, 2 экв.) в ДМФ добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L7c** в виде масла (373 мг, 0,42 ммоль, 78%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,14 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,53 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 5,05-4,88 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,82-3,69 (м, 2H), 3,65-3,31 (м, 22H), 3,23-3,00 (м, 2H), 2,48 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,17 (т, *J*=7,8 Гц, 2H), 1,87-1,72 (м, 1H), 1,67-1,48 (м, 5H), 1,42 (с, 18H), 1,34-1,14 (м, 29H), 0,87 (т, *J*=6,9 Гц, 3H).

L7

[00370] Раствор соединения **L7c** (100 мг, 0,112 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном и растворяют в 10 мл ДХМ и охлаждают при 0°C. Добавляют ДИЭА (78 мкл, 0,44 ммоль, 4 экв.), затем бромуксусный ангидрид (62 мг, 0,24 ммоль, 2,05 экв.) растворяют в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Продукт растворяют в EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L7** в виде белого твердого вещества (95 мг, 0,10 ммоль, 91%). MS (ЭР⁺) *m/z* 931,31 ([M+H]⁺), 933,25 ([M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,39 (дд, *J*=8,5, 5,4 Гц, 1H), 3,91 (кв, *J*=11,3 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,76 (т, *J*=6,2 Гц, 2H), 3,63 (д, *J*=7,0 Гц, 8H), 3,57 (т, *J*=5,5 Гц, 6H), 3,42-3,35 (м, 6H), 3,31-3,13 (м, 4H), 2,49 (т, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,20 (т, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,91-1,79 (м, 1H), 1,75-1,56 (м, 6H), 1,39-1,26 (м, 26H), 0,92 (т, *J*=6,3 Гц, 3H).

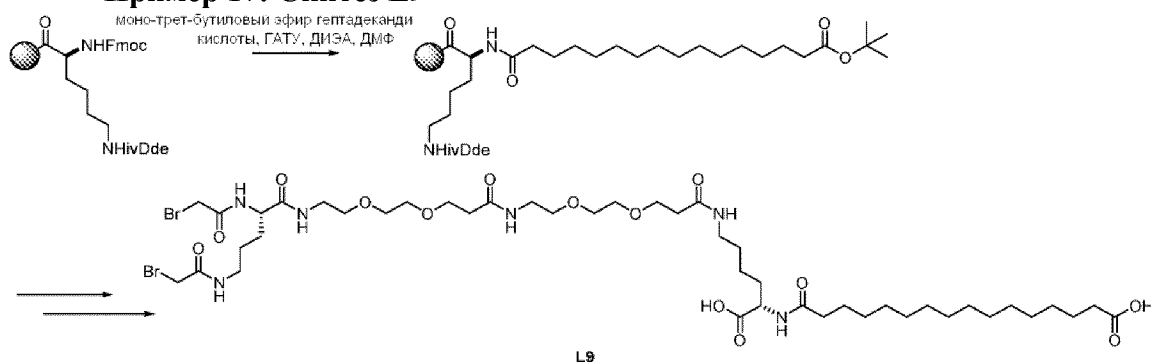
Пример 16: Синтез L8



[00371] *Общий протокол A, B, D (моно-tert-бутиловый эфир гексадекандикислоты), C, D (Fmoc-PEG₂-пропионовая кислота), B, D (Fmoc-PEG₂-пропионовая кислота), B, D (Fmoc-Orn(Fmoc)-OH), B, E, F.*

[00372] Неочищенный продукт очищают полупрепаративной ВЭЖХ с определением массы с получением продукта **L8** в виде белого твердого вещества (42,6 мг, 0,038 ммоль, 22%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,38 (тд, *J*=8,6, 5,1 Гц, 2H), 3,91 (кв, *J*=11,3 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,76 (кв, *J*=6,1 Гц, 4H), 3,65-3,59 (м, 8H), 3,56 (тд, *J*=5,5, 1,7 Гц, 4H), 3,43-3,37 (м, 4H), 3,31-3,16 (м, 4H), 2,48 (дт, *J*=15,7, 6,2 Гц, 4H), 2,28 (дт, *J*=12,6, 7,5 Гц, 4H), 1,95-1,79 (м, 1H), 1,77-1,51 (м, 10H), 1,49-1,41 (м, 2H), 1,40-1,26 (м, 31H).

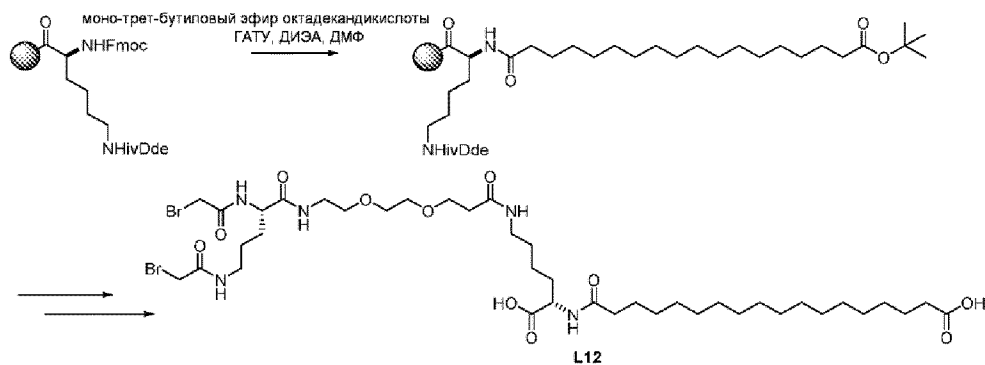
Пример 17: Синтез L9



[00373] *Общий протокол A, B, D (моно-tert-бутиловый эфир гептадекандикислоты), C, D (Fmoc-PEG₂-пропионовая кислота), B, D (Fmoc-PEG₂-пропионовая кислота), B, D (Fmoc-Orn(Fmoc)-OH), B, E, F.*

[00374] Неочищенный продукт очищают полупрепаративной ВЭЖХ с определением массы с получением продукта **L9** в виде белого твердого вещества (49 мг, 0,089 ммоль, 9%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,45-4,33 (м, 2H), 3,92 (т, *J*=10,9 Гц, 2H), 3,85 (д, *J*=1,1 Гц, 2H), 3,77 (кв, *J*=6,0 Гц, 4H), 3,63 (с, 8H), 3,57 (т, *J*=5,6 Гц, 4H), 3,40 (т, *J*=5,5 Гц, 4H), 3,25 (дкв, *J*=22,7, 6,7 Гц, 4H), 2,48 (дт, *J*=15,6, 6,2 Гц, 4H), 2,29 (дт, *J*=13,2, 7,4 Гц, 4H), 1,95-1,79 (м, 2H), 1,80-1,50 (м, 10H), 1,51-1,41 (м, 2H), 1,40-1,27 (м, 20H).

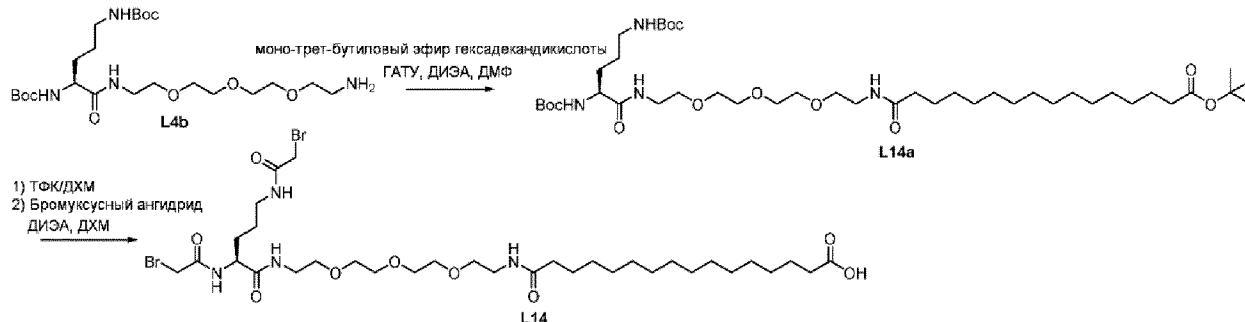
Пример 18: Синтез L12



[00375] *Общий протокол A, B, D (октадекандикислота), C, D (Fmoc-PEG₂-пропионовая кислота), B, D (Fmoc-Orn(Fmoc)-OH), B, E, F.*

[00376] Неочищенный продукт очищают полупрепаративной ВЭЖХ с определением массы с получением продукта **L12** в виде белого твердого вещества (51,7 мг, 0,054 ммоль, 3%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,39 (тд, *J*=9,2, 5,1 Гц, 2H), 3,92 (квд, *J*=11,4, 1,2 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,76 (т, *J*=6,2 Гц, 2H), 3,63 (с, 4H), 3,57 (т, *J*=5,5 Гц, 2H), 3,40 (кв, *J*=5,1 Гц, 2H), 3,30-3,12 (м, 6H), 2,47 (т, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,29 (дт, *J*=12,1, 7,4 Гц, 4H), 1,95-1,77 (м, 2H), 1,78-1,50 (м, 10H), 1,48-1,40 (м, 2H), 1,39-1,26 (м, 22H).

Пример 19: Синтез L14



Промежуточное соединение L14a

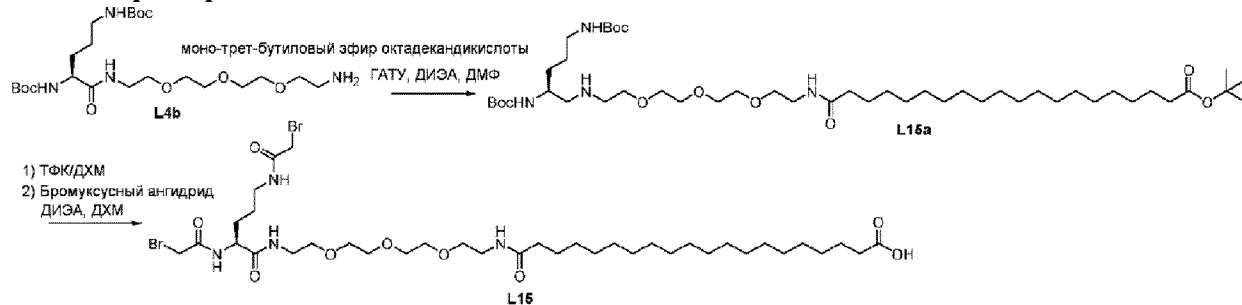
[00377] К раствору моно *tert*-бутилового эфира гексадекандикислоты (102 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), растворенного в ДМФ (5 мл), добавляют HATU (125 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.), DIEA (51 мкл, 0,33 ммоль, 1,1 экв.) и соединение **L4b** (151,9 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.), растворенное в 1 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1M HCl, насыщ. NaHCO₃, насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L14a** в виде масла (147 мг, 0,176 ммоль, 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,87 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,66 (д, *J*=7,0 Гц, 8H), 3,60 (дт, *J*=10,0, 5,1 Гц, 4H), 3,49-3,45 (м, 3H), 3,31-3,18 (м, 1H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,21 (тд, *J*=7,8, 6,0 Гц, 4H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,66-1,53 (м, 7H), 1,51-1,42 (м, 27H), 1,36-1,19 (м, 20H).

L14

[00378] Раствор соединения **L14a** (40 мг, 0,048 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном и растворяют в 20 мл ДХМ и охлаждают при 0°C. Добавляют DIEA (34 мкл,

0,1924 ммоль, 4 экв.), затем бромуксусный ангидрид (23,63 мг, 0,098 ммоль, 2,05 экв.) растворяют в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L14** в виде белого твердого вещества (18,3 мг, 0,022 ммоль, 46%). МС (ЭР⁺) m/z 817,1 ([M+H]⁺), 819,09 ([M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,38 (дд, $J=8,4$, 5,5 Гц, 1H), 3,92 (кв, $J=11,2$, 10,6 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,69-3,61 (м, 8H), 3,56 (тд, $J=5,5$, 2,6 Гц, 4H), 3,44-3,36 (м, 4H), 3,30-3,14 (м, 2H), 2,29 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,21 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,91-1,78 (м, 1H), 1,76-1,67 (м, 1H), 1,67-1,54 (м, 6H), 1,40-1,29 (м, 20H).

Пример 20: Синтез L15



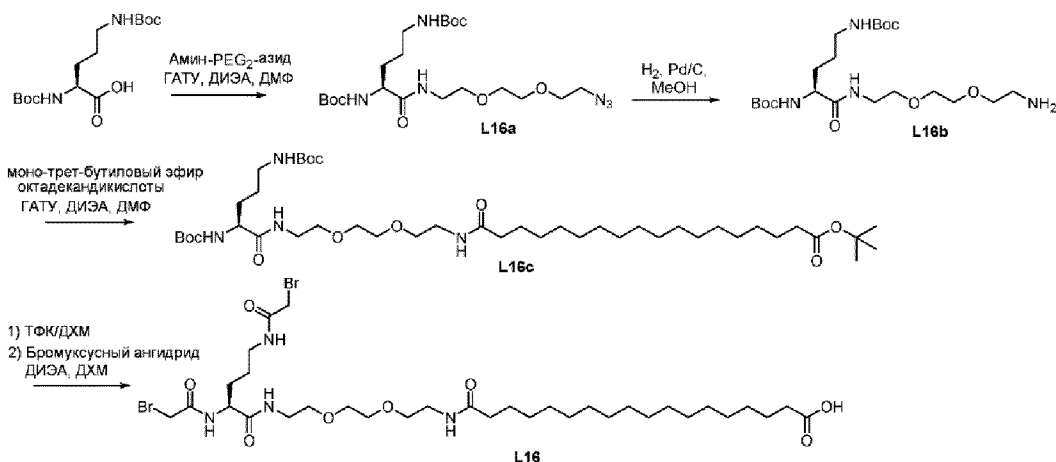
Промежуточное соединение L15a

[00379] К раствору 20-(*tert*-бутоксид)-20-оксоикозановой кислоты (360 мг, 0,90 ммоль, 1,05 экв.), растворенного в ДМФ (5 мл), добавляют ГАТУ (343 мг, 0,90 ммоль 1,05 экв.), ДИЭА (300 мкл, 1,71 ммоль, 2 экв.) и соединение **L4b** (435 мг, 0,858 ммоль, 1 экв.) растворяют в 1 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃, насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L15a** в виде масла (555 мг, 0,625 ммоль, 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,87 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,76-3,53 (м, 15H), 3,47 (с, 5H), 3,32-3,05 (м, 3H), 2,29-2,17 (м, 4H), 1,90-1,76 (м, 4H), 1,69-1,53 (м, 2H), 1,52-1,41 (м, 33H), 1,36-1,20 (м, 29H).

L15

[00380] Раствор соединения **L15a** (100 мг, 0,112 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном и растворяют в 20 мл ДХМ и охлаждают при 0°C. Добавляют ДИЭА (79 мкл, 0,45 ммоль, 4 экв.), затем бромуксусный ангидрид (60 мг, 0,231 ммоль, 2,05 экв.), растворенный в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L15** в виде белого твердого вещества (17,5 мг, 0,02 ммоль, 18%). МС (ЭР⁺) m/z 873,21 ([M+H]⁺), 875,20 ([M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,38 (дд, $J=8,4$, 5,5 Гц, 1H), 3,91 (кв, $J=11,4$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,72-3,61 (м, 8H), 3,56 (тд, $J=5,5$, 2,7 Гц, 4H), 3,44-3,35 (м, 5H), 3,30-3,17 (м, 2H), 2,29 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,21 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,92-1,77 (м, 1H), 1,75-1,53 (м, 7H), 1,40-1,27 (м, 27H).

Пример 21: Синтез L16



Промежуточное соединение L16a

[00381] К раствору Boc-Orn(OH) (400 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.), растворенного в ДМФ (10 мл) добавляют ГАТУ (504 мг, 1,32 ммоль, 1,1 экв.), ДИЭА (230 мкл, 1,32 ммоль, 1,1 экв.) и амин-PEG₂-N₃ (210 мг, 1,20 ммоль, 1 экв.), растворенный в 1 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивают 4 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃, насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L16a** в виде масла (471 мг, 0,96 ммоль, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,01 (т, *J*=6,6 Гц, 1H), 3,71-3,60 (м, 6H), 3,55 (т, *J*=5,5 Гц, 2H), 3,41-3,37 (м, 3H), 3,04 (т, *J*=6,2 Гц, 2H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,62-1,48 (м, 3H), 1,48-1,39 (м, 18H).

Промежуточное соединение L16b

[00382] К раствору соединения **L16a** (471 мг, 0,9 ммоль, 1 экв.) в безводном MeOH (10 мл) и под аргоном добавляют Pd/C (10,2 мг, 0,09 ммоль, 0,1 экв.) и аргон заменяют H₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при КТ, фильтруют на целите и выпаривают с получением соединения **L16b** в виде масла (295,5 мг, 0,64 ммоль, 71%). Продукт используют без какой-либо дальнейшей очистки. МС (ЭР⁺) *m/z* 462,51 ([M+H]⁺).

Промежуточное соединение L16c

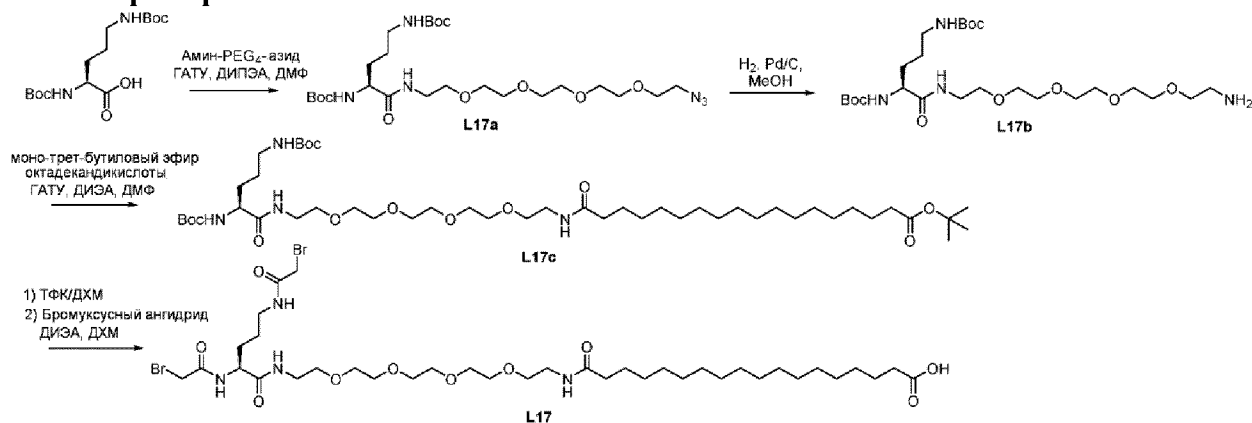
[00383] К раствору моно *tert*-бутилового эфира октадекандикислоты (281 мг, 0,76 ммоль, 1 экв.), растворенного в ДМФ (5 мл), добавляют ГАТУ (288 мг, 0,76 ммоль, 1 экв.), ДИЭА (132 мкл, 0,76 ммоль, 1 экв.) и соединение **L16b** (351 мг, 0,76 ммоль, 1 экв.), растворенное в 1 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1М HCl, насыщ. NaHCO₃, насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L16c** в виде масла (351 мг, 0,43 ммоль, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 3,61 (с, 4H), 3,54 (тд, *J*=5,6, 2,3 Гц, 4H), 3,40-3,34 (м, 4H), 3,04 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,20 (тд, *J*=7,6, 5,9 Гц, 4H), 1,77-1,68 (м, 2H), 1,64-1,48 (м, 2H), 1,48-1,42 (м, 28H), 1,35-1,26 (м, 26H).

L16

[00384] Раствор соединения **L16c** (31 мг, 0,038 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл)

обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном и растворяют в 20 мл ДХМ и охлаждают при 0°C. Добавляют ДИЭА (27 мкл, 0,152 ммоль, 4 экв.), затем бромуксусный ангидрид (21 мг, 0,078 ммоль, 2,05 экв.), растворенный в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L16** в виде белого твердого вещества (12,6 мг, 0,015 ммоль, 41%). МС (ЭР⁺) m/z 801,13 ([M+H]⁺), 803,12 ([M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,37 (дд, $J=8,5$, 5,4 Гц, 1H), 3,91 (кв, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,63 (с, 4H), 3,57 (тд, $J=5,6$, 2,6 Гц, 4H), 3,43-3,36 (м, 4H), 3,31-3,17 (м, 1H), 2,29 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,21 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,90-1,79 (м, 1H), 1,76-1,54 (м, 7H), 1,41-1,30 (м, 26H).

Пример 22: Синтез L17



Промежуточное соединение L17a

[00385] К раствору Boc-Orn(Boc)-OH (400 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.), растворенного в ДМФ (10 мл), добавляют ГАТУ (504 мг, 1,32 ммоль 1,1 экв.), ДИЭА (230 мкл, 1,32 ммоль, 1,1 экв.) и амин-PEG₂-N₃ (316 мг, 1,20 ммоль, 1 экв.), растворенный в 1 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивают 4 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1M HCl, насыщ. NaHCO₃, насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L17a** в виде масла (454 мг, 0,78 ммоль, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,04-3,97 (м, 1H), 3,71-3,58 (м, 14H), 3,54 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,37 (т, $J=5,0$ Гц, 4H), 3,04 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,75-1,67 (м, 1H), 1,62-1,48 (м, 3H), 1,48-1,41 (м, 18H).

Промежуточное соединение L17b

[00386] К раствору соединения **L17a** (454 мг, 0,9 ммоль, 1 экв.) в безводном MeOH (10 мл) и под аргоном добавляют Pd/C (8,3 мг, 0,078 ммоль, 0,1 экв.) и аргон заменяют H₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при КТ, фильтруют на целите и выпаривают с получением соединения **L17b** в виде масла (192 мг, 0,35 ммоль, 45%). Продукт используют без какой-либо дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение L17c

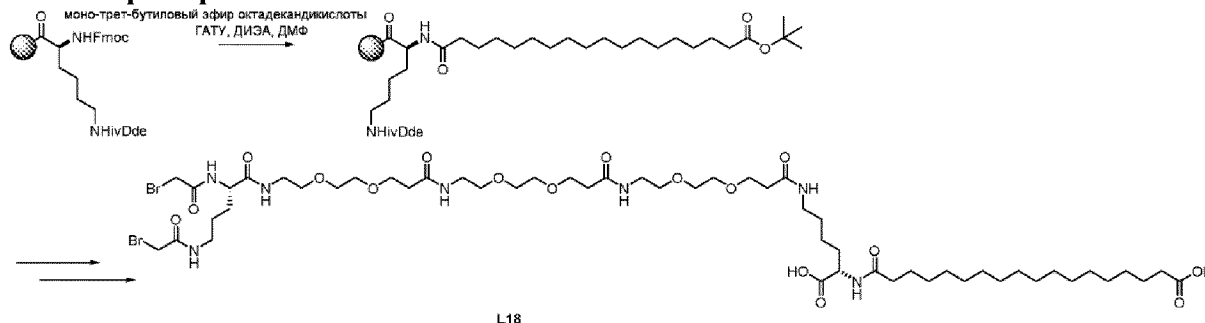
[00387] К раствору моно-*tert*-бутилового эфира октадекандикислоты (225 мг, 0,61 ммоль, 1 экв.), растворенного в ДМФ (5 мл), добавляют ГАТУ (231 мг, 0,61 ммоль 1 экв.),

ДИЭА (106 мкл, 0,61 ммоль, 1 экв.) и соединение **L17b** (335mg, 0,61 ммоль, 1 экв.), растворенное в 1 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при КТ. Продукт разбавляют EtOAc. Органический слой последовательно промывают 1M HCl, насыщ. NaHCO₃, насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает желаемое соединение **L17c** в виде масла (178 мг, 0,20 ммоль, 32%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,32 (с, 2H), 3,74-3,63 (м, 11H), 3,59 (дт, *J*=10,9, 5,0 Гц, 4H), 3,52-3,43 (м, 4H), 3,27-3,08 (м, 2H), 2,22 (д, *J*=7,6 Гц, 4H), 1,69-1,52 (м, 6H), 1,51-1,42 (м, 27H), 1,27 (с, 26H).

L17

[00388] Раствор соединения **L17c** (45,6 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрируют, совместно выпаривают с гексаном и растворяют в 20 мл ДХМ и охлаждают при 0°C. Добавляют ДИЭА (36 мкл, 0,202 ммоль, 4 экв.), затем бромуксусный ангидрид (27 мг, 0,103 ммоль, 2,05 экв.), растворенный в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 30 мин при 0°C, 1,5 ч при КТ и растворитель удаляют. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле дает **L17** в виде белого твердого вещества (14,9 мг, 0,017 ммоль, 33%). МС (ЭР⁺) *m/z* 889,18 ([M+H]⁺), 891,17 ([M+H]⁺) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,38 (дд, *J*=8,3, 5,5 Гц, 1H), 3,92 (кв, *J*=11,3 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,67-3,60 (м, 7H), 3,56 (тд, *J*=5,5, 3,5 Гц, 4H), 3,45-3,35 (м, 5H), 3,32-3,15 (м, 3H), 2,29 (т, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,21 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,90-1,76 (м, 1H), 1,74-1,57 (м, 7H), 1,41-1,26 (м, 25H).

Пример 23: Синтез L18



[00389] *Общий протокол А, В, D (октадекандикислота), С, D (Fmoc-PEG₂-протионовая кислота), В, (Fmoc-PEG₂-протионовая кислота), В, (Fmoc-PEG₂-протионовая кислота), В, D (Fmoc-Orn(Fmoc)-OH), В, Е, F.*

[00390] Неочищенный продукт очищают полупрепаративной ВЭЖХ с определением массы с получением продукта **L18** в виде белого твердого вещества (47 мг, 0,036 ммоль, 10%). МС (ЭР⁺) *m/z* 1276,39 ([M+H]⁺), 1278,37 ([M+H]⁺).

Общая методика для скрепления/конъюгации бромацетилового пептида

[00391] Пептиды растворяют в концентрации 2 mM с 1,5 экв. бромацетиловой скрепки в 1:3 (об./об.) MeCN/30 mM NH₄HCO₃ буфера (pH 8,5). pH реакционной смеси повторно корректируют с гидроксидом аммония для корректировки падения pH, вызванного ТФК противоионом пептида. Добавляют еще MeCN для особенно нерастворимых пептидов. Реакцию перемешивают при КТ в течение 2-4 ч, затем

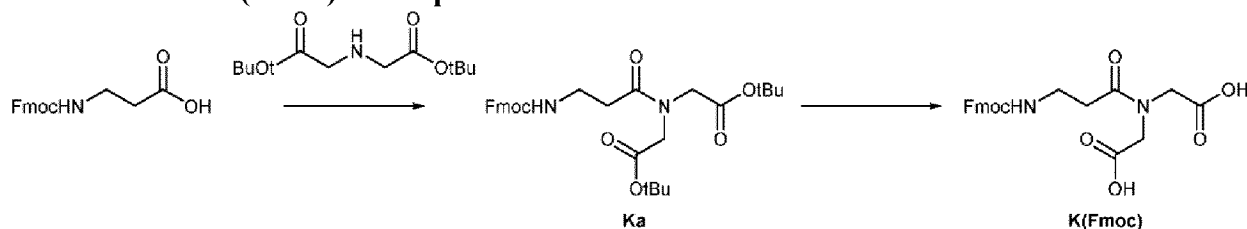
подкисляют до pH 5 добавлением по каплям уксусной кислоты. Полученный раствор лиофилизируют и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой.

Общие твердофазные протоколы для скрепления лактама

[00392] Пептид-смола, несущий аминую боковую цепь в ортогональной защите (Dde/Mmt) в каждом положении скрепления оставляют разбухать в ДМФ в течение 1 ч. Защитную группу Dde удаляют с первой боковой цепи обработкой 2% раствором гидразина в ДМФ (2 x 15 мин). Наблюдают положительный TNBS тест. Линкерный строительный блок, определенный ниже, сочетают как описано, и наблюдают отрицательный TNBS тест. Растворитель меняют на ДХМ, и Mmt группу удаляют со второй боковой цепи обработкой 1% ТФК в ДХМ, содержащей 5% TIPS, 5 x 2 мин. Смола промывают ДХМ, 10% ДИЭА в ДМФ, ДМФ и наблюдают положительный TNBS тест. Линкер циклизуют, и часть ПЭГ-жирная кислота скрепки (если применимо) удлиняют как описано ниже. Полный скрепленный пептид отщепляют от смолы с применением 95% ТФК, 2,5% TIPS, 2,5% H₂O, 3 ч. Смесь для отщепления пептида выпаривают до масла, растирают и промывают диэтиловым эфиром и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой.

Схему защиты Dde/Alloc также можно использовать для этого подхода, что требует добавления аллильного спирта в коктейль для снятия защиты Dde в качестве поглотителя для предотвращения одновременного восстановления аллильного фрагмента Alloc.

Синтез K(Fmoc) линкера



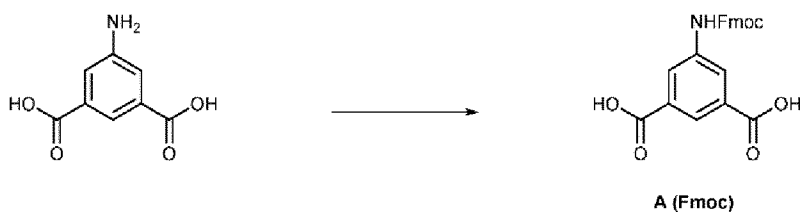
Промежуточное соединение Ka

[00393] Fmoc-β-Ala-OH (1,00 г, 3,21 ммоль) и ди-*tert*-бутилиминодиацетат (0,461 г, 2,68 ммоль) суспендируют в 100 мл ДХМ. Добавляют ГАТУ (1,02 г, 2,68 ммоль) и ДИЭА (3,32 мл, 12,8 ммоль), и реакцию перемешивают при КТ в течение 3,5 ч. Растворитель выпаривают, и остаток растворяют в MeOH и очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением продукта в виде белого твердого вещества (0,802 г, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,78 (д, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,62 (д, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,42 (т, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,33 (т, *J*=7,4 Гц, 2H), 5,66 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,35 (д, *J*=7,3 Гц, 2H), 4,23 (т, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,56 (кв, *J*=5,7 Гц, 2H), 2,55 (т, *J*=5,7 Гц, 2H), 1,49 (с, 18H).

K(Fmoc) линкер

[00394] Соединение **Ka** обрабатывают 20 мл 1:1 ТФК/ДХМ в течение 2 ч. Растворитель выпаривают и остаток растирают и промывают диэтиловым эфиром с получением **K(Fmoc)** линкера в виде белого твердого вещества (0,371 г, 58%). МС (ЭР⁺) *m/z* 427,15 ([M+H]⁺).

Синтез A(Fmoc) линкера



[00395] Раствор 5-Аминоизофталевой кислоты (1,00 г, 5,5 ммоль) в 10 мл диоксана добавляют в дегазированный раствор Na_2CO_3 (1,46 г, 5,5 ммоль) в 15 мл воды. Раствор охлаждают на льду, и раствор хлорида Fmoc (1,42 г, 5,5 ммоль) в 10 мл диоксана затем добавляют по каплям при перемешивании в течение более 15 мин. Реакцию затем перемешивают в течение 1 ч и затем 24 ч при КТ. Диоксан удаляют под вакуумом, и оставшийся водный раствор подкисляют 1М HCl. Полученный твердый осадок затем промывают диэтиловым эфиром (4 x 10 мл), повторно растворяют в EtOAc, фильтруют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 фильтруют и концентрируют с получением **A (Fmoc)** линкера в виде белого твердого вещества (119 мг, 5%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,24 (с, 2H), 10,12 (с, 1H), 8,33 (д, $J=1,5$ Гц, 2H), 8,12 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,76 (дд, $J=7,6$, 1,2 Гц, 2H), 7,43 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,36 (тд, $J=7,6$, 1,2 Гц, 2H), 4,50 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,33 (т, $J=6,8$ Гц, 1H).

Общий протокол G для 'A1' и 'K1' серий простых лактамовых скрепок

[00396] Для линкерного сочетания, строительный блок подходящей дикислоты (2 экв.) присоединяют с применением ГАТУ (4 экв.) и ДИЭА (4 экв.) в ДМФ, 1 x 2 ч. Стадию циклизации проводят с применением ГАТУ (1 экв.) и ДИЭА (2 экв.) в ДМФ, 1 x 2 ч.

Общий протокол H для 'K' трифункциональных лактамовых скрепок ПЭГ-жирная кислота

[00397] Для линкерного сочетания, межмолекулярный симметричный ангидрид строительного блока **K(Fmoc)** линкера (2 экв.) осуществляют с применением DIC (2 экв.) и каталитического ДМАП в сухом ДХМ в течение 10 мин при КТ. Растворитель для пептида-смоли меняют на ДХМ, и ангидрид затем добавляют и перемешивают в течение ночи. Смолу дренируют, промывают ДХМ и ДМФ. Линкер циклизуют в течение ночи обработкой DIC (1 экв.) и HOBT или HOAt (1 экв.) в ДМФ и наблюдают отрицательный TNBS. Оставшийся нециклизованный линкер эспируют обработкой 10% уксусным ангидридом в ДМФ (30 мин). С линкерной Fmoc группы снимают защиту обработкой 20% пиперидином в ДМФ (2 x 10 мин). Наблюдают положительный TNBS. Затем строительный блок скрепки ПЭГ и жирной кислоты последовательно присоединяют к амину без линкера с применением стандартной химии сочетания: строительный блок (3 экв.), ГАТУ (3 экв.) и ДИЭА (6 экв.) в ДМФ, 1 ч при КТ, с применением 20% пиперидина в ДМФ для циклов снятия защиты (5+10 мин, КТ).

Общий протокол I для 'A' трифункциональных лактамовых скрепок ПЭГ-жирная кислота

[00398] Для линкерного сочетания, строительный блок **A(Fmoc)** линкера (2 экв.) присоединяют с применением ГАТУ (4 экв.) и ДИЭА (4 экв.) в ДМФ, 1 x 2 ч. Стадию

циклизации проводят с применением ГАТУ (1 экв.) и ДИЭА (2 экв.) в ДМФ, 1 x 2 ч. Оставшийся нециклизованный линкер эпируют обработкой 10% уксусным ангидридом в ДМФ (30 мин). С линкерной Fmoc группы снимают защиту обработкой 20% пиперидином в ДМФ (2 x 10 мин). Невозможно наблюдать положительный TNBS тест для азота анилина. Fmoc-β-Ala-OH (3 экв.) сочетают с применением ГАТУ (3 экв.) и ДИЭА (6 экв.) в ДМФ, 4 x 1 ч при КТ или в качестве симметричного ангидрида с применением DIC/ДМАП в ДХМ (2 ч, КТ). Далее, ПЭГ скрепку и строительные блоки жирной кислоты присоединяют последовательно к амину без линкера с применением стандартной химии сочетания: строительный блок (3 экв.), ГАТУ (3 экв.) и ДИЭА (6 экв.) в ДМФ, 1 ч при КТ, с применением 20% пиперидина в ДМФ для циклов снятия защиты (5+10 мин, КТ).

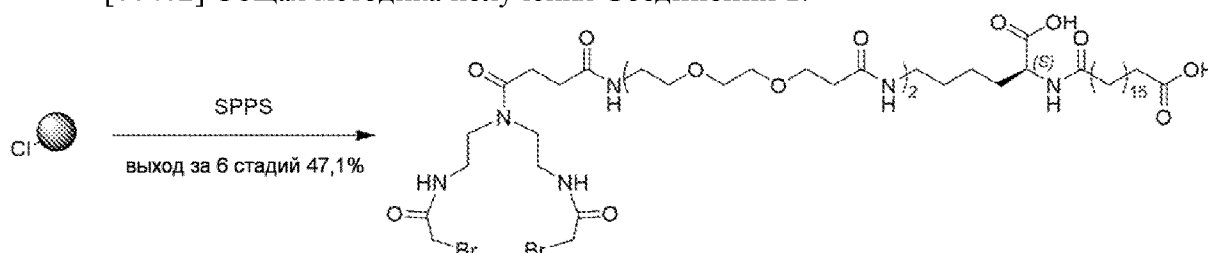
[00399] В некоторых вариантах осуществления, пептидный конъюгат, описанный в настоящем документе, содержит фрагмент, продлевающий период полужизни, или скрепку из **Таблицы 2** или **Таблицы 3**.

Пример 24: Пептидный синтез для mCMZ370(C(14-21) - L5A(S)) и mCMZ371(C(17-24) - L5A(S))

[00400] mCMZ370(C(14-21) - L5A(S)) содержит Соединение 2 (266 : SEQ ID NO. 5) и L5A.

[00401] mCMZ371(C(17-24) - L5A(S)) содержит Соединение 3 (268 : SEQ ID NO. 6) и L5A.

[00402] Общая методика получения **Соединения 1**:



Пептид синтезируют с применением стандартной химии Fmoc.

1) Получение смолы: К 2-СТС 1-хлор-2-[хлор(дифенил)метил]бензолу (20,0 ммоль, 1,00 экв.) (Sub: 1,00 ммоль/г) добавляют Fmoc-Lys(Dde)-OH (15,0 ммоль, 1,00 экв.) и ДИЭА (10,0 мл, 4,00 экв.) в ДХМ (150 мл). Смесь перемешивают с N₂ в течение 2 ч при 20°C, затем добавляют MeOH (15,0 мл) и перемешивают с N₂ в течение еще 30 мин. Смолу промывают ДМФ (300 мл * 5).

2) Снятие защиты: добавляют 20% пиперидин в ДМФ (300 мл) и перемешивают смолу с N₂ в течение еще 30 мин. Смолу промывают ДМФ (300 мл * 5) и фильтруют с получением смолы.

3) Сочетание: Раствор 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановой кислоты (2,00 экв.) и ДИЭА (4,00 экв.) в ДМФ (150 мл) добавляют ГАТУ (1,90 экв.) к смоле и перемешивают с N₂ в течение 30 мин при 20°C. Смолу затем промывают ДМФ (300 мл * 5).

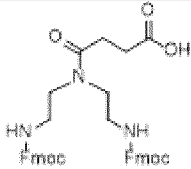
4) Снятие защиты: добавляют 3% гидрат гидразина в ДМФ (300 мл) и перемешивают смолу с N₂ в течение еще 15 мин дважды. Смолу промывают ДМФ (300 мл * 5) и фильтруют

с получением смолы.

5) Повторяют вышеуказанную стадию 2-3 для сочетания следующих аминокислот: (3~5).

6) Повторяют вышеуказанную стадию 3 для сочетания следующих аминокислот: 2-бромуксусная кислота.

Примечание:

#	Материалы	Реагенты сочетания
3	Fmoc-NH-PEG2-CH ₂ CH ₂ COOH (1,50 экв.)	ГБТУ (1,42 экв.) и ДИЭА (3,00 экв.)
4	Fmoc-NH-PEG2-CH ₂ CH ₂ COOH (1,50 экв.)	ГБТУ (1,42 экв.) и ДИЭА (3,00 экв.)
5	 (2,00 экв.)	ГБТУ (1,90 экв.) и ДИЭА (4,00 экв.)
6	2-бромуксусная кислота (12,0 экв.)	ДИС (6,00 экв.)

20% пиперидин в ДМФ используют для снятия защиты Fmoc в течение 30 мин. Реакцию сочетания отслеживают с применением нингидринового теста и смолу промывают ДМФ 5 раз.

Отщепление и очистка пептида:

После сочетания, смолу промывают ДМФ (200 мл) 5 раз. После последней стадии, смолу промывают MeOH (200 мл) 3 раза и сушат под вакуумом. Затем пептидную смолу (35,0 г) обрабатывают коктейлем для расщепления (350 мл, 95% ТФК/5% Н₂О) в течение 1,5 часов. Смесь фильтруют для удаления коктейля для расщепления, концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. ЖХМС (EW33512-2-P1A1, Rt=1,524 мин).

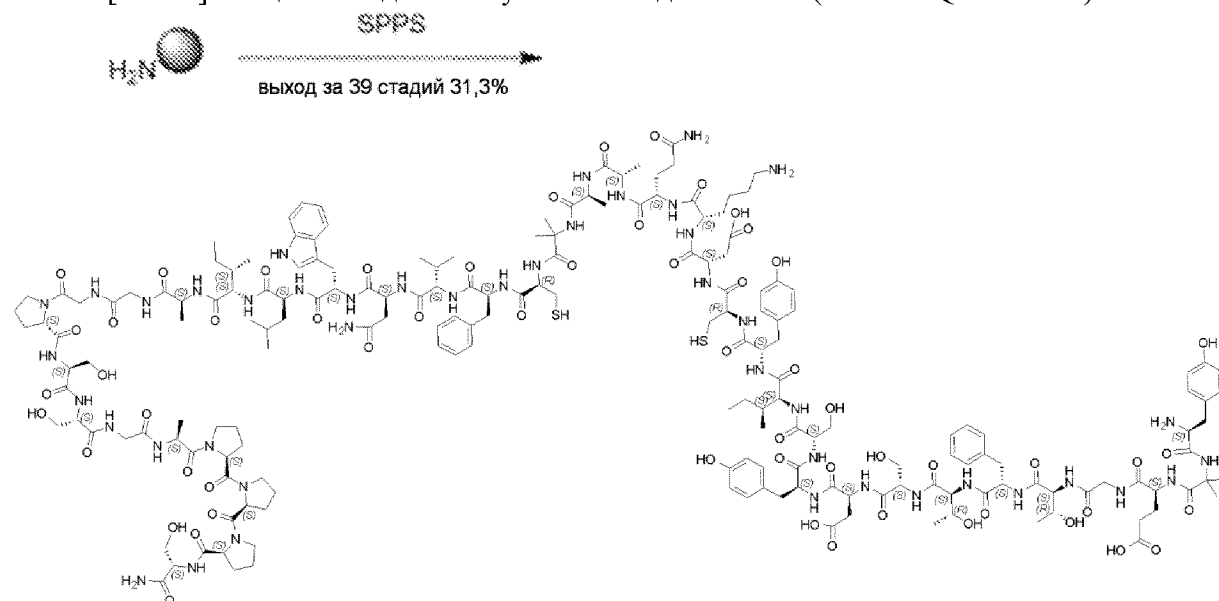
Неочищенный пептид очищают преп-ВЭЖХ (А: 0,075% ТФК в Н₂О, В: АЦН) с получением **Соединения 1** (8,92 г, 7,07 ммоль, 47,11% выход, 94,13% чистота), которое получают в виде белого твердого вещества и подтверждают ЖХМС (EW33512-2-P1A, Rt=1,544 мин) и ВЭЖХ (EW33515-2-P1B, Rt=13,396 мин, чистота: 94,13%).

Условия очистки:

Условия разделения	
Условия растворения	Растворяют в 50%ТФК - Н ₂ О
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	А: Н ₂ О (0,075% ТФК в Н ₂ О)
	В: СН ₃ CN
Градиент	38-68%-50 мин. Время удержания: 50 мин
Колонка	luna, C18, 10 мкм, 100А
Скорость потока	20 мл/мин

Длина волны	214/254 нм
Температура печи	30°C

[00403] Общая методика получения Соединения 2: (266 : SEQ ID NO. 5)



Синтез пептида:

Пептид синтезируют с применением стандартной химии Fmoc.

1) Получение смолы: 9Н-флуорен-9-илметил N-[(2,4-диметоксифенил)-[4-[2-оксо-2-[[фенил(п-толил)метил]амино]этокси]фенил]метил]карбамат (5,00 ммоль, 1,00 экв.) (Sub: 0,28 ммоль/г) в ДМФ (300 мл) перемешивают с N₂ в течение 2 ч при 20°C. Затем смесь фильтруют с получением смолы.

2) Снятие защиты: добавляют 20% пиперидин в ДМФ (300 мл) и перемешивают смолу с N₂ в течение еще 30 мин. Смолу промывают ДМФ (300 мл * 5) и фильтруют с получением смолы.

3) Сочетание: Раствор Fmoc-Ser(tBu)-ОН (15,0 ммоль, 5,75 г, 3,00 экв.), ДИЭА (30,0 ммоль, 5,20 мл, 6,00 экв.) в ДМФ (100 мл), затем ГБТУ (5,41 г, 14,2 ммоль, 2,85 экв.) добавляют к смоле и перемешивают с N₂ в течение 20 мин при 20°C. Смолу затем промывают ДМФ (450 мл * 5).

4) Повторяют вышеуказанную стадию 2-3 для сочетания следующих аминокислот: (2~34).

Примечание:

#	Материалы	Реагенты сочетания
2	Fmoc-Pro-ОН (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
3	Fmoc-Pro-ОН (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
4	Fmoc-Pro-ОН (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
5	Fmoc-Ala-ОН (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
6	Fmoc-Gly-ОН (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)

7	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
8	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
9	Fmoc-Pro-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
10	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
11	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
12	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
13	Fmoc-Ile-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
14	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
15	Fmoc-Trp(Бос)-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
16	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
17	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
18	Fmoc-Phe-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
19	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
20	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
21	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
22	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
23	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
24	Fmoc-Lys(Бос)-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
25	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
26	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
27	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
28	Fmoc-Ile-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
29	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
30	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
31	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
32	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
33	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
34	Fmoc-Phe-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
35	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
36	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
37	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
38	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
39	Бос-Тыр(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)

Примечание: 20% пиперидин в ДМФ используют для снятия защиты Fmoc в

течение 15 мин. Реакцию сочетания отслеживают нингидриновым тестом и смолу промывают ДМФ 5 раз.

Отщепление и очистка пептида:

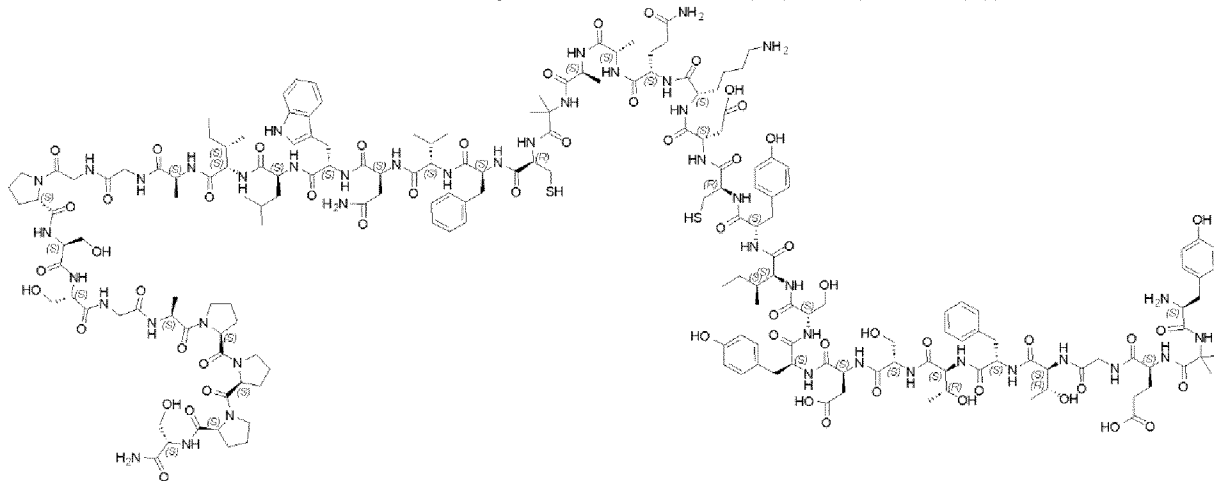
После сочетания, смолу промывают ДМФ (200 мл) 5 раз. После последней стадии, смолу промывают MeOH (200 мл) 3 раза и сушат под вакуумом. Затем пептидную смолу (45,6 г) обрабатывают коктейлем для расщепления (460 мл, 92,5% ТФК/2,5% TIS/2,5% Mrg/2,5% H₂O) в течение 2,5 часов. Смесь фильтруют для удаления коктейля для расщепления. Пептид осаждают холодным изопропиловым эфиром, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. ЖХМС (EW33512-1-P1A1, Rt=1,539 мин).

Остаток очищают преп-ВЭЖХ (А: 0,075% ТФК в H₂O, В: АЦН) с получением **Соединения 2** (7,70 г, 1,57 ммоль, 31,33% выход, 85,12% чистота, ТФК), которое получают в виде белого твердого вещества и подтверждают ЖХМС (EW33512-1-P1A, Rt=1,515 мин) и ВЭЖХ (EW33515-1-P1B, Rt=12,103 мин).

Условия очистки:

Условия разделения	
Условия растворения	Растворяют в 20%АЦН - H ₂ O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	А: H ₂ O (0,075% ТФК в H ₂ O)
	В: CH ₃ CN
Градиент	20-50%-60 мин. Время удержания: 45 мин
Колонка	Gemini, 5 мкм, с18, 110A+luna, с18, 10 мкм, 100A
Скорость потока	100 мл/мин
Длина волны	214/254 нм
Температура печи	30°C

[00404] Общая методика получения mCMZ370(C(14-21) - L5A(S))

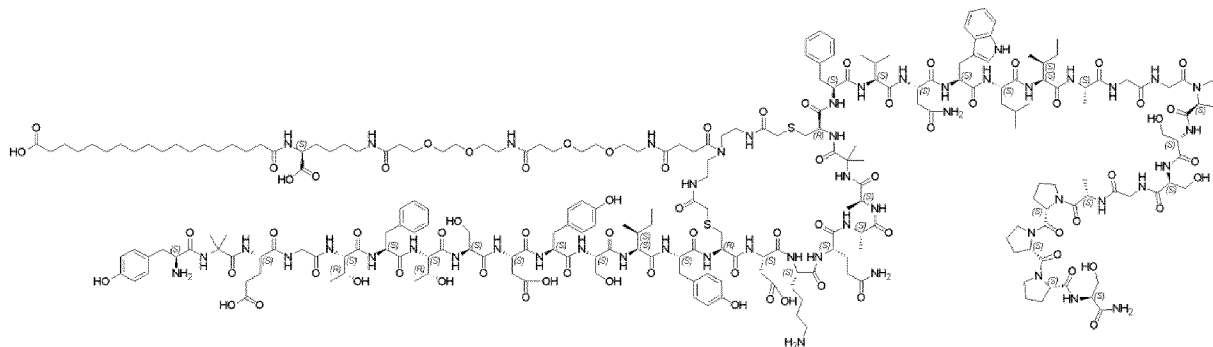


Соединение 1



NH_4HCO_3 водн.
АЦН, H_2O , 25°C , 2 ч

выход 58,1%



К смеси **соединения 2** (2,80 г, 570,44 мкмоль, 85,12% чистота, 1,20 экв., ТФК) в MeCN (200 мл) и H_2O (300 мл) добавляют NH_4HCO_3 (1 М, 475,37 мкл, 1,00 экв.) до pH=8~9, затем по каплям добавляют **Соединение 1** (600 мг, 475,37 мкмоль, 94,13% чистота, 1,00 экв.) в MeCN (60,0 мл) и H_2O (90,0 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. ЖХМС (EW33512-3-P1A1, продукт: Rt=1,652 мин) показывает полное потребление реагента 1 и определяет один основной пик с желаемым m/z. Реакционную смесь доводят до pH=5~6 водн. 1 М HCl, затем лиофилизируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (условия ТФК: А: 0,075% ТФК в H_2O , В: АЦН) и затем второй раз очищают преп-ВЭЖХ (условия НОАс: А: 0,5% НОАс в H_2O , В: АЦН) с получением **mCMZ370(C(14-21) - L5A(S))** (1,45 г, 276,45 мкмоль, 58,15% выход, 96,85% чистота, НАС), который получают в виде белого твердого вещества и подтверждают ЖХМС (EW33512-3-P1A, продукт: Rt=1,661 мин) & ВЭЖХ (EW33512-3-P1B, продукт: Rt=13,316 мин, чистота: 96,85%).

Условия очистки:

Условия разделения	
Условия растворения	Растворяют в 30%АЦН - H_2O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	А: H_2O (0,075% ТФК в H_2O)
	В: CH_3CN
Градиент	24-54%-60 мин. Время удержания: 30 мин
Колонка	luna, c18, 10 мкм, 100А
Скорость потока	100 мл/мин
Длина волны	214/254 нм
Температура печи	30°C
Условия второго разделения	

Условия растворения	Растворяют в 20%АЦН - 50% ТФК в H ₂ O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	A: H ₂ O (0,5% НАС в H ₂ O)
	B: CH ₃ CN
Градиент	CH ₃ COONH ₄ (0,2 моль/л в H ₂ O) в течение 25 мин. 0,5% CH ₃ COOH в H ₂ O в течение 10 мин. 32-62% АЦН за 0-30 мин. Время удержания: 59 мин
Колонка	Gemini, 5 мкм, C18, 110A+Iuna, C18, 10 мкм, 100A
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	214/254 нм
Температура печи	30°C

[00405] Общая методика получения Соединения 3: (268 : SEQ ID NO. 6)

Синтез пептида:

Соединение 1 синтезируют согласно вышеуказанному протоколу.

Пептид синтезируют с применением стандартной химии Fmoc.

5) Получение смолы: 9Н-флуорен-9-илметил N-[(2,4-диметоксифенил)-[4-[2-оксо-2-[[фенил(п-толил)метил]амино]этокси]фенил]метил]карбамат (5,00 ммоль, 1,00 экв.) (Sub: 0,28 ммоль/г) в ДМФ (300 мл) перемешивают с N₂ в течение 2 ч при 20°C. Затем смесь фильтруют с получением смолы.

6) Снятие защиты: добавляют 20% пиперидин в ДМФ (300 мл) и перемешивают смолу с N₂ в течение еще 30 мин. Смолу промывают ДМФ (300 мл * 5) и фильтруют с получением смолы.

7) Сочетание: Раствор Fmoc-Ser(tBu)-ОН (15,0 ммоль, 5,75 г, 3,00 экв.), ДИЭА (30,0 ммоль, 5,20 мл, 6,00 экв.) в ДМФ (100 мл), затем ГБТУ (5,41 г, 14,2 ммоль, 2,85 экв.) добавляют к смоле и перемешивают с N₂ в течение 20 мин при 20°C. Смолу затем промывают ДМФ (450 мл * 5).

8) Повторяют вышеуказанную стадию 2-3 для сочетания следующих аминокислот: (2~34).

Примечание:

#	Материалы	Реагенты сочетания
2	Fmoc-Pro-ОН (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
3	Fmoc-Pro-ОН (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
4	Fmoc-Pro-ОН (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
5	Fmoc-Ala-ОН (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
6	Fmoc-Gly-ОН (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
7	Fmoc-Ser(tBu)-ОН (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)

8	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
9	Fmoc-Pro-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
10	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
11	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
12	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
13	Fmoc-Ile-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
14	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
15	Fmoc-Trp(Boc)-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
16	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
17	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
18	Fmoc-Phe-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
19	Fmoc-Glu-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
20	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
21	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
22	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
23	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
24	Fmoc-Lys(Boc)-OH (3,00 экв.)	ГБТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
25	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
26	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
27	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
28	Fmoc-Ile-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
29	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
30	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
31	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
32	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
33	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
34	Fmoc-Phe-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
35	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
36	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
37	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
38	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)
39	Boc-Tyr(tBu)-OH (3,00 экв.)	ГАТУ (2,85 экв.) и ДИЭА (6,00 экв.)

Примечание: 20% пиперидин в ДМФ используют для снятия защиты Fmoc в течение 15 мин. Реакцию сочетания отслеживают нингидриновым тестом, и смолу

промывают ДМФ 5 раз.

Отщепление и очистка пептида:

После сочетания, смолу промывают ДМФ (200 мл) 5 раз. После последней стадии, смолу промывают MeOH (200 мл) 3 раза и сушат под вакуумом. Затем пептидную смолу (45,6 г) обрабатывают коктейлем для расщепления (460 мл, 92,5% ТФК/2,5% TIS/2,5% Mrg/2,5% H₂O) в течение 2,5 часов. Смесь фильтруют для удаления коктейля для расщепления. Пептид осаждают холодным изопропиловым эфиром, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. ЖХМС (EW33512-1-P1A1, Rt=1,539 мин).

Остаток очищают преп-ВЭЖХ (А: 0,075% ТФК в H₂O, В: АЦН) с получением **Соединения 3** (7,70 г, 1,57 ммоль, 31,33% выход, 85,12% чистота, ТФК), который получают в виде белого твердого вещества и подтверждают ЖХМС (EW33512-1-P1A, Rt=1,515 мин) и ВЭЖХ (EW33515-1-P1B, Rt=12,103 мин).

Условия очистки:

Условия разделения	
Условия растворения	Растворяют в 20%АЦН - H ₂ O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	А: H ₂ O (0,075% ТФК в H ₂ O)
	В: CH ₃ CN
Градиент	20-50%-60 мин. Время удержания: 45 мин
Колонка	Gemini, 5 мкм, с18, 110A+luna, с18, 10 мкм, 100A
Скорость потока	100 мл/мин
Длина волны	214/254 нм
Температура печи	30°C

[00406] Общая методика получения mCMZ371(C(17-24) - L5A(S))

К смеси **соединения 3** (2,80 г, 570,44 мкмоль, 85,12% чистота, 1,20 экв., ТФК) в MeCN (200 мл) и H₂O (300 мл) добавляют NH₄HCO₃ (1 М, 475,37 мкл, 1,00 экв.) до pH=8~9, затем по каплям добавляют **Соединение 1** (600 мг, 475,37 мкмоль, 94,13% чистота, 1,00 экв.) в MeCN (60,0 мл) и H₂O (90,0 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. ЖХМС (EW33512-3-P1A1, продукт: Rt=1,652 мин) показала полное потребление реагента 1 и определила один основной пик с желаемым m/z. Реакционную смесь доводят до pH=5~6 водн. 1 М HCl, затем лиофилизируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (условия ТФК: А: 0,075% ТФК в H₂O, В: АЦН) и затем второй раз очищают преп-ВЭЖХ (условия НОАс: А: 0,5% НОАс в H₂O, В: АЦН) с получением **mCMZ371(C(17-24) - L5A(S))** (1,45 г, 276,45 мкмоль, 58,15% выход, 96,85% чистота, НАС), который получают в виде белого твердого вещества и подтверждают ЖХМС (EW33512-3-P1A, продукт: Rt=1,661 мин) & ВЭЖХ (EW33512-3-P1B, продукт: Rt=13,316 мин, чистота: 96,85%).

Условия очистки:

Условия разделения	
Условия растворения	Растворяют в 30%АЦН - H ₂ O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	A: H ₂ O (0,075% ТФК в H ₂ O)
	B: CH ₃ CN
Градиент	24-54%-60 мин. Время удержания: 30 мин
Колонка	luna, C8, 10 мкм, 100А
Скорость потока	100 мл/мин
Длина волны	214/254 нм
Температура печи	30°C
Условия второго разделения	
Условия растворения	Растворяют в 20%АЦН - 50% ТФК в H ₂ O
Инструмент	Gilson GX-281
Подвижная фаза	A: H ₂ O (0,5% НАС в H ₂ O)
	B: CH ₃ CN
Градиент	CH ₃ COONH ₄ (0,2 моль/л в H ₂ O) в течение 25 мин. 0,5% CH ₃ COOH в H ₂ O в течение 10 мин. 32-62% АЦН за 0-30 мин. Время удержания: 59 мин
Колонка	Gemini, 5 мкм, C18, 110А+luna, C18, 10 мкм, 100А
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	214/254 нм
Температура печи	30°C

Пример А. Скрепленный двойной агонист пептид GLP-1R/GIPR демонстрирует улучшенные анорексигенные свойства и метаболические параметры по сравнению с коммерческими агонистами GLP-1R и доклиническими кандидатами GLP-1R/GCGR.

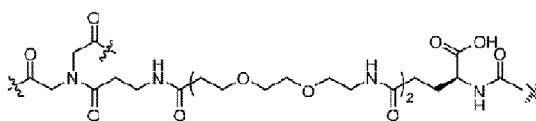
[00407] Пептидные конъюгаты получают в виде полных двойных агонистов (Таблица 4) со значениями EC₅₀ 4-35 пМ и 11-40 пМ для рецепторов GIP и GLP-1 человека, соответственно. Регулируя линкер, длину цепи жирной кислоты, функциональную группу на конце цепи жирной кислоты и ограниченное количество аминокислотных изменений в пептидной последовательности, можно варьировать конечные периоды полужизни соединений DI у мышей от 2 до 20 часов.

Таблица 4: Пептидные последовательности

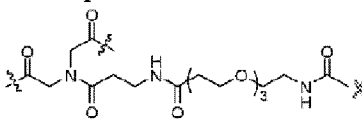
SEQ ID	Метк а	Последовательность пептида	Название пептида	
31	SEQ-1	H ₂ N-Y(Aib)EGT-FTSDY-		SEQ ID NO: 28

		SIYLD-KQAA(Aib)-EFVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS-CONH ₂		
32	SEQ-2	H ₂ N-Y(Aib)EGT-FTSDY-SIYLD-K <u>K</u> AA(Aib)-EFV <u>K</u> W-LLAGG-PSSGA-PPPS-CONH ₂	ZA-40	SEQ ID NO: 18, где каждый X представляет собой K
33	SEQ-3	H ₂ N-Y(Aib)EGT-FTSDY-SIY <u>K</u> D-KQAA(Aib)- <u>K</u> FVNW-LLAGG-PSSGA-PPPS-CONH ₂	ZA-39	SEQ ID NO: 1, где каждый X представляет собой K
34	SEQ-4	H ₂ N-Y(Aib)EGT-FTSDY-SIYKD-KQAA(Aib)-KF <u>K</u> NW-L <u>K</u> AGG-PSSGA-PPPS-CONH ₂	14k, 21k, скрепка K23-27	SEQ ID NO: 29, где каждый X представляет собой K
35	SEQ-5	H ₂ N-Y(Aib)EGT-FTSDY-SIYLD-K <u>K</u> AQ(Aib)-AFV <u>K</u> W-LIAQG-PSSGA-PPPS-CONH ₂	19Q-21A, 27I, 29Q, K17-24 скрепка	SEQ ID NO: 19, где каждый X представляет собой K
36	SEQ-6	H ₂ N-Y(Aib)EGT-FHSDY-DIY <u>K</u> D-KQAA(Aib)- <u>K</u> FVQW-LLAGG-PSSGA-PPPS-CONH ₂	ZA-41	SEQ ID NO: 2, где каждый X представляет собой K
37	SEQ-7	H ₂ N-Y(Aib)EGT-FHSDY-DIY <u>K</u> D-KQAA(Nle)- <u>K</u> FVAW-LLAGG-PSSGA-PPPS-CONH ₂	ZA-42	SEQ ID NO: 3, где каждый X представляет собой K
38	SEQ-8	H ₂ N-Y(Aib)EGT-FTsDY-sIY <u>K</u> D-KQAA(Nle)- <u>K</u> FVAW-LLAGG-PSSGA-PPPS-CONH ₂	ZA-43	SEQ ID NO: 4, где каждый X представляет собой K

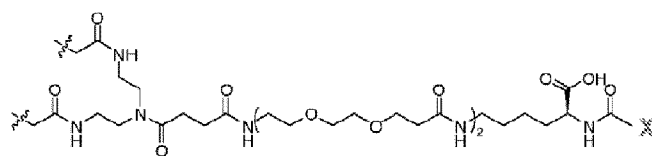
Линкер L1



Линкер L2



Линкер L3



[00408] **mCMD307 (2050-K4)** снижение массы тела и улучшение непереносимости глюкозы и дислипидемии и ослабление стеатоза печени у мышей DIO

[00409] Учитывая предварительные результаты ФК и ФД, оценивают эффективность постоянного введения **mCMD307 (2050-K4)** в мышинной модели ожирения, вызванного

диетой с высоким содержанием жиров (DIO). Мышей DIO (C57BL/6, самцы, возраст 25 недель) рандомизируют в зависимости от массы тела, и затем в течение 5 недель лечат п/к ведением PBS, **mCMD307 (2050-K4)** (40 мкг/кг) или семаглутида (40 мкг/кг; положительный контроль). В качестве обычного контроля используют тощих мышей дикого типа.

[00410] Плодотворно, мыши DIO, леченные **mCMD307 (2050-K4)**, демонстрируют устойчивое снижение массы тела и уровней глюкозы в крови натощак с большей эффективностью, чем группа, получающая семаглутид (**ФИГ. 5A**). В эффективной дозе 40 мкг/кг, **mCMD307 (2050-K4)** значительно снижает потребление пищи по массе тела (**ФИГ. 5A**).

[00411] Помимо снижения уровня глюкозы в крови натощак, при OGTT на 21 день и OGTT на 21 день, уровни глюкозы в крови после приема пищи у мышей DIO, леченных **mCMD307 (2050-K4)**, также значительно ниже, чем у мышей DIO, леченных PBS (Фигура 5B). По окончании исследования на 24 день определяют уровни ферментов печени ALT, AST, ALP и уровни холестерина и триглицеридов в плазме (**ФИГ. 5C**), и массу печени, триглицериды печени, соотношение печень/масса тела и массу жира (**ФИГ. 5D**); и оценку стеатоза и измерение накопления липидов в печени путем окрашивания Oil-red (**ФИГ. 5E**). Мышам C57BL/6 (самцам, 37 недель) вводят PBS (п/к, два раза в день), **mCMD307 (K4)** (п/к один раз в день; 10 нмоль кг⁻¹) или семаглутид (п/к один раз в день; 10 нмоль кг⁻¹) в течение 24 дней. Данные представляют собой средние значения \pm CO, n=6 на группу. Соответственно, эти результаты позволяют предположить, что **mCMD307 (2050-K4)** может предложить потенциальную клиническую пользу для лечения жировых заболеваний печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

[00412] **Мгновенное воздействие двойных агонистов инкретина на толерантность к глюкозе у мышей дикого типа**

[00413] Выбранные двойные агонисты GLP-1R/GIPR оценивают на предмет мгновенного воздействия в оральных тестах на толерантность к глюкозе (OGTT) на мышях дикого типа. В этом эксперименте, в качестве положительного контроля используют только агонист GLP-1R семаглутид. Все пептиды значительно улучшают толерантность к глюкозе до одинакового уровня через 2 ч после введения по сравнению с носителем (**ФИГ. 2A**). Аналогичные результаты наблюдают для уровня глюкозы в крови натощак для всех пептидов. Однако значительные различия в уровнях глюкозы наблюдают через 96 часов после введения пептидов. Семаглутид не демонстрирует каких-либо улучшений по сравнению с носителем через 96 часов. С другой стороны, мыши, получающие **mCMD307 (K4)** и **mCLZ715 (K5)**, демонстрируют более значительные улучшения в обработке глюкозы (**ФИГ. 2B**). Более того, **mCMD307 (K4)** и **mCLZ715 (K5)** могут значительно снизить уровень глюкозы натощак, в то время как остальные пептиды не приводят к повышению эффективности. Повышенная *in vivo* эффективность **mCMD307 (K4)** и **mCLZ715 (K5)**, наблюдаемая в настоящем документе, вероятно, является результатом как

более высокой двойной агонистической активности, так и увеличенного периода полужизни *in vivo*. Если предположить прямую связь между фармакокинетикой и фармакодинамикой, результаты этого эксперимента показывают, что пептид **mCMD307 (K4)** и **mCLZ715 (K5)** имеет более длительный период полужизни, чем семаглутид, и, таким образом, имеет потенциал для разработки в качестве состава, подходящего для введения один раз в неделю или один раз в половину месяца.

[00414] **Фармакокинетика у мышей дикого типа.**

[00415] Чтобы определить *in vivo* период полужизни эффективного аналога **mCMD307 (2050-K4)**, фармакокинетические (ФК) исследования проводят на самках мышей CD1 путем *в/в* или *и/к* инъекции пептида в дозе 40 мкг/кг. Уровень пептида в плазме в указанные моменты времени определяют с использованием *in vitro* репортерного анализа GLP-1R. **mCMD307 (2050-K4)** демонстрирует более высокие T_{max} и C_{max} (11,6 ч и 4710 нМ, соответственно) после *и/к* введения (ФИГ. 3). Примечательно, что конечный период полужизни **mCMD307 (2050-K4)** в плазме мышей больше, чем у семаглутида (период полужизни у грызунов составляет ~8 ч), который клинически одобрен для применения один раз в неделю у пациентов с T2DM. Также примечательно, что, хотя наше внимание в вопросе продления периода полужизни уделяется способности скрепленного пептида связываться с сывороткой, может иметь место комбинация эффектов, например, самосборка и отложение в месте инъекции, которое приводит к задержке появления C_{max} и удлиненному периоду полужизни.

Таблица 6: ФК-параметры пептида mCMD307 (K4) в плазме

T_{max}	2,33±1,16 ч	C_{max}	4710±659 нг мл ⁻¹
$T_{1/2}$	11,6±0,85 ч	AUC _{0-last}	59200±6810 нг ч мл ⁻¹
V_{ss}	0,18±0,05 л кг ⁻¹	Клиренс	0,28±0,04 мл мин ⁻¹ кг ⁻¹

[00416] **Методики эксперимента**

[00417] **Перекрестное сшивание пептида.** Пептид, содержащий дицистеин (2 мМ, >85% чистый) (Shanghai Apeptide Co., Shanghai, China) и перекрестный линкер (1,5 экв.) растворяют в буфере CH₃CN/30 мМ NH₄HCO₃ (об./об.; 1:3) pH 8,5) и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 2-4 ч. При охлаждении на льду, уксусную кислоту затем добавляют по каплям для снижения pH смеси до примерно 5, и неочищенный поперечно сшитый пептид затем очищают полупрепаративной хроматографией на Agilent 1200 с колонкой Phenomenex Luna (C₁₈, размер пор 100 Å, размер частиц 5 мкм, 150×21,2 мм). Линейный градиент от 30% до 60% CH₃CN/H₂O, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты применяют в течение 60 мин со скоростью потока 20 мл мин⁻¹. Фракции, содержащие продукты, собирают и лиофилизируют с получением продуктов в виде порошка с >90% чистотой.

[00418] Идентичность и чистоту пептида определяют с применением квадрупольного времяпролетного прибора с определением точной массы (QTOF) Agilent 6520, оборудованный хроматографией с обращенной фазой и ионизацией

электрораспылением (ИЭР). Колонку Aeris Widepore (XB-C₁₈, размер частиц 3,6 мкм, 150×2,1 мм) используют со скоростью потока 0,5 мл мин⁻¹, и пептиды обнаруживают с применением длины волны УФ-Вид обнаружения 214 нм.

[00419] **Создание стабильной клеточной линии CRE-Luc, сверхэкспрессирующей GLP-1R или GIPR.** Клетки HEK293 инфицируют лентивирусом, кодирующим ген люциферазы светлячка под контролем промотора цАМФ-чувствительного элемента (CRE) (Qiagen, The Netherlands), и затем селективируют с использованием 1 мкг/мл⁻¹ пурамицина (Life Technologies, Carlsbad) в течение 1 недели. Выжившие клетки (называемые CRE-HEK293) размножают и затем трансфицируют G418 плазмидой селективной экспрессии у млекопитающих, кодирующей GLP-1R или GIPR человека. Коротко, плазмиду GLP-1R или GIPR трансфицируют в клетки CRE-HEK293 с использованием Липофектамина 2000 и селективируют с 400 мкг/мл⁻¹ Генетицина (Life Technologies, Carlsbad, CA). Отдельные колонии стабильной клеточной линии, сверхэкспрессирующей CRE-люциферазу и GLP-1R или GIPR (HEK293-GLP-1R-CRE или HEK293-GIPR-CRE) затем используют для анализа активности *in vitro*.

[00420] **Репортерный анализ активации рецепторов *in vitro* (рецептор-опосредованный синтез цАМФ)** Клетки HEK293-GLP-1R-CRE или HEK293-GIPR-CRE высевают в 384-луночные планшеты с плотностью 5000 клеток на лунку и культивируют в течение 18 часов в DMEM с 10% FBS при 37°C и 5% CO₂. Клетки обрабатывают пептидами дозозависимым образом в течение 24 ч, и активацию рецептора записывают по интенсивности люминесценции с использованием люциферазного реагента One-Glo (Promega, WI) в соответствии с инструкциями производителя. EC₅₀ каждого пептида определяют с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 (GraphPad, San Diego, CA).

[00421] Анализ цАМФ

[00422] Клетки CHO-K1, стабильно сверхэкспрессирующие GLP-1R или GIPR человека (20 мкл по 5000 клеток на лунку), высевают в белый твердый 384-луночный планшет, покрытый металлической крышкой, и инкубируют в течение ночи. На 2 день, культуральную среду заменяют свежей средой, не содержащей FBS (для группы с 0% FBS). Клетки обрабатывают 5 мкл пептида по 12-точечной кривой доза-ответ в культуральной среде с 0,5 мМ IBMX в трех повторах в течение 30 минут при 37°C, 5% CO₂. Для определения уровня цАМФ используют набор cAMP Dynamic 2 от Cisbio. Коротко, в лунку добавляют 25 мкл реагента для обнаружения цАМФ (1:1:38 цАМФ-d2, криптантный конъюгат, лизирующий буфер) и инкубируют при комнатной температуре в течение 1 ч. В лунки с отрицательным контролем клеток добавляют реагент для обнаружения цАМФ без d2. Затем планшеты считывают при Ex320 нм, Em-1665 нм и EM-2 620 нм. Графики строят с использованием отношения или ΔF с использованием программного обеспечения Prism и затем получают значения EC₅₀:

$$\text{Отношение} = A_{665 \text{ нм}} / B_{620 \text{ нм}} \times 10^4$$

$$\% \Delta F = (\text{отношение стандарта или образца} - \text{отношение}_{\text{neg}}) / \text{отношение}_{\text{neg}} \times 100$$

Животные. Уход за животными и процедуры экспериментов одобрены Институциональным комитетом по уходу и использованию животных (IACUC) компании Calibr в Научно-исследовательском институте Скриппса, строго следуя рекомендациям NIH по гуманному обращению с животными.

Фармакокинетика пептидов у мышей. Самок мышей CD-1 (n=4 на группу) из Charles River Laboratory не кормят в течение ночи и вводят по 100 мкл каждого пептида в фосфатно-солевом буфере внутривенно (в/в) или подкожно (п/к). Пищу мышам дают после сбора крови через 3 ч. Кровь собирают в пробирки с гепарином и центрифугируют при 3000x g в течение 15 минут. Полученную плазму затем хранят при -80°C для определения концентрации пептида. Концентрации пептидов в плазме в каждый момент времени определяют с помощью анализа активности клеток *in vitro*. Коротко, клетки HEK293-GLP-1R-CRE обрабатывают образцами плазмы в разные моменты времени (5-точечная кривая доза-ответ, начиная с разведения каждого образца плазмы от 1:10 до 1:100) и инкубируют в течение 16 часов в DMEM с 10% FBS при 37°C с 5% CO₂, и затем измеряют активность люциферазы светлячков. Одновременно, те же пептиды используют для получения стандартных кривых и параметров для Низа, Верха, EC₅₀ и Наклона кривой. Относительную единицу люциферазы (RLU) для каждого образца плазмы используют для расчета концентраций пептидов в плазме (нмоль/л) с использованием параметров, полученных из стандартной кривой:

$$(\text{RLU}=\text{Низ} + (\text{Верх} - \text{Низ}) / (1+10^{((\text{LogEC}_{50} - \text{Конц.}) \times \text{Наклон кривой}))})$$

Получают концентрации пептидов в плазме и строят график в зависимости от временных точек для определения периода полужизни каждого пептида *in vivo*, используя программное обеспечение WinNonLin Phoenix (Pharsight Corp, St. Louis, MO).

Оральный тест на толерантность к глюкозе (OGTT). Самок мышей Charles River CD-1 не кормят в течение ночи, и затем вводят по 150 мкл каждого пептида в PBS (pH=8,2) в/в или п/к. Через 6 часов мышам перорально или внутрибрюшинно вводят 2 грамма раствора глюкозы на кг массы тела и измеряют уровни глюкозы в крови (через надрез на хвосте) до (0 минут) и после введения глюкозы в течение 2-3 ч.

Исследование DIO. Мышей DIO (C57BL/6, самцы, возраст 25 недель или 19 недель на диете с высоким содержанием жиров) рандомизируют в зависимости от массы тела, и они получают ежедневные подкожные инъекции **mCMD307 (2050-K4)** или носителя (n=5). Массу тела и потребление пищи контролируют ежедневно на протяжении всего исследования. В конце эксперимента, мышей умерщвляют и взвешивают массу висцерального жира. Собранную плазму используют для определения уровня холестерина в соответствии с руководством производителя (набор для анализа холестерина, Abcam, Cambridge, England) и уровня триглицеридов с использованием набора для колориметрического анализа триглицеридов (Cayman chemical, Ann Arbor, Michigan).

Окрашивание Oil-red. Срезы замороженной ткани печени разрезают по 10 мкм и сушат на предметных стеклах на воздухе. После фиксации в 10% формалине в течение 5 мин, предметные стекла быстро промывают проточной водопроводной водой в течение 10

мин, затем ополаскивают 60% изопропанолом. Затем рабочий раствор Oil-red O (0,3% Oil-red O) используют для окрашивания липидов в течение 15 минут. Предметные стекла снова промывают 60% изопропанолом, затем ядра слегка окрашивают квасцовым гематоксилином с последующим промыванием дистиллированной водой и заключают в глицериновое желе. Снимки делают под микроскопом.

[00423] **Биохимический и гистологический анализы.** Конечные анализируемые вещества сыворотки, включая ALT, AST и ALP, определяют с помощью клинического анализатора Alfa Wassermann Vet Axcel. Триглицериды печени измеряют в гомогенатах печени, полученных с помощью набора для колориметрического определения триглицеридов (Cayman Chemical). Фиксированную параформальдегидом печень заливают в парафин, делают срезы и окрашивают гематоксилином-эозином и Piero-Sirius red в HistoTox Labs (Boulder, CO). Все гистологические оценки (оценку стеатоза, фиброза) проводит сертифицированный гистопатолог, заслепленный к лечению (HistoTox Labs) на основе классификации, изложенной Kleiner et al.

Пример В: Репортерный анализ активации рецептора *in vitro* (рецептор-опосредованный синтез цАМФ) HEK293

[00424] *Создание стабильной клеточной линии CRE-Luc, сверхэкспрессирующей GLP-1R*

[00425] Клетки HEK293 инфицируют лентивирусом, кодирующим ген люциферазы светлячка под контролем промотора цАМФ-чувствительного элемента (CRE) (Qiagen, The Netherlands), и затем селектируют с использованием 1 мкг/мл пурамицина (Life Technologies, Carlsbad) в течение 1 недели. Выжившие клетки (называемые CRE-HEK293) размножают и затем трансфицируют G418 плазмидой селективной экспрессии у млекопитающих, кодирующей GLP-1R человека. Коротко, плазмиду GLP-1R трансфицируют в клетки CRE-HEK293 с использованием липофектамина 2000 и селектируют с использованием 400 мкг/мл генетицина (Life Technologies, Carlsbad, CA). Отдельные колонии стабильной клеточной линии, сверхэкспрессирующей CRE-люциферазу и GLP1R затем используют для анализа активности *in vitro*.

[00426] Клетки GLP-1R-CRE или HEK293-GIPR-CRE высевает в 384-луночные планшеты с плотностью 5000 клеток на лунку и культивируют в течение 18 часов в DMEM с 10% FBS при 37°C и 5% CO₂. Клетки обрабатывают пептидами дозозависимым образом в течение 24 часов, и активацию рецептора записывают по интенсивности люминесценции с использованием люциферазного реагента One-Glo (Promega, WI) в соответствии с инструкциями производителя. EC₅₀ каждого пептида определяют с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 (GraphPad, San Diego, CA). Результаты изображены на **ФИГ. 6А-6В, ФИГ. 7А-7В, ФИГ. 8А-8В, ФИГ. 9А-9В** и в **Таблицах 7-12**. Измерения эффективности пептидного конъюгата выражают как значения полумаксимальной эффективной концентрации (EC₅₀).

[00427] Измерения указывают на разную и различимую эффективность *in vitro* активации ряда пептидных конъюгатов, описанных в настоящем документе. В некоторых

случаях, новые пептидные конъюгаты тестируют против известных GLP1R или двойных агонистов GLP1R/GIPR в тех же условиях анализа. В Таблице 11 показаны результаты тестирования mCMZ371, cCMV268, Тирзепатида, Сесмаглутида и hGIP (в качестве контроля) по активации GLP1R и GIPR человека в этом анализе *in vitro*. Тестирование повторяет ранее опубликованные результаты для Тирзепатида, указывающие на сопоставимую активацию GIPR с GIP человека дикого типа (hGIP). Известно, что Тирзепатид связывает GIPR человека с аффинностью, сопоставимой с hGIP, и примерно в пять раз более низким связыванием с рецептором GLP-1, чем нативный hGLP-1 (Т. Coskun et al. *Mol Metab.* 2018 Dec; 18:3-14). Удивительно, но mCMZ371 демонстрирует совершенно другой профиль *in vitro* активации по сравнению с Тирзепатидом: примерно в 4 раза более высокую эффективность в активации GLP1R, но в 2 раза меньшую эффективность в активации GIPR. Таким образом, mCMZ371 действует как двойной агонист GLP1R/GIPR с отличным агонистическим профилем по сравнению с Тирзепатидом. mCMZ371 обладает гораздо более сильной активацией передачи сигналов GLP1R и более слабой активацией передачи сигналов GIPR, чем Тирзепатид. Этот профиль mCMZ371 для дифференциальной модуляции степени двух сигнальных путей рецептора метаболических гормонов по сравнению с известным двойным агонистом создает уникальный профиль активации GLP1R и GIPR у субъектов после лечения. Этот уникальный профиль активации mCMZ371 полезен для лечения субъекта, нуждающегося в активации GLP1R в большей степени и активации GIPR в меньшей степени, чем при использовании других известных двойных агонистов GLP1R/GIPR или комбинированной терапии с отдельными агонистами GLP1R и GIPR. Также следует отметить в Таблице 11 сравнение профилей активации mCMZ371 и mCMV268. Эти два пептидных конъюгата имеют идентичные аминокислотные последовательности, но различаются липидными скрепками. mCMZ371 демонстрирует примерно в три раза более эффективную активацию передачи сигналов GLP1R и более умеренное увеличение эффективности активации GIPR.

Таблица 7. EC₅₀ рецептор-опосредованного синтеза цАМФ различными пептидными конъюгатами

EC ₅₀ [нМ]	GLP1R	GIPR
Семаглутид	0,01	0,41
mCMD307	0,01	0,02
mCLZ715	0,02	0,02
ZA-41-K4	13,77	5,31
ZA-42-K4	18,77	20,43
ZA-43-K4	1,32	11,29
ZA-41-K5	83,92	12,55
ZA-42-K5	~13663	303,00
ZA-43-K5	3,74	15,66

Таблица 8. EC₅₀ рецептор-опосредованного синтеза цАМФ различными пептидными конъюгатами

EC ₅₀ [нМ]	CLP1R	GIPR
Семаглутид	0,03	-
mCMD307	0,03	0,01
C(14-21) - L5A	0,16	0,03
C(14-21) - C20L5A	0,20	0,05
27I, C(14-21) - L5A	0,04	0,03
27I, C(14-21) - C20L5A	0,05	0,07
7I, 10V, 27I, C(14-21) - L5A	83,92	12,55
7I, 10V, 27I, C(14-21) - C20L5A	~13663	303,00

Таблица 9. EC₅₀ рецептор-опосредованного синтеза цАМФ различными пептидными конъюгатами

EC ₅₀ [нМ]	CLP1R	GIPR
Семаглутид	0,03	-
mCMD307	0,03	0,01
C(14-21) - L5A	0,16	0,03
C(17-24) - L5A	0,11	0,05
C(17-24) - C20L5A	0,11	0,05
19Q, 21A, 27I, 29Q, C(17-24) - C20L5A	0,12	0,02

Таблица 10. EC₅₀ рецептор-опосредованного синтеза цАМФ различными пептидными конъюгатами

[EC ₅₀]	GLP1R (нМ)				GIPR (нМ)			
	02/19	3/25	03/26	среднее	02/19	03/25	03/26	среднее
C(14-21) - C20L5A	0,17	0,17	0,19	0,18	0,07	0,04	0,04	0,05
C(17-24) - C20L5A	0,07	0,10	0,09	0,09	0,04	0,02	0,03	0,03
27I, C(14-21) - C20L5A (mCMV266)	0,03	0,05	0,06	0,05	0,08	0,06	0,06	0,07
6Y, 27I, C(14-21) - C20L5A	0,04	0,07	0,07	0,06	0,50	0,58	0,60	0,56
6Y, 27I, C(17-24) - C20L5A	0,05	0,07	0,06	0,06	0,27	0,27	0,25	0,26
27I, C(17-24) - C20L5A (mCMV268)	0,02	0,03	0,03	0,03	0,05	0,04	0,03	0,04
6Y, 8N, 27I, C(17-24) - C20L5A	0,06	0,11	0,07	0,08	2,48	-	3,29	2,88
Семаглутид	0,05	0,02	0,02	0,03	-	-	-	-
mCMD307	0,01	0,01	0,01	0,01	0,04	0,01	0,01	0,02

Тирзепатид		0,15	0,09	0,12		0,02	0,02	0,02
------------	--	------	------	-------------	--	------	------	-------------

Таблица 11. Суммарная эффективность в активации GLP1R и GIPR человека (EC₅₀ рецептор-опосредованного синтеза цАМФ различными пептидными конъюгатами)

Пептид	Эффективность In Vitro GLP1R EC ₅₀ [нМ]		Эффективность In Vitro GIPR EC ₅₀ [нМ]	
	10% FBS	Без сыворотки	10% FBS	Без сыворотки
Семаглутид	0,42 ± 0,10	0,17 ± 0,09	-	-
hGIP	-	-	0,01 ± 0,00	0,05 ± 0,00
mCMV268	1,96 ± 0,46	0,42 ± 0,12	0,09 ± 0,02	0,01 ± 0,01
mCMZ371	0,56 ± 0,15	0,14 ± 0,06	0,04 ± 0,01	0,01 ± 0,00
Тирзепатид	2,35 ± 0,27	0,57 ± 0,25	0,02 ± 0,00	0,006 ± 0,00

Таблица 12. Суммарная эффективность активации GLP1R и GIPR у мышей, яванских макаков и собак (EC₅₀ рецептор-опосредованного синтеза цАМФ различными пептидными конъюгатами)

Пептид	Эффективность In Vitro GLP1R EC ₅₀ [нМ]			Эффективность In Vitro GIPR EC ₅₀ [нМ]		
	Мышь	Яванский макак	Собака	Мышь	Яванский макак	Собака
Семаглутид	0,10 ± 0,01	0,13 ± 0,00	0,67 ± 0,08	-	-	-
hGIP	-	-	-	0,34 ± 0,05	0,69 ± 0,30	0,70 ± 0,25
mCMV268	0,26 ± 0,08	0,22 ± 0,04	1,48 ± 0,20	0,26 ± 0,11	0,16 ± 0,04	0,42 ± 0,13
mCMZ371	0,09 ± 0,01	0,11 ± 0,00	1,34 ± 0,13	0,27 ± 0,08	0,13 ± 0,02	0,47 ± 0,12
Тирзепатид	0,16 ± 0,02	0,55 ± 0,08	6,98 ± 1,23	0,42 ± 0,27	0,08 ± 0,02	0,10 ± 0,15

Пример С: Стабильность в плазме

[00428] Для исследования стабильности конъюгатов в плазме мышей, яванских макаков, собак и человека, конъюгат mCMD307 инкубируют в плазме в течение 24 часов (Таблица 13). Через определенные промежутки времени берут пробу плазмы и осаждают белки плазмы. Образцы анализируют с помощью ЖХ-МС.

Таблица 13. Стабильность в плазме

Данные стабильности в течение 24 ч у мышей		
	Площадь под кривой (%)	Точка отщепления
mCMD307	53%	Н/Д
Примесь 1	7,10%	Pro(31) / Ser(32)

Примесь 2	22,4% (Примеси 2 & 3 элюируются	Thr(7) / Ser(8)
Примесь 3	совместно)	Phe(6) / Thr(7)
Примесь 4	13,20%	Tyr(10) / Ser(11)
Примесь 5	4,7% (Примеси 5 & 6 элюируются	Leu(26) / Leu(27)
Примесь 6	совместно)	Tyr(13) / Lys(14)
Данные стабильности в течение 24 ч у яванских макаков		
mCMD307	87%	Н/Д
Примесь 1	3,14%	Pro(31) / Ser(32)
Примесь 2	5,39%	Aib(2) / Glu(3)
Данные стабильности в течение 24 ч у собаки и человека		
mCMD307	92%	Н/Д

Пример D: Исследования фармакокинетики

[00429] Фармакокинетический профиль конъюгатов (27I, C(14-21)-C20L5A) и (27I, C(17-24)-C20L5A) оценивают у мышей при п/к или в/в введении в дозе 1 мг/кг. Концентрации пептида в плазме в различные моменты времени определяют с применением ЖХ-МС.

[00430] На **ФИГ. 11А-11В** показана концентрация в плазме у мышей ко времени для пептидов, вводимых в/в и п/к.

Таблица 14. Суммарная фармакокинетика mCMV266 и mCMV268 у мышей CD-1 (нг/мл)

Доза (мг/ кг)	Соед.	Путь	T _{1/2}	C _{max}	T _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _{LAST}	AUC _{INF}	Vd	Cl	MRT _{LAST}	F
			(ч)	(нг/мл)	(ч)	(ч*нг/мл)	(ч*нг/мл)	(ч*нг/мл)	(л/кг)	(мл/мин/ кг)	(ч)	
1	mCMV 268	в/в	14,8	33967	0,5	204267	315067	326967	0,067	0,050	19,5	64%
1	mCMV 268	п/к	12,8	4783	24	92093	200467	208433	0,087	0,080	27,8	
1	mCMV 266	в/в	11,5	30367	0,50	269233	390433	397167	0,043	0,043	18,6	63%
1	mCMV 266	п/к	10,7	6610	12,7	135267	246767	251600	0,063	0,067	24,3	

[00431] Фармакокинетический профиль конъюгатов mCMZ370 и mCMZ371 оценивают на мышах при в/в или п/к введении в дозе 1 мг/кг. (Таблица 15 и Таблица 16). Концентрацию пептида в плазме в различные моменты времени определяют с помощью ЖХ-МС. Примечательно, что mCMZ371 демонстрирует более длительный период

полужизни ($t_{1/2}$) и значительно большую площадь под кривой (AUC), чем mCMZ370, после в/в или п/к введения. Этот расширенный фармакокинетический профиль mCMZ371 позволяет использовать более низкие эффективные стратегии дозирования, чем для mCMZ370. Эта особенность важна, учитывая желание смягчить любые потенциальные побочные реакции на лекарственные средства, которые могут зависеть от дозы. Кроме того, расширенный фармакокинетический профиль mCMZ371 позволяет увеличить интервал между дозами во время лечения субъекта, нуждающегося в этом.

Таблица 15. Суммарная фармакокинетика mCMZ370 и mCMZ371 у мышей CD-1 (в/в введение)

Название образца	Животное	Доза (мг/кг)	Путь	Rsq_коррект.	C ₀	C _{max}	t _{1/2}	T _{max}	T _{last}
					(нг/мл)	(нг/мл)	(ч)	(ч)	(ч)
mCMZ370	1	1	в/в	0,985	15210	14564	8,82	0,08	72
	2	1	в/в	0,993	8380	8230	8,82	0,08	72
	3	1	в/в	0,976	10006	9829	9,87	0,08	72
mCMZ371	7	1	в/в	0,972	15533	15134	9,13	0,08	72
	8	1	в/в	0,995	21060	20910	10	0,08	72
	9	1	в/в	1	24603	24203	10,31	0,08	72
Название образца	Животное	Доза (мг/кг)	Путь	AUC _{0_24}	AUC _{last}	AUC _{INF_pred}	V _{ss_pred}	V _{z_pred}	Cl _{pred}
				(ч*нг/мл)	(ч*нг/мл)	(ч*нг/мл)	(л/кг)	(л/кг)	(мл/мин/кг)
mCMZ370	1	1	в/в	120757	148290	148865	0,098	0,085	0,112
	2	1	в/в	107856	127615	128099	0,106	0,099	0,13
	3	1	в/в	85158	102411	103033	0,133	0,138	0,162
mCMZ371	7	1	в/в	242246	341205	343780	0,054	0,038	0,048
	8	1	в/в	255418	355565	359258	0,051	0,04	0,046
	9	1	в/в	285442	403090	407964	0,046	0,036	0,041
Название образца	Животное	Доза (мг/кг)	Путь	MRT _{last}	MRT _{INF_pred}	AUC_% Extrap_pred	AUMC_% Extrap_pred	Нет_точек_лямбда_z	
				(ч)	(ч)	(%)	(%)	(л/кг)	
mCMZ370	1	1	в/в	14,35	14,63	0,39	2,24	4	
	2	1	в/в	13,29	13,56	0,38	2,36	4	
	3	1	в/в	13,3	13,74	0,6	3,79	4	
mCMZ371	7	1	в/в	18,19	18,69	0,75	3,41	3	
	8	1	в/в	17,72	18,43	1,03	4,82	3	
	9	1	в/в	17,83	18,65	1,19	5,56	3	

Таблица 16. Суммарная фармакокинетика mCMZ370 и mCMZ371 у мышей CD-1

(п/к введение)

Название образца	Животное	Доза (мг/кг)	Путь	Rsq коррект.	C _{max}	t _{1/2}	T _{max}	T _{last}
					(нг/мл)	(ч)	(ч)	(ч)
mCMZ370	4	1	п/к	1	2460	7,5	7	72
	5	1	п/к	0,998	2221	7,06	24	72
	6	1	п/к	0,998	3993	7,05	3	72
mCMZ371	10	1	п/к	0,999	9259	10,66	24	72
	11	1	п/к	0,91	3389	12,36	24	72
	12	1	п/к	0,994	6337	11,01	24	72
Название образца	Животное	Доза (мг/кг)	Путь	AUC ₀₋₂₄	AUC _{all}	AUC _{INF_{pred}}	V _{F_{pred}}	Cl _{F_{pred}}
				(ч*нг/мл)	(ч*нг/мл)	(ч*нг/мл)	(л/кг)	(мл/мин/кг)
mCMZ370	4	1	п/к	41870	53345	53483	0,2	0,24
	5	1	п/к	44691	68029	68240	0,15	0,21
	6	1	п/к	63474	80522	80676	0,13	0,06
mCMZ371	10	1	п/к	127402	267216	273625	0,06	0,12
	11	1	п/к	67917	138868	143707	0,12	0,08
	12	1	п/к	95280	197314	202468	0,08	0,24
Название образца	Животное	Доза (мг/кг)	Путь	MRT _{last}	MRT _{INF_{pred}}	AUC _%	AUMC _%	Нет_точек_лямбда_z
				(ч)	(ч)	(%)	(%)	(л/кг)
mCMZ370	4	1	п/к	16,06	16,23	0,26	1,32	3
	5	1	п/к	20,45	20,64	0,31	1,23	3
	6	1	п/к	15,69	15,82	0,19	0,99	3
mCMZ371	10	1	п/к	27,64	29,04	2,34	7,05	3
	11	1	п/к	26,63	28,76	3,37	10,52	3
	12	1	в/в	27,22	28,77	2,55	7,78	3

[00432] mCMZ371 демонстрирует перекрестную реактивность с GLP1R и GIPR мыши, яванского макака, собаки и человека. Данные анализов на макаках-крабоедах показаны на ФИГ. 17 и в Таблице 17. Данные анализов на собаках показаны на ФИГ. 18 и в Таблице 18. Помимо перекрестной реакционной способности, mCMZ371 демонстрирует расширенный фармакокинетический профиль с длительным периодом t_{1/2} как у яванских макаков, так и у собак.

Таблица 17. Суммарная фармакокинетика mCMZ371 и mCMV268 у яванских макаков

mCMZ371 (CTR371)

ФК параметры	CTR371 - в/в	CTR371 - п/к
--------------	--------------	--------------

C_{\max} (нг/мл)	-	1737
$T_{1/2}$ (ч)	60,2	49,3
Vd_{ss} (л/кг)	0,0538	-
Cl (мл/мин/кг)	0,0126	-
T_{\max} (ч)	-	24
T_{last} (ч)	240	240
$AUC_{0-\text{last}}$	266594	155915
Биодоступность (%)	-	58,5
ФК параметры	mCMV268 - в/в	mCMV268 - п/к
C_{\max} (нг/мл)	-	3927
$T_{1/2}$ (ч)	58,8	60,5
Vd_{ss} (л/кг)	0,0612	-
Cl (мл/мин/кг)	0,0140	-
T_{\max} (ч)	-	14,7
T_{last} (ч)	504	504
$AUC_{0-\text{last}}$	-	437624
Биодоступность (%)	-	73,7

Таблица 18. Суммарная фармакокинетика mCMZ371 и mCMV268 у собак mCMZ371 (CTR371)

ФК параметры	CTR371 - в/в	CTR371 - п/к
C_{\max} (нг/мл)	-	150
$T_{1/2}$ (ч)	71,9	62,7
Vd_{ss} (л/кг)	0,110	-
Cl (мл/мин/кг)	0,0198	-
T_{\max} (ч)	-	24
T_{last} (ч)	240	240
$AUC_{0-\text{last}}$	25585	17575
Биодоступность (%)	-	68,7
ФК параметры	mCMV268 - в/в	mCMV268 - п/о
C_{\max} (нг/мл)	8497	31,4
$T_{1/2}$ (ч)	63,9	77,8
Vd_{ss} (л/кг)	0,0957	-
Cl (мл/мин/кг)	0,0181	21,6
T_{\max} (ч)	0,693	1,00

T_{last} (ч)	168	144
AUC_{0-last}	59235	1699
Биодоступность (%)		0,27%, 0,27%, 0,04%, 0,06%, 0

Пример Е: *In vivo* оральный тест на толерантность к глюкозе (ОГТТ)

Мышей не кормят в течение ночи перед оральным тестом на толерантность к глюкозе (ОГТТ), и затем вводят дозу пептида. Через 12 часов перорально вводят 1 г раствора глюкозы на кг массы тела и измеряют уровни глюкозы в крови в хвосте мыши до (0 минут) и после введения глюкозы в течение 90 минут (с измерениями через 15, 30, 60 и 90 минут). (ФИГ. 16). Данные сравнивают с использованием непарного t-критерия Стьюдента. При необходимости, данные сравнивают с использованием повторных измерений или одностороннего дисперсионного анализа с последующим апостериорным критерием Стьюдента-Ньюмана-Кеулса. Расчеты AUC_{0-120} (мг/дл*мин) также анализируют и отображают на графике на ФИГ. 16. Влияние mCMZ371 в различных дозах (1, 3, 10 и 30 нмоль/кг подкожно) на толерантность к глюкозе при пероральном приеме исследуют и сравнивают с эффектом Тирзепатида (kCMC760) (10 нмоль/кг п/к) и kCLD385 (10 нмоль/кг, п/к). Графики среднего значения AUC_{0-120} и стандартной ошибки демонстрируют ответ толерантности к глюкозе для mCMZ371 при 1 нмоль/кг п/к и более устойчивые ответы при более высоких дозах (3 нмоль/кг п/к, 10 нмоль/кг п/к и 30 нмоль/кг п/к), что указывает на явный эффект дозозависимости. Ответ мышей на mCMZ371, Тирзепатид (kCMC760) и Семаглутид (kCLD385) в дозе 10 нмоль/кг п/к дает неразличимые эффекты на толерантность к глюкозе. Следует отметить, что мыши, леченные однократной дозой mCMZ371 в дозе 3 нмоль/кг п/к дают ответы толерантности к глюкозе, которые неотличимы от ответов на Тирзепатид и Семаглутид при дозе 10 нмоль/кг п/к. Это указывает на степень фармакодинамической эффективности mCMZ371 в умеренных концентрациях, позволяющую использовать более низкую эффективную дозу, чем при использовании Тирзепатида или Семаглутида для субъектов, нуждающихся в лечении. Эта более низкая эффективная доза mCMZ371 снижает как вероятность, так и тяжесть побочных реакций на лекарственное средство у субъектов, нуждающихся в лечении.

Пример F: Дозозависимое влияние долговременной ФД на потребляемую глюкозу и массу тела у мышей.

[00433] Мышам однократно вводят пептидные конъюгаты и анализируют уровень потребляемой глюкозы и массу тела в течение семи дней. Как показано на ФИГ. 12, mCMV266 и mCMV268 демонстрируют сильное и продолжительное воздействие на потребляемую глюкозу у мышей дикого типа. ФД эффект доза-ответ наблюдается для обоих соединений, причем более выраженный эффект наблюдается при использовании высоких доз mCMV266. Пептидные конъюгаты mCMV266 и mCMV268 демонстрируют лучшую эффективность, чем Семаглутид, и большую активность *in vivo*, чем Тирзепатид.

[00434] Как показано на ФИГ. 13, пептидные конъюгаты mCMV266 и mCMV268 демонстрируют устойчивое влияние на снижение массы тела у мышей. Пептидные

конъюгаты демонстрируют лучшую эффективность, чем Семаглутид, и более эффективны *in vivo*, чем Тирзепатид.

[00435] Как показано на **ФИГ. 15**, mCMZ371 демонстрирует сильное и продолжительное воздействие на потребляемую глюкозу у мышей дикого типа. mCMZ371 является эффективным даже при однократной дозе 1 нмоль/кг. mCMZ371 является более эффективным в снижении уровня приема пищи, чем лечение mCMV268 в дозе 3 нмоль/кг, и более эффективным, чем Тирзепатид в дозе 10 нмоль/кг, что указывает на явную эффективность доза-ответ. mCMZ371 демонстрирует более сильное снижение потребляемой глюкозы, чем mCMV268 (оба при 3 нмоль/кг п/к), и достигает такого же снижения потребляемой глюкозы, что и Тирзепатид в дозах в 3 раза выше (10 нмоль/кг п/к). Как показано на **ФИГ. 15**. Пептидный конъюгат mCMZ371 демонстрирует устойчивое влияние на снижение массы тела у мышей. Ответ на дозу является очевидным, но все протестированные дозы mCMZ371 (включая 1 нмоль/кг п/к) приводят к снижению массы тела. Лечение mCMZ371 и mCMV268 (каждый в дозе 3 нмоль/кг п/к) достигает одинаковой эффективности в снижении веса. Эти эффекты mCMZ371 и mCMV268 (3 нмоль/кг п/к) вызывают ответы, аналогичные лечению более высокими дозами Тирзепатида (10 нмоль/кг п/к). При дозе 30 нмоль/кг п/к, лечение mCMZ371 демонстрирует превосходную эффективность в снижении массы тела по сравнению с другими протестированными дозировками и молекулами. Эти устойчивые фармакодинамические ответы на mCMZ371 открывают возможности для разработки схемы дозирования с более низким диапазоном эффективных доз, чем у Тирзепатида, тем самым снижая риск возникновения и степень побочных реакций на лекарственное средство у субъектов, нуждающихся в лечении. На основании превосходной эффективности mCMZ371 в снижении массы тела при самой высокой испытанной дозе, можно разработать схему дозирования, обеспечивающую более значительную потерю веса, чем лечение Тирзепатидом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептид, содержащий последовательность на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO. 6 (YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KX1AAAib-EFVX2W-LIAGG-PSSGA-PPPS).

2. Пептид, содержащий SEQ ID NO: 6 (YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KX1AAAib-EFVX2W-LIAGG-PSSGA-PPPS) или пептид, имеющий 1 аминокислотную замену, делецию или вставку или любую их комбинацию, по сравнению с SEQ ID NO: 6 (YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KX1AAAib-EFVX2W-LIAGG-PSSGA-PPPS).

3. Пептид по п. 1, содержащий последовательность на по меньшей мере 98% идентичную SEQ ID NO. 6.

4. Пептид по п. 1, содержащий SEQ ID NO. 6.

5. Пептид по п. 1, содержащий X1 и/или X2.

6. Пептид по п. 5, содержащий X1, где X1 представляет собой цистеин или лизин.

7. Пептид по п. 5, содержащий X2, где X2 представляет собой цистеин или лизин.

8. Пептид по п. 1, содержащий X1 и X2, где X1 представляет собой цистеин и X2 представляет собой цистеин.

9. Пептидный конъюгат, содержащий пептид по любому из пп. 1-8 и скрепку.

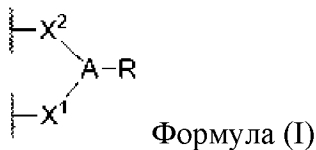
10. Пептидный конъюгат, содержащий пептид на по меньшей мере 79% идентичный SEQ ID NO: 6 (YAibEGT-FTSDY-SIYLD-KX1AAAib-EFVX2W-LIAGG-PSSGA-PPPS) и скрепку.

11. Пептидный конъюгат по п. 9 или п. 10, где пептид содержит X1 и/или X2 из SEQ ID NO: 6 и скрепка присоединена на X1 и/или X2.

12. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-11, дополнительно содержащий жирную кислоту и/или фрагмент, продлевающий период полужизни.

13. Пептидный конъюгат по любому из пп. of 9-12, отличающийся тем, что скрепка присоединена к пептиду на первой аминокислоте и второй аминокислоте;

где скрепка имеет Формулу (I):



где

A представляет собой -N-;

X¹ и X² представляют собой связь, -C(=O)-, -алкилен-C(=O)-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-, -алкилен-NR³C(=O)-, -C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)NR³-алкилен- или -алкилен-NR³C(=O)-алкилен-;

где X¹ присоединен к первой аминокислоте пептида, X² присоединен ко второй аминокислоте пептида и X¹ и X² являются идентичными;

R представляет собой водород или -(L)_s-Y;

каждый L независимо представляет собой -(CR¹R²)_v-, -алкилен-O-, -O-алкилен-, -C(=O)-алкилен-, -алкилен-C(=O)-, -NR³-алкилен-, -алкилен-NR³-, -S-алкилен-, -алкилен-S-,

-S(=O)-алкилен-, -алкилен-S(=O)-, -S(=O)₂-алкилен, -алкилен-S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NR³-, -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)NR³-, -NR³C(=O)NR³-алкилен-, -NR³C(=O)-алкилен-NR³-, алкилен-C(=O)NR³-, -C(=O)NR³-алкилен-, -алкилен-NR³C(=O)- или -NR³C(=O)-алкилен-;

v равен 2-20;

каждый R¹ или R² независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^d, -NR^aS(=O)₂R^d, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^a, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OR^a или -NR^cR^d; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a или -NR^cR^d;

или R¹ и R² взяты вместе с образованием C₁-C₆ циклоалкила или C₁-C₆ гетероциклоалкила;

каждый R³ независимо представляет собой водород, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -CO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OR^a или -NR^cR^d; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a или -NR^cR^d;

Y представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ алкил), -CO₂NH₂, -CO₂N(алкил)₂ или -CO₂NH(алкил);

s равен 0-20;

R^a представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OH, -OMe или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OH, -OMe или -NH₂;

R^b представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OH, -OMe или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OH, -OMe или -NH₂; и

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, -OH, -OMe или -NH₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил

и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂;

или R^c и R^d, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил или гетероарил; где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, -ОМе или -NH₂, и

где необязательно пептид содержит X1 и X2, и первая аминокислота представляет собой X1 и вторая аминокислота представляет собой X2.

14. Пептидный конъюгат по п. 13, отличающийся тем, что первая аминокислота и вторая аминокислота независимо представляют собой сульфгидрил-содержащую аминокислоту.

15. Пептидный конъюгат по п. 13 или п. 14, отличающийся тем, что первая аминокислота и вторая аминокислота независимо выбраны из цистеина, гомоцистеина, 2-амино-5-меркаптопентановой кислоты и 2-амино-6-меркаптогексановой кислоты.

16. Пептидный конъюгат по любому из пп. 13-15, отличающийся тем, что первая аминокислота и вторая аминокислота представляют собой цистеины.

17. Пептидный конъюгат по п. 13, отличающийся тем, что первая аминокислота и вторая аминокислота независимо представляют собой амин-содержащую аминокислоту.

18. Пептидный конъюгат по п. 17, отличающийся тем, что амин-содержащая аминокислота выбрана из лизина, орнитина, диаминомасляной кислоты, диаминопропионовой кислоты и гомолизина.

19. Пептидный конъюгат по п. 17 или п. 18, отличающийся тем, что первая аминокислота и вторая аминокислота представляют собой лизины.

20. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-18, отличающийся тем, что первая аминокислота имеет положение i в пептиде и вторая аминокислота имеет положение i+n в пептиде, где n равен 4-16.

21. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-20, отличающийся тем, что пептид модулирует рецептор GLP-1.

22. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-21, отличающийся тем, что пептид связывается с рецептором GLP-1.

23. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-22, отличающийся тем, что пептид модулирует рецептор GIP.

24. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-23, отличающийся тем, что пептид связывается с рецептором GIP.

25. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-24, отличающийся тем, что пептид представляет собой агонист рецептора GLP-1.

26. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-25, отличающийся тем, что пептид представляет собой агонист рецептора GIP.

27. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-26, отличающийся тем, что пептид представляет собой двойной агонист рецептора GLP-1 и рецептора GIP.

28. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-27, отличающийся тем, что пептид является резистентным к протеолизу желудочно-кишечной протеазой.

29. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-28, отличающийся тем, что период полужизни пептидного конъюгата в по меньшей мере примерно 2 раза больше, чем период полужизни немодифицированной формы пептида.

30. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-29, отличающийся тем, что аффинность связывания пептидного конъюгата составляет в пределах примерно 5-20% аффинности связывания немодифицированной формы пептида.

31. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-30, отличающийся тем, что X^1 и X^2 представляют собой $-C(=O)-$.

32. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-30, отличающийся тем, что X^1 и X^2 представляют собой $-алкилен-C(=O)-$ или $-C(=O)алкилен-$.

33. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-30, отличающийся тем, что X^1 и X^2 представляют собой $-CH_2-C(=O)-$ или $-C(=O)-CH_2-$.

34. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-30, отличающийся тем, что X^1 и X^2 представляют собой $-алкилен-C(=O)NR^3-$ или $-C(=O)NR^3-алкилен-$.

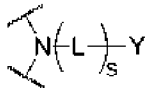
35. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-30, отличающийся тем, что X^1 и X^2 представляют собой $-CH_2-C(=O)NR^3-$ или $-C(=O)NR^3-CH_2-$.

36. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-30, отличающийся тем, что X^1 и X^2 представляют собой $-алкилен-C(=O)NR^3-алкилен-$ или $-алкилен-NR^3C(=O)-алкилен-$.

37. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-30, отличающийся тем, что X^1 и X^2 представляют собой $-CH_2-C(=O)NR^3-CH_2CH_2-$ или $-CH_2-NR^3C(=O)-CH_2CH_2-$.

38. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-30, отличающийся тем, что X^1 и X^2 представляют собой $-CH_2-C(=O)NH-CH_2CH_2-$ или $-CH_2-NHC(=O)-CH_2CH_2-$.

39. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-38, отличающийся тем, что $>A-R$ имеет следующую структуру:



40. Пептидный конъюгат по п. 39, отличающийся тем, что s равен 1-15.

41. Пептидный конъюгат по п. 39, отличающийся тем, что s равен 1-10.

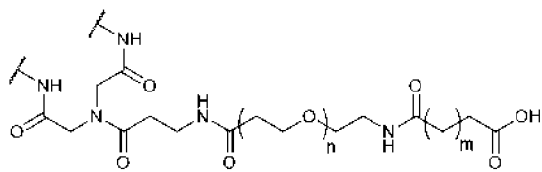
42. Пептидный конъюгат по п. 39, отличающийся тем, что s равен 5-15.

43. Пептидный конъюгат по п. 39, отличающийся тем, что s равен 5-10.

44. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-43, отличающийся тем, что Y представляет собой водород или $-CO_2H$.

45. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-43, отличающийся тем, что каждый L независимо представляет собой $-(CR^1R^2)_v-$, $-алкилен-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^3-$, $-NR^3C(=O)-$, $-алкилен-C(=O)NR^3-$ или $-алкилен-NR^3C(=O)-$; и v равен 2-20.

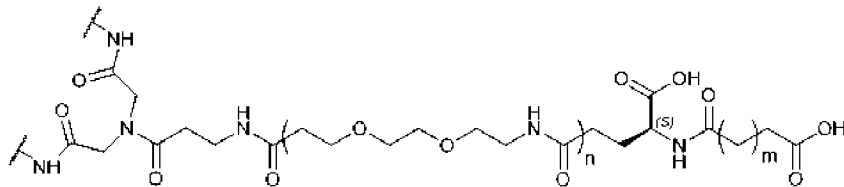
46. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что пептидный конъюгат содержит:



, где n равен 1-4 и m равен 6-20.

47. Пептидный конъюгат по п. 46, отличающийся тем, что n равен 3 и m равен 15.

48. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что пептидный конъюгат содержит:



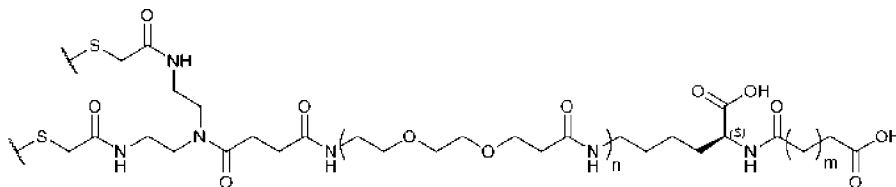
, где n равен 1-4 и m

равен 6-20.

49. Пептидный конъюгат по п. 48, отличающийся тем, что n равен 2 и m равен 15.

50. Пептидный конъюгат по п. 48, отличающийся тем, что n равен 2 и m равен 17.

51. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что пептидный конъюгат содержит:



, где n равен 1-4 и

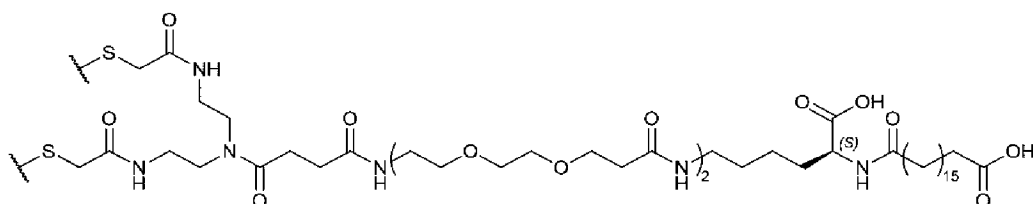
m равен 6-20.

52. Пептидный конъюгат по п. 51, отличающийся тем, что n равен 2 и m равен 15.

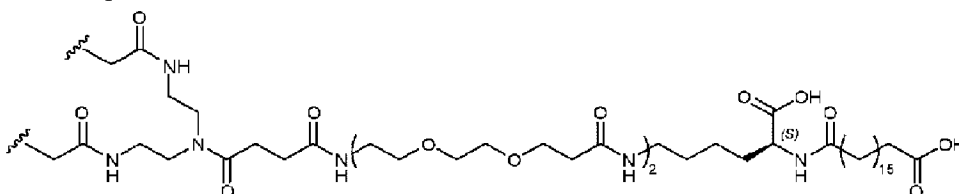
53. Пептидный конъюгат по п. 51, отличающийся тем, что n равен 2 и m равен 17.

54. Пептидный конъюгат по п. 51, отличающийся тем, что n равен 2 и m равен 13.

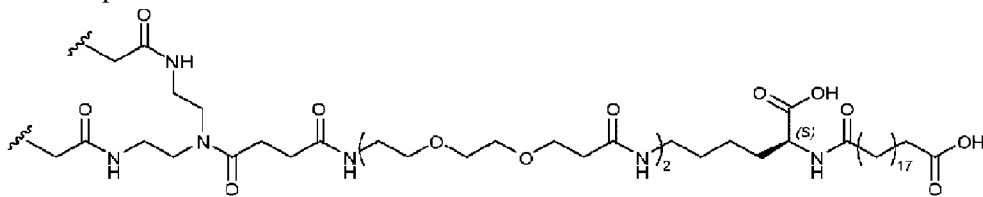
55. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что пептидный конъюгат содержит: L5A(S)



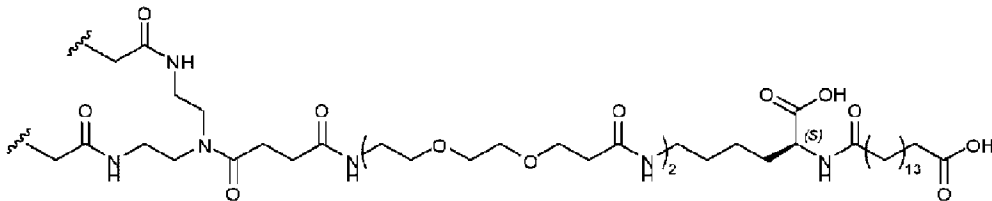
56. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что пептидный конъюгат содержит: L5A



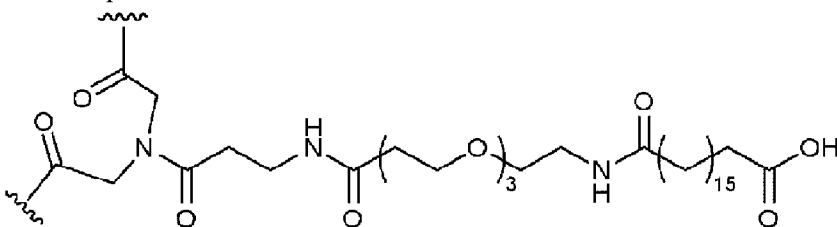
57. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что пептидный конъюгат содержит: C20L5A



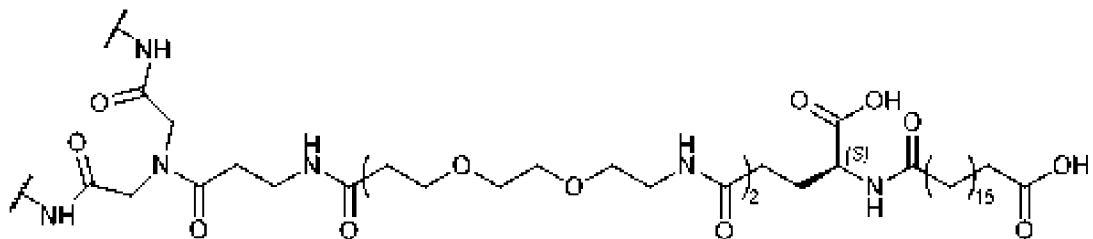
58. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что пептидный конъюгат содержит: C16L5A



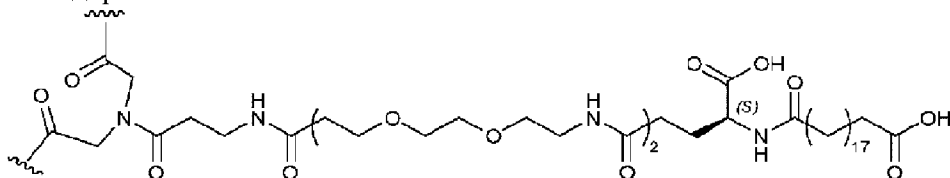
59. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что пептидный конъюгат содержит: K4



60. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что пептидный конъюгат содержит: K5



61. Пептидный конъюгат по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что пептидный конъюгат содержит: C20K5



62. Фармацевтическая композиция, содержащая пептид по любому из пп. 1-8 или пептидный конъюгат по любому из пп. 9-61 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

63. Способ лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество пептида по любому из пп. 1-8 или пептидного конъюгата по

любому из пп. 9-61.

64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой диабет или ожирение.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что диабет представляет собой сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, гестационный диабет, неонатальный диабет, диабет зрелого возраста у молодых или латентный аутоиммунный диабет у взрослых, или любую их комбинацию

66. Способ по п. 63, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) или сердечно-сосудистое заболевание.

67. Способ по п. 63, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой синдром короткой кишки (SBS).

68. Способ по п. 63, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD), воспалительный синдром кишечника (IBS) или псориаз.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой болезнь Крона или язвенный колит.

70. Способ по п. 63, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или болезнь Хантингтона.

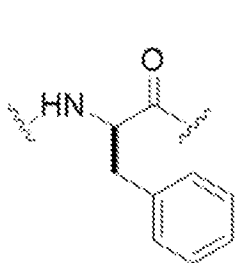
71. Способ по любому из пп. 63-70, дополнительно включающий введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов.

72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что один или несколько дополнительных терапевтических агентов содержат инкретиновый гормон или его производное.

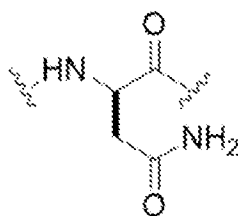
73. Способ по п. 72, отличающийся тем, что инкретиновый гормон или его производное выбрано из GLP-1, эксендина-4, глюкагона (GCG), глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP), оксинтомодулина и их комбинаций.

74. Способ по любому из пп. 63-73, отличающийся тем, что пептидный конъюгат вводят примерно один раз каждые 7 дней, примерно один раз каждые 14 дней, примерно один раз в месяц, примерно один раз в два месяца или примерно один раз в три месяца.

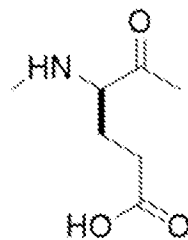
ФИГ.1А



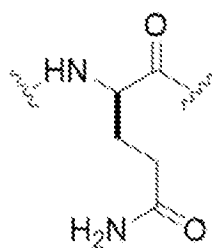
D-Phe



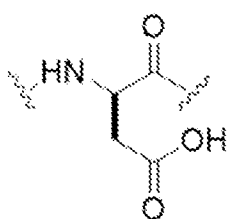
D-Asn



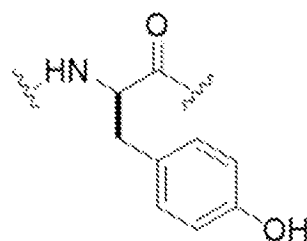
D-Glu



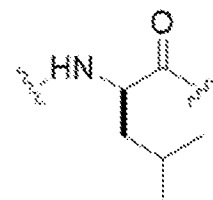
D-Gln



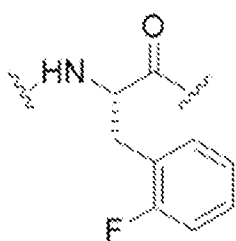
D-Asp



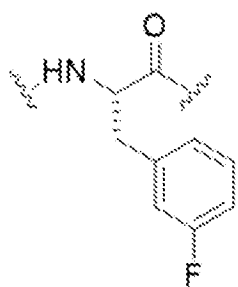
D-Tyr



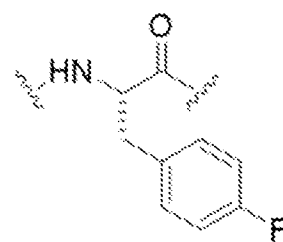
D-Leu



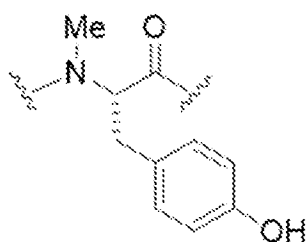
L-Phe (2-F)



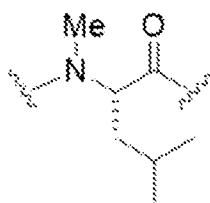
L-Phe (3-F)



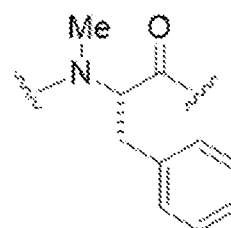
L-Phe (4-F)



N-Метил-Tyr

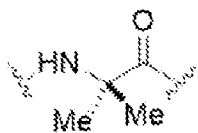


N-Метил-L-Leu

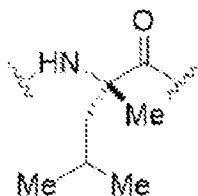


N-Метил-L-Phe

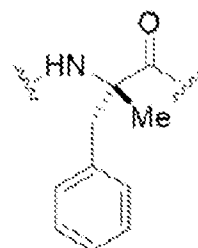
ФИГ.1В



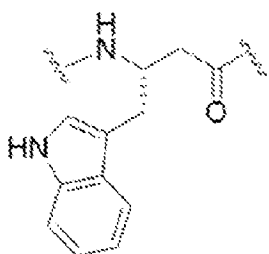
Aib



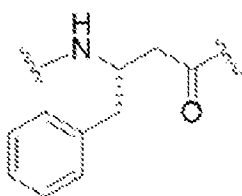
альфа-Метил-L-Leu



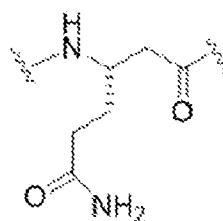
альфа-Метил-L-Phe



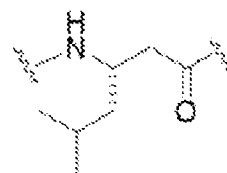
бета-3-Trp



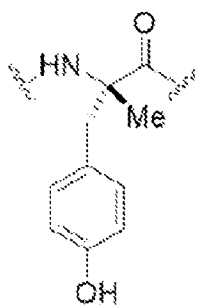
бета-3-Phe



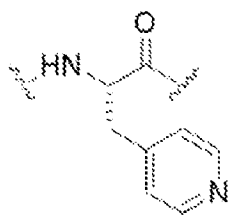
бета-3-Asn



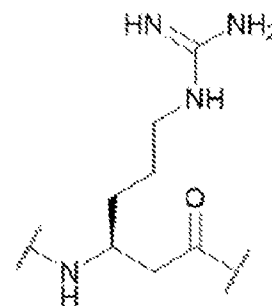
бета-3-Leu



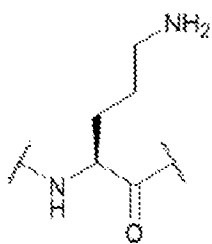
альфа-Метил-L-Tyr



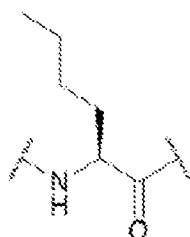
4-Пиридил-L-Ala



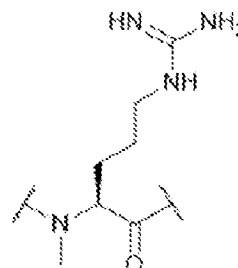
бета-hArg



Orn

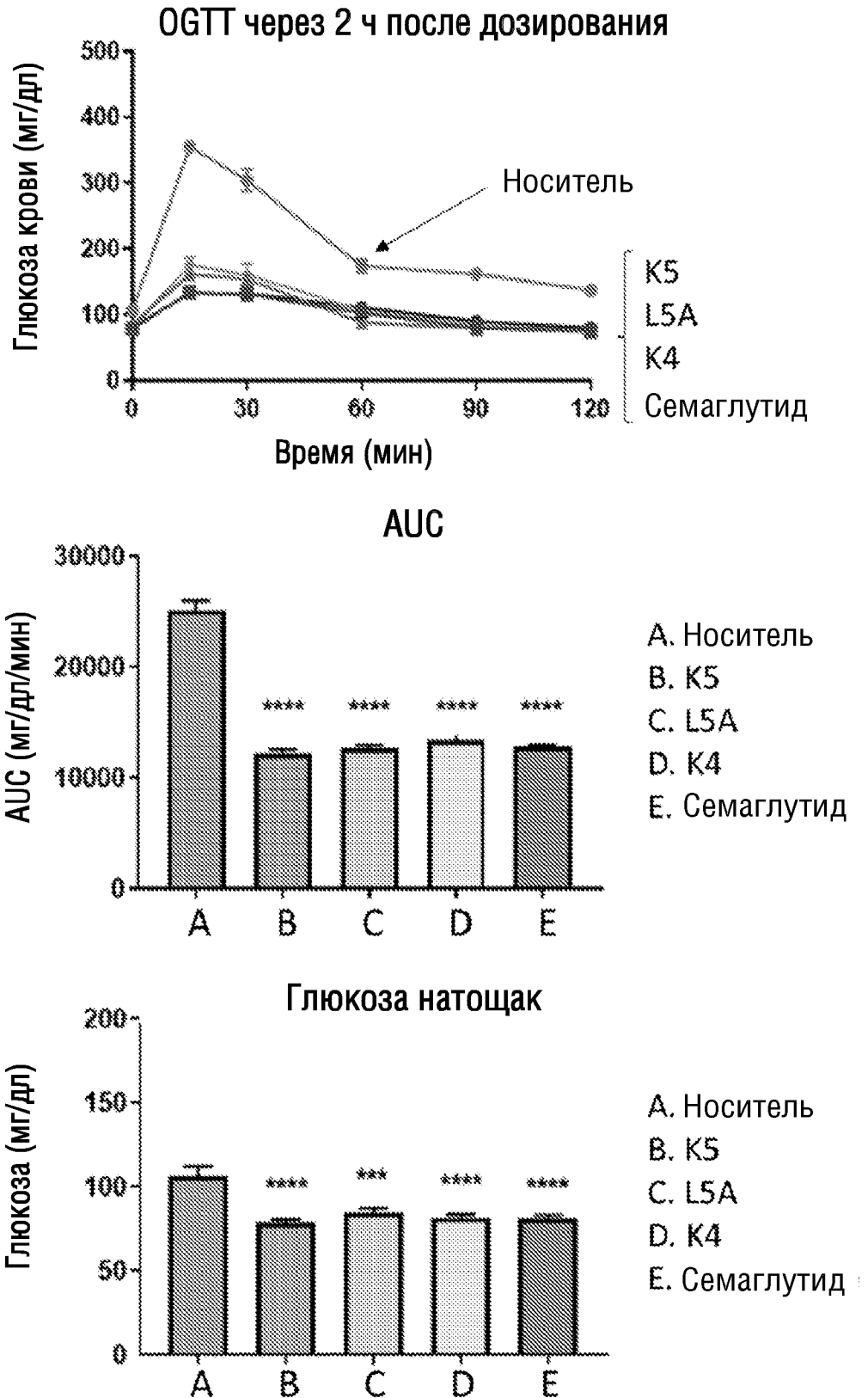


Nle



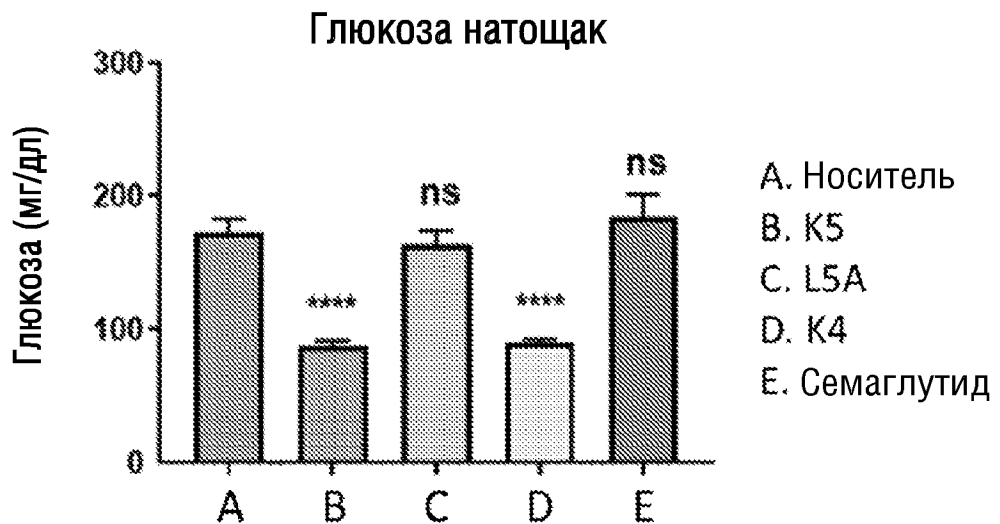
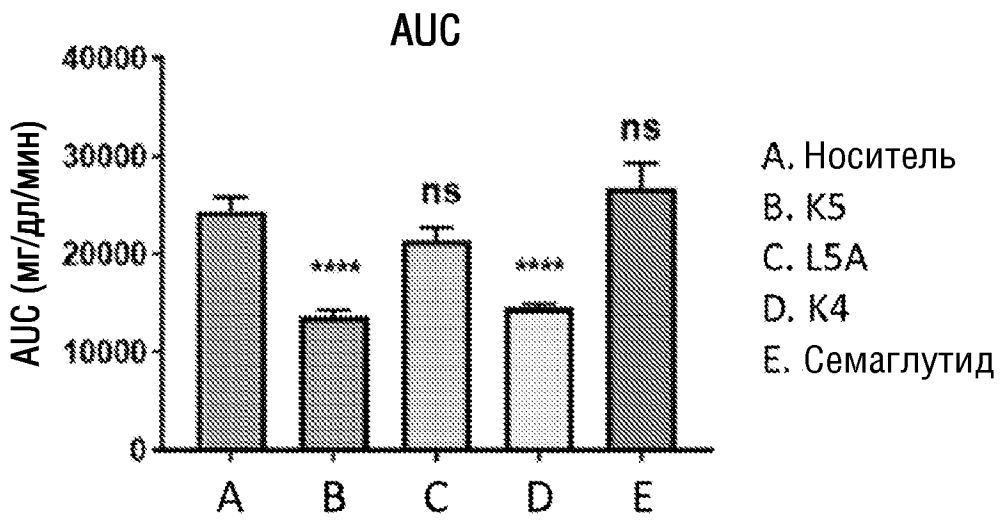
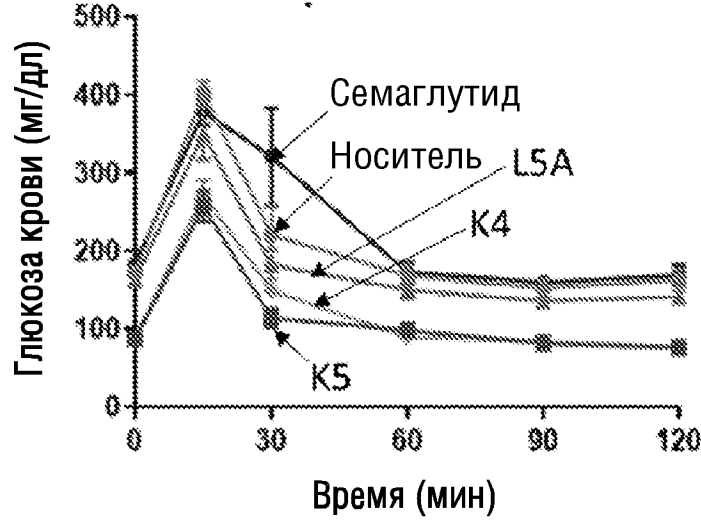
N-MeArg

ФИГ.2А

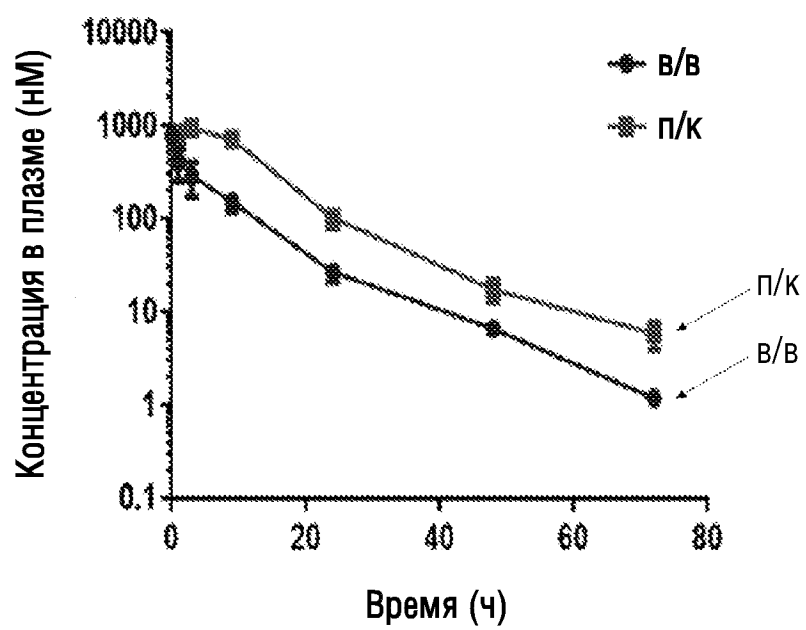


ФИГ.2В

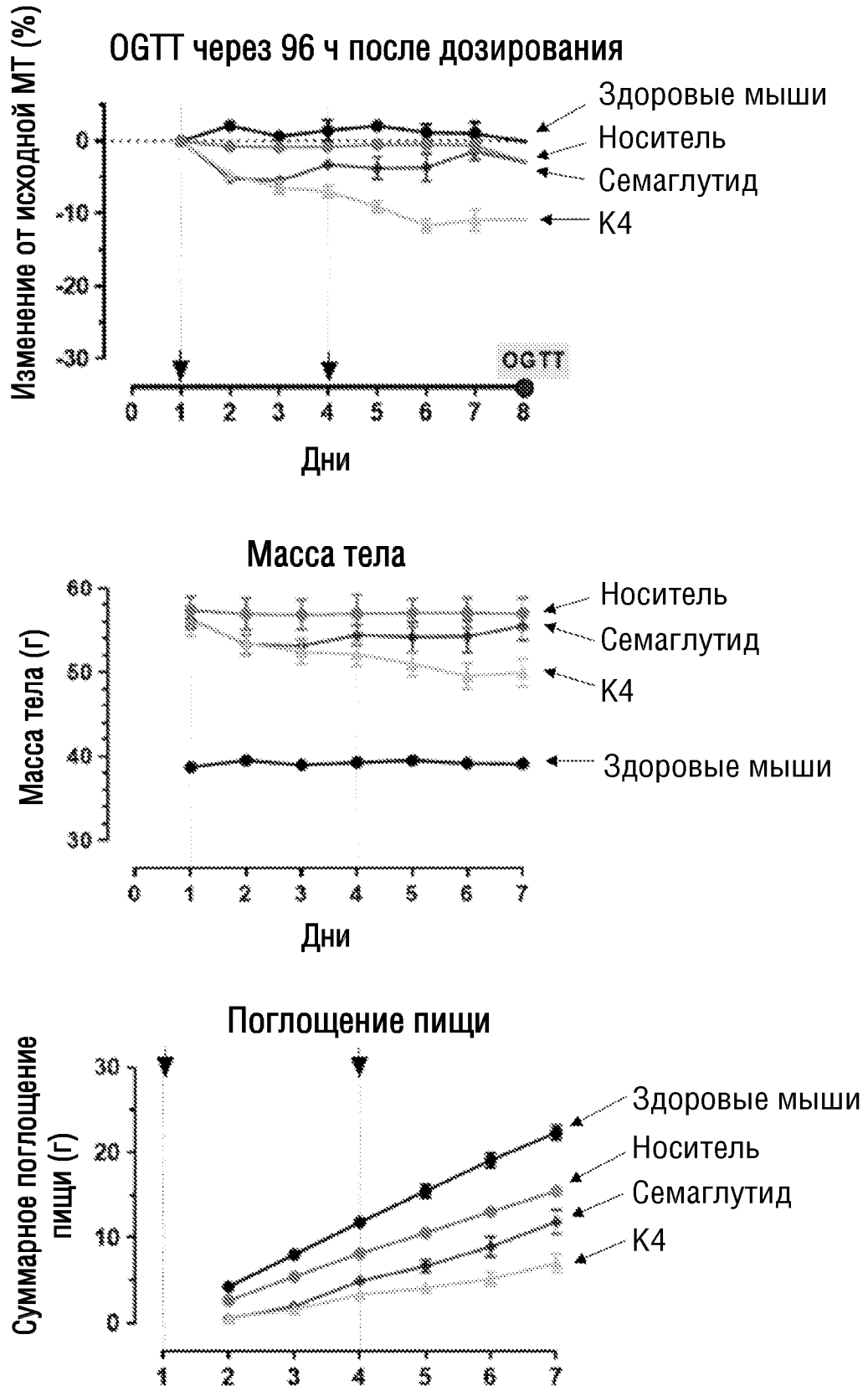
OGTT через 96 ч после дозирования



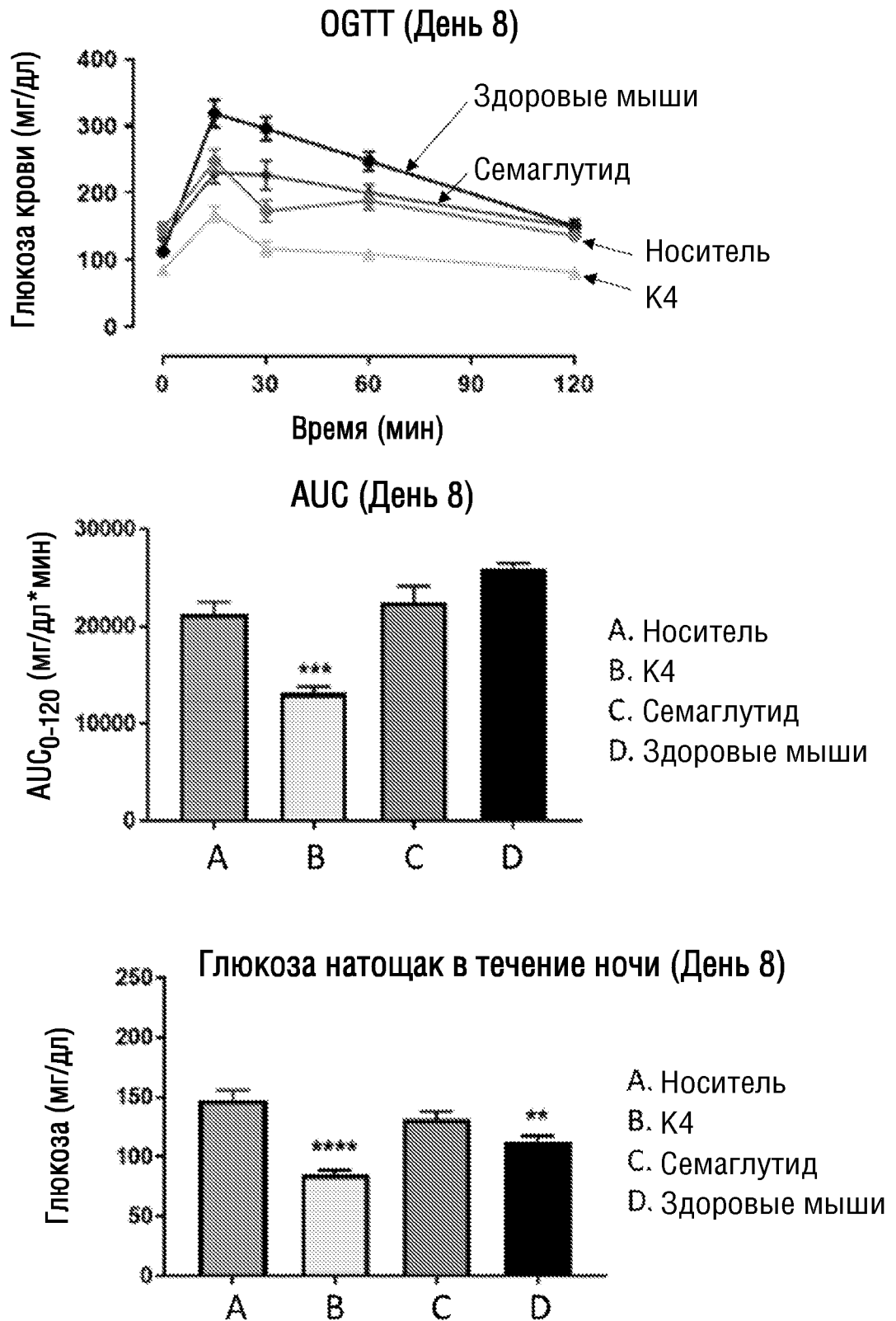
ФИГ.3



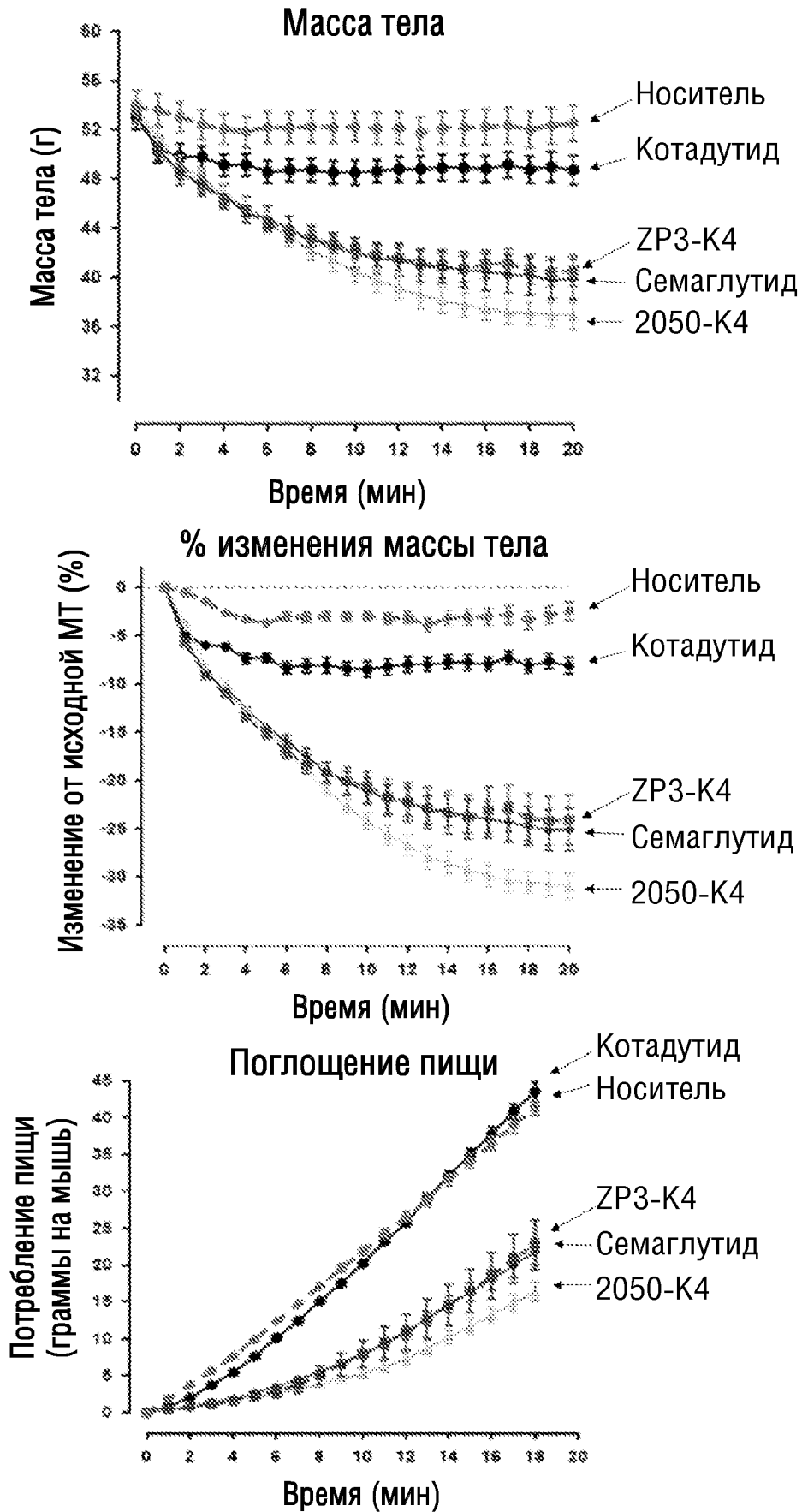
ФИГ.4А



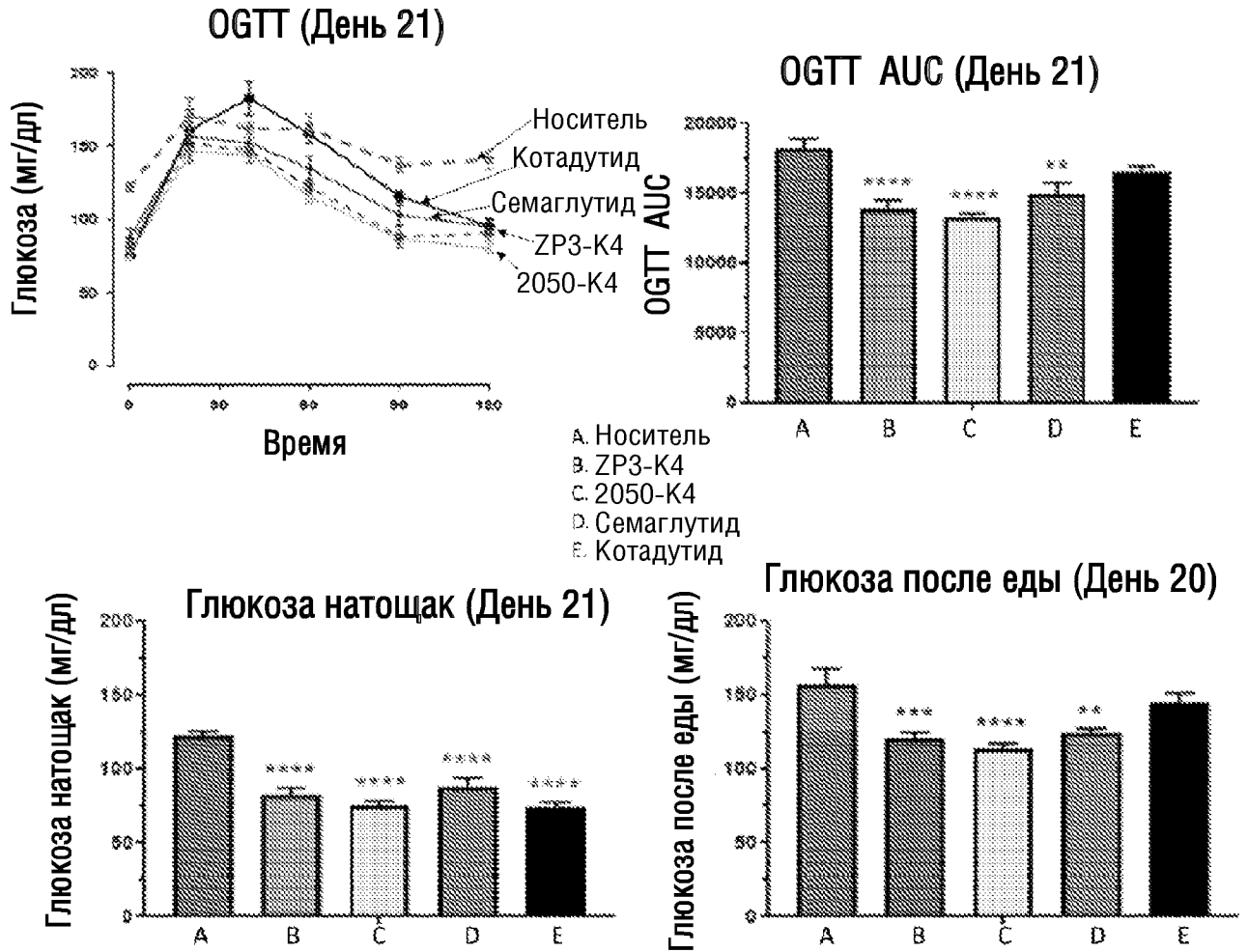
ФИГ.4В



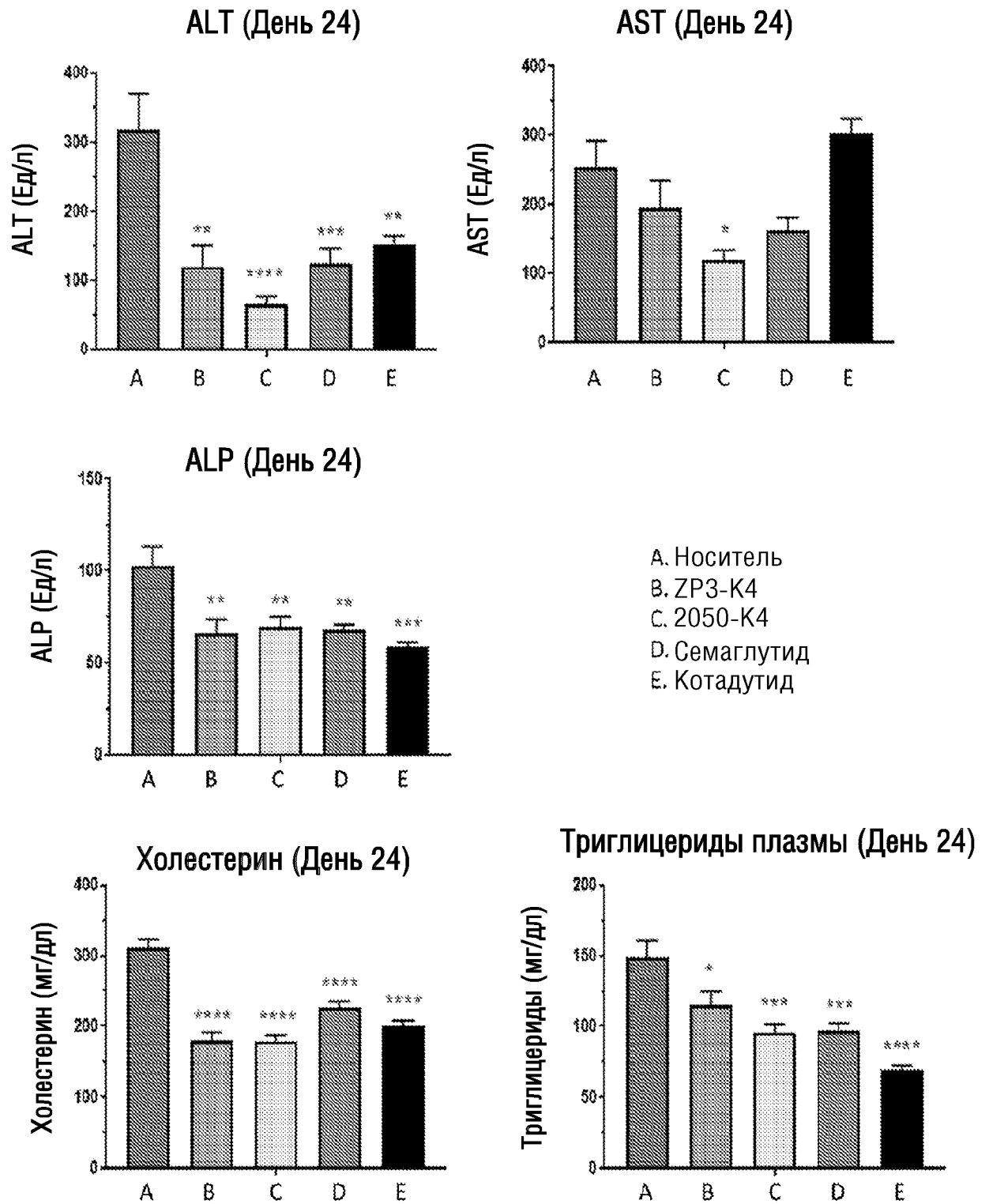
ФИГ.5А



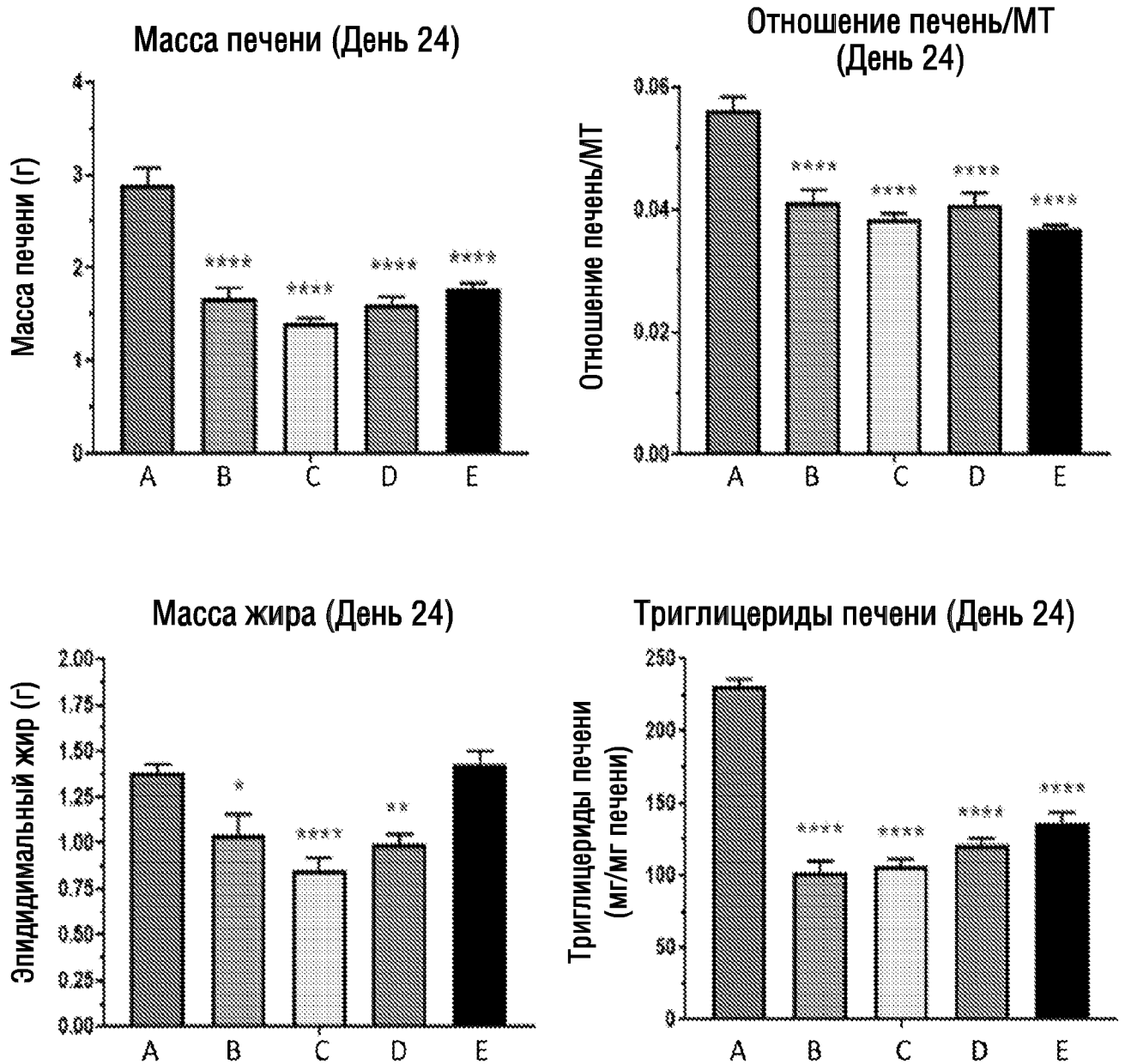
ФИГ.5В



ФИГ.5С

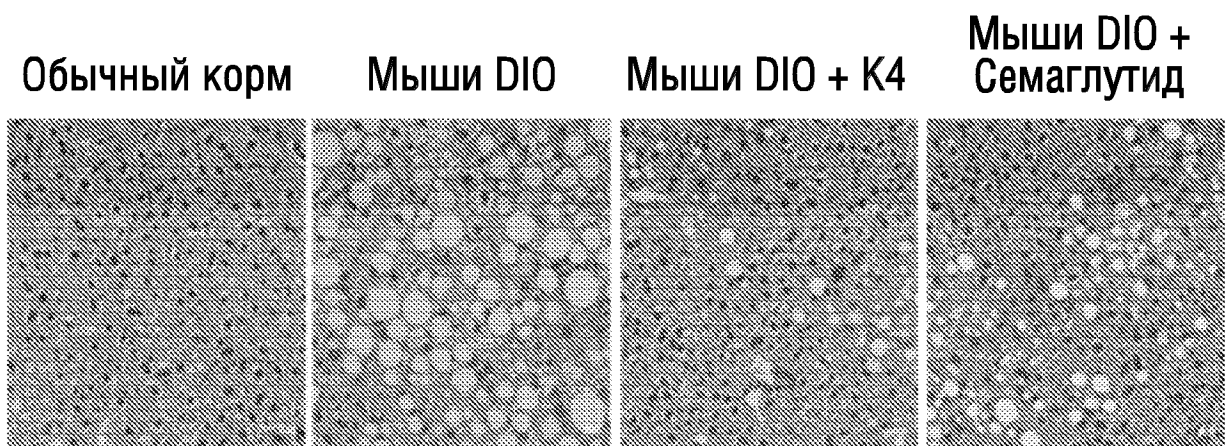
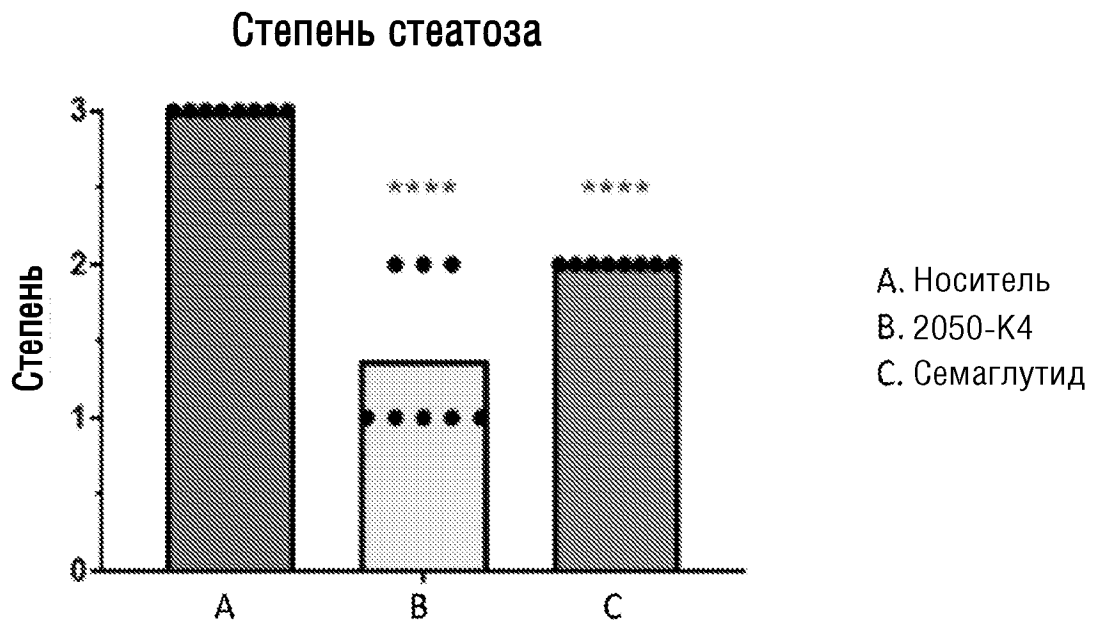


ФИГ.5D

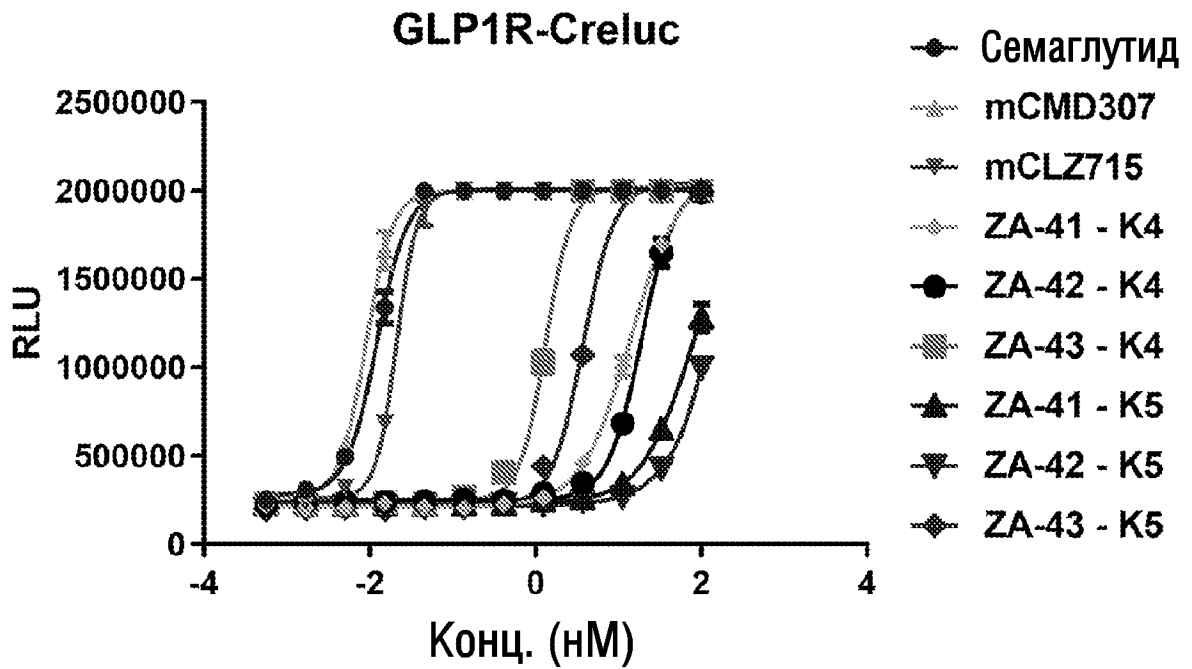


A. Носитель, B. ZP3-K4, C. 2050-K4, D. Семаглутид, E. Котадутид

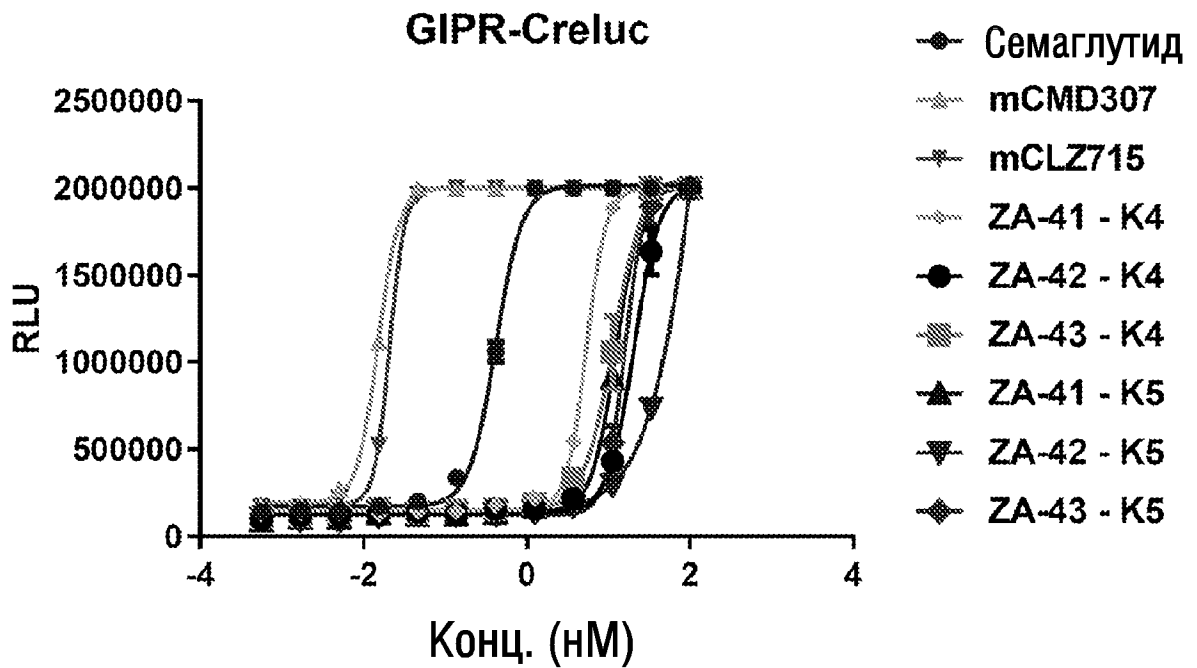
ФИГ.5Е



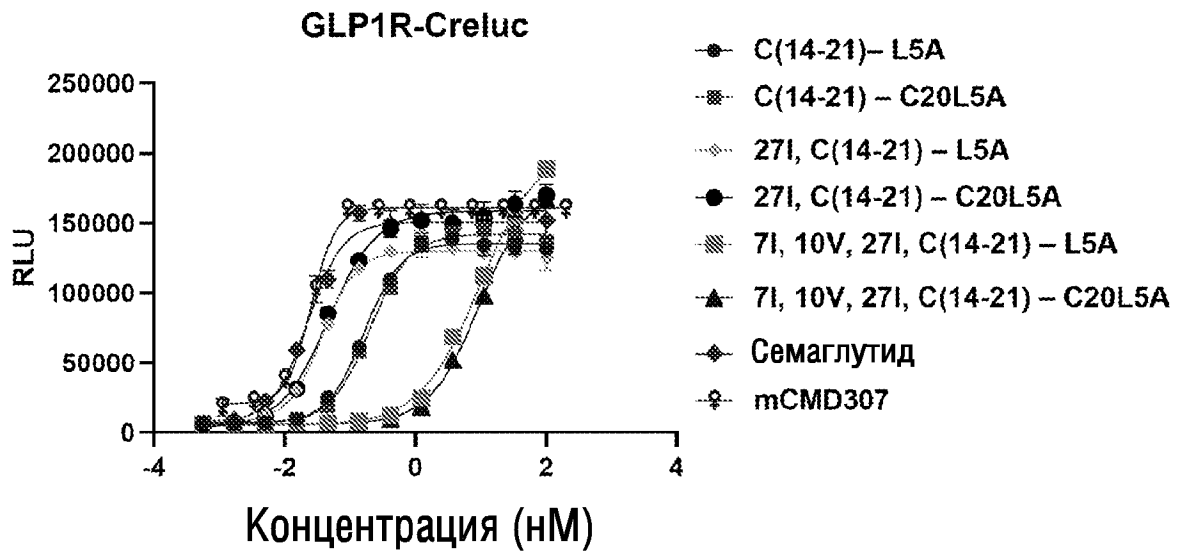
ФИГ.6А



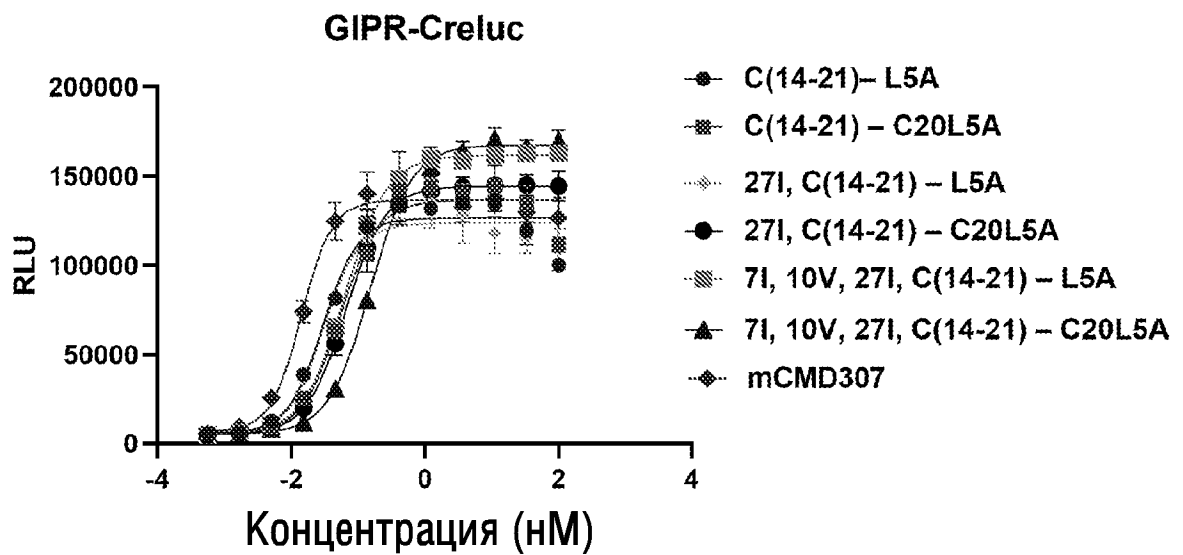
ФИГ.6В



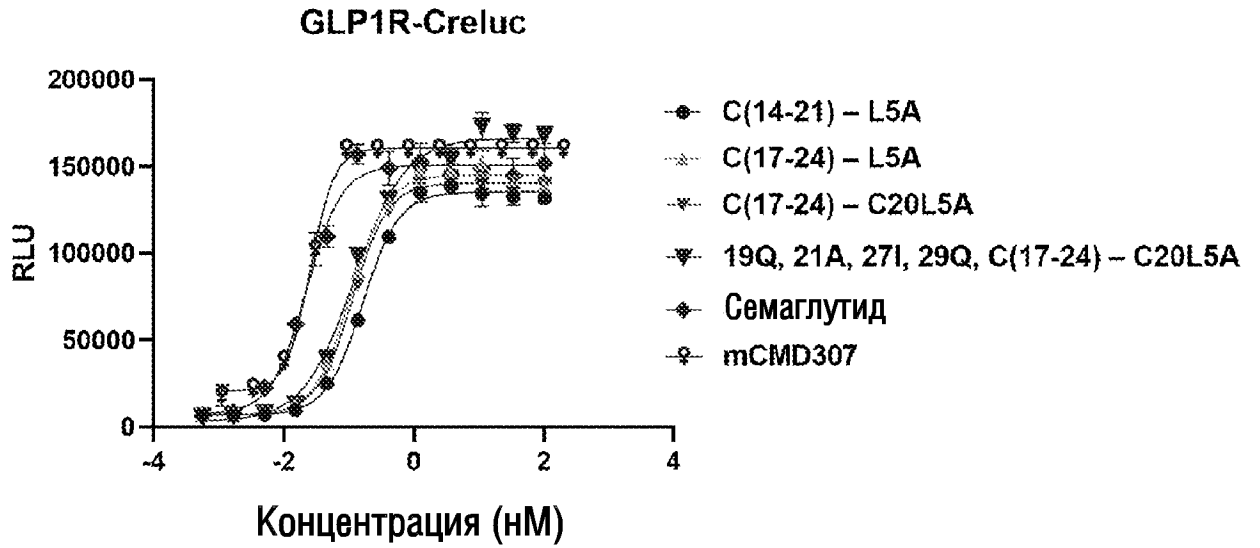
ФИГ.7А



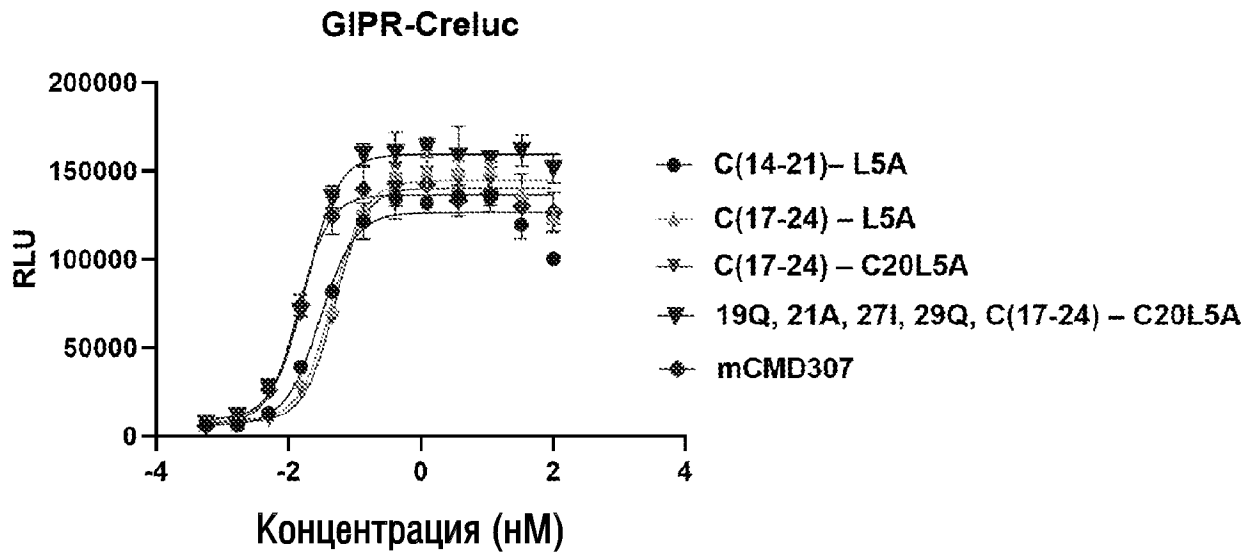
ФИГ.7В



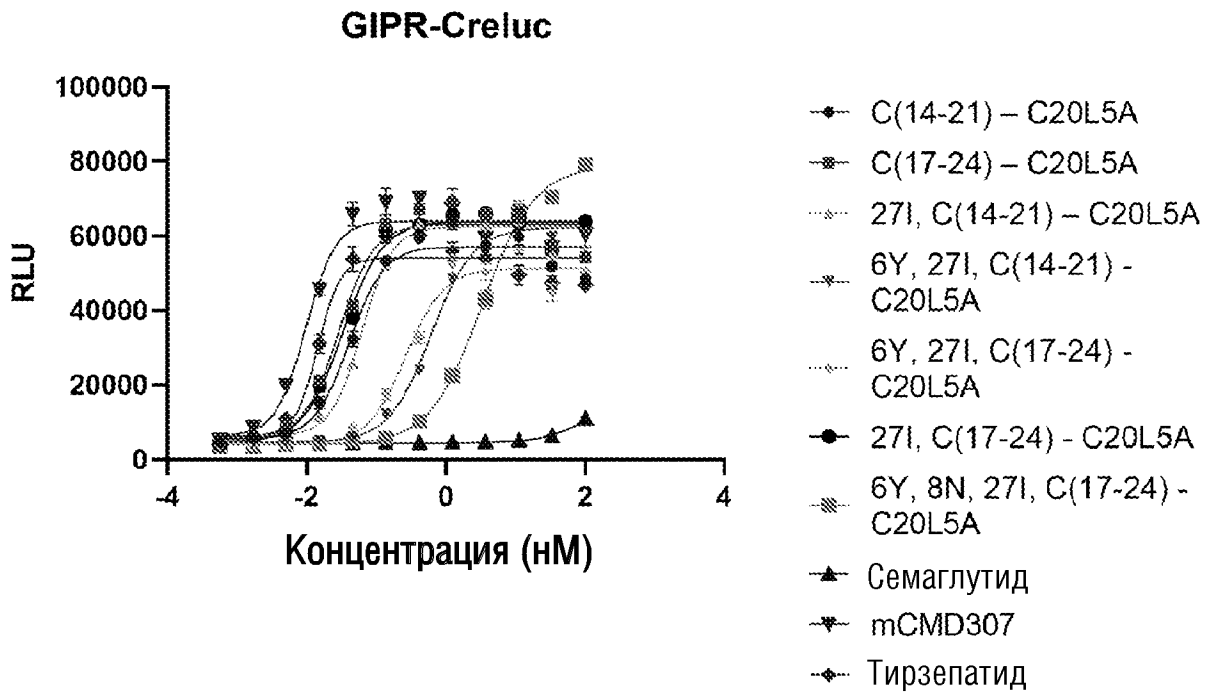
ФИГ.8А



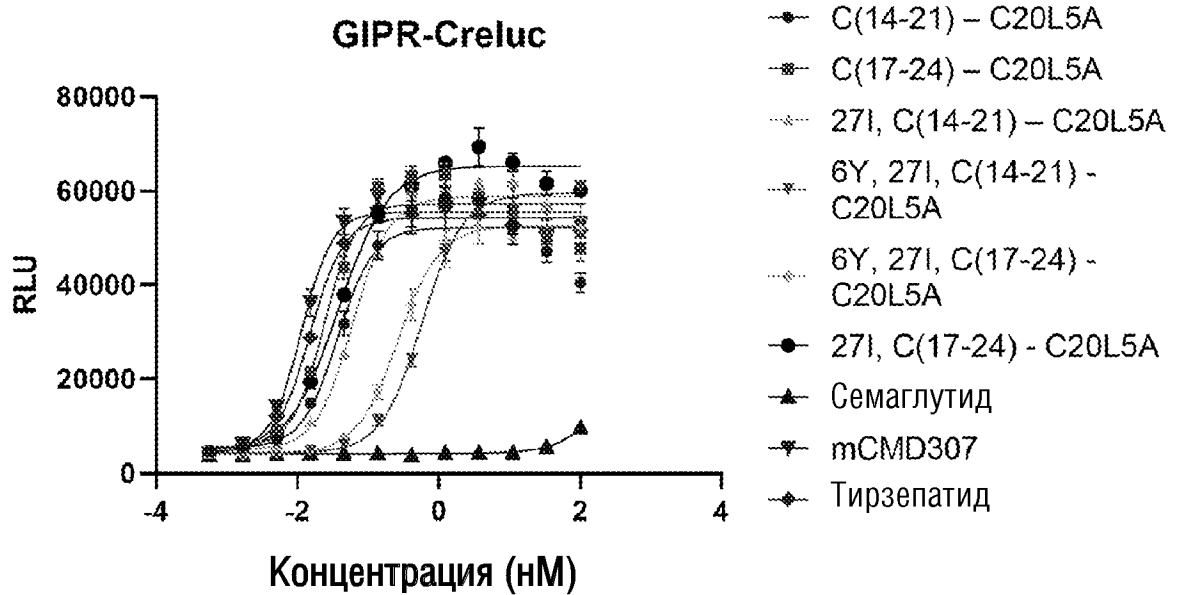
ФИГ.8В



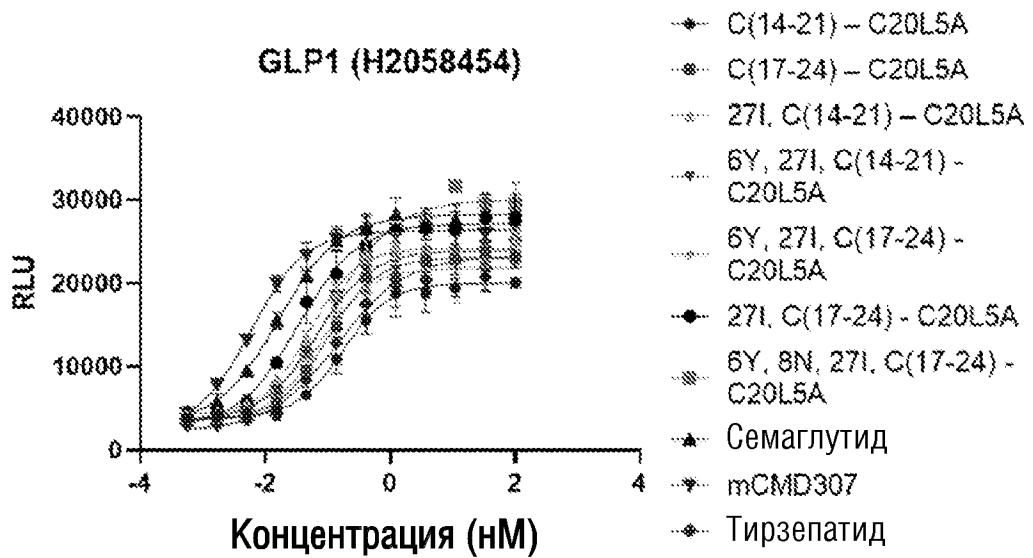
ФИГ.9А



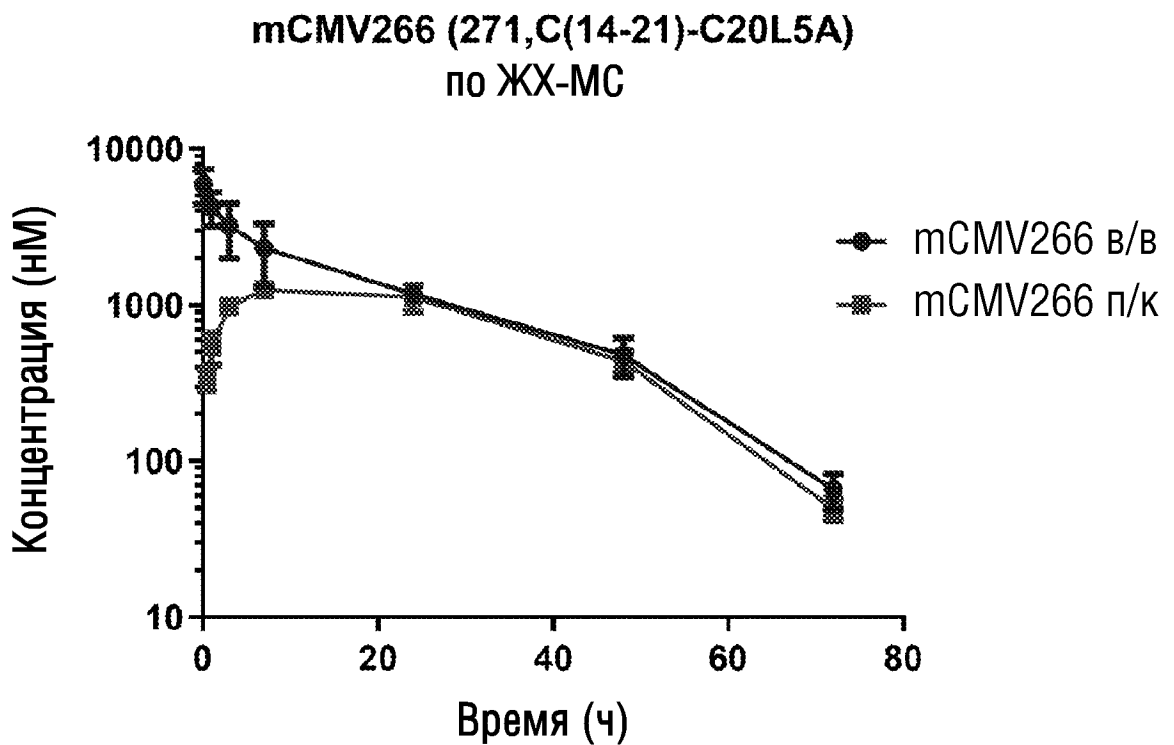
ФИГ.9В



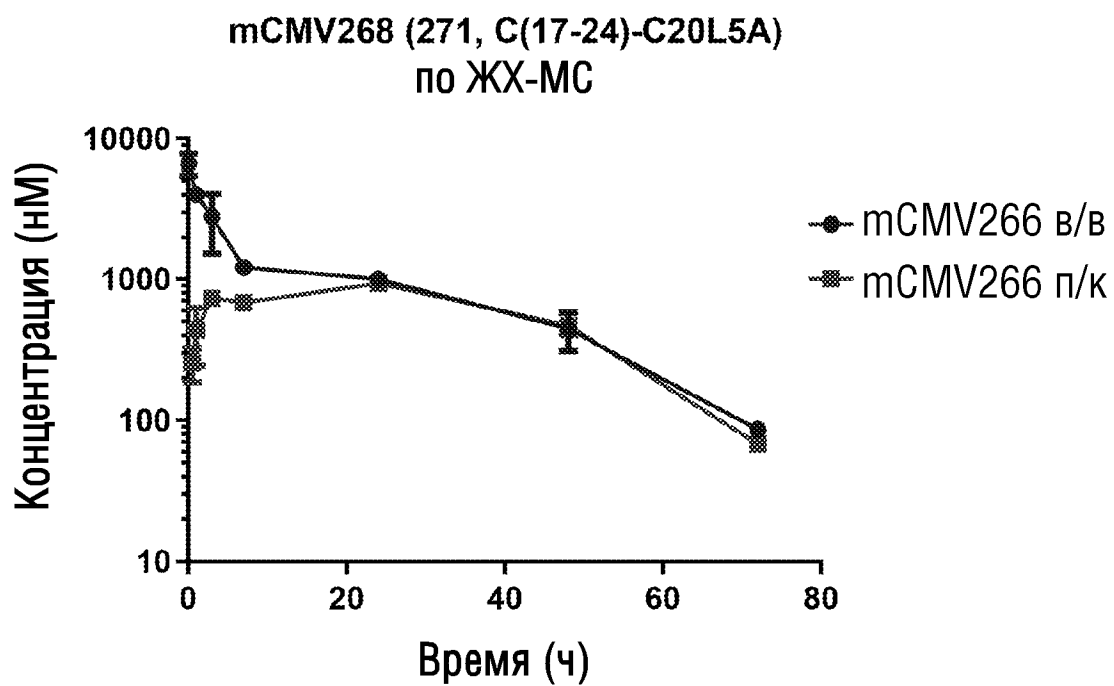
ФИГ.10



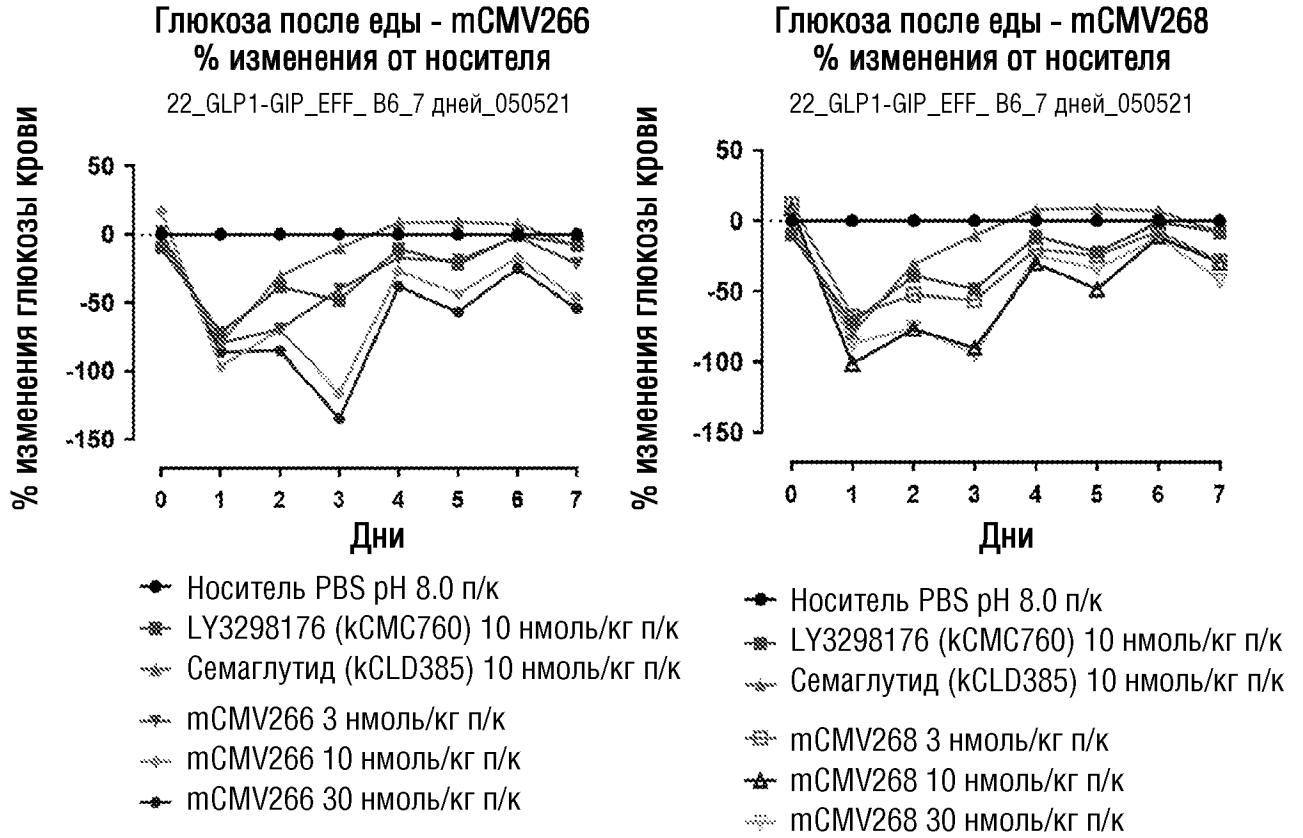
ФИГ.11А



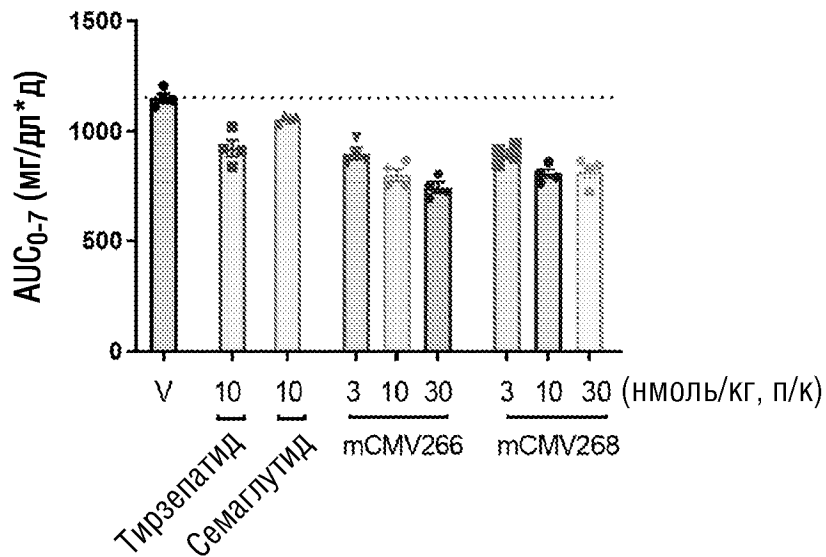
ФИГ.11В



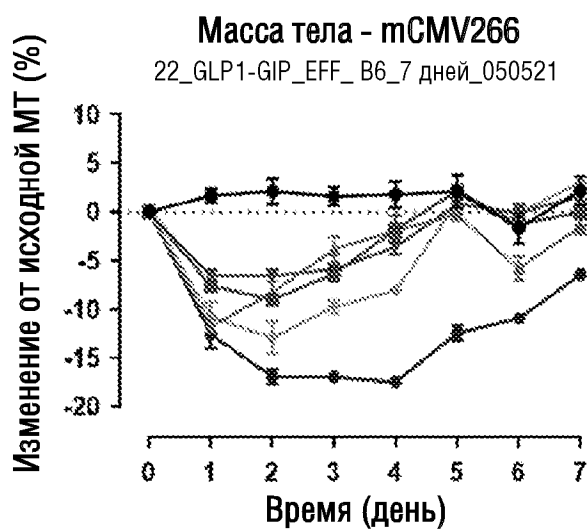
ФИГ.12



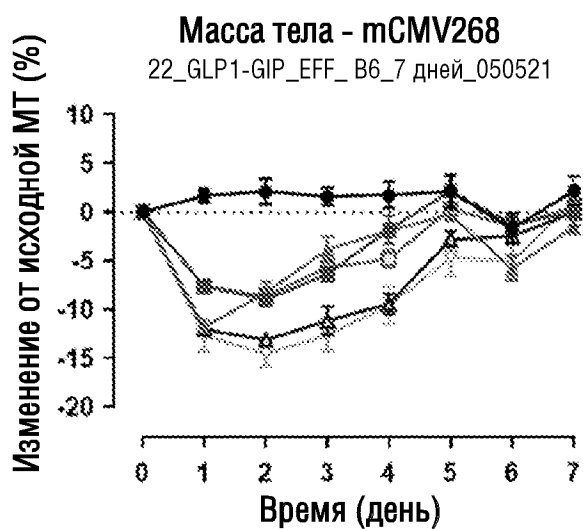
AUC глюкозы натощак, 7 дней
22_GLP1-GIP_EFF_ B6_7 дней_050521



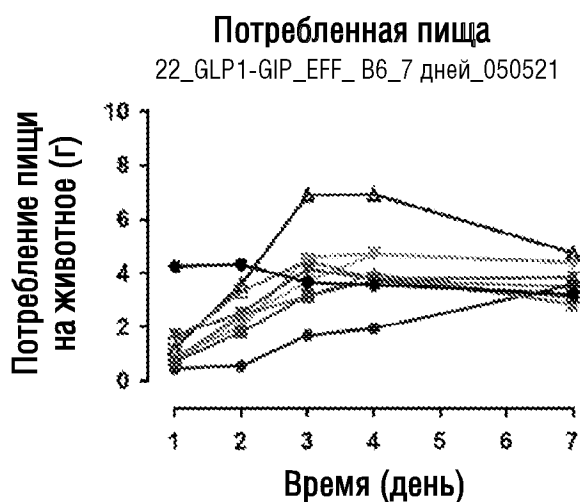
ФИГ.13



- ◆ Носитель PBS pH 8.0 п/к
- ◆ LY3298176 (кСМС760) 10 нмоль/кг п/к
- ◆ Семаглутид (кCLD385) 10 нмоль/кг п/к
- ◆ mCMV266 3 нмоль/кг п/к
- ◆ mCMV266 10 нмоль/кг п/к
- ◆ mCMV266 30 нмоль/кг п/к

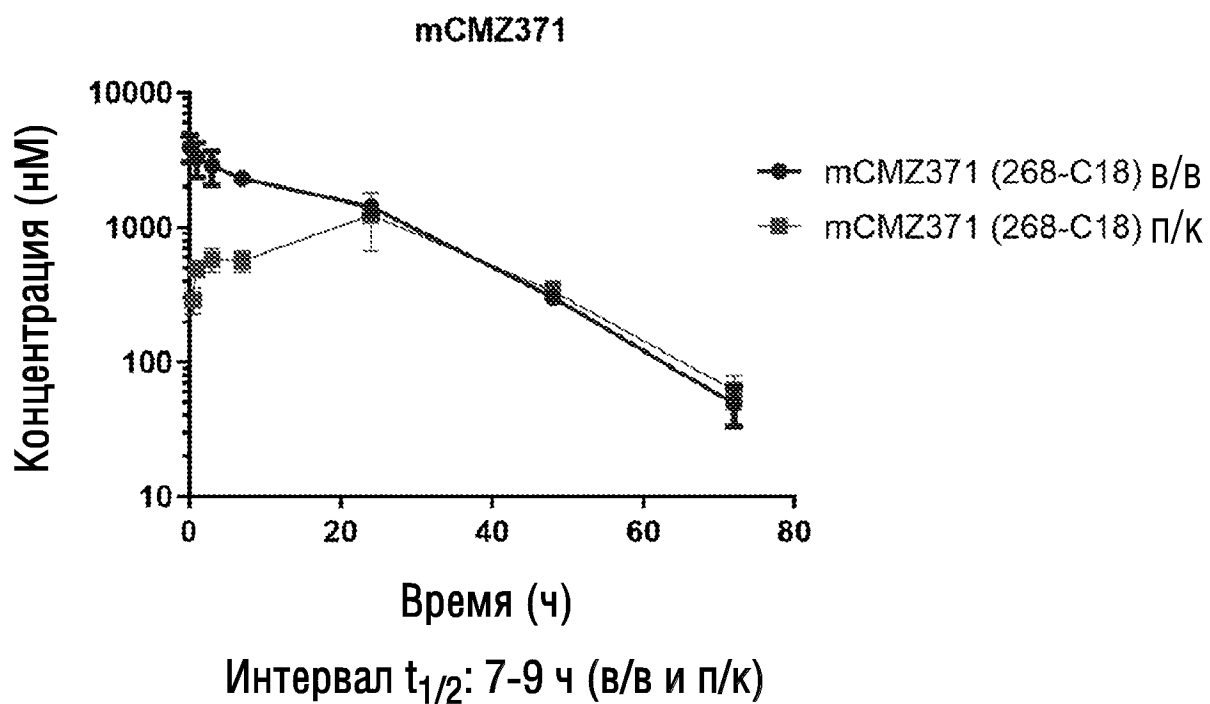
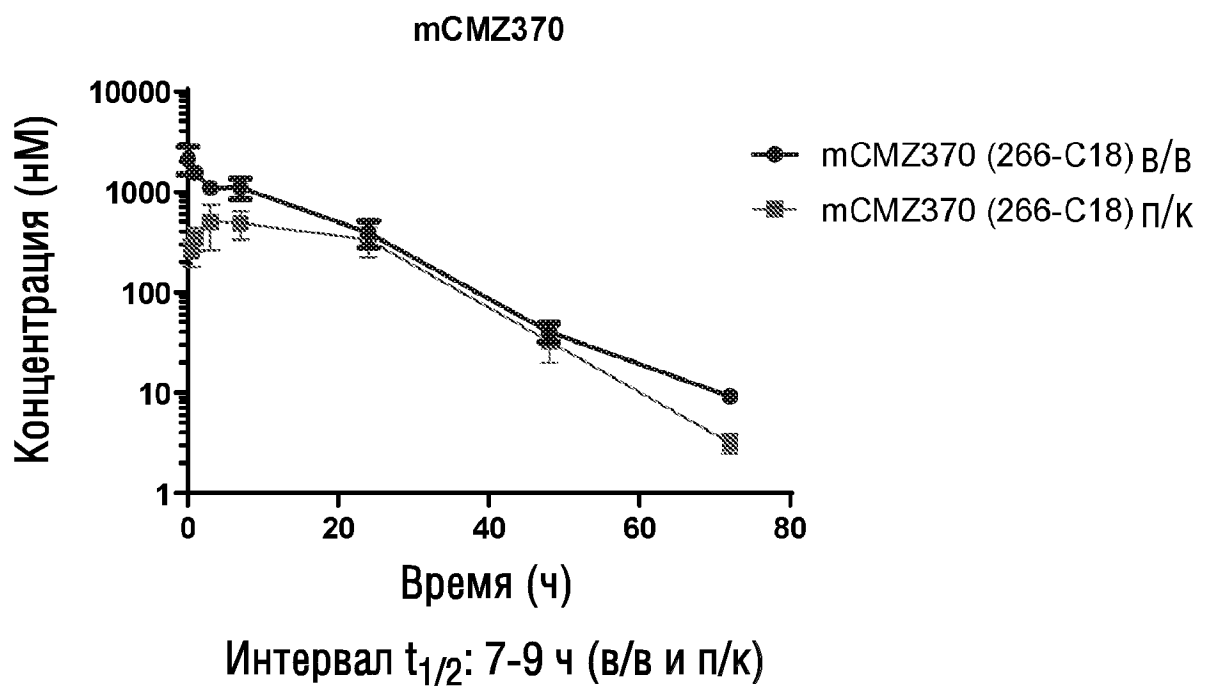


- ◆ Носитель PBS pH 8.0 п/к
- ◆ LY3298176 (кСМС760) 10 нмоль/кг п/к
- ◆ Семаглутид (кCLD385) 10 нмоль/кг п/к
- ◆ mCMV268 3 нмоль/кг п/к
- ◆ mCMV268 10 нмоль/кг п/к
- ◆ mCMV268 30 нмоль/кг п/к



- ◆ Носитель PBS pH 8.0 п/к
- ◆ LY3298176 (кСМС760) 10 нмоль/кг п/к
- ◆ Семаглутид (кCLD385) 10 нмоль/кг п/к
- ◆ mCMV266 3 нмоль/кг п/к
- ◆ mCMV266 10 нмоль/кг п/к
- ◆ mCMV266 30 нмоль/кг п/к
- ◆ mCMV268 3 нмоль/кг п/к
- ◆ mCMV268 10 нмоль/кг п/к
- ◆ mCMV268 30 нмоль/кг п/к

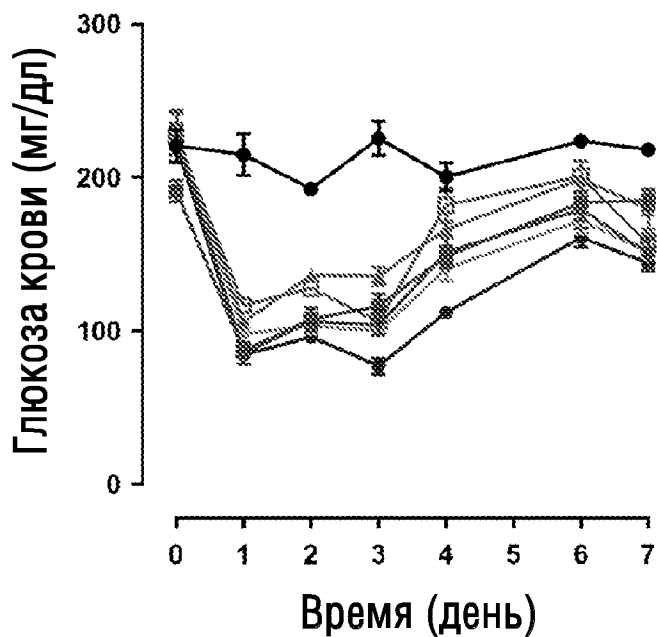
ФИГ.14



ФИГ.15

Глюкоза после еды

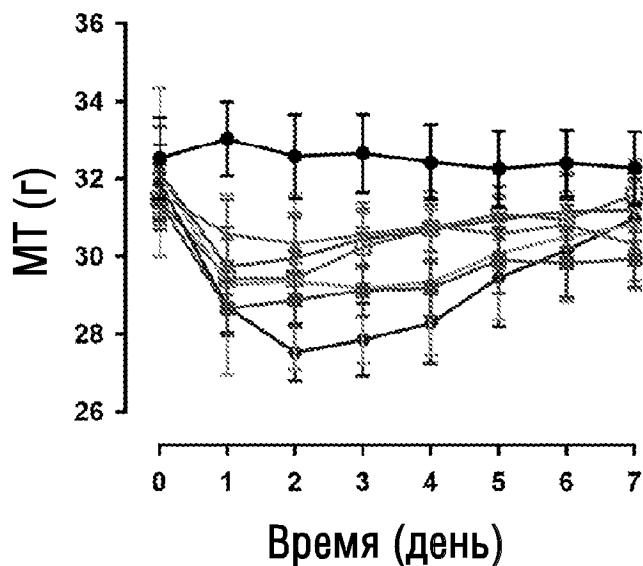
GLP1 двойной C57 РК/PD 7 дней
1 доза Tx 092221



- Носитель PBS pH 8.17 п/к
- Тирзепатид (кСМС760) 10 нмоль/кг п/к
- п/к
- ▨ mCMZ371 1 нмоль/кг п/к
- ▧ mCMZ371 3 нмоль/кг п/к
- ▩ mCMZ371 10 нмоль/кг п/к
- mCMZ371 30 нмоль/кг п/к
- ▨ mCMV268 3 нмоль/кг п/к

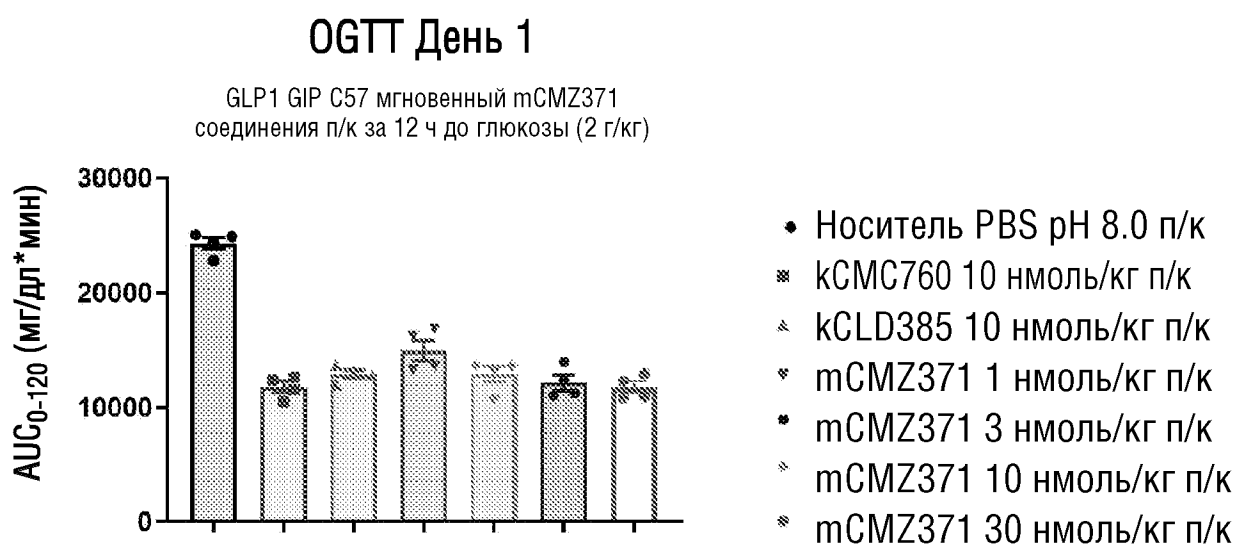
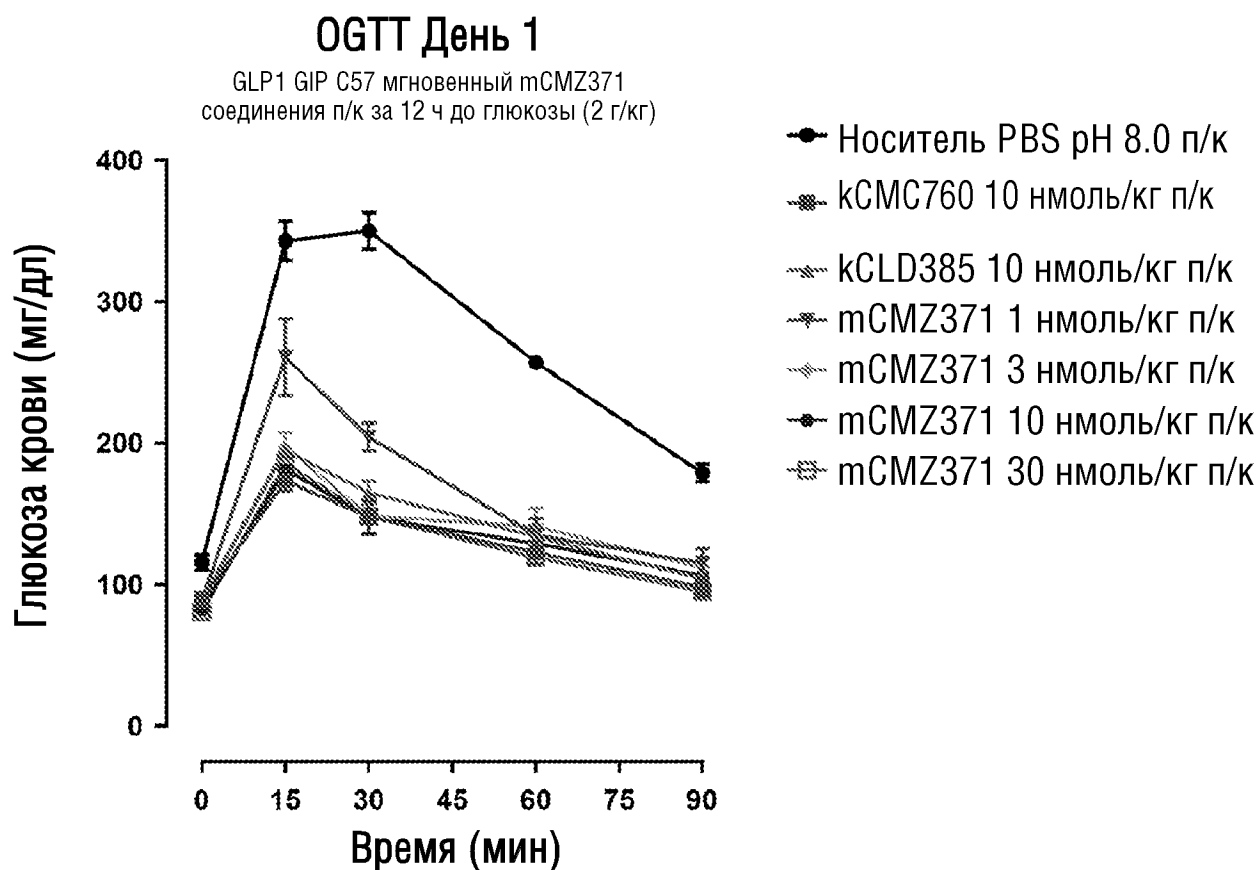
Масса тела

GLP1 двойной C57 РК/PD 7 дней
1 доза Tx 092221



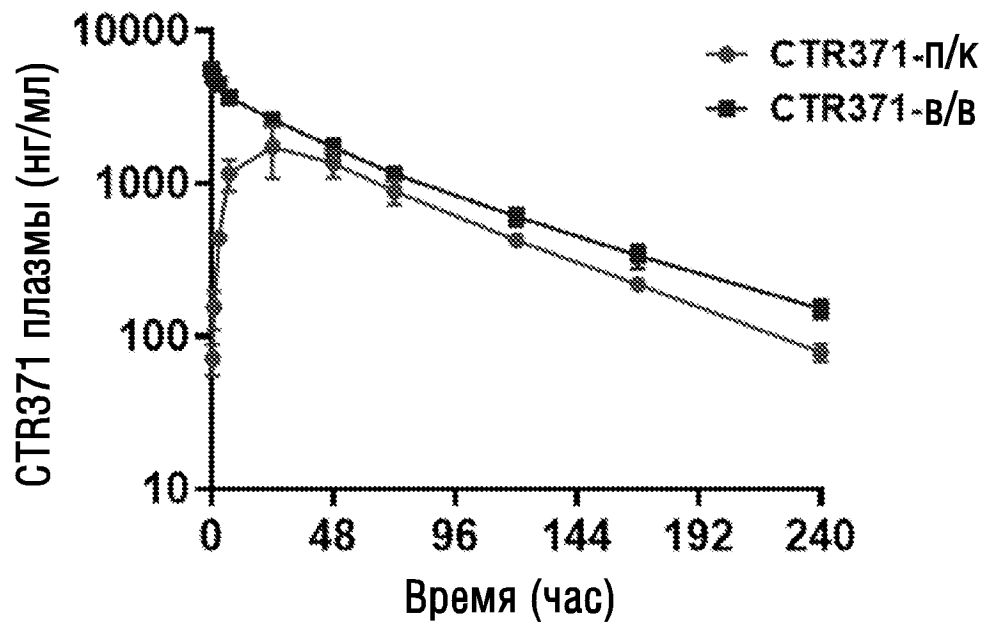
- Носитель PBS pH 8.17 п/к
- Тирзепатид (кСМС760) 10 нмоль/кг п/к
- п/к
- ▨ mCMZ371 1 нмоль/кг п/к
- ▧ mCMZ371 3 нмоль/кг п/к
- ▩ mCMZ371 10 нмоль/кг п/к
- mCMZ371 30 нмоль/кг п/к
- ▨ mCMV268 3 нмоль/кг п/к

ФИГ.16

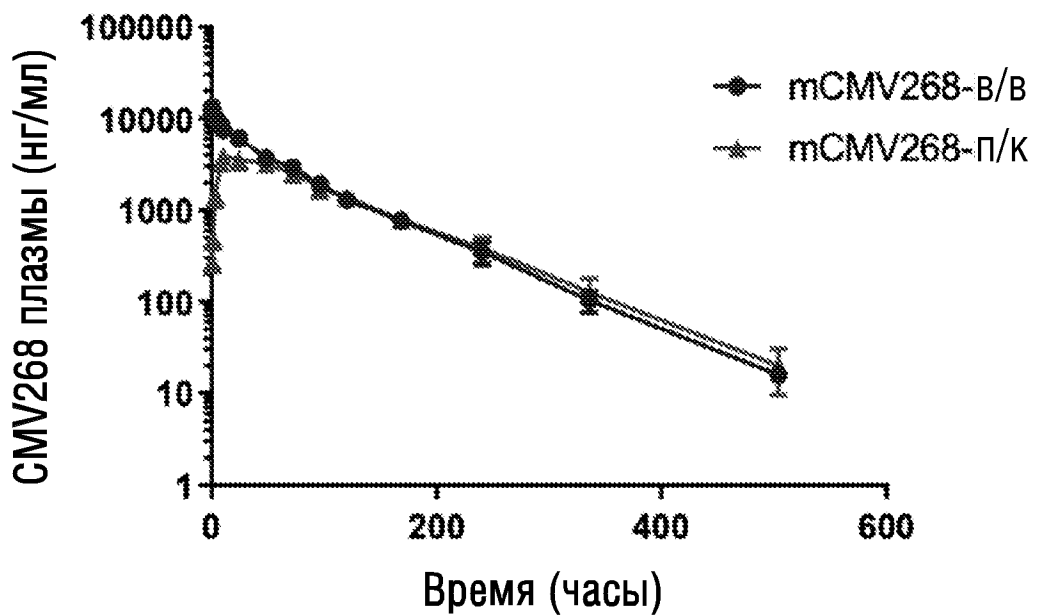


ФИГ.17

CTR371 ФК у яванского макака

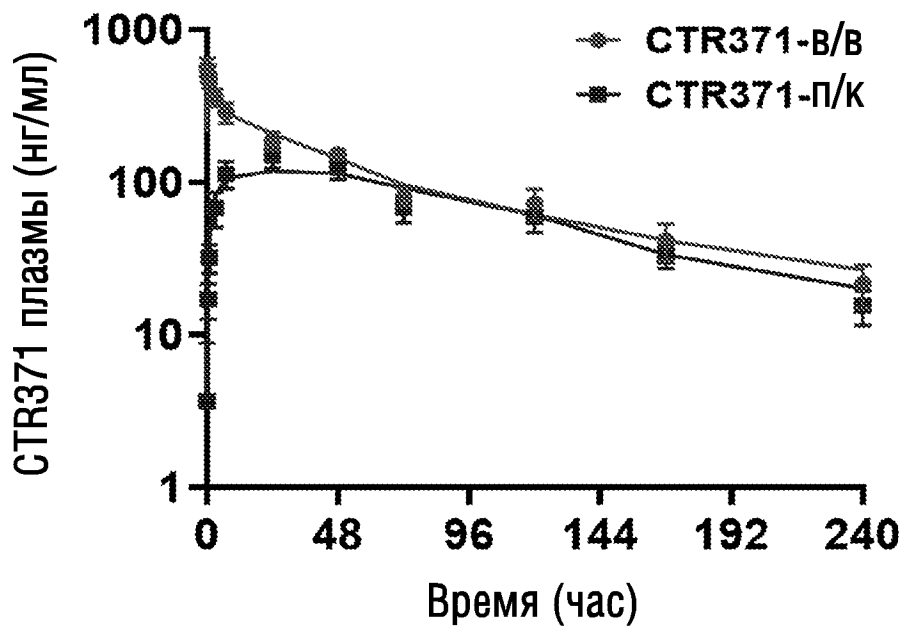


mCMV268 ФК у яванского макака



ФИГ.18

CTR371 ФК у собаки



CMV268 ФК у собаки

