

### Область к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям и к их получению, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к их использованию для лечения физиологических состояний, которые могут быть модулированы под действием агонистической или антагонистической активности, направленной на рецепторы паратиреоидного гормона. Более конкретно, настоящее изобретение относится к пептидным аналогам паратиреоидного гормона и к белковым аналогам, родственным пептидному паратиреоидному гормону.

### Предпосылки создания изобретения

Паратиреоидный гормон человека (hPTH) представляет собой белок, состоящий из 84 аминокислот, который является главным регулятором гомеостаза кальция. Белок, родственный паратиреоидному гормону (hPTHrP), представляет собой белок, состоящий из 139-171 аминокислот и имеющий N-концевую гомологию с hPTH. N-концевые фрагменты hPTH и hPTHrP, а, в частности, фрагменты, состоящие из аминокислот 1-34, сохраняют полную биологическую активность исходного гормона.

hPTH(1-34) имеет следующую аминокислотную последовательность:

Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe (SEQ ID No: 1).

hPTHrP имеет следующую аминокислотную последовательность:

Ala-Val-Ser-Glu-His-Gln-Leu-Leu-His-Asp-Lys-Gly-Lys-Ser-Ile-Gln-Asp-Leu-Arg-Arg-Arg-Phe-Phe-Leu-His-His-Leu-Ile-Ala-Glu-Ile-His-Thr-Ala (SEQ ID No: 2).

Биологическая активность hPTH заключается в активации двух систем вторичного мессенджера: связанной с G-белком активности аденилилциклазы (AC) и связанной и не связанной с G-белком активности протеинкиназы C (PKC). Было продемонстрировано, что N-концевые фрагменты hPTH(1-34)ОН и hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> обладают анаболической активностью, направленной на формирование костей у человека и у овариэктомизованных крыс, соответственно. Было также продемонстрировано, что это увеличение роста кости связано со стимуляцией аденилилциклазной активности. Аналоги этих N-концевых фрагментов обладают значительной терапевтической активностью, которая может быть использована для лечения физиологических состояний, связанных с регуляцией кальция в клетках кости, включая: гипокальцемию; остеопороз; остеопению; и расстройства, связанные с остеопорозом и остеопенией, такие как гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз и синдром Кушинга; для лечения остеопении, индуцированной глюкокортикоидами и иммунодепрессантами; и для сращения кости после перелома и после повторного перелома.

Было также установлено, что делеция из N-конца hPTH(1-34) вплоть до 6 аминокислотных остатков значительно снижает способность полученного аналога стимулировать аденилилциклазу, но, при этом, оказывает незначительное действие на связывание с рецептором. Таким образом, аналоги hPTH(1-34), укороченные у своего N-конца на вплоть до 6 аминокислотных остатков, ингибируют действие РТН и могут быть использованы для лечения расстройств, характеризующихся избытком РТН, таких как гиперпаратиреоз и гиперкальциемический криз, связанный с гиперпаратиреозом, гиперкальциемия при злокачественных опухолях, почечная недостаточность и гипертензия.

Ациклические аналоги hPTH(1-27)-(1-34) описаны в патенте США № 4086196. Ациклические аналоги hPTH(1-34) и hPTHrP(1-34) описаны в патенте США № 5589452. [Nle<sup>8</sup>, Nle<sup>18</sup>, Tyr<sup>34</sup> или Phe<sup>34</sup>] hPTH (1-34) описаны в патенте США № 4656250. [Nle<sup>8</sup>, Nle<sup>18</sup>, Tyr<sup>34</sup>] hPTH(1-34) и их N-усеченные производные описаны в патентах США №№ 4771124 и 4423037. Другие ациклические аналоги РТН(1-34) описаны в патентах США №№ 5723577 и 5434246, WO 97/02834, ЕРА 561412-А1, ЕРА 747817А2, WO 94/02510, WO 96/03437 и WO 95/11988-А1. Аналоги hPTH (1-28 )NH<sub>2</sub>-hPTH( 1-31 )NH<sub>2</sub> и [Leu<sup>27</sup>]hPTH(1-28)NH<sub>2</sub>-[Leu<sup>27</sup>]hPTH(1-33)NH<sub>2</sub> описаны в патенте США № 5556940. Ациклические антагонисты рецептора РТН, включая усеченные по N-концу аналоги РТН, описаны в патентах США №№ 5446130, 5229489, 4771124 и 4423037.

Были описаны циклические и бициклические аналоги hPTH и hPTHrP. Цикло(Lys<sup>26</sup>-Asp<sup>30</sup>)[Leu<sup>27</sup>]hPTH(1-34)NH<sub>2</sub> и цикло(Lys<sup>27</sup>-Asp<sup>30</sup>)hPTH(1-34)NH<sub>2</sub> описаны в патенте США № 5556940. Цикло(Lys<sup>26</sup>-Asp<sup>30</sup>)[Leu<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub>, цикло(Glu<sup>22</sup>-Lys<sup>26</sup>)[Leu<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> и цикло(Lys<sup>27</sup>-Asp<sup>30</sup>)hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> описаны Barbier et al., J.Med. Chem., 1997, 40, 1373. Моноциклические и бициклические производные hPTH(1-34) или hPTHrP(1-34) описаны в патентных документах WO 96/40193, DE 19508672-А1 и A.Bisello et al., Biochemistry 1997, 36, 3293. Цикло(Lys<sup>13</sup>-Asp<sup>17</sup>)hPTHrP(7-34)NH<sub>2</sub>, сильный антагонист рецептора РТН, описан M. Chorev et al., Biochemistry 1991, 30, 5698. Также, Kanmera и др. описали ряд амидсодержащих аналогов hPTHrP, Peptide Chemistry 1993: Okada Y. ed;

Protein Research Foundation, Osaka 1994, 321-324.

### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к циклическому пептидному соединению формулы I; X-A<sub>10</sub>-A<sub>11</sub>-A<sub>12</sub>-A<sub>13</sub>-A<sub>14</sub>-A<sub>15</sub>-A<sub>16</sub>-A<sub>17</sub>-A<sub>18</sub>-A<sub>19</sub>-A<sub>20</sub>-A<sub>21</sub>-A<sub>22</sub>-A<sub>23</sub>-A<sub>24</sub>-A<sub>25</sub>-A<sub>26</sub>-A<sub>27</sub>-Y (I)

или к его фармацевтически приемлемой соли или пролекарственному предшественнику, где

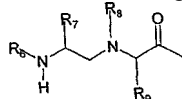
- (a)  $R_{1a}-A_0-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (b)  $R_{1a}-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (c)  $R_{1b}-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (d)  $R_{1a}-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (e)  $R_{1a}-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (f)  $R_{1a}-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (g)  $R_{1a}-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (h)  $R_{1a}-A_8-A_9-$ ,
- (i)  $R_{1a}-A_9-$ , и
- (j)  $R_{1a}-$ ;

Y выбирают из группы, состоящей из:

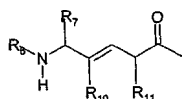
- (a)  $-R_3$ ,
- (b)  $-A_{28}-R_3$ ,
- (c)  $-A_{28}-A_{29}-R_3$ ,
- (d)  $-A_{28}-A_{29}-A_{30}-R_3$ ,
- (e)  $-A_{28}-A_{29}-A_{30}-A_{31}-R_3$ ,
- (f)  $-A_{28}-A_{29}-A_{30}-A_{31}-A_{32}-R_3$ ,
- (g)  $-A_{28}-A_{29}-A_{30}-A_{31}-A_{32}-A_{33}-R_3$ , и
- (h)  $-A_{28}-A_{29}-A_{30}-A_{31}-A_{32}-A_{33}-A_{34}-R_3$ ;

$R_{1a}$  представляет H, алкил, аралкил или  $-COR_2$ ;

$R_{1b}$  представляет  $R_{1a}$  или группу формулы:



или



$R_2$  представляет алкил, алкенил, алкинил, арил или аралкил;

$R_3$  представляет группу формулы  $A_{35}-OR_4$  или  $A_{35}-NR_4R_5$ ;

$R_4$  и  $R_5$  независимо представляют H или низший алкил;

$R_6$  и  $R_9$  независимо представляют H или алкил;

$R_7$  представляет алкил;

$R_8$  представляет H, алкил или  $COR_2$ ;

$R_{10}$  представляет H или галоген;

$R_{11}$  представляет алкил или аралкил;

m равно 1, 2 или 3;

n равно 3 или 4;

$A_0$  отсутствует или представляет пептид, имеющий от одного до шести аминокислотных остатков;

$A_1$  представляет Ser, Ala, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

$A_2$  представляет Ala, Val или Gly или эквивалентную аминокислоту;

$A_3$  представляет Ala, Ser, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

$A_4$  представляет Glu, Ala или Gly или эквивалентную аминокислоту;

$A_5$  представляет Ile, His, Ala или Gly или эквивалентную аминокислоту;

$A_6$  представляет Ala, Gln, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

$A_7$  представляет Ala, Leu, Gly или эквивалентную аминокислоту;

$A_8$  представляет Leu, Nle, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

$A_9$  представляет His, Ala, D-Pro или Gly или эквивалентную аминокислоту;

$A_{10}$  представляет Ala, Asn, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Gly, Lys, Orn, Ser, Thr, D-Pro,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{11}$  представляет Ala, Gly, Leu или Lys или эквивалентную аминокислоту;

$A_{12}$  представляет Ala или Gly или эквивалентную аминокислоту;

$A_{13}$  представляет Ala, Asn, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Gly, Lys, Orn, Ser, Thr,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{14}$  представляет Ala, Asn, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Gly, His, Lys, Orn, Ser, Thr, D-Pro,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{15}$  представляет Ala, Gly, Ile, D-Pro или Leu или эквивалентную аминокислоту;

$A_{16}$  представляет Asn, Ala, Gly, D-Pro или Gln или эквивалентную аминокислоту;

$A_{17}$  представляет Ala, Asn, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Gly, Lys, Orn, Ser, Thr, D-Pro,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]O-$  или  $NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{18}$  представляет Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, His, Leu, Lys, Orn, Nle, Ser, Thr,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{19}$  представляет Arg или Glu или эквивалентную аминокислоту;

$A_{20}$  представляет Arg или эквивалентную аминокислоту;

$A_{21}$  представляет Arg, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Lys, Orn, Ser, Thr, Val,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{22}$  представляет Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, His, Lys, Orn, Phe, Ser, Thr,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{23}$  представляет Leu, Phe или Trp или эквивалентную аминокислоту;

$A_{24}$  представляет Leu или эквивалентную аминокислоту;

$A_{25}$  представляет Arg, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, His, Lys, Orn, D-Pro, Ser, Thr,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{26}$  представляет Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, His, Lys, Orn, Ser, Thr,  $-NHCH(CH_2)_mNH_2CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{27}$  представляет Leu или Lys или эквивалентную аминокислоту;

$A_{28}$  представляет Ile или Leu или эквивалентную аминокислоту;

$A_{29}$  представляет Ala, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Gln, Lys, Orn, Ser, Thr,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{30}$  представляет Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Gly, Lys, Orn, Ser, Thr,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{31}$  представляет Ile, Leu или Val или эквивалентную аминокислоту;

$A_{32}$  представляет His или эквивалентную аминокислоту;

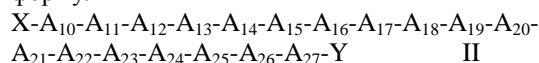
A<sub>33</sub> представляет Asn или Thr или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>34</sub> представляет Ala или Phe или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>35</sub> отсутствует или представляет пептид из 1-4 аминокислот, и

боковые цепи, по крайней мере одной из следующих пар аминокислотных остатков A<sub>10</sub> и A<sub>14</sub>, A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub>, A<sub>14</sub> и A<sub>18</sub>, A<sub>17</sub> и A<sub>21</sub>, A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub>, A<sub>21</sub> и A<sub>25</sub>, A<sub>25</sub> и A<sub>29</sub>, и A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны посредством амидной, сложноэфирной, дисульфидной или лантаниновой связи с образованием мостика, а боковая цепь каждого из следующих аминокислотных остатков A<sub>10</sub>, A<sub>13</sub>, A<sub>14</sub>, A<sub>17</sub>, A<sub>18</sub>, A<sub>21</sub>, A<sub>22</sub>, A<sub>25</sub>, A<sub>26</sub>, A<sub>29</sub> и A<sub>30</sub> участвует, по большей части, в образовании одного мостика; при условии, что если боковые цепи следующих пар аминокислотных остатков A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub> или A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны посредством амидной, дисульфидной или лантаниновой связи с образованием мостика, то боковые цепи, по крайней мере одной из следующих пар аминокислотных остатков A<sub>10</sub> и A<sub>14</sub>, A<sub>14</sub> и A<sub>18</sub>, A<sub>17</sub> и A<sub>21</sub>, A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub>, A<sub>21</sub> и A<sub>25</sub> и A<sub>25</sub> и A<sub>29</sub> также связаны посредством амидной, сложноэфирной, дисульфидной или лантаниновой связи.

В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к пептидному соединению формулы II



или к его фармацевтически приемлемой соли или пролекарственному предшественнику:

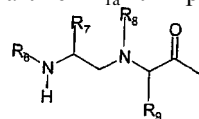
- (a) R<sub>1a</sub>-A<sub>0</sub>-A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (b) R<sub>1a</sub>-A<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (c) R<sub>1b</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (d) R<sub>1a</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (e) R<sub>1a</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (f) R<sub>1a</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (g) R<sub>1a</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (h) R<sub>1a</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (i) R<sub>1a</sub>-A<sub>9</sub>-, и
- (j) R<sub>1a</sub>-;

Y выбирают из группы, состоящей из

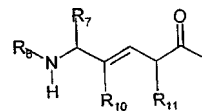
- (a) -R<sub>3</sub>,
- (b) -A<sub>28</sub>-R<sub>3</sub>,
- (c) -A<sub>28</sub>-A<sub>29</sub>-R<sub>3</sub>,
- (d) -A<sub>28</sub>-A<sub>29</sub>-A<sub>30</sub>-R<sub>3</sub>,
- (e) -A<sub>28</sub>-A<sub>29</sub>-A<sub>30</sub>-A<sub>31</sub>-R<sub>3</sub>,
- (f) -A<sub>28</sub>-A<sub>29</sub>-A<sub>30</sub>-A<sub>31</sub>-A<sub>32</sub>-R<sub>3</sub>,
- (g) -A<sub>28</sub>-A<sub>29</sub>-A<sub>30</sub>-A<sub>31</sub>-A<sub>32</sub>-A<sub>33</sub>-R<sub>3</sub>, и
- (h) -A<sub>28</sub>-A<sub>29</sub>-A<sub>30</sub>-A<sub>31</sub>-A<sub>32</sub>-A<sub>33</sub>-A<sub>34</sub>-R<sub>3</sub>;

R<sub>1a</sub> представляет H, алкил, аралкил или -COR<sub>2</sub>;

R<sub>1b</sub> представляет R<sub>1a</sub> или группу формулы



или



R<sub>2</sub> представляет алкил, алкенил, алкинил, арил или аралкил;

R<sub>3</sub> представляет группу формулы A<sub>35</sub>-OR<sub>4</sub> или A<sub>35</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляют H или низший алкил;

R<sub>6</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляют H или алкил;

R<sub>7</sub> представляет алкил;

R<sub>8</sub> представляет H, алкил или COR<sub>2</sub>;

R<sub>10</sub> представляет H или галоген;

R<sub>11</sub> представляет алкил или аралкил;

A<sub>0</sub> отсутствует или представляет пептид, имеющий от одного до шести аминокислотных остатков;

A<sub>1</sub> представляет Ser, Ala, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>2</sub> представляет Ala, Val или Gly или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>3</sub> представляет Ala, Ser, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>4</sub> представляет Glu, Ala или Gly или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>5</sub> представляет Ile, His, Ala или Gly или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>6</sub> представляет Ala, Gln, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>7</sub> представляет Ala, Leu или Gly или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>8</sub> представляет Leu, Nle, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>9</sub> представляет His, Ala, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>10</sub> представляет Ala, Asn, Gly, Lys, Asp или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>11</sub> представляет Ala, Gly, Leu или Lys или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>12</sub> представляет Ala или Gly или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>13</sub> представляет Ala, Gly или Lys или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>14</sub> представляет Ala, Gly, His, Ser, Asp, Lys или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>15</sub> представляет Ala, Gly, Ile, D-Pro или Leu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>16</sub> представляет Asn, Ala, Gly, D-Pro или Gln или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>17</sub> представляет Ala, Asp, Gly, Ser, Lys или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>18</sub> представляет Lys или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>19</sub> представляет Arg или Glu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>20</sub> представляет Arg или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>21</sub> представляет Arg, Lys, Asp или Val или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>22</sub> представляет Asp, Lys, Orn или Glu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>23</sub> представляет Leu, Phe или Trp или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>24</sub> представляет Leu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>25</sub> представляет Arg, His, Asp, Lys или Glu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>26</sub> представляет Lys или His или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>27</sub> представляет Leu или Lys или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>28</sub> представляет Ile или Leu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>29</sub> представляет Ala, Asp, Glu или Gln или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>30</sub> представляет Asp, Lys или Glu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>31</sub> представляет Ile, Leu или Val или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>32</sub> представляет His или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>33</sub> представляет Asn или Thr или эквивалентную аминокислоту; и

A<sub>34</sub> представляет Ala или Phe или эквивалентную аминокислоту; и

A<sub>35</sub> отсутствует или представляет пептид, состоящий из 1-4 аминокислот.

Пептидные соединения настоящего изобретения обладают ценными свойствами, а более конкретно, фармацевтическими свойствами. Они являются особенно ценными для лечения патологических состояний, которые могут быть подвергнуты модулированию под действием соединений, связывающихся с рецепторами паратиреоидных гормонов с сопутствующей стимуляцией аденилциклазной активности или без указанной стимуляции. Поэтому настоящее изобретение также относится к фармацевтическому использованию пептидных соединений и фармацевтических композиций, содержащих эти пептидные соединения.

#### **Подробное описание изобретения**

Следует отметить, что, если это не оговорено особо, то нижеуказанные термины, используемые выше и во всем описании, имеют следующие значения.

#### **Определение терминов**

Термин "пациент" относится как к человеку, так и к другим млекопитающим.

Термин "алкил" означает алифатическую углеводородную группу, которая может быть прямой или разветвленной и имеет от около 1 до около 20 атомов углерода в цепи.

Термин "разветвленный" означает, что одна или несколько низших алкильных групп связаны с линейной алкильной цепью.

Термин "низший алкил" означает цепь, имеющую около 1-4 атомов углерода, которая может быть прямой или разветвленной. Примерами алкильных групп являются метил, этил, н- и изопропил, н-, втор-, изо- и трет-бутил и т.п.

Термин "алкенил" означает алифатическую углеводородную группу, которая содержит углерод-углеродную двойную связь и которая может быть прямой или разветвленной группой, имеющей от около 2 до около 20 атомов углерода в цепи.

Термин "низший алкенил" означает группу, имеющую около 2-4 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. Примерами алкенильных групп являются этенил, пропенил, н-бутенил, изо-бутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, гептенил, октенил, циклогексилбутенил и деценил.

Термин "алкинил" означает алифатическую углеводородную группу, которая содержит углерод-углеродную тройную связь и которая может быть прямой или разветвленной группой, имеющей от около 2 до около 20 атомов углерода в цепи.

Термин "низший алкинил" означает группу, имеющую около 2-4 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. Примерами алкинильных групп являются этинил, пропинил, н-бутинил, 3-метилбут-2-инил, н-пентинил, гептинил, октинил и децинил.

Термин "алкилен" означает двухвалентную группу, полученную из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью путем удаления двух атомов водорода, например метилен, 1,2-этилен, 1,1-этилен, 1,3-пропилен, 2,2-диметилпропилен и т.п.

Термин "аралкил" означает арильную группу, связанную с основной молекулярной частью посредством алкилена. Предпочтительные аралкилы содержат низшую алкильную группу. Характерными аралкильными группами являются бензил, 2-фенэтил, нафталинметил и т.п.. Предпочтительной аралкильной группой является бензил.

Термин "арил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую от 6 до около 14 атомов углерода, а предпочтительно, от около 6 до около 10 атомов углерода. Арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, гидрокси, галогена и галогеналкила. Характерными арильными группами являются фенил и нафтил.

Термин "аминокислота" означает аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из природных и неприродных аминокислот, определенных в данном описании. Аминокислоты могут быть нейтральными, положительными или отрицательными в зависимости от заместителей, присутствующих на боковой цепи. Термин "нейтральная аминокислота" означает аминокислоту, содержащую незаряженные заместители на боковой цепи. Примерами нейтральных аминокислот являются аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, триптофан, метионин, глицин, серин, треонин и цистеин. Термин "положительная аминокислота" означа-

ет аминокислоту, у которой заместители на боковой цепи являются положительно заряженными при физиологическом pH. Примерами положительно заряженных аминокислот являются лизин, аргинин и гистидин. Термин "отрицательная аминокислота" означает аминокислоту, у которой заместители на боковой цепи несут суммарный отрицательный заряд при физиологическом pH. Примерами отрицательных аминокислот являются аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота. Предпочтительными аминокислотами являются  $\alpha$ -аминокислоты. Наиболее предпочтительными аминокислотами являются  $\alpha$ -аминокислоты, имеющие L-стереохимическую структуру у  $\alpha$ -углерода.

Термин "природная аминокислота" означает  $\alpha$ -аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, валина, лейцина, изолейцина, пролина, фенилаланина, триптофана, метионина, глицина, серина, треонина, цистеина, тирозина, аспарагина, глутамина, лизина, аргинина, гистидина, аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты.

Термин "неприродная аминокислота" означает аминокислоту, для которой не существует нуклеиновокислотного кодона. Примерами неприродных аминокислот являются, например, D-изомеры природных  $\alpha$ -аминокислот, таких как D-пролин (D-P, D-Pro), указанных выше; Aib (аминомасляная кислота); bAib (3-аминоизомасляная кислота), Nva (норвалин),  $\beta$ -Ala, Aad (2-аминоадипиновая кислота), bAad (3-аминоадипиновая кислота), Abu (2-аминомасляная кислота), Gaba ( $\gamma$ -аминомасляная кислота), Asp (6-аминокапроновая кислота), Dbu (2,4-диаминомасляная кислота),  $\alpha$ -аминопимелиновая кислота, TMSA (триметилсилил-Ala), alle (аллоизолейцин), Nle (норлейцин), трет-Leu, Cit (цитруллин), Orn (орнитин, O), Dpm (2,2'-диаминопимелиновая кислота), Dpr (2,3-диаминопропионовая кислота),  $\alpha$ - или  $\beta$ -Nal, Cha (циклогексил-Ala), гидроксипролин, Sar (саркозин) и т.п.; циклические аминокислоты; N $^{\alpha}$ -алкилированные аминокислоты, такие как MeGly (N $^{\alpha}$ -метилглицин), EtGly (N $^{\alpha}$ -этилглицин) и EtASn (N $^{\alpha}$ -этиласпарагин);

и аминокислоты, в которых  $\alpha$ -углерод имеет два заместителя на боковой цепи.

Термины "пептид" и "полипептид" означают полимер, в котором мономерами являются аминокислотные остатки, связанные вместе посредством амидных связей. Предпочтительными пептидными соединениями настоящего изобретения являются соединения, включающие  $\alpha$ -аминокислоты. Термин "пептидное соединение" означает соединение, содержащее пептид, определенный в настоящем описании.

Термин "аминокислотный остаток" означает отдельные аминокислотные звенья, включенные в пептидные соединения настоящего изобретения.

Названия природных и неприродных аминокислот и их остатков, используемых в настоящем описании, соответствуют названиям, принятым Комиссией ИЮПАК по Номенклатуре органической химии и Комиссией ИЮПАК-IUB по Биохимической номенклатуре, описанной в "Номенклатуре  $\alpha$ -аминокислот" ["Nomenclature of  $\alpha$ -Amino Acids (Recommendations, 1974)" Biochemistry, 14(2), (1975)]. Те названия и аббревиатуры аминокислот и их остатков, используемых в настоящей заявке и в прилагаемой формуле изобретения, которые по своим названиям и аббревиатурам в какой-то степени отличаются от указанных аминокислот или их остатков, будут пояснены ниже.

Термин "эквивалентная аминокислота" означает аминокислоту, которая может заменять другую аминокислоту в пептидных соединениях настоящего изобретения без какой-либо заметной потери их функции. При осуществлении таких изменений, замены подобных аминокислот проводят, исходя из относительного сходства заместителей боковой цепи, например исходя из размера, заряда, гидрофильности, гидропатичности и гидрофобности, как указано в настоящем описании. Выражение "или эквивалентная аминокислота", используемое в соответствующем списке отдельных аминокислот, означает аминокислоту, эквивалентную каждой отдельной аминокислоте, включенной в данный список.

Как подробно описано в патенте США № 4554101, который вводится в настоящее описание посредством ссылки, нижеследующие значения гидрофильности были присвоены аминокислотным остаткам: Arg(+3,0); Lys(+3,0); Asp(+3,0); Glu(+3,0); Ser(+0,3); Asn(+0,2); Gln(+0,2); Gly(0); Pro(-0,5); Thr(-0,4); Ala(-0,5); His(-0,5); Cys(-1,0); Met(-1,3); Val(-1,5); Leu(-1,8); Ile(-1,8); Tyr(-2,3); Phe(-2,5); и Trp(-3,4). При этом следует отметить, что аминокислотный остаток может быть заменен другим аминокислотным остатком, имеющим аналогичное значение гидрофильности (например в пределах значений  $\pm 2,0$ ), с получением биологически эквивалентного полипептида.

Аналогичным образом могут быть сделаны замены, исходя из сходства гидропатического индекса. Каждому аминокислотному остатку был присвоен гидропатический индекс, исходя из его гидрофобности и зарядовых характеристик. Такими величинами гидропатических индексов являются Ile(+4,5); Val(+4,2); Leu(+3,8); Phe(+2,8); Cys(+2,5); Met(+1,9); Ala(+1,8); Gly(-0,4); Thr(-0,7); Ser(-0,8); Trp(-0,9); Tyr(-1,3); Pro(-1,6); His(-3,2); Glu(-3,5); Gln(-3,5); Asp(-3,5); Asn(-3,5); Lys(-3,9); и Arg(-4,5). При осуществлении замены на основе гидропатического индекса предпочтительными являются значения в пределах  $\pm 2,0$ .

В пептидных соединениях настоящего изобретения сложноэфирная, амидная, дисульфидная или лантанининовая связь, посредством которой связываются два аминокислотных остатка, образуется между функциональными группами боковой цепи. Таким образом, амид представляет собой связь, образованную между карбоксильной группой боковой цепи кислотного аминокислотного остатка и аминогруппой боковой цепи основного аминокислотного остатка.

Предпочтительными кислотными аминокислотными остатками являются Asp, Glu,  $\text{-NHCH}[(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}]\text{CO-}$  и  $\text{-NHCH}[(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}]\text{CO-}$ ; причем,

наиболее предпочтительным является Asp. Предпочтительными основными аминокислотными остатками являются His, Lys, Orn,  $\text{-NHCH}[(\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{CO-}]$  и  $\text{-NHCH}[(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2]\text{CO-}$ ; причем, наиболее предпочтительным является Lys.

Сложноэфирные связи образуются между карбоксильной группой боковой цепи кислотного аминокислотного остатка, описанного выше, и гидроксильной группой боковой цепи аминокислотного остатка, такого как Ser, Thr, Tyr и т.п.; причем особенно предпочтительными являются Ser и Thr.

Дисульфиды образуются из аминокислотных остатков, содержащих сульфгидрильные группы боковой цепи. Для образования дисульфидных связей особенно предпочтительным является Cys. Лантанининовые мостики образуются посредством десульфуризации соответствующего дисульфида.

Число атомов в мостике, полученном из амидной, сложноэфирной, дисульфидной или лантанининовой связи, образованной как описано выше, варьируется в зависимости от длины боковой цепи и типа связи (то есть амидной, сложноэфирной, дисульфидной или лантанининовой связи). Этот мостик предпочтительно содержит от 4 до 12 атомов, более предпочтительно от 6 до 10 атомов. Более предпочтительное число атомов, содержащихся в мостике, составляет 7; причем, этот мостик предпочтительно включает амидную связь между функциональными группами боковой цепи остатков Lys и Asp.

Характерным пептидным соединением настоящего изобретения является, например,  $\text{цикло}(\text{K}^{18}\text{-D}^{22}) [\text{A}^1, \text{Nle}^8, \text{K}^{18}, \text{D}^{22}, \text{L}^{27}]\text{hPTH}(1\text{-}31)\text{NH}_2$ , где связанные аминокислотные остатки указаны в круглых скобках после "цикло", а замещенные аминокислоты из природной последовательности взяты в квадратные скобки. hPTH означает паратиреоидный гормон человека, а hPTHrP означает белок, родственный паратиреоидному гормону человека. Цифры во вторых круглых скобках относятся к числу аминокислотных остатков в пептидном соединении, начиная с N-конца (то есть первые 31 аминокислоты hPTH).

В том случае, когда пептидное соединение настоящего изобретения замещено основной частью, образуются кислотно-аддитивные соли, которые являются просто более удобной формой для использования; и на практике, использование солевой формы, по существу, равноценно использованию свободной основной формы. Кислотами, которые могут быть использованы для получения кислотно-аддитивных солей, являются предпочтительно кислоты, которые образуют, при их взаимодействии со свободным основанием, фармацевтически приемлемые соли, то есть соли, анионы которых являются нетоксичными для пациента при использовании их в фармацевтических дозах, таких, при которых благоприятный эффект, свойственный свободному основанию, не снижается из-за побочных эффектов, приписываемых этим анионам. Хотя фармацевтически приемлемые соли указанных основных соединений являются предпочтительными, однако все кислотно-аддитивные соли могут быть использованы в качестве источника свободного основания, даже когда данная конкретная соль, *per se*, требуется лишь в качестве промежуточного продукта, как, например, в том случае, когда данную соль получают лишь в целях очистки и идентификации, либо когда ее используют в качестве промежуточного соединения при получении фармацевтически приемлемой соли посредством ионообменной реакции. Фармацевтически приемлемыми солями, входящими в объем настоящего изобретения, являются соли, происходящие от следующих кислот: минеральных кислот, таких как хлористо-водородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и сульфаминовая кислота; и органических кислот, таких как уксусная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, винная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, циклогексилсульфамина кислота, хинная кислота и т.п. Соответствующими кислотно-аддитивными солями являются следующие соли: гидрогалогениды, например гидрохлорид и гидробромид, сульфат, фосфат, нитрат, сульфамат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, малонат, оксалат, салицилат, пропионат, сукцинат, фумарат, малеат, метилен-бис- $\beta$ -гидроксинафтоаты, гентизаты, мезилаты, изетionatoны и ди-п-толуоилтартратметансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, циклогексилсульфамат и хинат, соответственно.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, кислотно-аддитивные соли пептидных соединений настоящего изобретения получают посредством реакции свободного основания с соответствующей кислотой путем применения или адаптации известных методов. Например, кислотно-аддитивные соли пептидных соединений настоящего изобретения получают либо путем растворения свободного осно-

вания в водном или водноспиртовом растворе или в других подходящих растворителях, содержащих соответствующую кислоту, с выделением соли путем выпаривания раствора, либо посредством реакции свободного основания и кислоты в органическом растворителе, причем в данном случае соль выделяют непосредственно, или она может быть получена путем концентрирования раствора.

Предпочтительными кислотно-аддитивными солями являются трифторацетат, ацетат и гидрохлорид. Особенно предпочтительными являются ацетатные и тетрагидрохлоридные соли.

Пептидные соединения настоящего изобретения могут быть продуцированы из солей путем применения или адаптации известных методов. Например, исходные пептидные соединения настоящего изобретения могут быть получены из их кислотно-аддитивных солей путем обработки щелочью, например водным раствором бикарбоната натрия или водным раствором аммиака.

В том случае, когда пептидное соединение настоящего изобретения замещено кислотной частью, то могут быть образованы основно-аддитивные соли, которые представляет собой просто более удобную форму для использования; и на практике использование солевой формы, по существу, равноценно использованию свободной кислотной формы. Основаниями, которые могут быть использованы для получения основно-аддитивной соли являются, предпочтительно, основания, которые образуют при их взаимодействии со свободной кислотой фармацевтически приемлемые соли, то есть соли, катионы которых являются нетоксичными для организма животного при использовании их в фармацевтических дозах, таких, при которых благоприятный эффект, свойственный свободной кислотой, не снижается из-за побочных эффектов, приписываемых этим катионам. Фармацевтически приемлемыми солями, включая, например, соли щелочных и щелочноземельных металлов, входящими в объем настоящего изобретения, являются соли, происходящие из следующих оснований: гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида кальция, гидроксида алюминия, гидроксида лития, гидроксида магния, гидроксида цинка, аммиака, триметиламмиака, триэтиламмиака, этилендиамина, *N*-метилглюкамина, лизина, аргинина, орнитина, холина, *N,N'*-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, диэтиламина, прокаина, *n*-бензилфенэтиламина, диэтиламина, пиперазина, трис(гидроксиметил)аминометана, гидроксида тетраметиламмония и т.п.

Металлические соли пептидных соединений настоящего изобретения могут быть получены посредством взаимодействия гидроксида, гидроксида, карбоната или аналогичного реакционноспособного соединения выбранного ме-

талла в водном или органическом растворителе со свободной кислотной формой пептидного соединения. Используемый водный растворитель может представлять собой воду, либо он может представлять собой смесь воды с органическим растворителем, предпочтительно спиртом, таким как метанол или этанол; кетоном, таким как ацетон; алифатическим эфиром, таким как тетрагидрофуран; или сложным эфиром, таким как этилацетат. Такие реакции обычно проводят при комнатной температуре, но при желании их можно проводить и при нагревании.

Аминовые соли пептидных соединений настоящего изобретения могут быть получены путем взаимодействия амина в водном или органическом растворителе со свободной кислотной формой пептидного соединения. Подходящими водными растворителями являются вода и смеси воды со спиртами, такими как метанол или этанол; эфирами, такими как тетрагидрофуран; нитрилами, такими как ацетонитрил; или кетонами, такими как ацетон. Аналогичным способом могут быть получены соли аминокислот.

Основно-аддитивные соли пептидных соединений настоящего изобретения могут быть получены из солей путем применения или адаптации известных методов. Так, например, исходные пептидные соединения настоящего изобретения могут быть получены из их основно-аддитивных солей путем обработки кислотой, например хлористо-водородной кислотой.

При том, что эти соединения, как таковые, могут быть использованы в качестве активных соединений, соли пептидных соединений настоящего изобретения могут быть также использованы для очистки пептидных соединений, например, исходя из различий между растворимостью солей и исходных пептидных соединений, побочных продуктов и/или исходных материалов, с применением техники, хорошо известной специалистам.

Термин "фармацевтически приемлемый сложный эфир" означает сложные эфиры, которые гидролизуются *in vivo* и легко расщепляются в организме человека, в результате чего высвобождается исходное пептидное соединение или его соль. Подходящими сложноэфирными группами являются группы, которые, например, происходят от фармацевтически приемлемых алифатических карбоновых кислот, в частности алкановой, алкеновой, циклоалкановой и алкандионовой кислот, в которых каждая алкильная или алкенильная часть имеет преимущественно не более 6 атомов углерода. Примерами конкретных сложных эфиров являются формиаты, ацетаты, пропионаты, бутираты, акрилаты и этилсукцинаты.

Термин "пролекарственное соединение" означает соединение, которое быстро трансформируется *in vivo* с получением основного

пептидного соединения, например путем гидролиза в крови. Термин "фармацевтически приемлемое пролекарственное соединение" означает соединение, которое по общепризнанным медицинским показателям является подходящим для фармацевтического применения на пациенте и не вызывает, при этом, нежелательного токсического действия, раздражения, аллергической реакции и т.п., а также является эффективным для целевого использования, включая фармацевтически приемлемую сложноэфирную форму и цвиттерионную форму, если она возможна, пептидных соединений настоящего изобретения. Фармацевтически приемлемые пролекарственные предшественники, согласно настоящему изобретению, описаны T.Higuchi & V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, и Edward B.Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drugs Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе эти работы вводятся в настоящее описание посредством ссылки.

Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения настоящего изобретения с одной или более молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает различные степени ионного и ковалентного связывания, включая водородные связи. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, в случае, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. Термин "сольват" включает в себя как сольваты в виде раствора, так и выделяемые сольваты. Типичными сольватами являются этанолаты, метанолаты и т.п. Термин "гидрат" означает сольват, где молекулой(ами) растворителя является/являются  $H_2O$ .

Пептидные соединения настоящего изобретения в своем скелете могут, помимо хиральных центров, содержать асимметрические центры. Эти асимметрические центры могут независимо быть либо в R-, либо в S-конфигурации. Для каждого специалиста очевидно, что некоторые пептидные соединения формулы I могут обнаруживать геометрическую изомерию. Геометрические изомеры могут включать цис- и транс-формы пептидных соединений настоящего изобретения, имеющих алкенильные радикалы. Настоящее изобретение относится к отдельным геометрическим изомерам и к стереоизомерам, а также к их смесям.

Такие изомеры могут быть выделены из их смесей путем применения или адаптации известных методов, например с использованием хроматографических методов или методов перекристаллизации, либо они могут быть отдельно получены из соответствующих изомеров их промежуточных соединений, например путем применения или адаптации известных методов.

### Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения

Рассматриваемыми пептидными соединениями, входящими в объем настоящего изобретения, являются, но не ограничиваются ими, следующие соединения:

цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3);  
 $[A^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}]hPTH(1-31)NH_2$  (SEQ ID NO: 4);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,2}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 5);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,3}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 6);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,4}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 7);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,5}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 8);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,6}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 9);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,7}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 10);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,9}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 11);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,10}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 12);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,11}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 13);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,12}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 14);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,13}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 15);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,14}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 16);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,15}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 17);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,16}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 18);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,17}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 19);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $G^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 20);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^2, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 21);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^3, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 22);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^4, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 23);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^5, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 24);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^6, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 25);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^7, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 26);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^8, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 27);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^9, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 28);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{10}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 29);  
 цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{11}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 30);



цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>13</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 31);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>14</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 32);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>15</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 33);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>16</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 34);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>17</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 35);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[D-P<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 36);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>3</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 37);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>6</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 38);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>7</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 39);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>9</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 40);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>10</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 41);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>14</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 42);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>15</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 43);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>16</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 44);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>17</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 45);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-  
34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 46);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>18</sup>,K<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-  
31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 47);  
цикло(O<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,O<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-  
31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 48);  
цикло(D<sup>18</sup>-O<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>18</sup>,O<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-  
31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 49);  
цикло(K<sup>18</sup>-E<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,E<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-  
31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 50);  
цикло(O<sup>18</sup>-E<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,O<sup>18</sup>,E<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-  
31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 51);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-  
30)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 52);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-  
29)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 53);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-  
28)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 54);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-  
27)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 55);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(10-31)NH<sub>2</sub>  
(SEQ ID NO: 56);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(9-31)NH<sub>2</sub>  
(SEQ ID NO: 57);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(8-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 58);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(7-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 59);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(6-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 60);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(5-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 61);

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(4-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 62);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(3-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 63);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(2-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 64);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(7-34)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 65);  
цикло(K<sup>10</sup>-D<sup>14</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>10</sup>,D<sup>14</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 66);  
цикло(K<sup>14</sup>-D<sup>18</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>14</sup>,D<sup>18</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-  
31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 67);  
цикло(K<sup>17</sup>-D<sup>21</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>17</sup>,D<sup>21</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 68);  
цикло(K<sup>21</sup>-D<sup>25</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>21</sup>,D<sup>25</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 69);  
цикло(K<sup>25</sup>-D<sup>29</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>25</sup>,D<sup>29</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 70);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>  
(SEQ ID NO: 71);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18,26,30</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>23,28,31</sup>,E<sup>25,29</sup>]  
hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 72);  
бицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>,K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>17-22</sup>,K<sup>18</sup>,  
L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 73);  
бицикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>,K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,  
L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 74);  
бицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>,K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>17,22</sup>,K<sup>18</sup>,  
L<sup>27</sup>]hPTH(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 75);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>]hPTHrP(7-34)NH<sub>2</sub>  
(SEQ ID NO: 77);  
бицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>,K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>17,22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(7-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 78);  
бицикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>,K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(7-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 79);  
трицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>,K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>,K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,  
K<sup>18</sup>,D<sup>17,22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 80)  
или их фармацевтически приемлемые соли  
или пролекарственные соединения.

Предпочтительное циклическое пептидное соединение формулы 2 имеет вышеуказанную формулу I, где мостик, образованный из боковых цепей одной пары аминокислотных остатков, не перекрывается с мостиком, образованным между боковыми цепями другой пары аминокислотных остатков.

Более предпочтительное пептидное соединение формулы 3 имеет формулу 2, где A<sub>10</sub> представляет Ala, Asn, Asp, Gly или Lys; A<sub>13</sub> представляет Ala, Gly или Lys; A<sub>14</sub> представляет Ala, Asp, Gly, His, Lys или Ser; A<sub>17</sub> представляет Ala, Asp, Gly, Lys или Ser; A<sub>18</sub> представляет Asp, Leu, Lys, Orn или Nle; A<sub>21</sub> представляет Arg, Asp, Lys или Val; A<sub>22</sub> представляет Asp, Glu, Lys, Orn или Phe; A<sub>25</sub> представляет Arg, Asp, Glu, His или Lys; A<sub>26</sub> представляет His или Lys; A<sub>29</sub> представляет Ala, Asp, Glu или Gln; A<sub>30</sub> представляет Asp, Glu или Lys; и

боковые цепи, по крайней мере, одной из следующих пар аминокислотных остатков, A<sub>10</sub> и A<sub>14</sub>, A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub>, A<sub>14</sub> и A<sub>18</sub>, A<sub>17</sub> и A<sub>21</sub>, A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub>, A<sub>21</sub> и A<sub>25</sub>, A<sub>25</sub> и A<sub>29</sub>, и A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны посредством амидной связи с образованием мостика, а боко-

вая цепь каждого из следующих аминокислотных остатков  $A_{10}$ ,  $A_{13}$ ,  $A_{14}$ ,  $A_{17}$ ,  $A_{18}$ ,  $A_{21}$ ,  $A_{22}$ ,  $A_{25}$ ,  $A_{26}$ ,  $A_{29}$  и  $A_{30}$  участвуют, главным образом, в образовании единственного и неперекрывающегося мостика; при условии, что:

(а) если боковые цепи пары аминокислотных остатков  $A_{13}$  и  $A_{17}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика, то боковые цепи, по крайней мере, одной из следующих пар аминокислотных остатков  $A_{18}$  и  $A_{22}$ ,  $A_{21}$  и  $A_{25}$ , и  $A_{25}$  и  $A_{29}$  также связаны посредством амидной связи с образованием мостика;

(б) если боковые цепи пары аминокислотных остатков  $A_{26}$  и  $A_{30}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика, то боковые цепи, по крайней мере, одной из следующих пар аминокислотных остатков  $A_{10}$  и  $A_{14}$ ,  $A_{14}$  и  $A_{18}$ ,  $A_{17}$  и  $A_{21}$ ,  $A_{18}$  и  $A_{22}$ , и  $A_{21}$  и  $A_{25}$  также связаны посредством амидной связи с образованием мостика; и

(с) если боковые цепи следующих пар аминокислотных остатков  $A_{13}$  и  $A_{17}$  и  $A_{26}$  и  $A_{30}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика, то боковые цепи одной из следующих пар аминокислотных остатков  $A_{18}$  и  $A_{22}$  и  $A_{21}$  и  $A_{25}$  также связаны посредством амидной связи с образованием мостика;

Другое более предпочтительное пептидное соединение формулы 4 имеет формулу 3, указанную выше, где  $R_{1a}$  представляет Н, а Y представляет  $NH_2$ .

Некоторые циклические пептидные соединения настоящего изобретения обладают агонистической активностью по отношению к рецептору паратиреоидного гормона, а поэтому, они могут быть использованы для лечения физиологических состояний, ассоциированных с регуляцией содержания кальция в клетках кости, включая гипокальциемию, остеопороз, остеопению; и расстройства, ассоциированные с остеопорозом и остеопенией, такие как гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз и синдром Кушинга; остеопению, индуцированную глюкокортикоидами и иммунодепрессантами; и для сращения переломов и повторных переломов кости.

Предпочтительные циклические пептидные соединения-агонисты формулы 5 имеют формулу 4, указанную выше, где X представляет

(а)  $R_{1a}-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,

(б)  $R_{1a}-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ , или

(с)  $R_{1a}-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,

Более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист формулы 6 имеет формулу 5, указанную выше, где A представляет Ala, Gly или D-Pro;  $A_8$  представляет Nle, а  $A_{27}$  представляет Leu.

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист формулы 7 имеет формулу 6, указанную выше, где

(i) боковые цепи  $A_{10}$  и  $A_{14}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика;

(ii) боковые цепи  $A_{14}$  и  $A_{18}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика;

(iii) боковые цепи  $A_{17}$  и  $A_{21}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика;

(iv) боковые цепи  $A_{18}$  и  $A_{22}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика;

(v) боковые цепи  $A_{21}$  и  $A_{25}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика;

(vi) боковые цепи  $A_{25}$  и  $A_{29}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика.

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист имеет формулу (i), указанную выше, где  $A_{10}$  представляет Asp или Lys;  $A_{13}$  представляет Lys,  $A_{14}$  представляет Asp или Lys;  $A_{17}$  представляет Asp или Ser;  $A_{18}$  представляет Nle;  $A_{21}$  представляет Arg или Val;  $A_{22}$  представляет Glu или Phe;  $A_{25}$  представляет Arg или His;  $A_{26}$  представляет Lys или His;  $A_{29}$  представляет Ala или Gln; и  $A_{30}$  представляет Asp или Glu; а боковые цепи  $A_{10}$  и  $A_{14}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика.

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист имеет формулу (ii), указанную выше, где  $A_{10}$  представляет Asn или Asp;  $A_{13}$  представляет Lys;  $A_{14}$  представляет Asp или Lys;  $A_{17}$  представляет Asp или Ser;  $A_{18}$  представляет Nle;  $A_{21}$  представляет Arg или Val;  $A_{22}$  представляет Glu или Phe;  $A_{25}$  представляет Arg или His;  $A_{26}$  представляет His или Lys;  $A_{29}$  представляет Ala или Gln; и  $A_{30}$  представляет Asp или Glu; а боковые цепи  $A_{14}$  и  $A_{18}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика.

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист имеет формулу (iii), указанную выше, где  $A_{10}$  представляет Asn или Asp;  $A_{13}$  представляет Lys;  $A_{14}$  представляет His или Ser;  $A_{17}$  представляет Asp или Lys;  $A_{18}$  представляет Nle;

$A_{21}$  представляет Asp или Lys;  $A_{22}$  представляет Glu или Phe;  $A_{25}$  представляет Arg или His;  $A_{26}$  представляет His или Lys;  $A_{29}$  представляет Ala или Gln; и  $A_{30}$  представляет Asp или Glu, а боковые цепи  $A_{17}$  и  $A_{21}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика.

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист имеет формулу (iv), указанную выше, где  $A_{10}$  представляет Asn или Asp;  $A_{13}$  представляет Lys;  $A_{14}$  представляет His или Ser;  $A_{17}$  представляет Asp или Ser;  $A_{18}$  представляет Asp, Lys или Orn;  $A_{21}$  представляет Arg или Val;  $A_{22}$  представляет Asp, Glu, Lys или Orn;  $A_{25}$  представляет Arg или His;  $A_{26}$  представляет His или Lys;  $A_{29}$  представляет Ala или Gln; и  $A_{30}$  представляет Asp или Glu, а боковые цепи  $A_{18}$  и  $A_{22}$  связаны посредством амидной связи с образованием мостика.

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист имеет формулу (v), указанную выше, где A<sub>10</sub> представляет Asn или Asp; A<sub>13</sub> представляет Lys; A<sub>14</sub> представляет His или Ser; A<sub>17</sub> представляет Asp или Ser; A<sub>18</sub> представляет Nle; A<sub>21</sub> представляет Asp или Lys; A<sub>22</sub> представляет Glu или Phe; A<sub>25</sub> представляет Asp или Lys; A<sub>26</sub> представляет His или Lys; A<sub>29</sub> представляет Ala или Gln; и A<sub>30</sub> представляет Asp или Glu, а боковые цепи A<sub>21</sub> и A<sub>25</sub> связаны посредством амидной связи с образованием мостика.

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист имеет формулу (vi), указанную выше, где A<sub>10</sub> представляет Asn или Asp; A<sub>13</sub> представляет Lys; A<sub>14</sub> представляет His или Ser; A<sub>17</sub> представляет Asp или Ser; A<sub>18</sub> представляет Nle; A<sub>21</sub> представляет Arg или Val; A<sub>22</sub> представляет Glu или Phe; A<sub>25</sub> представляет Asp или Lys; A<sub>26</sub> представляет His или Lys; A<sub>29</sub> представляет Asp или Lys; и A<sub>30</sub> представляет Asp или Glu, а боковые цепи A<sub>25</sub> и A<sub>29</sub> связаны посредством амидной связи с образованием мостика.

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист формулы 8 имеет формулу 6, указанную выше, где

(vii) боковые цепи A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub> связаны посредством амидной связи и боковые цепи A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub> связаны посредством амидной связи с образованием мостика; или

(viii) боковые цепи A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub> связаны посредством амидной связи и боковые цепи A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны посредством амидной связи с образованием мостика.

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист имеет формулу (vii), указанную выше, где A<sub>10</sub> представляет Asn или Asp; A<sub>13</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>14</sub> представляет His или Ser; A<sub>17</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>18</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>21</sub> представляет Val или Arg; A<sub>22</sub> представляет Glu, Lys или Asp; A<sub>25</sub> представляет Arg или His; A<sub>26</sub> представляет His или Lys; A<sub>29</sub> представляет Ala или Gln; и A<sub>30</sub> представляет Asp или Glu; а боковые цепи A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub> связаны посредством амидной связи и боковые цепи A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub> связаны посредством амидной связи с образованием мостика;

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист имеет формулу (viii), указанную выше, где A<sub>10</sub> представляет Asn или Asp; A<sub>13</sub> представляет Lys; A<sub>14</sub> представляет His или Ser; A<sub>17</sub> представляет Ser или Asp; A<sub>18</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>21</sub> представляет Val или Arg; A<sub>22</sub> представляет Glu, Lys или Asp; A<sub>25</sub> представляет Arg или His; A<sub>26</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>29</sub> представляет Ala или Gln; и A<sub>30</sub> представляет Lys или Asp; а боковые цепи A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub> связаны посредством амидной связи и боковые цепи A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны

посредством амидной связи с образованием мостика;

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист формулы 9 имеет формулу 6, указанную выше, где боковые цепи A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub> связаны посредством амидной связи; боковые цепи A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub> связаны посредством амидной связи; и боковые цепи A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны посредством амидной связи с образованием мостика.

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-агонист формулы 10 имеет формулу 9, указанную выше, где A<sub>10</sub> представляет Asn или Asp; A<sub>13</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>14</sub> представляет His или Ser; A<sub>17</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>18</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>21</sub> представляет Val или Arg; A<sub>22</sub> представляет Glu, Lys или Asp; A<sub>25</sub> представляет Arg или His; A<sub>26</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>29</sub> представляет Ala или Gln; и A<sub>30</sub> представляет Lys или Asp.

Более предпочтительными циклическими пептидными соединениями-агонистами настоящего изобретения являются:

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,2</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 5);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,3</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 6);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,4</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 7);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,5</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 8);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,6</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 9);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,7</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 10);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,9</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 11);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,10</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 12);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,11</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 13);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,12</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 14);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,13</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 15);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,14</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 16);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,15</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 17);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,16</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 18);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,17</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 19);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[G<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 20);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>2</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 21);  
 цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>3</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 22);

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>4</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 23);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>5</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 24);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>6</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 25);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>7</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 26);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>8</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 27);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>9</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 28);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>10</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 29);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>11</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 30);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>13</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 31);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>14</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 32);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>15</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 33);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>16</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 34);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>17</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 35);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[D-P<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 36);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>3</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 37);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>6</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 38);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>7</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 39);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>9</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 40);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>10</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 41);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>14</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 42);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>15</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 43);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>16</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 44);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>17</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 45);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 46);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>18</sup>,K<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 47);  
цикло(O<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,O<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 48);  
цикло(D<sup>18</sup>-O<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>18</sup>,O<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 49);  
цикло(K<sup>18</sup>-E<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,E<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 50);  
цикло(O<sup>18</sup>-E<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,O<sup>18</sup>,E<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 51);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-30)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 52);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-29)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 53);

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-28)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 54);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-27)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 55);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(3-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 63);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(2-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 64);  
цикло(K<sup>10</sup>-D<sup>14</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>10</sup>,D<sup>14</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 66);  
цикло(K<sup>14</sup>-D<sup>18</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>14</sup>,D<sup>18</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 67);  
цикло(K<sup>17</sup>-D<sup>21</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>17</sup>,D<sup>21</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 68);  
цикло(K<sup>21</sup>-D<sup>25</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>21</sup>,D<sup>25</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 69);  
цикло(K<sup>25</sup>-D<sup>29</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>25</sup>,D<sup>29</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 70);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>  
(SEQ ID NO: 71);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18,26,30</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>23,28,31</sup>,E<sup>25,29</sup>]  
hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 72);  
бицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>,K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>17,22</sup>,K<sup>18</sup>,  
L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 73);  
бицикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>,K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,  
L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 74);  
трицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>,K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>,K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,  
K<sup>18</sup>,D<sup>17,22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 80)  
или их фармацевтически приемлемые соли или  
пролекарственные предшественники.  
Еще более предпочтительными циклическими пептидными соединениями-агонистами являются:  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 46);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,3</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 6);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,6</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 9);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,10</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 12);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,11</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 13);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,12</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 14);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,13</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 15);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,14</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 16);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,15</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 17);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,16</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 18);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,17</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 19);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[G<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-  
31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 20);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>2</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 21);

цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^3, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 22);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{10}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 29);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{13}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 31);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{16}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 34);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{17}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 35);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $D^1-P^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 36);  
цикло( $K^{18}-K^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, D^{18}, K^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 47);  
цикло( $O^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, O^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 48);  
цикло( $D^{18}-O^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, D^{18}, O^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 49);  
цикло( $K^{18}-E^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, E^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 50);  
цикло( $O^{18}-E^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, O^{18}, E^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 51);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-30)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 52);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-29)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 53);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-28)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 54);  
цикло( $K^{10}-D^{14}$ )[ $A^1, Nle^{8,18}, K^{10}, D^{14}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 66);  
цикло( $K^{14}-D^{18}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{14}, D^{18}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 67);  
цикло( $K^{17}-D^{21}$ )[ $A^1, Nle^{8,18}, K^{17}, D^{21}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 68);  
цикло( $K^{21}-D^{25}$ )[ $A^1, Nle^{8,18}, K^{21}, D^{25}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 69);  
цикло( $K^{25}-D^{29}$ )[ $A^1, Nle^{8,18}, K^{25}, D^{29}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 70);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $K^{18}, D^{22}$ ]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>  
(SEQ ID NO: 71);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $K^{18,26,30}, D^{22}, L^{23,28,31}, E^{25,29}$ ]  
hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 72);  
бицикло( $K^{13}-D^{17}, K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, D^{17,22}, K^{18}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 73);  
бицикло( $K^{18}-D^{22}, K^{26}-D^{30}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 74);  
трицикло( $K^{13}-D^{17}, K^{18}-D^{22}, K^{26}-D^{30}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, D^{17,22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 80)  
или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарственные предшественники.

Еще более предпочтительными циклическими пептидными соединениями-агонистами являются:

цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 46);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,10}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 12);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,12}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 14);

цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,13}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 15);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,14}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 16);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,16}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 18);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,17}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 19);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^3, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 22);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{13}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 31);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{16}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 34);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{17}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 35);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $D^1-P^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 36);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, D^{18}, K^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 47);  
цикло( $K^{18}-E^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, E^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 50);  
цикло( $O^{18}-E^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, O^{18}, E^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 51);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-30)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 52);  
цикло( $K^{14}-D^{18}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{14}, D^{18}, L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 67);  
цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $K^{18}, D^{22}$ ]hPTH(1-34)NH<sub>2</sub>  
(SEQ ID NO: 71);  
бицикло( $K^{13}-D^{17}, K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, D^{17,22}, K^{18}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 73);  
бицикло( $K^{18}-D^{22}, K^{26}-D^{30}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 74);  
трицикло( $K^{13}-D^{17}, K^{18}-D^{22}, K^{26}-D^{30}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, D^{17,22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 80)  
или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарственные предшественники.

Другим еще более предпочтительным циклическим пептидным соединением-агонистом является бицикло ( $K^{13}-D^{17}, K^{26}-D^{30}$ ) [ $A^1, Nle^{8,18}, D^{17}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 79) или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарственный предшественник.

Некоторые циклические пептидные соединения настоящего изобретения ингибируют действие РТН. Такие циклические пептидные соединения-антагонисты могут быть использованы для лечения расстройств, характеризующихся избытком РТН, таких как гиперпаратиреоз и гиперкальциемический криз, ассоциированный с гиперпаратиреозом, гиперкальциемия при злокачественных опухолях, почечная недостаточность и гипертония.

Предпочтительное циклическое пептидное соединение-антагонист формулы 10 имеет формулу 6, указанную выше, где X представляет

- $R_{1a}-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- $R_{1a}-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- $R_{1a}-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- $R_{1a}-A_7-A_8-A_9-$ ,
- $R_{1a}-A_8-A_9-$ ,

(f) R<sub>1b</sub>-A<sub>9</sub>-, и

(g) R<sub>1b</sub>-;

Более предпочтительное циклическое пептидное соединение-антагонист формулы 11 имеет формулу 10, указанную выше, где A<sub>8</sub> представляет Nle, а A<sub>27</sub> представляет Leu.

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-антагонист формулы 12 имеет формулу 11, указанную выше, где боковые цепи A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub> связаны амидной связью с образованием мостика.

Другое более предпочтительное циклическое пептидное соединение-антагонист формулы 13 имеет формулу 12, указанную выше, где A<sub>10</sub> представляет Asn или Asp; A<sub>13</sub> представляет Lys; A<sub>14</sub> представляет His или Ser; A<sub>17</sub> представляет Asp или Ser; A<sub>18</sub> представляет Asp, Lys или Orn; A<sub>21</sub> представляет Arg или Val; A<sub>22</sub> представляет Asp, Glu, Lys или Orn; A<sub>25</sub> представляет Arg или His; A<sub>26</sub> представляет His или Lys; A<sub>29</sub> представляет Ala или Gln;

и A<sub>30</sub> представляет Asp или Glu.

Более предпочтительными циклическими пептидными соединениями-антагонистами являются

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(10-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 56);

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(9-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 57);

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(8-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 58);

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(7-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 59);

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(6-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 60);

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(5-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 61);

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(4-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 62);

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(7-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 65) и

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>]hPTHrP(7-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 77)

или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарственный предшественник.

Некоторые ациклические пептидные соединения настоящего изобретения обладают агонистической активностью по отношению к рецептору паратиреоидного гормона, а поэтому они могут быть использованы для лечения физиологических состояний, ассоциированных с регуляцией содержания кальция в костных клетках, включая гипокальциемию, остеопороз, остеопению и расстройства, ассоциированные с остеопорозом и остеопенией, такие как гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз и синдром Кушинга; остеопению, индуцированную глюкокортикоидами и иммунодепрессантами; и для сращения кости при переломе кости и повторном переломе кости.

Предпочтительным ациклическим пептидным соединением-агонистом формулы 14 явля-

ется пептидное соединение формулы II, где R<sub>1a</sub> представляет H, а Y представляет NH<sub>2</sub>.

Более предпочтительное ациклическое пептидное соединение-агонист формулы 15 имеет формулу 14, указанную выше, где X представляет:

(a) R<sub>1a</sub>-A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,

(b) R<sub>1a</sub>-A<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>- или

(c) R<sub>1a</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-.

Другое более предпочтительное ациклическое пептидное соединение-агонист формулы 16 имеет формулу 15, указанную выше, где A<sub>1</sub> представляет Ser, Ala, Gly или D-Pro; A<sub>2</sub> представляет Ala, Val или Gly; A<sub>3</sub> представляет Ala, Ser, Gly или D-Pro; A<sub>4</sub> представляет Gly, Ala или Gly; A<sub>5</sub> представляет Ile, His, Ala или Gly; A<sub>6</sub> представляет Ala, Gln, Gly или D-Pro; A<sub>7</sub> представляет Ala, Leu, Gly; A<sub>8</sub> представляет Leu, Nle, Gly или D-Pro; A<sub>9</sub> представляет His, Ala, Gly или D-Pro; A<sub>10</sub> представляет Ala, Asn, Gly, Asp или D-Pro; A<sub>11</sub> представляет Ala, Gly, Leu или Lys; A<sub>12</sub> представляет Ala или Gly; A<sub>13</sub> представляет Ala, Gly или Lys; A<sub>14</sub> представляет Ala, Gly, His, Ser или D-Pro; A<sub>15</sub> представляет Ala, Gly, Ile или D-Pro; A<sub>16</sub> представляет Asn, Ala, Gly, D-Pro или Gln; A<sub>17</sub> представляет Ala, Asp, Gly, Ser или D-Pro; A<sub>18</sub> представляет Lys; A<sub>19</sub> представляет Arg или Glu; A<sub>20</sub> представляет Arg; A<sub>21</sub> представляет Arg или Val; A<sub>22</sub> представляет Asp, Lys, Orn или Glu; A<sub>23</sub> представляет Leu, Phe или Trp; A<sub>24</sub> представляет Leu; A<sub>25</sub> представляет Arg или His; A<sub>26</sub> представляет Lys или His; A<sub>27</sub> представляет Leu или Lys; A<sub>28</sub> представляет Ile или Leu или его эквивалентную аминокислоту; A<sub>29</sub> представляет Ala или Gln; и A<sub>30</sub> представляет Asp или Glu; A<sub>31</sub> представляет Ile, Leu или Val; A<sub>32</sub> представляет His; A<sub>33</sub> представляет Asn или Thr; и A<sub>34</sub> представляет Ala или Phe.

Другое более предпочтительное пептидное соединение-агонист формулы 17 имеет формулу 16, указанную выше, где A<sub>1</sub> представляет Ala, Gly или D-Pro; A<sub>8</sub> представляет Nle; A<sub>22</sub> представляет Asp, а A<sub>27</sub> представляет Leu.

Другое более предпочтительное ациклическое пептидное соединение-агонист формулы 18 имеет формулу 17, указанную выше, где X представляет R<sub>1a</sub>-A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-.

Еще более предпочтительным ациклическим пептидным соединением-агонистом является [A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub>, (SEQ ID No: 4) или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарственный предшественник.

Следует отметить, что в настоящее изобретение входят все соответствующие комбинации предпочтительных аспектов настоящего изобретения, описанных в настоящей заявке.

#### Синтез пептидных соединений

Пептидные соединения настоящего изобретения могут быть синтезированы любыми методами, известными специалистам в области пептидного синтеза. В случае твердофазного синтеза, описание многих методов можно найти

в J. M. Stewart & J. D. Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, W.H. Freeman Co. (San Francisco), 1963 и J. Meienhofer, *Hormonal Proteins and Peptides*, vol.2, p. 46, Academic Press (New York), 1973. Описание классического синтеза в растворе см. G. Schroder and K. Lupke, *The Peptides*, vol.1, Academic Press (New York), 1965.

В основном, эти методы предусматривают последовательное присоединение одной или нескольких аминокислот или соответствующим образом защищенных аминокислот к растущей пептидной цепи. Обычно, либо amino-, либо карбоксильную группу первой аминокислоты защищают подходящей защитной группой. Защищенная или дериватизированная аминокислота может быть затем либо присоединена к инертному твердому носителю, либо использована в растворе путем присоединения следующей аминокислоты в последовательности, имеющей комплементарную (amino- или карбоксильную) группу, подходящим образом защищенную в условиях, подходящих для образования амидной связи. Затем защитную группу отщепляют от этого только что присоединенного аминокислотного остатка, после чего присоединяют следующую аминокислоту (соответствующим образом защищенную) и т.д. После присоединения всех нужных аминокислот в соответствующей последовательности любые оставшиеся защитные группы (и любой твердый носитель) удаляют последовательно или одновременно с получением конечного пептидного соединения. Посредством простой модификации этой общей методики можно присоединить к растущей цепи одновременно более чем одну аминокислоту, например путем связывания (в условиях, которые не приводят к рацемизации хирального центра) защищенного трипептида с соответствующим образом защищенным дипептидом с образованием, после деблокирования, пентапептида и т.д.

Предпочтительным методом получения пептидных соединений настоящего изобретения является твердофазный пептидный синтез.

В этом особенно предпочтительном методе функциональную альфа-аминогруппу защищают группой, чувствительной к кислоте или основанию. Такие защитные группы должны обладать стабильностью к условиям образования пептидной связи, но, при этом, они должны быть легко удаляемыми без нарушения растущей пептидной цепи или без рацемизации каких-либо содержащихся в ней хиральных центров. Подходящими защитными группами являются 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), трет-бутилоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), бифенилизопропилоксикарбонил, трет-амилоксикарбонил, изоборнилоксикарбонил, ( $\alpha,\alpha$ )-диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, о-нитрофенилсульфенил, 2-циано-трет-бутилоксикарбонил и т.п. Предпочтитель-

ной защитной группой является 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc).

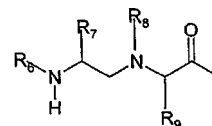
Особенно предпочтительными защитными группами боковой цепи для аминогрупп боковой цепи для лизина и аргинина являются:

2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонил (pmc), нитро, п-толуолсульфонил, 4-метоксибензолсульфонил, Cbz, Boc, Alloc (аллилоксикарбонил) и адамантилоксикарбонил; для тирозина: бензил, о-бромбензилоксикарбонил, 2,6-дихлорбензил, изопропил, трет-бутил (t-Bu), циклогексил, циклопентил и ацетил (Ac); для серина: трет-бутил, бензил и тетрагидропиранил; для гистидина: тритил, бензил, Gbz, п-толуолсульфонил и 2,4-динитрофенил; для триптофана: формил и Boc; для аспарагина и глутамина: Trt (тритил);

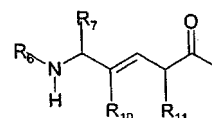
для аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты: O-t-Bu и OAllyl.

Циклические пептидные соединения настоящего изобретения предпочтительно получают методом с использованием фрагмента, где фрагмент нужного полного пептидного соединения, содержащего амидный, сложноэфирный, дисульфидный или лантанионинный мостик (циклический пептидный фрагмент) получают отдельно и очищают, а затем присоединяют к аминокислоте, связанной с полимером, или к пептидной части полного пептидного соединения. Циклический пептидный фрагмент получают классическим методом синтеза в растворе или методом твердофазного пептидного синтеза, описанного в настоящей заявке. Затем синтез полного пептидного соединения осуществляют путем последовательного присоединения остальных аминокислотных остатков к циклическому пептиду, связанному с полимером; путем присоединения дополнительных циклических или ациклических пептидных фрагментов к циклическому пептиду, связанному с полимером; или путем комбинации вышеуказанных методов. Получение циклических пептидных аналогов hPTH методом с использованием фрагментов описано в заявке США рег. № 60/081897, поданной 15 апреля 1998, которая вводится в настоящее описание посредством ссылки.

Пептиды настоящего изобретения, где  $R_{1c}$  представляет



или



получают методом, описанным в работе R. Waelchli et al., *Tetrahedron Lett.*, 6(10), 1151-1156 (1996), которая вводится в настоящее описание посредством ссылки.

Для дополнительной иллюстрации получения новых пептидов настоящего изобретения служат нижеследующие неограничивающие примеры.

#### Общие методы

Пептидные соединения получают в соответствии с технологией синтеза белков на синтезаторе для автоматического твердофазного синтеза пептидов (Protein Technologies, Inc. PS3 Automated Solid Phase Peptide Synthesizer) с применением стандартной методики твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) с использованием Fmoc. Fmoc-защищенные аминокислоты, закупленные либо у Advanced Chem. Tech. (Louisville, KY, USA), Bachem (Torrance, CA, USA) или у Senn Chemicals AG (Dielsdorf, Switzerland), перечислены ниже: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Asn-(Trt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl), Fmoc-Cys(Acm)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Glu(OAllyl)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Orn-(Alloc)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH и Fmoc-Val-OH.

Аминокислотный анализ осуществляли в соответствии с BACHEM Bioscience, King of Prussia, PA и результаты анализа представлены как: аминокислотный остаток: найденная величина (ожидаемая величина).

Анализ последовательности осуществляли на микрохимической установке в Emory University School of Medicine, Atlanta, GA.

#### Получение амидного мостика

Циклические пептидные соединения с амидной мостиковой связью получали путем образования амидной связи между карбоксильной группой боковой цепи кислотного аминокислотного остатка и аминогруппой боковой цепи основного аминокислотного остатка в присутствии активирующего агента, описанного выше. Предпочтительными кислотными аминокислотными остатками являются Asp, Glu,  $-\text{NHCH}[(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}]\text{CO}-$  и  $-\text{NHCH}[(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}]\text{CO}-$ ; причем, наиболее предпочтительным является Asp. Предпочтительными основными аминокислотными остатками являются His, Lys, Orn,  $-\text{NHCH}-(\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{CO}-$  и  $-\text{NHCH}[(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2]\text{CO}-$ ; причем наиболее предпочтительным является Lys.

В тех случаях, когда пептидный предшественник циклического пептидного соединения содержит более одного кислотного или основного аминокислотного остатка, защитные группы для дополнительных кислотных или основных аминокислот выбирают так, чтобы циклизуемые аминокислоты могли быть селективно деблокированы. Предпочтительно, чтобы нужные кислотные или основные аминокислотные остатки были деблокированы одновременно. Кроме того, помимо стабильности к реагентам,

используемым для деблокирования выбранных основных и кислотных аминокислотных остатков, защитные группы на остальных аминокислотных остатках выбирают так, чтобы они были стабильными к используемым условиям циклизации.

Термин "ортогональность", используемый по отношению к защитным группам на боковой цепи, относится к случаю, описанному в настоящей заявке, где на молекуле имеются защитные группы двух или более классов, причем, группы каждого класса наиболее оптимально удаляются при специфических условиях, оставаясь при этом стабильными к используемым условиям для удаления защитных групп другого класса. Таким образом, можно удалить все защитные группы одного класса, но, при этом, все остальные группы останутся неудаляемыми.

Предпочтительными защитными группами, имеющими нужную ортогональность, являются: для циклизуемого кислотного аминокислотного остатка: аллил; для циклизуемого основного аминокислотного остатка: аллилоксикарбонил (alloc); для любых дополнительных кислотных аминокислотных остатков: трет-бутил (tBu); и для любых дополнительных основных аминокислотных остатков: трет-бутилоксикарбонил (Boc).

Аплильную и аллилоксикарбонильную защитные группы удаляют одновременно путем обработки палладием, предпочтительно тетра-кис(трифенилфосфин)палладием(0). Затем образование амидного мостика осуществляют, как описано в настоящей заявке для образования амидной связи.

#### Получение сложноэфирного мостика

Циклические пептидные соединения со сложноэфирной мостиковой связью получают путем образования сложноэфирной связи между карбоксильной группой боковой цепи кислотного аминокислотного остатка и гидроксильной группой боковой цепи гидроксилсодержащего аминокислотного остатка. Предпочтительными кислотными аминокислотными остатками являются Asp, Glu,  $-\text{NHCH}[(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}]\text{CO}-$  и  $-\text{NHCH}[(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}]\text{CO}-$ ; причем наиболее предпочтительным является Asp. Предпочтительными аминокислотными остатками, содержащими гидроксильную группу боковой цепи, являются Ser, Thr, Tug и т.п. При этом особенно предпочтительными являются Ser и Thr. Образование сложноэфирной связи осуществляют с использованием методов и реагентов, описанных выше для образования амидного мостика.

#### Получение дисульфидного мостика

Циклические пептидные соединения с дисульфидной мостиковой связью получают путем образования дисульфидной связи между аминокислотными остатками, содержащими сульфгидрильные группы боковой цепи, из которых особенно предпочтительным является Cys.



Предпочтительными защитными группами для сульфгидрильных остатков боковой цепи является тритил (Trt) и ацетамидометил (Acsm). Обработка полностью защищенного пептидного предшественника для циклического пептидного соединения с дисульфидным мостиком окислителем, например трифторацетатом таллия  $[Tl(CF_3CO_2)_3]$  в диметилформамиде (ДМФ), приводит к селективному удалению защитной группы Trt или Acsm и к одновременному образованию дисульфидной связи.

#### Получение лантионинового мостика

Лантионинсодержащие варианты вышеуказанных аналогов с дисульфидным мостиком получают из дисульфида методом десульфуризации, описанным Harp & Gleason (J. Org. Chem., 1971, 36, 73-80). После окислительного удаления Cys(Trt) или Cys(Acsm) [или гомо-циспроизводных] и образования дисульфидного мостика этот пептид обрабатывают трис(диэтиламино)фосфином в подходящем растворителе. После рекомендуемых промывок оставшиеся защитные группы боковой цепи удаляют как описано выше. Затем неочищенное пептидное соединение очищают с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии.

#### Пример 1.

Цикло( $K^{18}$ - $D^{22}$ )[ $A^1$ , $Nle^8$ , $K^{18}$ , $D^{22}$ , $L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No:3) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

#### Метод А

Амидную смолу MBHA Rink (Nova Biochem, La Jolla, CA, USA) (0,75 г, 0,41 ммоль) загружали в реакционный сосуд и оставляли на 10 мин для набухания с использованием ДМФ (10 мл). Затем N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина в ДМФ (15 мл). Эту смолу шесть раз промывали ДМФ (15 мл), а затем в течение 20 мин обрабатывали раствором, содержащим Fmoc-Val-OH (0,34 г, 1,0 ммоль) и HBTU (0,38 г, 1,0 ммоль) в 0,4М N-метилморфолине (NMM)/ДМФ (5 мл). После присоединения первой аминокислоты, смолу три раза прорывали ДМФ (15 мл). Процедуру деблокирования/присоединения повторяли с использованием следующих аминокислотных остатков: Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH и Fmoc-Lys(Alloc)-OH. Затем пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата и промывали пять раз ДМФ (50 мл), пять раз ТГФ (50 мл) и пять раз диэтиловым эфиром (50 мл). После сушки на воздухе, эту смолу суспендировали в атмосфере азота в смеси хлороформа/уксусной кислоты/NMM (37:2:1) (40 мл) Затем добавляли тетраис(трифенилфосфин)

палладий(0) (2,8 г, 2,4 ммоль) и гетерогенную смесь слегка помешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный гомогенный раствор фильтровали и смолу последовательно промывали смесью 0,5% диизопропилэтиламина/ДМФ (100 мл), смесью 0,5% диэтилдитиокарбоната натрия/ДМФ (100 мл) и ДМФ (200 мл). Реакцию циклизации между боковыми цепями Lys<sup>18</sup> и Asp<sup>22</sup> осуществляли в течение 2 ч с использованием HBTU (0,26 г, 0,62 ммоль), HOBT (0,08 г, 0,62 ммоль) и NMM (0,14 мл, 1,23 ммоль) в безводном ДМФ (20 мл); после чего осуществляли стадию циклизации во второй раз. Растворитель удаляли и смолу последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл) и сушили на воздухе.

Часть связанного со смолой пептида (0,46 г, приблизительно 0,1 ммоль) возвращали в автоматический синтезатор и присоединяли остальные семнадцать аминокислотных остатков, как описано ранее, в следующем порядке: Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (15 мл). Связанный со смолой пептид удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 10 мл TFA-содержащей воды (0,5 мл), тиоанизола (0,5 мл), фенола (0,75 г) и этандитиола (0,25 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (60 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Смолу промывали TFA (2 мл), которую добавляли к пептидной смеси. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (30 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (50 мл) и лиофилизировали досуха.

Неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием ВЭЖХ-системы Rainin, снабженной полупрепаративной колонкой 1" с C18 DYNAMAX-60A. Подвижную фазу инициировали водой (0,1% TFA) и выдерживали в течение 30 мин до достижения смеси 60% ACN (0,08% TFA)/воды (0,1% TFA). Чистые фракции, элюирующиеся приблизительно через 23 мин, объединяли и лиофилизировали с получением 40 мг очищенного пептида.

IS-MS: 3634 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 3,86(4); Ser: 1,85(2), Glu/Gln: 4,00(4), Gly: 0,98(1); Ala: 0,97(1); Val: 2,86(3); Ile: 0,95(1); Leu: 6,49(6); Nle: 0,91(1); Lys: 2,75(3); His: 2,06(2); Arg: 2,09(2); Trp: не определено (1). Положение амидного мостика подтверждалось расщеплением по Эдману и картированием путем гидролиза трипсином.

#### Метод В

Амидную смолу MBHA Rink (Nova Biochem, La Jolla, CA, USA) (0,75 г, 0,41 ммоль) загружали в реакционный сосуд и оставляли на 10 минут для набухания с использованием ДМФ (10 мл). Затем N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием 20% раствора пиперидина в ДМФ (17 мл). Эту смолу шесть раз промывали ДМФ (17 мл), а затем в течение 20 мин обрабатывали раствором, содержащим Fmoc-Val-OH (0,34 г, 1,0 ммоль) и HBTU (0,38 г, 1,0 ммоль) в 0,4М N-метилморфолине (NMM)/ДМФ (8 мл). После присоединения первой аминокислоты смолу три раза промывали ДМФ (17 мл). Процедуру деблокирования/присоединения повторяли с использованием следующих аминокислотных остатков: Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH и Fmoc-Leu-OH. Затем пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата и промывали пять раз ДМФ (50 мл), пять раз ТГФ (50 мл) и пять раз диэтиловым эфиром (50 мл). После сушки на воздухе, эту смолу суспендировали в атмосфере азота в смеси хлороформа/уксусной кислоты/NMM (37:2:1) (40 мл). Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1,0 г, 0,86 ммоль) и гетерогенную смесь слегка помешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный гомогенный раствор фильтровали и смолу последовательно промывали смесью 0,5% диизопропилэтиламина/ДМФ (100 мл), смесью 0,5% диэтилдитиокарбоната натрия/ДМФ (100 мл) и ДМФ (200 мл). Реакцию циклизации между боковыми цепями Lys<sup>18</sup> и Asp<sup>22</sup> осуществляли в течение 2 ч с использованием HBTU (0,23 г, 0,62 ммоль), H08T (0,08 г, 0,62 ммоль) и NMM (0,13 мл, 1,23 ммоль) в безводном ДМФ (20 мл), после чего осуществляли стадию циклизации во второй раз. Растворитель удаляли и смолу последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл), а затем сушили на воздухе.

Связанный со смолой пептид (приблизительно 2,2 г) возвращали в автоматический синтезатор и присоединяли остальные четырнадцать аминокислотных остатков, как описано ранее в следующем порядке: Fmoc-His(Trt)-OH,

Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA-содержащей воды (2,0 мл), тиоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэтиловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Смолу промывали TFA (2 мл), которую добавляли к пептидной смеси. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл) и лиофилизировали досуха.

Неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, как описано ранее, с получением 261 мг продукта, который, как было показано с помощью масс-спектропии и ВЭЖХ-анализа, был идентичен аутентичному образцу, полученному Методом А. Кроме того, как показал *in vitro*-анализ на cAMP с использованием клеток ROS 17,2/8 (см. выше), продукт, полученный Методом В был идентичен продукту, полученному Методом А.

#### Метод С

Амидную смолу MBHA Rink (Nova Biochem, La Jolla, CA, USA) (0,75 г, 0,41 ммоль) загружали в реакционный сосуд и оставляли на 10 мин для набухания с использованием ДМФ (10 мл). Затем N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина в ДМФ (17 мл). Эту смолу шесть раз промывали ДМФ (17 мл), а затем в течение 20 мин обрабатывали раствором, содержащим Fmoc-Val-OH (0,34 г, 1,0 ммоль) и HBTU (0,38 г, 1,0 ммоль) в 0,4М N-метилморфолине (NMM)/ДМФ (8 мл). После присоединения первой аминокислоты смолу три раза промывали ДМФ (17 мл). Процедуру деблокирования/присоединения повторяли с использованием следующих аминокислотных остатков: Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH,

Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата и промывали пять раз ДМФ (50 мл), пять раз ТГФ (50 мл) и пять раз диэтиловым эфиром (50 мл). После сушки на воздухе эту смолу суспендировали в атмосфере азота в растворе хлороформа/уксусной кислоты/NMM (37:2:1) (40 мл). Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1,0 г, 0,86 ммоль) и гетерогенную смесь слегка помешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный гомогенный раствор фильтровали и смолу последовательно промывали смесью 0,5% диизопропилэтиламина/ДМФ (100 мл), смесью 0,5% диэтилдитиокарбоната натрия/ДМФ (100 мл) и ДМФ (200 мл). Реакцию циклизации между боковыми цепями Lys<sup>18</sup> и Asp<sup>22</sup> осуществляли в течение 2 ч с использованием HBTU (0,23 г, 0,62 ммоль), HOBT (0,08 г, 0,62 ммоль) и NMM (0,13 мл, 1,23 ммоль) в безводном ДМФ (20 мл), после чего осуществляли стадию циклизации во второй раз. Растворитель удаляли и смолу последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл), а затем сушили на воздухе.

N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина в ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA-содержащей воды (2,0 мл), тиоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Смолу промывали TFA (2 мл), которую добавляли к пептидной смеси. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл) и лиофилизовали досуха.

Неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии, как описано ранее, с получением очищенного пептида, который, как было показано с помощью масс-спектропии и ВЭЖХ-анализа, был идентичен аутентичному образцу, полученному Методами А и В. Кроме того, как показал *in vitro*-анализ на cAMP с использованием клеток ROS 17,2/8 (см. выше), продукт, полученный Методом С, был идентичен продукту, полученному методами А и В.

#### Метод D

Синтез целевого соединения на основе фрагментов описан в заявке США рег. № 60/081897, поданной 15 апреля 1998, которая вводится в настоящее описание посредством ссылки.

#### Пример 2.

[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Lys-Glu-Arg-Val-Asp-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Амидную смолу MBHA Rink (Nova Biochem, La Jolla, CA, USA) (0,75 г, 0,41 ммоль) загружали в реакционный сосуд и оставляли на 10 минут для набухания с использованием ДМФ (10 мл). Затем N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина в ДМФ (17 мл). Эту смолу шесть раз промывали ДМФ (17 мл), а затем в течение 20 мин обрабатывали раствором, содержащим Fmoc-Val-OH (0,34 г, 1,0 ммоль) и HBTU (0,38 г, 1,0 ммоль) в 0,4М N-метилморфолине (NMM)/ДМФ (8 мл). После присоединения первой аминокислоты, смолу три раза промывали ДМФ (17 мл). Процедуру деблокирования/присоединения повторяли с использованием следующих аминокислотных остатков: Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата и промывали пять раз ДМФ (50 мл), пять раз ТГФ (50 мл) и пять раз диэтиловым эфиром (50 мл). После сушки на воздухе часть смолы (1,5 г, ~0,25 ммоль) суспендировали в атмосфере азота в растворе хлороформа/уксусной кислоты/NMM (37:2:1) (20 мл). Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,5 г, 0,43 ммоль) и гетерогенную смесь слегка помешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный гомогенный раствор фильтровали и смолу последовательно промывали смесью 0,5% диизопропилэтиламина/ДМФ (100 мл), смесью 0,5% диэтилдитиокарбоната натрия/ДМФ (200 мл), ДМФ (200 мл), ТГФ (100 мл), диэтиловым эфиром (100 мл) и сушили на воздухе.

N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина в ДМФ (20 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым

эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 20 мл TFA, содержащей воды (1,0 мл), тиаоанизола (1,0 мл), фенола (1,5 г) и этандитиола (0,5 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэтиловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Смолу промывали TFA (2 мл), которую добавляли к пептидной смеси. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл) и лиофилизировали досуха.

Неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии, как описано ранее, с получением 75 мг конечного очищенного пептида.

IS-MS: 3652 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 4,00(4); Ser: 1,78(2); Glu/Gln: 3,92(4); Gly: 0,95(1); Ala: 0,95(1); Val: 3,03(3); Ile: 0,90(1); Leu: 6,36(6); Nle: 0,90(1); Lys: 3,06(3); His: 2,01(2); Arg: 2,04(2); Trp: не определено(1). Первичную последовательность пептида подтверждали расщеплением по Эдману.

Примеры 3-18.

Часть связанного со смолой пептида, предварительно полученного методом А и оканчивающегося K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>-амидным мостиком (0,46 г, ~0,1 ммоль), равномерно распределяли по 17 трехмиллилитровым лункам 96-луночного блока в аппарате Advanced Chem. Tech 496 MBS. В каждой лунке N-концевую защитную группу Fmoc удаляли с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (0,5 мл). Была использована программа синтеза, которая позволяла независимо получать все семнадцать аналогов РТН, где L-аланин был систематически замещен в каждом из семнадцати N-концевых положений с использованием стандартных условий Fmoc-присоединения (0,5 ммоль Fmoc-аминокислоты на стадию присоединения; тройное присоединение на один остаток). После завершения программы синтеза аналоги РТН деблокировали и удаляли из смолы с использованием Реагента К (1,0 мл/лунка) в течение двух часов. Затем раствор для отщепления отдельно добавляли к диэтиловому эфиру (8 мл) при комнатной температуре. Затем полученные гетерогенные смеси осажденного пептида в диэтиловом эфире центрифугировали и супернатант декантировали из неочищенных пептидов. Твердые пептиды последовательно промывали пятью частями диэтилового эфира (8 мл), а затем сушили в вакууме. Белые твердые вещества растворяли в воде (2 мл), содержащей 0,1% TFA, замораживали и лиофилизировали.

Пептиды взвешивали, анализировали с помощью масс-спектрометрии методом ионного напыления, и анализировали на их способность стимулировать образование cAMP в клетках ROS 17,2/8 описанным методом (см. ниже).

Пример 3.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,2</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 5) Ala-Ala-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3605 (M+).

Пример 4.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,3</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 6) Ala-Val-Ala-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3617 (M+).

Пример 5.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,4</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 7) Ala-Val-Ser-Ala-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3575 (M+).

Пример 6.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,5</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 8) Ala-Val-Ser-Glu-Ala-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3591 (M+).

Пример 7.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,6</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 9) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Ala-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3576 (M+).

Пример 8.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,7</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 10) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Ala-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3591 (M+).

Пример 9.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 81) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Ala-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3591 (M+).

Пример 10.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,9</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 11) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-Ala-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3567 (M+).

Пример 11.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,10},Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 12) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-  
Gln-Leu-Nle-His-Ala-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-  
Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-  
Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3590 (M+).

Пример 12.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,11},Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 13) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-  
Gln-Leu-Nle-His-Asn-Ala-Gly-Lys-His-Leu-Asn-  
Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-  
Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3591 (M+).

Пример 13.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,12},Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 14) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-  
Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Ala-Lys-His-Leu-Asn-  
Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-  
Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3647 (M+).

Пример 14.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,13},Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 15) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-  
Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Ala-His-Leu-Asn-  
Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-  
Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3576 (M+).

Пример 15.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,14},Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 16) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-  
Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-Ala-Leu-Asn-  
Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-  
Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3567 (M+).

Пример 16.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,15},Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 17) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-  
Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Ala-Asn-  
Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-  
Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3591 (M+).

Пример 17.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,16},Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 18) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-  
Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Ala-  
Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-  
Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3590 (M+).

Пример 18.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^{1,17},Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 19) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-  
Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-  
Ala-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-  
Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3617 (M+).

Примеры 19-34.

Часть связанного со смолой пептида, пред-  
варительно полученного методом А и оканчи-  
вающегося  $K^{18}-D^{22}$ -амидным мостиком (0,46 г,  
~0,1 ммоль), равномерно распределяли по 17  
трехмиллилитровым лунках 96-луночного блока

в аппарате Advanced Chem. Tech 496 MBS. В  
каждой лунке N-концевую защитную группу  
Фмос удаляли с использованием раствора 20%  
пиридина/ДМФ (0,5 мл). Была использована  
программа синтеза, которая позволяла незави-  
симо получать все семнадцать аналогов РТН,  
где глицин был систематически замещен в каж-  
дом из семнадцати N-концевых положений с  
использованием стандартных условий Фмос-  
присоединения (0,5 ммоль Фмос-аминокислоты  
на стадию присоединения; тройное присоедине-  
ние на один остаток). После завершения про-  
граммы синтеза аналоги РТН деблокировали и  
удаляли из смолы с использованием Реагента К  
(1,0 мл/лунка) в течение двух часов. Затем рас-  
твор для отщепления отдельно добавляли к ди-  
этиловому эфиру (8 мл) при комнатной темпе-  
ратуре. Затем полученные гетерогенные смеси  
осажденного пептида в диэтиловом эфире цен-  
трифугировали и супернатант декантировали из  
неочищенных пептидов. Твердые пептиды по-  
следовательно промывали пятью частями ди-  
этилового эфира (8 мл), а затем сушили в ва-  
кууме. Белые твердые вещества растворяли в  
воде (2 мл), содержащей 0,1% TFA, заморажи-  
вали и лиофилизовали.

Пептиды взвешивали, анализировали с по-  
мощью масс-спектрометрии методом ионного  
напыления и анализировали на их способность  
стимулировать образование сАМР в клетках  
ROS 17,2/8 описанным методом (см. ниже).

Пример 19.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $G^1,Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]hPTH(1-  
31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 20) Gly-Val-Ser-Glu-Ile-  
Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-  
Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-  
Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3619 (M+).

Пример 20.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1,G^2,Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 21) Ala-Gly-Ser-  
Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-  
Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-  
Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3591 (M+).

Пример 21.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1,G^3,Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 22) Ala-Val-Gly-  
Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-  
Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-  
Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3603 (M+).

Пример 22.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1,G^4,Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 23) Ala-Val-Ser-  
Gly-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-  
Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-  
Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3561 (M+).

Пример 23.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1,G^5,Nle^8,K^{18},D^{22},L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 24) Ala-Val-Ser-

Glu-Gly-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3577 (M+).

Пример 24.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^6, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 25) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gly-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3562 (M+).

Пример 25.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^7, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 26) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Gly-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3577 (M+).

Пример 26.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^8, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 27) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Gly-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3577 (M+).

Пример 27.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^9, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 28) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-Gly-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3553 (M+).

Пример 28.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{10}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 29) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Lys-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3576 (M+).

Пример 29.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{11}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 30) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Gly-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3577 (M+).

Пример 30.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{13}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 31) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Gly-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3562 (M+).

Пример 31.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{14}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 32) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-Gly-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3553 (M+).

Пример 32.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{15}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 33) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Gly-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3577 (M+).

Пример 33.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{16}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 34) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Gly-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3576 (M+).

Пример 34.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, G^{17}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 35) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Gly-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3603 (M+).

Примеры 35-51.

Часть связанного со смолой пептида, предварительно полученного методом А и оканчивающегося  $K^{18}-D^{22}$ -амидным мостиком (0,46 г, ~0,1 ммоль), равномерно распределяли по 17 трехмилли-литровым лункам 96-луночного блока аппарата Advanced Chem.Tech 496 MBS. В каждой лунке N-концевую защитную группу Fmoc удаляли с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (0,5 мл). Была использована программа синтеза, которая позволяла независимо получать все семнадцать аналогов РТН, где D-пролин был систематически замещен в каждом из семнадцати N-концевых положений с использованием стандартных условий Fmoc-присоединения (0,5 ммоль Fmoc-аминокислоты на стадию присоединения; тройное присоединение на один остаток). После завершения программы синтеза аналоги РТН деблокировали и удаляли из смолы с использованием реагента К (11,0 мл/лунка) в течение двух часов. Затем раствор для отщепления отдельно добавляли к диэтиловому эфиру (8 мл) при комнатной температуре. Затем полученные гетерогенные смеси осажденного пептида в диэтиловом эфире центрифугировали и супернатант декантировали из неочищенных пептидов. Твердые пептиды последовательно промывали пятью частями диэтилового эфира (8 мл), а затем сушили в вакууме. Белые твердые вещества растворяли в воде (2 мл), содержащей 0,1% TFA, замораживали и лиофилизовали.

Пептиды взвешивали, анализировали с помощью масс-спектрометрии методом ионного напыления и анализировали на их способность стимулировать образование cAMP в клетках ROS 17,2/8 описанным методом (см. ниже).

Пример 35.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $D-P^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 36) D-Pro-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-

Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3659 (M+).

Пример 36.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^2, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 82) Ala-D-Pro-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3631 (M+).

Пример 37.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^3, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 37) Ala-Val-D-Pro-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3643 (M+).

Пример 38.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^4, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 83) Ala-Val-Ser-D-Pro-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3601 (M+).

Пример 39.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^5, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 84) Ala-Val-Ser-Glu-D-Pro-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3617 (M+).

Пример 40.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^6, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 38) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-D-Pro-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3602 (M+).

Пример 41.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^7, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 39) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-D-Pro-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3617 (M+).

Пример 42.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 85) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-D-Pro-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3617 (M+).

Пример 43.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^9, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 40) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-D-Pro-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3593 (M+).

Пример 44.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^{10}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No:41) Ala-Val-Ser-Glu-

Ile-Gln-Leu-Nle-His-D-Pro-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3616 (M+).

Пример 45.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^{11}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No:86) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-D-Pro-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3617 (M+).

Пример 46.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^{12}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 87) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-D-Pro-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3673 (M+).

Пример 47.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^{13}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No:88) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-D-Pro-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3602 (M+).

Пример 48.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^{14}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH[1-31]NH<sub>2</sub> (SEQ ID No:42) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-D-Pro-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3593 (M+).

Пример 49.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^{15}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 43) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-D-Pro-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3617 (M+).

Пример 50.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^{16}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 44) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-D-Pro-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3616 (M+).

Пример 51.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, D-P^{17}, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 45) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-D-Pro-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

IS-MS=3643 (M+).

Пример 52.

Цикло( $K^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]

hPTH(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 46) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод В). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакцион-

ный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu-(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH и Fmoc-Leu-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(Oallyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". После описанных процедур обработки амидсодержащий связанный со смолой пептид возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты:

Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser-(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Связанный со смолой пептид удаляли из аппарата и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этан-дитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизовали досуха.

Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии с получением 320 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS:4032 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 5,00(5); Ser: 1,63(2); Glu/Gln: 3,81(4); Gly: 0,90(1); Ala: 0,85(1); Val: 2,71(3); Ile: 0,84(1); Leu: 6,35(6); Nle: 0,77(1); Phe: 1,07(1); Lys: 2,90(3); His: 2,80(3); Arg: 1,96(2); Trp: не определено (1).

Пример 53.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>18</sup>,K<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 47) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Asp-Glu-Arg-Val-Lys)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод C). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(Oallyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), лиофилизовали досуха.

Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии, как описывалось ранее, с получением 252 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS:3634 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 3,97(4); Ser: 1,88(2); Glu/Gln: 3,95(4); Gly: 1,00(1); Ala: 0,99(1); Val: 2,91(3); Ile: 0,87(1); Leu: 6,57(6);



Nle: 0,80(1); Lys: 2,90(3); His: 2,12(2); Arg: 2,05(2); Trp: не определено(1)

Пример 54.

Цикло( $O^{18}-D^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, O^{18}, D^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 48) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Orn-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод С). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Orn(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Orn(Alloc) и Asp(Oallyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизировали досуха.

Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии с получением 251 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3620 (M+),

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 4,00(4); Ser: 1,76(2); Glu/Gln: 3,98(4); Gly: 0,98(1); Ala:

0,95(1); Val: 2,94(3); Ile: 0,88(1); Leu: 6,52(6); Nle: 0,84(1), Lys: 2,03(2); His: 1,94(2); Arg: 2,01(2); Trp: не определено(1).

Пример 55.

Цикло( $D^{18}-O^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, D^{18}, O^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 49) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Orn)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (Метод С). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Orn(Alloc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Orn(Alloc) и Asp(Oallyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизировали досуха.

Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии с получением 414 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3620 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 4,00(4); Ser: 1,81(2); Glu/Gln: 3,93(4); Gly: 0,99(1); Ala: 0,97(1); Val: 2,67(3); Ile: 0,87(1); Leu: 6,39(6); Nle: 0,79(1); Lys: 1,98(2); His: 1,97(2); Arg: 1,97(2); Trp: не определено (1).

Пример 56.

Цикло( $K^{18}-E^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{18}, E^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 50) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Glu)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод C). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Glu(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Glu(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизовали досуха.

Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии с получением 95 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS:3648 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 3,00(3); Ser: 1,70(2); Glu/Gln: 4,75(5); Gly: 0,93(1); Ala: 0,89(1); Val: 2,80(3); Ile: 0,89(1); Leu: 6,16(6); Nle: 0,87(1); Lys: 2,99(3); His: 1,86(2); Arg: 1,90(2); Trp: не определено (1).

Пример 57.

Цикло( $O^{18}-E^{22}$ )[ $A^1, Nle^8, O^{18}, E^{22}, L^{27}$ ]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 51) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Orn-Glu-Arg-Val-Glu)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод C). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Glu(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Orn(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Orn(Alloc) и Glu(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизовали досуха.

Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии с получением 237 мг конечного очищенного пептида.

щенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS:3634 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 3,09(3); Ser: 1,74(2); Glu/Gln 5,02(5); Gly: 0,97(1); Ala: 0,93(1); Val: 2,95(3); Ile: 0,88(1); Leu: 6,44(6); Nle: 0,85(1); Lys: 2,06(2); His: 1,89(2); Arg: 1,98(2); Trp: не определено (1).

Пример 58.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-30)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 52) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод C). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Asp-(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA; содержащей воды (2,0 мл), тиаоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэтиловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизовали досуша.

Затем часть неочищенного пептида очищали с помощью обращенно-фазовой жидкост-

ной хроматографии с получением 53 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3534 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 4,00(4); Ser: 1,71(2); Glu/Gln: 3,89(4); Gly: 0,93(1); Ala: 0,92(1); Val: 1,87(2); Ile: 0,90(1); Leu: 6,46(6); Nle: 0,82(1); Lys: 2,89(3); His: 2,01(2); Arg: 2,03(2); Trp: не определено (1).

Пример 59.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-29)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 53) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод C). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэтиловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизовали досуша.

Затем часть неочищенного пептида очищали с помощью обращенно-фазовой жидкост-

ной хроматографии с получением 100 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3419 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 2,85(3); Ser: 1,73(2); Glu/Gln: 3,98(4); Gly: 1,00(1); Ala: 0,98(1); Val: 2,00(2); Ile: 0,93(1); Leu: 6,47(6); Nle: 0,97(1); Lys: 2,99(3); His: 2,09(2); Arg: 1,99(2); Trp: не определено (1).

Пример 60.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-28)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 54) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод C). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь - боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизировали досуха.

Затем часть неочищенного пептида очищали с помощью обращенно-фазовой жидкост-

ной хроматографии с получением 51 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3291 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 2,81(3); Ser: 1,71(2); Glu/Gln: 2,86(3); Gly: 0,97(1); Ala: 1,00(1); Val: 1,93(2); Ile: 0,91(1); Leu: 6,30(6); Nle: 0,92(1); Lys: 2,88(3); His: 2,03(2); Arg: 1,93(2); Trp: не определено (1).

Пример 61.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-27)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 55) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод C). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизировали досуха.

Затем часть неочищенного пептида очищали с помощью обращенно-фазовой жидкост-

чением 65 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3178 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 2,74(3); Ser: 1,75(2); Glu/Gln: 2,88(3); Gly: 0,95(1); Ala: 1,00(1); Val: 1,94(2); Ile: 0,93(1); Leu: 5,16(5); Nle: 0,88(1); Lys: 2,84(3); His: 2,01(2); Arg: 1,93(2); Trp: не определено (1).

Пример 62.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(10-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 56) Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод C). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp-(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu-(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH и Fmoc-Leu-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь - боковая цепь". После описанных процедур обработки амидсодержащий связанный со смолой пептид возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты: Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH. Затем часть этого связанного со смолой пептида (~50 мг) удаляли из аппарата и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (1 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (10 мл), ТГФ (10 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 2 мл TFA, содержащей воду, тиоанизол, фенол и этандитиол в количествах, указанных ранее. Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэфир (8 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (10 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (10 мл), и лиофилизовали досуха.

IS-MS: 2642 (M+).

Пример 63.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(9-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No:57) His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод B). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp-(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu-(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH и Fmoc-Leu-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". После описанных процедур обработки амидсодержащий пептид, связанный со смолой, возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты: Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH. Затем часть этого связанного со смолой пептида (~50 мг) удаляли из аппарата и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (1 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (10 мл), ТГФ (10 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 2 мл TFA, содержащей воду, тиоанизол, фенол и этандитиол в количествах, указанных ранее. Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэфир (8 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (10 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (10 мл), и лиофилизовали досуха.

IS-MS: 2780 (M+).

Пример 64.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(8-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 58) Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод B). Амидную смолу

MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu-(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH и Fmoc-Leu-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". После описанных процедур обработки амидсодержащий пептид, связанный со смолой, возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты: Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH и Fmoc-Leu-OH. Затем часть этого связанного со смолой пептида (~50 мг) удаляли из аппарата и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (1 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (10 мл), ТГФ (10 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 2 мл TFA, содержащей воду, тиоанизол, фенол и этандитиол в количествах, указанных ранее. Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (8 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (10 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (10 мл), и лиофилизировали досуха.

IS-MS: 2892 (M+).

Пример 65.

Цикло( $K^{18}$ -D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(7-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 59) Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод В). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH,

Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu-(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH и Fmoc-Leu-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". После описанных процедур обработки амидсодержащий пептид, связанный со смолой, возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты: Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH и Fmoc-Leu-OH. Затем часть этого связанного со смолой пептида (~50 мг) удаляли из аппарата и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (1 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (10 мл), ТГФ (10 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 2 мл TFA, содержащей воду, тиоанизол, фенол и этандитиол в количествах, указанных ранее. Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (8 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (10 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (10 мл), и лиофилизировали досуха.

IS-MS: 3006 (M+5).

Пример 66.

Цикло( $K^{18}$ -D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(6-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 60) Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (Метод В). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH и Fmoc-Leu-OH. Затем, как описано выше, пептид, свя-

занный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". После описанных процедур обработки амидсодержащий связанный со смолой пептид возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты: Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH и Fmoc-Gln(Tnt)-OH. Затем часть этого связанного со смолой пептида (~50 мг) удаляли из аппарата и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (1 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (10 мл), ТГФ (10 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 2 мл TFA, содержащей воду, тиоанизол, фенол и этандитиол в количествах, указанных ранее. Через 2 часа раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (8 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (10 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (10 мл), и лиофилизовали досуха.

IS-MS: 3135 (M+).

Пример 67.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(5-31) NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 61) Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод В). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp-(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH и Fmoc-Leu-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". После описанных процедур

обработки амидсодержащий связанный со смолой пептид возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты: Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Tnt)-OH и Fmoc-Ile-OH. Затем часть этого связанного со смолой пептида (~50 мг) удаляли из аппарата и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (1 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (10 мл), ТГФ (10 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 2 мл TFA, содержащей воду, тиоанизол, фенол и этандитиол в количествах, указанных ранее. Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (8 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (10 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (10 мл), и лиофилизовали досуха.

IS-MS: 3247 (M+).

Пример 68.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(4-31) NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 62) Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод В). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp-(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH и Fmoc-Leu-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". После описанных процедур обработки амидсодержащий связанный со смолой пептид возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты: Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-

ОН, Fmoc-Asn(Trt)-ОН, Fmoc-His(Trt)-ОН, Fmoc-Nle-ОН, Fmoc-Leu-ОН, Fmoc-Gln(Trt)-ОН, Fmoc-Ile-ОН и Fmoc-Glu(OtBu)-ОН. Затем часть этого связанного со смолой пептида (~50 мг) удаляли из аппарата и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (1 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (10 мл), ТГФ (10 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 2 мл TFA, содержащей воду, тиоанизол, фенол и этандитиол в количествах, указанных ранее. Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэтиловый эфир (8 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (10 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (10 мл), и лиофилизовали досуха.

IS-MS: 3377 (M+).

Пример 69.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(3-31) NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 63) Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод В). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-ОН, Fmoc-Asp(OtBu)-ОН, Fmoc-Gln(Trt)-ОН, Fmoc-Leu-ОН, Fmoc-Leu-ОН, Fmoc-Lys(Boc)-ОН, Fmoc-Arg(Pmc)-ОН, Fmoc-Leu-ОН, Fmoc-Trp-(Boc)-ОН, Fmoc-Asp(OAllyl)-ОН, Fmoc-Val-ОН, Fmoc-Arg(Pmc)-ОН, Fmoc-Glu(OtBu)-ОН, Fmoc-Lys(Alloc)-ОН, Fmoc-Ser(tBu)-ОН, Fmoc-Asn(Trt)-ОН и Fmoc-Leu-ОН. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". После описанных процедур обработки амидсодержащий связанный со смолой пептид возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты: Fmoc-His(Trt)-ОН, Fmoc-Lys(Boc)-ОН, Fmoc-Gly-ОН, Fmoc-Leu-ОН, Fmoc-Asn(Trt)-ОН, Fmoc-His(Trt)-ОН, Fmoc-Nle-ОН, Fmoc-Leu-ОН, Fmoc-Gln(Trt)-ОН, Fmoc-Ile-ОН, Fmoc-Glu(OtBu)-ОН, Fmoc-Ser(tBu)-ОН и Fmoc-Val-ОН. Затем часть этого связанного со смолой пептида (~50 мг) удаляли из аппарата и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием

раствора 20% пиперидина/ДМФ (1 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (10 мл), ТГФ (10 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 2 мл TFA, содержащей воду, тиоанизол, фенол и этандитиол в количествах, указанных ранее. Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэтиловый эфир (8 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (10 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (10 мл), и лиофилизовали досуха.

IS-MS: 3463 (M+).

Пример 70.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(2-31) NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 64) Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод В). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-ОН, Fmoc-Asp(OtBu)-ОН, Fmoc-Gln(Trt)-ОН, Fmoc-Leu-ОН, Fmoc-Leu-ОН, Fmoc-Lys(Boc)-ОН, Fmoc-Arg(Pmc)-ОН, Fmoc-Leu-ОН, Fmoc-Trp-(Boc)-ОН, Fmoc-Asp(OAllyl)-ОН, Fmoc-Val-ОН, Fmoc-Arg(Pmc)-ОН, Fmoc-Glu(OtBu)-ОН, Fmoc-Lys(Alloc)-ОН, Fmoc-Ser(tBu)-ОН, Fmoc-Asn(Trt)-ОН и Fmoc-Leu-ОН. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". После описанных процедур обработки амидсодержащий связанный со смолой пептид возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты: Fmoc-His(Trt)-ОН, Fmoc-Lys(Boc)-ОН, Fmoc-Gly-ОН, Fmoc-Leu-ОН, Fmoc-Asn(Trt)-ОН, Fmoc-His(Trt)-ОН, Fmoc-Nle-ОН, Fmoc-Leu-ОН, Fmoc-Gln(Trt)-ОН, Fmoc-Ile-ОН, Fmoc-Glu(OtBu)-ОН, Fmoc-Ser(tBu)-ОН и Fmoc-Val-ОН. Затем часть этого связанного со смолой пептида (~50 мг) удаляли из аппарата и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (1 мл). Связан-



ный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (10 мл), ТГФ (10 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 2 мл TFA, содержащей воду, тиаоанизол, фенол и этандитиол в количествах, указанных ранее. Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (8 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (10 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (10 мл), и лиофилизировали досуха.

IS-MS: 3564 (M+).

Пример 71.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(7-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 65) Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод В). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH и Fmoc-Leu-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь - боковая цепь". После описанных процедур обработки амидсодержащий связанный со смолой пептид возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты:

Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH. Затем неочищенный пептид отщепляли от смолы и деблокировали с использованием 40 мл TFA, содержащей воду (2,0 мл), тиаоанизол (2,0 мл), фенола (3,0 мл) и этандитиола (1,0 мл) и осаждали путем добавления смеси для реакции отщепления в холодный трет-бутилметилловый эфир. Затем неочищенный пептид очи-

щали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии.

Пример 72.

Цикло(K<sup>10</sup>-D<sup>14</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>10</sup>,D<sup>14</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 66) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-(Lys-Leu-Gly-Lys-Asp)-Leu-Asn-Ser-Nle-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод С). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаоанизол (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизировали досуха.

Затем часть неочищенного пептида очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии, как описано ранее, с получением 85 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3626 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 3,00(3); Ser: 1,69(2); Glu/Gln: 4,91(5); Gly: 0,94(1); Ala:

0,91(1); Val: 2,86(3); Ile: 0,94(1); Leu: 6,33(6); Nle: 1,94(2); Lys: 2,90(3); His: 0,99(1); Arg: 1,96(2); Trp: не определено (1).

Пример 73.

Цикло( $K^{14}-D^{18}$ )[ $A^1, Nle^8, K^{14}, D^{18}, L^{27}$ ]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 67) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-(Lys-Leu-Asn-Ser-Asp)-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод С). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(Oallyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь - боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизовали досуха.

Затем часть неочищенного пептида очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии, как описано ранее, с получением 57 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3627 (M<sup>+</sup>).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 4,00(4); Ser: 1,69(2); Glu/Gln: 4,86(5); Gly: 0,94(1); Ala: 0,98(1); Val: 2,82(3); Ile: 0,90(1); Leu: 6,35(6); Nle: 0,87(1); Lys: 2,89(3); His: 1,00(1); Arg: 1,91(2); Trp: не определено (1).

Пример 74.

Цикло( $K^{17}-D^{21}$ )[ $A^1, Nle^{8,18}, K^{17}, D^{21}, L^{27}$ ]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 68) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-(Lys-Nle-Glu-Arg-Asp)-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод С). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(Oallyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизовали досуха.

Затем часть неочищенного пептида очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии, как описано ранее, с получением 136 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3689 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 4,00(4); Ser: 0,83(1); Glu/Gln: 4,84(5); Gly: 0,93(1); Ala: 0,96(1); Val: 1,93(2); Ile: 0,84(1); Leu: 6,32(6); Nle: 1,80(2); Lys: 2,87(3); His: 1,95(2); Arg: 2,04(2); Trp: не определено (1).

Пример 75.

Цикло(K<sup>21</sup>-D<sup>25</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>21</sup>,D<sup>25</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 69) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Nle-Glu-Arg-(Lys-Glu-Trp-Leu-Asp)-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод C). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), теоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизовали досуха.

Затем часть неочищенного пептида очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии, как описано ранее, с полу-

чением 131 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3620 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 4,00(4); Ser: 1,71(2); Glu/Gln: 4,84(5); Gly: 0,96(1); Ala: 0,97(1); Val: 2,07(2); Ile: 0,92(1); Leu: 6,22(6); Nle: 1,90(2); Lys: 2,90(3); His: 1,97(2); Arg: 0,97(1); Trp: не определено (1).

Пример 76.

Цикло(K<sup>25</sup>-D<sup>29</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>25</sup>,D<sup>29</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 70) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Nle-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-(Lys-Lys-Leu-Leu-Asp)-Asp-Val-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод C). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), теоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 часа раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизовали досуха.

Затем часть неочищенного пептида очищали с помощью обращенно-фазовой жидкост-

ной хроматографии, как описано ранее, с получением 134 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3591 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 4,11(4); Ser: 1,69(2); Glu/Gln: 3,89(4); Gly: 0,97(1); Ala: 1,00(1); Val: 3,12(3); Ile: 0,92(1); Leu: 6,45(6); Nle: 1,85(2); Lys: 3,02(3); His: 1,99(2); Arg: 0,98(1); Trp: не определено (1).

Пример 77.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>]hPTH(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 71) Ala-Val-Ser-Glu-His-Gln-Leu-Leu-His-Asp-Lys-Gly-Lys-Ser-Ile-Gln-Asp-(Lys-Arg-Arg-Asp)-Phe-Leu-His-His-Leu-Ile-Ala-Glu-Ile-His-Thr-Ala-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод В). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". После описанных процедур обработки амидсодержащий связанный со смолой пептид возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты: Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем связанный со смолой пептид удаляли из аппарата и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресус-

пендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизовали досуха.

Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии с получением 110 мг конечного очищенного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3980 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 3,11(3); Thr: 1,05(1); Ser: 1,78(2); Glu/Gln: 3,93(4); Gly: 0,98(1); Ala: 3,12(3); Val: 1,00(1); Ile: 2,73(3); Leu: 4,00(4); Lys: 2,86(3); Phe: 1,13(1); His: 4,93(5); Arg: 3,12(3).

Пример 78.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18,26,30</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>23,28,31</sup>,E<sup>25,29</sup>]hPTH(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 72) Ala-Val-Ser-Glu-His-Gln-Leu-Leu-His-Asp-Lys-Gly-Lys-Ser-Ile-Gln-Asp-(Lys-Arg-Arg-Arg-Asp)-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-His-Thr-Ala-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод В). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH и Fmoc-Ile-OH. Затем, как описано выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". После описанных процедур обработки амидсодержащий связанный со смолой пептид возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты: Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем связанный со смолой пептид удаляли из аппарата и концевую защитную группу Fmoc удаляли с использованием 20% пиперидина/ДМФ (20 мл). Неочищенный пептид отщепляли от смолы и деблокировали с использованием 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл) и осаждали

добавлением смеси для отщепления к холодному трет-бутилметилового эфиру.

Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии с получением 31 мг конечного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3986 (M<sup>+</sup>).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 2,60(3); Thr: 1,26(1); Ser: 1,61(2); Glu/Gln: 5,02(5); Gly: 0,96(1); Ala: 2,37(2); Val: 0,96(1); Ile: 0,81(1); Leu: 7,71(7); Lys: 5,17(5); His: 3,17(3); Arg: 2,37(3).

Пример 79.

Бицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>, K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>, Nle<sup>8</sup>, D<sup>17-22</sup>, K<sup>18</sup>, L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 73) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-(Lys-His-Leu-Asn-Asp)-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-амид.

Часть ранее полученного связанного со смолой пептида, оканчивающегося D<sup>22</sup>-K<sup>18</sup>-амидным мостиком (приблизительно 0,5 ммоль), возвращали в автоматический пептидный синтезатор и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли, как описано ранее. С использованием стандартных процедур присоединения HBTU последовательно присоединяли следующие аминокислотные остатки: Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH и Fmoc-Lys(Alloc)-OH. Затем смолу удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл), а затем сушили на воздухе. Защитные группы Allyl и Alloc удаляли в условиях Pd-катализа, как описано ранее, и реакцию циклизации между остатками Asp<sup>17</sup> и K<sup>13</sup> осуществляли в два цикла с использованием HBTU (284 мг), HOBt (101 мг) и NMM (165 мл) в ДМФ (20 мл). Затем смолу последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Смолу возвращали в аппарат и синтез завершали после присоединения следующих аминокислот: Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (17 мл). Связанный со смолой пептид удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэфир (160 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), цен-

трифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизовали досуха.

Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, как описано ранее, с получением 13 мг конечного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3643 (M<sup>+</sup>).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 4,83(5); Ser: 0,97(1); Glu/Gln 3,98(4); Gly: 0,97(1); Ala: 0,96(1); Val: 3,14(3); Ile: 0,88(1); Leu: 6,47(6); Nle: 0,80(1); Lys: 2,91(3); His: 2,03(2); Arg: 2,07(2); Trp: не определено (1).

Положения амидных мостиков подтверждали посредством расщепления по Эдману.

Пример 80.

Бицикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>, K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[A<sup>1</sup>, Nle<sup>8</sup>, K<sup>18</sup>, D<sup>22</sup>, L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 74) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-(Lys-Leu-Leu-Gln-Asp)-Val-амид.

Названное соединение получали способом, описанным выше. Амидную смолу MBHA Rink (Nova Biochem, La Jolla, CA, USA) (0,80 г, 0,45 ммоль) загружали в реакционный сосуд и оставляли на 10 мин для набухания с использованием ДМФ (10 мл). С использованием стандартных процедур присоединения HBTU последовательно присоединяли следующие аминокислотные остатки: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH и Fmoc-Trp(Boc)-OH. Затем смолу удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл), а затем сушили на воздухе. Защитные группы Allyl и Alloc удаляли в условиях Pd-катализа, как описано ранее, и реакцию циклизации между остатками Asp<sup>30</sup> и K<sup>26</sup> осуществляли в два цикла с использованием HBTU (284 мг), HOBt (101 мг) и NMM (165 мл) в ДМФ (20 мл). Затем смолу последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Смолу возвращали в аппарат и синтез завершали после присоединения следующих аминокислот: Fmoc-Asp(Allyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем смолу удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл) и сушили на воздухе. Защитные группы Allyl и Alloc удаляли в условиях Pd-катализа, как опи-

сано ранее, и реакцию циклизации между остатками Asp<sup>22</sup> и K<sup>18</sup> осуществляли в два цикла с использованием HBTU (284 мг), HOBT (101 мг) и NMM (165 мл) в ДМФ (20 мл). Затем смолу последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (25 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэтиловый эфир (120 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл), и лиофилизовали досуха.

Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, как описано ранее, с получением 90 мг конечного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3615 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 3,79(4), Ser: 1,84(2); Glu/Gln 3,84(4); Gly: 1,19(1); Ala: 1,00(1); Val: 2,82(3), Ile: 0,89(1); Leu: 6,16(6); Nle: 0,74(1); Lys: 2,73(3). His: 1,94(2); Arg: 1,93(2); Trp: не определено(1). Положения амидных мостиков подтверждали посредством расщепления по Эдману.

Пример 81.

Бицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>, K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>, Nle<sup>8</sup>, D<sup>17,22</sup>, K<sup>18</sup>, L<sup>27</sup>]hPTH(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 75) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-(Lys-His-Leu-Asn-Asp)-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-амид.

Часть ранее полученного связанного со смолой пептида, начинающегося с Phe<sup>34</sup> и оканчивающегося Asp<sup>22</sup>-Lys<sup>18</sup>-амидным мостиком (0,46 г, приблизительно 1,0 ммоль), возвращали в автоматический пептидный синтезатор и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли, как описано ранее. С использованием стандартных процедур присоединения HBTU последовательно присоединяли следующие аминокислотные остатки: Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Asn-(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH и Fmoc-Lys(Alloc)-OH.

Затем смолу удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл), диэтиловым эфиром (100 мл) и сушили на воздухе. Защитные группы allyl и alloc удаляли,

как описано ранее, и реакцию циклизации между остатками Lys<sup>13</sup> и Asp<sup>17</sup> осуществляли в два цикла с использованием HBTU, HOBT и NMM. После промывки и сушки, смолу возвращали в аппарат и синтез завершали путем присоединения следующих аминокислот в указанном порядке: Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Неочищенный пептид отщепляли от смолы и деблокировали с использованием в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл), осаждали путем добавления смеси для расщепления в холодный трет-бутилметилэтиловый эфир. Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии.

Пример 82.

Бицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>, K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[A<sup>1</sup>, Nle<sup>8,18</sup>, D<sup>17</sup>, L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 76) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-(Lys-His-Leu-Asn-Asp)-Nle-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-(Lys-Leu-Leu-Gln-Asp)-Val-амид.

Названное соединение получали способом, описанным выше. Амидную смолу MBHA Rink (Nova Biochem, La Jolla, CA, USA) (0,80 г, 0,45 ммоль) загружали в реакционный сосуд и оставляли на 10 мин для набухания с использованием ДМФ (10 мл). С использованием стандартных процедур присоединения HBTU последовательно присоединяли следующие аминокислотные остатки: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH и Fmoc-Trp(Boc)-OH. Затем смолу удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл) и затем сушили на воздухе. Защитные группы Allyl и Alloc удаляли в условиях Pd-катализа, как описано ранее, и реакцию циклизации между остатками Asp<sup>30</sup> и K<sup>26</sup> осуществляли в два цикла с использованием HBTU (284 мг), HOBT (101 мг) и NMM (165 мл) в ДМФ (20 мл). Затем смолу последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Смолу возвращали в аппарат и синтез завершали после присоединения следующих аминокислот: Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Asn-(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Затем смолу удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл) и сушили на воздухе. И снова защитные группы

Allyl и Alloc удаляли в условиях Pd-катализа, как описано ранее, и реакцию циклизации между остатками Asp<sup>22</sup> и K<sup>18</sup> снова осуществляли в два цикла с использованием HBTU (284 мг), HOBT (101 мг) и NMM (165 мл) в ДМФ (20 мл). Затем смолу последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (25 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл). Через 2 ч, раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилэфир (120 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл) и лиофилизировали досуха.

Неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, как описано ранее, с получением 22 мг конечного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3642 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn; 4,00(4); Ser: 0,99(1); Glu/Gln 4,95(5); Gly: 0,96(1); Ala: 0,95(1); Val: 3,05(3); Ile: 0,92(1); Leu: 6,40(6); Nle: 1,78(2); Lys: 1,81(2); His: 2,17(2); Arg: 2,03(2); Trp: не определено(1). Положения амидных мостиков подтверждали посредством расщепления по Эдману.

Пример 83.

Цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>]hPTHrP(7-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 77) Leu-Leu-His-Asp-Lys-Gly-Lys-Ser-Ile-Gln-Asp-(Lys-Arg-Arg-Arg-Asp)-Phe-Leu-His-His-Leu-Ile-Ala-Glu-Ile-His-Thr-Ala-амид.

Пептид получали способом, аналогичным описанному ранее (метод В). Амидную смолу MBHA Rink (0,5 ммоль) загружали в реакционный сосуд, который затем подсоединяли к автоматическому пептидному синтезатору (Protein Technologies PS3). Методом твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) на основе Fmoc последовательно присоединяли нижеследующие аминокислоты: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH и Fmoc-Ile-OH. Затем, как описано выше, пептид,

выше, пептид, связанный со смолой, удаляли из аппарата для Pd-опосредованного деблокирования боковой цепи остатков Lys(Alloc) и Asp(OAllyl) с последующей внутримолекулярной циклизацией "боковая цепь-боковая цепь". После описанных процедур обработки, амидсодержащий связанный со смолой пептид возвращали в синтезатор для завершения синтеза и последовательно присоединяли следующие аминокислоты: Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH и Fmoc-Leu-OH. Неочищенный пептид отщепляли от смолы и деблокировали с использованием 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл) и осаждали путем добавления смеси для отщепления к холодному трет-бутилметилэфир.

Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии.

Пример 84.

Бицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>,K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>13</sup>,D<sup>17,22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(7-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No:78) Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-(Lys-His-Leu-Asn-Asp)-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-амид.

Часть связанного со смолой пептида, оканчивающегося Lys<sup>18</sup>-Asp<sup>22</sup>-амидным мостиком и полученного, как описано в примере 23, возвращали в автоматический пептидный синтезатор и N-концевую защитную группу Fmoc удаляли, как описано ранее. С использованием стандартных процедур присоединения HBTU последовательно присоединяли следующие аминокислотные остатки: Fmoc-Asp(OAllyl)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH и Fmoc-Lys(Alloc)-OH. Затем смолу удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл), диэтиловым эфиром (100 мл) и сушили на воздухе. Защитные группы allyl и alloc удаляли, как описано ранее, и реакцию циклизации между остатками Lys<sup>13</sup> и Asp<sup>17</sup> осуществляли в два цикла с использованием HBTU, HOBT и NMM. После промывки и сушки смолу возвращали в аппарат и синтез завершали путем присоединения следующих аминокислот в указанном порядке: Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH. Неочищенный пептид отщепляли от смолы и деблокировали с использованием в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиаоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл), и осаждали путем добавления смеси для расщепления в холодный трет-бутилметилэфир. Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии.

Пример 85. Бицикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>,K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(7-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 79) Leu-

Nle-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-(Lys-Leu-Leu-Gln-Asp)-Val-His-Asn-Phe амид.

Названный пептид получали способом, описанным выше. Амидную смолу MBHA Rink (Nova Biochem, La Jolla, CA, USA) (0,75 г, 0,41 ммоль) загружали в реакционный сосуд и оставляли на 10 мин для набухания с использованием ДМФ (10 мл). С использованием стандартных процедур присоединения HBTU последовательно присоединяли следующие аминокислотные остатки: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH и Fmoc-Lys(Alloc)-OH. Затем смолу удаляли из аппарата, последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл) и сушили на воздухе. Защитные группы allyl и alloc удаляли, как описано ранее, и реакцию циклизации между остатками Lys<sup>26</sup> и Asp<sup>30</sup> осуществляли в два цикла с использованием HBTU, HOBT и NMM. После промывки и сушки, смолу возвращали в аппарат и с использованием вышеописанных условий присоединения присоединяли следующие аминокислотные остатки: Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH и Fmoc-Lys(Alloc)-OH. Затем смолу удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл), диэтиловым эфиром (100 мл) и сушили на воздухе. Защитные группы allyl и alloc удаляли, как описано ранее, и реакцию циклизации между остатками Lys<sup>18</sup> и Asp<sup>22</sup> осуществляли в два цикла с использованием HBTU, HOBT и NMM. После промывки и сушки смолу возвращали в аппарат и синтез завершали путем присоединения следующих аминокислотных остатков в указанном порядке: Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH. Неочищенный пептид отщепляли от смолы и деблокировали с использованием в 40 мл TFA, содержащей воды (2,0 мл), тиоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл) и осаждали путем добавления смеси для отщепления в холодный трет-бутилметилэфир. Затем неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии.

Пример 86.

Трицикло (K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>, K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>, K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[A<sup>1</sup>, Nle<sup>8</sup>, K<sup>18</sup>, D<sup>17,22</sup>, L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub>-(SEQ ID No:80) Ala-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Asn-Leu-Gly-(Lys-His-Leu-Asn-Asp)-(Lys-Glu-Arg-Val-Asp)-Trp-Leu-Arg-(Lys-Leu-Leu-Gln-Asp)-Val-амид.

Целевое соединение получали способом, описанным выше. Амидную смолу MBHA Rink (Nova Biochem, La Jolla, CA, USA) (0,80 г, 0,45

ммоль) загружали в реакционный сосуд и оставляли на 10 мин для набухания с использованием ДМФ (10 мл). С использованием стандартных процедур присоединения HBTU последовательно присоединяли следующие аминокислотные остатки: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Leu-OH и Fmoc-Trp(Boc)-OH. Затем смолу удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл), а затем сушили на воздухе. Защитные группы Allyl и Alloc удаляли в условиях Pd-катализа, как описано ранее, и реакцию циклизации между остатками Asp<sup>30</sup> и K<sup>26</sup> осуществляли в два цикла с использованием HBTU (284 мг), HOBT (101 мг) и NMM (165 мл) в ДМФ (20 мл). Затем смолу последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Смолу возвращали в аппарат и синтез продолжали путем присоединения следующих аминокислот: Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH. Затем смолу удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл) и сушили на воздухе. И снова защитные группы Allyl и Alloc удаляли в условиях Pd-катализа и реакцию циклизации между остатками Asp<sup>18</sup> и K<sup>22</sup> снова осуществляли в два цикла с использованием HBTU (284 мг), HOBT (101 мг) и NMM (165 мл) в ДМФ (20 мл). Затем смолу последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Смолу возвращали в аппарат и синтез завершали путем присоединения следующих аминокислот: Fmoc-Asp(Oallyl)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Ala-OH. Смолу снова удаляли из аппарата и последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл) и сушили на воздухе. Защитные группы Allyl и Alloc удаляли, как описано ранее, в условиях Pd-катализа и реакцию циклизации между остатками Asp<sup>17</sup> и K<sup>13</sup> осуществляли в два цикла с использованием HBTU (284 мг), HOBT (101 мг) и NMM (165 мл) в ДМФ (20 мл). Затем смолу последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). N-концевую защитную группу Fmoc удаляли в течение 5 мин с использованием раствора 20% пиперидина/ДМФ (25 мл). Связанный со смолой пептид последовательно промывали ДМФ (100 мл), ТГФ (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Осушенную на воздухе смолу суспендировали в 40 мл TFA-содержащей воды (2,0 мл), тиоанизола (2,0 мл), фенола (3,0 г) и этандитиола (1,0 мл).



Через 2 ч раствор TFA фильтровали в трет-бутилметилловый эфир (120 мл) при 0°C, в результате чего осаждался неочищенный пептид. Эту пептидную смесь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 мин и декантировали. Неочищенное белое твердое вещество ресуспендировали в диэтиловом эфире (120 мл), центрифугировали и декантировали. Эту процедуру промывки повторяли четыре раза и полученный пептид сушили в вакууме, растворяли в воде, содержащей 0,1% TFA (100 мл) и лиофилизовали до суха.

Неочищенный пептид очищали с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, как описано ранее, с получением 16 мг конечного пептида в виде белого твердого вещества.

IS-MS: 3625 (M+).

Аминокислотный анализ: Asp/Asn: 4,88(5); Ser: 0,95(1); Glu/Gln: 4,00(4); Gly: 1,01(1); Ala: 0,97(1); Val: 2,93(3); Ile: 0,93(1); Leu: 6,41(6); Nle: 0,84(1); Lys: 2,73(3); His: 2,28(2); Arg: 2,07(2); Trp: не определено (1).

#### **Фармацевтические композиции**

Пептидные соединения формулы I обладают фармакологической активностью, а поэтому они могут быть введены в фармацевтические композиции и использованы для лечения пациентов, страдающих некоторыми патологическими состояниями.

Более конкретно, некоторые пептидные соединения, входящие в объем настоящего изобретения, связываются с рецепторами РТН и стимулируют аденилилциклазную активность. Повышенная аденилилциклазная активность ассоциируется с позитивным ростом кости, а поэтому, например, пептидные соединения настоящего изобретения могут быть использованы для лечения физиологических состояний, включая гипокальциемию, остеопороз, остеопению и расстройства, ассоциированные с остеопорозом и остеопенией, таких как гиперпаратиреоз и синдром Кушинга; остеопению, индуцированную глюкокортикоидами и иммунодепрессантами; и для сращения костей после перелома и после повторного перелома.

Кроме того, некоторые пептидные соединения формулы I связываются с рецепторами РТН, но не стимулируют аденилилциклазной активности. Эти пептидные соединения могут быть использованы для лечения патологических состояний, характеризующихся избытком РТН, включая гиперпаратиреоз и гиперкальциемический криз, связанный с гиперпаратиреозом, гиперкальциемию при злокачественных опухолях, почечную недостаточность и гипертензию.

Конкретным вариантом осуществления терапевтических методов настоящего изобретения является лечение остеопороза.

При этом следует отметить, что под лечением следует понимать как профилактическую

терапию, так и лечение устойчивых болезненных состояний.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат пептидные соединения настоящего изобретения в сочетании с одним или несколькими нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями. Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть введены человеку и другим животным перорально, внутривенно, через слизистую, офтальмически, ректально, парентерально, интракостально, интравлагинально, внутривисцерально, местно (в виде порошка, мази или капель), чрезкожно, ионофоретически, трансбуккально или путем ингаляции через ротовую полость или носовые ходы. Особенно предпочтительным методом введения пептидных соединений настоящего изобретения является внутривенное и подкожное введение.

Термин "парентеральное" введение, используемый в настоящем описании, означает введение, которое включает внутривенную, внутримышечную, внутривисцеральную, внутривисцеральную, подкожную и внутрисуставную инъекцию или инфузию.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения для парентеральной инъекции включают фармацевтически приемлемые стерильные водные или безводные растворы, дисперсию, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий непосредственно перед их использованием. Примерами подходящих водных и безводных носителей, разбавителей, растворителей или наполнителей являются вода, этанол, полиолы (такие как, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло), и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Присущая им текучесть может поддерживаться, например, путем использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение воздействия микроорганизмов может быть обеспечено путем включения в композицию различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Может также оказаться желательным использовать изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечена путем включения в нее агентов, замедляющих абсорб-

цию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия лекарственного средства, желательно замедлить абсорбцию этого лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть осуществлено путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с плохой растворимостью в воде. Эта суспензия может содержать дополнительные наполнители, такие как трегалоза. Скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристаллов. Альтернативно, замедленная абсорбция формы лекарственного средства, введенной парентерально, обеспечивается путем растворения или суспендирования этого лекарственного средства в масляном носителе.

Инъецируемые депоформы могут быть изготовлены путем формирования матриц для микроинкапсулирования лекарственного средства в биологически разлагаемые полимеры, такие как полиактид-полигликолид. В зависимости от отношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретно используемого полимера, скорость высвобождения лекарственного средства может регулироваться. Примерами других биологически разлагаемых полимеров являются поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъецируемые депокомпозиции также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или в микроэмульсии, которые являются совместимыми с тканями организма.

Эти инъецируемые композиции могут быть простерилизованы, например, путем фильтрации через бактерицидный фильтр, либо путем введения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или в другой стерильной инъецируемой среде непосредственно перед их использованием.

Твердыми разовыми лекарственными формами для перорального введения являются капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых разовых лекарственных формах, активное пептидное соединение смешано, по крайней мере, с одним инертным фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальций-фосфат и/или (а) с наполнителями или добавками, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь; с) увлажнителями, такими как глицерин; d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный

крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; е) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин; f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина; и i) замасливателями, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль разовая лекарственная форма может также содержать забуферивающие агенты.

Твердые композиции аналогичного типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких носителей, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Твердые дозированные лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытием и оболочками, такими как энтеросолюбильное покрытие и другие покрытия, хорошо известные в фармацевтической практике. Они могут, но необязательно, содержать замутняющие агенты, а также могут представлять собой композиции, в которых активный ингредиент(ы) высвобождается(ются) лишь, или предпочтительно, в определенной области кишечного тракта, необязательно с отсроченным действием. Примерами инкапсулирующих композиций, которые могут быть использованы, являются полимерные вещества и воски.

Активные пептидные соединения могут быть также изготовлены в микроинкапсулированной форме, если это необходимо, с использованием одного или более из вышеуказанных наполнителей.

Жидкими разовыми лекарственными формами для перорального введения являются фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений эти жидкие разовые лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в фармацевтической практике, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, масло из семян хлопчатника, арахисовое масло, кукурузное масло, масло из зародышей семян, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей пероральные композиции могут также содержать адью-

ванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие агенты, отдушки и ароматизирующие агенты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтилен-сорбита и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метакрилат алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

Композиции для ректального или вагинального введения представляют собой, предпочтительно, суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания пептидных соединений настоящего изобретения с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, который является твердым при комнатной температуре и жидким при температуре тела, а поэтому при введении в прямую кишку или во влагалище он расплавляется и высвобождает активное пептидное соединение.

Для доставки через щечную или подъязычную мембраны обычно используются пероральные дозированные лекарственные формы, такие как пастилки, таблетки или капсулы, описанные выше. Альтернативно, эта лекарственная композиция может быть введена через слизистую рта с использованием адгезива, такого как гидроксипропилцеллюлоза, как описано в патенте США № 4940587, который вводится в настоящее описание посредством ссылки. Эта композиция обеспечивает регулируемое высвобождение лекарственного средства в ротовую полость и через слизистую оболочку щеки.

Соединения настоящего изобретения могут быть также введены в форме липосом. Как известно специалистам, липосомы обычно состоят из фосфолипидов или других липидных веществ. Липосомы образуются моно- или мультимембранными гидратированными жидкими кристаллами, которые диспергируются в водной среде. Может быть использован любой нетоксичный физиологически приемлемый и участвующий в метаболизме липид, способный образовывать липосомы. Композиции настоящего изобретения в форме липосом могут содержать, помимо пептидного соединения настоящего изобретения, стабилизаторы, консерванты, наполнители и т.п. Предпочтительными липидами являются фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины) как природные, так и синтетические.

Методы формирования липосом известны специалистам. См., например, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 и т.д.

Дозированными лекарственными формами для местного применения пептидного соединения настоящего изобретения являются порошки,

спреи, мази и аэрозоли. Активное пептидное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми требуемыми консервантами, буферами или распыляющими веществами, которые могут оказаться необходимыми. В объем настоящего изобретения также входят офтальмологические композиции, глазные мази, порошки и растворы.

Пептидные соединения настоящего изобретения могут быть введены чрескожно посредством ионофореза. В общих чертах, ионофорез заключается в транспорте диссоциированных растворенных веществ через биологические мембраны под действием электрического поля. Доставка лекарственного средства методом ионофореза позволяет избежать эффекты "первого прохождения" через желудочно-кишечный тракт и печень, которые делают такой энтеральный путь введения пептидов относительно неэффективным.

В основном, устройство для ионофореза включает в себя, по крайней мере, два электрода, источник электроэнергии и, по крайней мере, один резервуар, который содержит пептидное соединение, необходимое для доставки. Этот резервуар может быть из любого материала, иметь любую форму, подходящую для осуществления контакта между устройством для ионофореза и кожей. Подходящими материалами являются пены, гели и матрицы.

Ионофоретическими гелями могут быть камедь карайи, другие полисахаридные гели или аналогичные гидрофильные водные гели, способные переносить ионы. Характерными гелями являются поливиниловый спирт, полиметилпиrolлидин, метилцеллюлоза, полиакриламид, полигемы, производные полигемов и т.п. Выбранная матрица должна обладать нераздражающими свойствами, во избежание раздражения кожи или ткани пациента; подходящей проводимостью, для получения хорошего электрического контакта с кожей или тканью пациента; и способностью действовать как среда-носитель для пептидного соединения.

Другими средствами для ионофоретической доставки пептидных соединений являются пластырь, содержащий пептидное соединение, а также ионофоретические устройства для многократного применения или ионофоретические устройства со сменными элементами. Ионофоретическая доставка пептидов описана в патенте США № 5494679. Ионофоретическая доставка аналогов hPTH обсуждается в WO 95/11988-A1.

Другими средствами чрескожной доставки является система без использования игл, разработанная PowderJect Pharmaceuticals (Magdalen Centre, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GA., UK), в которой для доставки лекарственных средств через кожу или слизистую рта используется газообразный гелий. В частности, порошкообразные лекарственные средства уско-

ряются до около 750 м/с в течение примерно 3 мс, что позволяет им проходить в клетки или в область вокруг клеток кожи и в систему кровообращения пациента.

Внутрилегочную или интраназальную доставку пептидного соединения, предпочтительно, осуществляют путем введения аэрозоля в бронхи или в носовые проходы пациента с использованием ингалятора с дозирочной шкалой (MDI). Для использования в таком ингаляторе пептидное соединение растворяют или суспендируют в физиологически инертном аэрозольном пропелленте. Пропеллентами, используемыми в MDI, являются хлорфторуглероды (CFC), такие как CFC-11 (трифторхлорметан), CFC-12 (дихлордифторметан) и CFC-114 (дихлортетрафторэтан) и нехлорфторуглероды (NCFC), включая галогенированные алканы, такие как HCFC-123 (1,1,1-трифтор-2,2-дихлорэтан), HCFC-124 (1,1,1,2-тетрафторхлорэтан), HCFC-141b, HCFC-225, HFC-125, FC-C51-12 (перфтордиметилциклобутан), DYMEL A (диметиловый эфир) и DYMEL 152a (1,1-дифторэтан).

Пептидное соединение может быть растворено в пропелленте, либо оно может иметь форму суспензии капелек или тонкой дисперсии твердых частиц. Аэрозольная композиция может также содержать дополнительные корастворители, поверхностно-активные вещества, наполнители и отдушки или агенты, маскирующие вкус.

Поверхностно-активные вещества необходимы для предотвращения агрегации (например, в форме "комков" или кристаллизации) лекарственно активного пептидного соединения в резервуаре ингалятора для облегчения равномерной подачи дозы после аэрозольного введения и для обеспечения высвобождения аэрозольного спрея, имеющего нужную вдыхаемую фракцию (то есть такое распределение частиц по размерам, при котором в альвеолы, где происходят абсорбция, поступает большая часть высвобождаемой фракции, в результате чего достигается высокий уровень осаждения этой фракции в легких). Поверхностно-активные вещества, используемые для получения аэрозолей на основе распыляющих веществ CFC, хорошо известны специалистам. Характерными поверхностно-активными веществами являются олеиновая кислота, сорбитантриолеат и различные длинноцепочечные диглицериды и фосфолипиды.

Галогенированные алкановые пропелленты, такие как HFC-134a и HFC-227ea, являются, в основном, менее полярными, чем традиционные пропелленты CFC, и было установлено, что многие поверхностно-активные вещества, которые обычно используются в известных MDI-композициях, не смешиваются с этими новыми не-CFC-пропеллентами или не растворяются в них, а поэтому являются несовместимыми с ними.

В патенте США № 5225183 описана композиция, содержащая HFC-134a, поверхностно-активный агент, и адъювант или корастворитель, имеющий более высокую полярность, чем HFC-134a. Характерными адъювантами или корастворителями, имеющими более высокую полярность, чем HFC-134a, являются спирты, такие как этанол, изопропанол и пропиленгликоль; углеводороды, такие как пропан, бутан, изобутан, пентан, изопентан и неопентан; и другие пропелленты, такие как пропелленты 11, 12, 114, 113 и 142b. Адъюванты необходимы для получения системы пропеллентов, обладающих свойствами, сравнимыми со свойствами пропеллентов, полученных на основе CFC-пропеллентов, а поэтому они позволяют использовать традиционные поверхностно-активные вещества. Смеси HFC-134a с другими растворителями или пропеллентами, включая диметиловый эфир, фторуглероды, такие как перфторпропан, перфторбутан и перфторпентан; и хлорфторуглеводороды, такие как, HCFC-123, описаны в патенте США № 5190029.

Другим способом решения проблемы несовместимости HFC-134a со многими поверхностно-активными веществами является замена поверхностно-активных веществ, традиционно используемых в CFC-аэрозолях, другими поверхностно-активными агентами. Использование полярных поверхностно-активных веществ, таких как полиэтиленгликоль, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, сорбитанмоноолеат полиоксиэтилена(20), пропоксилорированный полиэтиленгликоль и лауриловый эфир полиоксиэтилена(4), описано в патенте США № 5492688, который вводится в настоящее описание посредством ссылки. В патенте США № 5182097, который вводится в настоящее описание посредством ссылки, указывается, что HFC-134a может быть использован как единственный пропеллент в том случае, когда в качестве поверхностно-активного вещества используется олеиновая кислота. В патенте США № 5182097, который вводится в настоящее описание посредством ссылки, указывается, что использование фторированных поверхностно-активных веществ позволяет использовать HFC-134a как единственный пропеллент. В заявке PCT WO 91/11173 указывается, что смеси фторированных поверхностно-активных веществ с подходящими поверхностно-активными веществами или другими адъювантами, такими как полочсамеры или полиэтиленгликоли, позволяют использовать фторуглеводородные пропелленты. Нестандартными наполнителями, которые были использованы для получения аэрозольных композиций с галогенированными алкановыми пропеллентами, являются защитные коллоиды, см. заявку PCT № WO 95/15151, и токоферол, см. заявку PCT № WO 95/24892.

Аэрозольные композиции в виде суспензий получают путем объединения каких-либо

поверхностно-активных веществ, наполнителей и ароматизаторов, или агентов, маскирующих вкус, с пептидным соединением, которое было размолото или каким-либо другим способом измельчено с получением частиц нужного размера, и помещения этой смеси в подходящий аэрозольный контейнер или баллон. После герметизации контейнера вводят аэрозольный пропеллент и эту смесь перемешивают до полного смешивания ингредиентов. В некоторых случаях может оказаться необходимым мокрый размол пептидного соединения в замкнутой системе, например в условиях нагревания и повышенного давления, которые позволяют измельчать пептидное соединение при смешивании его с жидким аэрозольным пропеллентом. Предполагается, что для любой конкретной комбинации пептидного соединения, пропеллента и наполнителей, могут быть легко установлены идеальный порядок добавления ингредиентов и условия, при которых они должны быть объединены.

Помимо доставки с использованием ингалятора с дозировочной шкалой, другими системами внутрилегочной доставки являются сухие порошки и жидкие растворы или суспензии, подходящие для аэрозольного введения. Водные и безводные растворы или дисперсии могут быть также введены путем инстилляций через трахею.

Композиции в виде сухих порошков обычно содержат пептидное соединение в сухой, обычно в лиофилизованной форме с размером частиц в пределах, предпочтительных для осаждения в альвеолярной области легких. Предпочтительный размер частиц составляет от около 0,5 до 5 мкм. Частицы, размеры которых находятся в предпочтительном диапазоне, могут быть получены различными способами, хорошо известными специалистам, включая сушку в струйной мельнице, сушку распылением, осаждение растворителем и т.п. Сухие порошки вводят пациенту в стандартных ингаляторах для сухих порошков (DPI), в которых предусматривается использование дыхательного аппарата для пациента или пневматического устройства, в котором предусматривается использование внешнего источника для диспергирования порошка в аэрозольном облаке. Пептидное соединение может быть объединено с фармацевтически приемлемым сухим порошком-наполнителем. Предпочтительными сухими порошками-наполнителями являются сахароза, лактоза, трегалоза, сывороточный альбумин человека (HSA) и глицин. Другими подходящими сухими порошками-наполнителями являются целлобиоза, декстраны, мальтотриоза, пектин, цитрат натрия, аскорбат натрия, маннит и т.п.

Жидкие композиции пептидных соединений для распыления могут быть использованы в слегка подкисленной (буферами pH 4-6) форме, включая ацетат, аскорбат и цитрат. Эти буферы

могут действовать в качестве антиоксидантов, либо могут быть добавлены другие фармацевтически приемлемые антиоксиданты для защиты любых свободных метионинов от окисления. Для усиления или поддержания химической стабильности, могут быть добавлены другие агенты, включая хелатообразующие агенты, ингибиторы протеазы, изотонические модификаторы, инертные газы и т.п.

Водные растворы или суспензии пептидного соединения могут быть введены путем инстилляций через трахею. Водный носитель выбирают из чистой воды, в основном чистой воды или воды, объединенной с другими наполнителями, такими как соли, ионы или другие наполнители, описанные выше, которые обычно используются в водных системах. Жидкие композиции изготавливают в виде дисперсий на основе растворов или в виде растворов в растворителях или соразтворителях, таких как спирты или гликоли с водой. Безводными растворами являются системы на основе спиртов или гликолей, которые могут содержать некоторое количество воды, но которые не содержат большого количества воды и которые известны специалистам как эффективные и безопасные носители для доставки лекарственного средства.

Конкретные уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях настоящего изобретения могут варьироваться в зависимости от полученного количества активного пептидного соединения(й), которое является эффективным для достижения нужного терапевтического эффекта для конкретного пациента, и от состава и способа введения. Выбранный уровень дозы будет зависеть от активности конкретного пептидного соединения, способа введения, тяжести состояния пациента, подвергающегося лечению, и состояния здоровья и истории болезни данного пациента. Однако следует отметить, что специалист должен начать с дозы пептидного соединения на уровне, который является ниже требуемого, для достижения нужного терапевтического эффекта и постепенно увеличивать эту дозу до тех пор, пока не будет достигнут нужный эффект.

В основном, дозы для подкожного введения предпочтительно составляют от около 0,5 мкг до около 1500 мкг, более предпочтительно от около 0,5 до около 1000 мкг, а наиболее предпочтительно от около 1 до около 200 мкг. Для внутрилегочной доставки уровни доз предпочтительно составляют от около 0,5 до около 10000 мкг, а наиболее предпочтительно от около 1 до около 5000 мкг. В особенно предпочтительном аспекте настоящего изобретения пептидное соединение настоящего изобретения вводят пациенту-млекопитающему, предпочтительно подкожно или внутрилегочно, в дозе от около 1 мкг до около 5000 мкг один раз в день.

### **In vitro и In vivo тест-процедуры**

Соединения, входящие в объем настоящего изобретения, обнаруживают заметную фармакологическую активность в тестах, описанных в литературе, которые известны специалистам и которые, как было установлено, коррелируют с фармакологической активностью в организме человека и других млекопитающих. Для характеристики соединения настоящего изобретения типичными являются следующие фармакологические *in vitro*- и *in vivo*-тесты.

1. Стимуляция аденилатциклазы в клетках ROS 17/2.8.

Способность соединений настоящего изобретения стимулировать аденилатциклазу (AC) путем связывания с рецептором РТН измеряли с использованием анализа на цАМФ в клетках ROS 17/2.8 следующим образом: клетки ROS 17/2.8 помещали в 24-луночные планшеты при плотности  $1 \times 10^5$  клеток на лунку. Через 3-5 дней культуральную среду отсасывали и заменяли 0,5 мл буфера для анализа на цАМФ, который содержал среду Хэмса F12, 2 мМ IBMX, 1 мг/мл BSA, 35 мМ HEPES и 20 мкг/мл аскорбиновой кислоты. Клетки уравнивали в аналитическом буфере путем их инкубирования в течение 30 мин при 37°C. Затем цАМФ-буфер отсасывали. Аналоги РТН разводили в аналитическом буфере при нескольких концентрациях и добавляли в лунки. Затем клетки инкубировали в течение 20 мин при 37°C. После инкубирования клетки солибилизировали путем добавления 1% Тритона. Общее количество цАМФ измеряли с использованием системы скрининга на основе сцинтилляционного анализа (Scintillation Proximity Assay) (Amersham, Arlington Heights, IL), и образцы подсчитывали с помощью сцинтилляционного счетчика Wallac для титрационных микропланшетов. Данные выражали как средние величины цАМФ для образцов-дубликатов  $\pm$  ср.кв.ош. Величины  $EC_{50}$  определяли как концентрацию, необходимую для достижения полумаксимальной стимуляции, и вычисляли с использованием эмпирического уравнения с 4 параметрами.

2. Связывание с рецептором РТН в клетках ROS 17/2.8. Конкуренцию соединений настоящего изобретения с РТН за связывание с рецептором РТН измеряли с использованием анализа на связывание с рецептором РТН, описанного ниже.

Клетки ROS 17/2.8 засеивали и приготавливали как описано для анализа на цАМФ. Через 3-5 дней культуральную среду отсасывали и клетки два раза промывали 1 мл буфера для связывания [50 мМ Трис-HCl (pH 7,7), 100 мМ NaCl, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>, 5 мМ KCl, 0,5% HIFCS, 5% термоинактивированной лошадиной сыворотки]. Эти клетки инкубировали с 100 пМ [<sup>125</sup>I]-[Nle<sup>8,18</sup>, Tyr<sup>34</sup>]hPTH(1-34)NH<sub>2</sub> (Amersham Arlington Heights, IL) как в присутствии, так и в отсутствии немеченого аналога РТН. После инкуби-

рования в течение 2 ч при 22°C, реакцию связывания завершали путем отсасывания буфера и трехкратной промывки клеток в охлажденном буферном растворе для анализа на связывание. Ассоциированную с клетками радиоактивность регенерировали путем добавления 0,1 н. NaOH и подсчитывали с использованием гамма-счетчика Packard. Общее специфическое связывание определяли для лунок, которые не содержали немеченого пептидного соединения. Полученные данные выражали как средний процент от общего связывания для образцов-дубликатов  $\pm$  ср.кв.ош. Величины  $IC_{50}$  для конкурентного связывания вычисляли с использованием эмпирического уравнения с 4 параметрами.

3. Стимуляция аденилатциклазы в культурах клеток черепного свода мышей и крыс.

цАМФ-ответ в клеточных культурах черепного свода мышей и крыс на соединения настоящего изобретения определяли следующих образом.

Остеобластные клетки выделяли из фетального черепного свода крысы (на 19-20-й день беременности) или из черепного свода новорожденных мышей (в возрасте 1-2 дня). Паритальную и фронтальную кость удаляли, очищали от надкостничной ткани и рыхлой волокнистой соединительной ткани, и измельчали ножницами. Затем измельченную ткань черепного свода последовательно расщепляли в течение 20 мин в растворе коллагеназы типа 1 (0,1%) с трипсином (0,5%) и EDTA (0,53 мМ). Клетки, высвобожденные в результате гидролиза 4-7, объединяли и промывали раствором, не содержащим коллагеназы. Эти клетки засеивали в 24-луночные планшеты при концентрации  $1 \times 10^5$ /мл в среду  $\alpha$ -MEM, содержащую 10% FBS. Клетки уравнивали в аналитическом буфере путем их инкубирования в течение 30 мин при 37°C. Затем цАМФ-буфер отсасывали. Пептидные соединения РТН разводили в аналитическом буфере при различных концентрациях и добавляли в лунки. Затем клетки инкубировали в течение 20 мин при 37°C. После инкубирования клетки солибилизировали путем добавления 1% Тритона. Общее количество цАМФ измеряли с использованием системы скрининга цАМФ на основе сцинтилляционного анализа (Scintillation Proximity Assay) (Amersham, Arlington Heights, IL) и образцы подсчитывали с помощью сцинтилляционного счетчика Wallac для титрационных микропланшетов. Данные выражали как средние величины цАМФ для образцов-дубликатов  $\pm$  ср.кв.ош. Величины  $EC_{50}$  определяли как концентрацию, необходимую для достижения полумаксимальной стимуляции, и вычисляли с использованием эмпирического уравнения с 4 параметрами.

4. Стимуляция продуцирования цАМФ у крыс.

Самок крыс Harlan Sprague-Dawley (штамм Lewis, 200 г) анестезировали с использованием

смеси кетамина (70 мг/кг)/ксилазина (6 мг/кг). Затем тестируемые пептидные соединения вводили нужным способом (например, внутривенно, подкожно или через трахею) в забуференный фосфатом физиологический раствор-носитель (1 мл/кг). Через 1 ч мочу собирали либо с помощью мочеточникового катетера, либо вручную путем легкого надавливания в области мочевого пузыря. Также брали пробы крови путем пункции в области сердца. Образцы мочи анализировали на уровне цАМФ с использованием радиоиммуноанализа (Incstar, Stillwater, MN), как описано Jaffe (Jaffe, M., Hoppe Seylers Z.Physiol.Chem., 1886, 10, 391). Измеряли также креатинин в сыворотке и в моче и эти уровни креатинина использовали для вычисления уровней цАМФ как функции клубочковой фильтрации.

#### 5. Измерение действия на кости крыс.

Самок крыс-производителей, не используемых по назначению (Sprague-Dawley, в возрасте 8-10 месяцев), подвергали двухсторонней оваризктомии. Через два месяца после оваризктомии этих крыс начинали обрабатывать репрезентативным пептидным соединением. Пептидное соединение получали в изотоническом забуференном фосфатом физиологическом растворе, содержащем 2% термоинактивированную крысиную сыворотку. Животным вводили ежедневную подкожную инъекцию (5 дней в неделю) в течение четырех недель. В день после последней обработки плотность минерального компонента всех костей тела животного измеряли посредством рентгеновской абсорбциометрии на двух энергетических уровнях (DEXA) для определения степени анаболического ответа.

#### 6. In vitro-измерения РТН-антагонистической активности.

Антагонистическую активность соединений настоящего изобретения определяли путем измерения выхода цАМФ с использованием культивированных мышинных остеобластов MC3T3-E1, как описано в патенте США № 5446130, который вводится в настоящее описание посредством ссылки.

#### 7. In vivo-измерения РТН-антагонистической активности.

In vivo-эффективность пептидных соединений настоящего изобретения как антагонистов РТН определяли путем измерения уровней мочевого фосфата и цАМФ с использованием стандартных методов, хорошо известных специалистам как надежные методы определения РТН-активности, описанные в патенте США № 4423037, который вводится в настоящее описание посредством ссылки.

#### Список последовательностей

##### (1) Общая информация:

(i) Заявитель: Condon, Stephen M.Morize, Isabelle

(ii) Название изобретения: аналоги пептидных паратиреоидных гормонов

(iii) Число последовательностей: 88

(iv) Адрес для переписки

(A) Адресат: Rhone-Poulenc Rorer Inc.

(B) Улица: 500 Arrola Road, Mailstop 3C43

(C) Город: Collegeville

(D) Штат: PA

(E) Страна: США

(F) Почтовый индекс (ZIP): 19426

(v) Форма компьютерного считывания:

(A) Тип носителя: гибкий диск

(B) Компьютер: PC совместимая с IBM

(C) Операционная система: PC-DOS/MS-DOS

(D) Программное обеспечение: Patentin Release #1.0, Version #1.30

(vi) Данные настоящей заявки:

(A) Номер заявки:

(B) Дата подачи:

(C) Классификация:

(vii) Данные предшествующей заявки:

(A) Номер заявки: US 60/046472

(B) Дата подачи: 14 мая 1997

(viii) Данные о поверенном/агенте:

(A) Имя: Martin Esq., Michael B.

(B) Регистрационный номер: 37521

(C) Номер документа/досье: A2678B-WO

(ix) Телекоммуникационные данные:

(A) Телефон: (610) 454-2793

(B) Телефакс: (610) 454-3808

(2) Данные последовательности SEQ ID

No: 1:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 34 аминокислоты

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 1:

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn Phe

20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID

No: 2:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 34 аминокислоты

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 2:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile His Thr Ala

20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID

No: 3:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (vii) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация: / продукт="Nle"

(ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация: / продукт="другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация: / продукт="другой"/ прим.= "Эта C-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No: 3:  
 Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
 1 5 10 15  
 Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
 20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID No:4:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (vii) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация: / продукт="Nle"/

(ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация: / продукт="другой"/ прим.= "Эта последовательность имеет C-концевой амид, т.е. CONH<sub>2</sub> вместо C-концевой карбокси (т.е. COOH)"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No: 4:  
 Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
 1 5 10 15  
 Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
 20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID No: 5:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Другая информация: /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Другая информация: /продукт= "другой"/прим. = "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Другая информация: /продукт= "другой"/прим. = "Эта C-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No:5:  
 Ala Ala Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
 1 5 10 15  
 Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
 20 25 30  
 (2) Данные последовательности SEQ ID No:6:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Другая информация: продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация: /продукт="другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Другая информация: /продукт= "другой" / прим. = "Эта C-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No:6:  
 Ala Val Ala Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
 1 5 10 15  
 Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
 20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID No: 7:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения



(ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Другая информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (C) Другая информация: /продукт= "другой"/прим. = "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID No:7:

Ala	Val	Ser	Ala	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1			5						10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID No:8:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация: продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительная особенность:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID No:8:

Ala	Val	Ser	Glu	Ala	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1			5						10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID No:9:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация: продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID No:10:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Ala	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1			5						10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация: продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID No:9:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Ala	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1			5						10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID No: 10:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация: продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID No:10:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Ala	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1			5						10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 11:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация: продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 11:  
Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa Ala Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
1 5 10 15  
Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 12:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация: продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 12:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Ala Leu Gly Lys His Leu Asn  
1 5 10 15  
Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 13:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация: продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 13:  
Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Ala Gly Lys His Leu Asn  
1 5 10 15  
Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 14:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация: продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация: /продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 14:  
Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Ala Lys His Leu Asn  
1 5 10 15  
Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 15:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация: продукт  
"Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт="другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 15:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Ala His Leu Asn  
1 5 10 15  
Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 16:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация: про-  
дукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт="другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в

положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 16:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys Ala Leu Asn  
1 5 10 15  
Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 17:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт="другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 17:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Ala Asn  
1 5 10 15  
Ser Lys Glu Arg Val Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
20 25 30

(2) Данные последовательность SEQ ID  
No: 18:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в

положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 18:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Ala  
1 5 10 15  
Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val

20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID

No: 19:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 19:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
1 5 10 15  
Ala Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val

20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID

No: 20:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No:20:

Gly Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
1 5 10 15  
Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val

20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID

No:21:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No:21:

Ala Gly Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
1 5 10 15  
Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val

20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID

No: 22:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID No: 22:  

Ala	Val	Gly	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1			5						10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20					25					30			

 (2) Данные последовательности SEQ ID No: 23:  
 (i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID No: 23:  

Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20					25					30			

 (2) Данные последовательности SEQ ID No: 24:  
 (i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID No: 24:  

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20					25					30			

 (2) Данные последовательности SEQ ID No: 25:  
 (i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID No: 25:  

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20					25					30			

 (2) Данные последовательности SEQ ID No: 26:  
 (i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID  
 No: 26:  

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Gly	Xaa	His	Asn	Leu	Cly	Lys	His	Leu	Asn
1			5				10						15		
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20			25		30								

 (2) Данные последовательности SEQ ID  
 No: 27:  
 (i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID  
 No: 27:  

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Ley	Gly	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1			5				10						15		
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20			25		30								

 (2) Данные последовательности SEQ ID  
 No: 28:  
 (i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle".  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID  
 No: 28:  

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	Gly	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1			5				10						15		
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20			25		30								

 (2) Данные последовательности SEQ ID  
 No: 29:  
 (i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID  
 No: 29:  

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Gly	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1			5				10						15		
Ser	Lys	Clu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20			25		30								

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 30:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 30:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Gly	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20						25					30		

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 31:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 31:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Gly	His	Leu	Asn
1				5					10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20					25					30		

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 32:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 32:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	Gly	Leu	Asn
1				5					10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20					25					30		

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 33:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 33:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Gly	Asn
1				5					10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 34:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 34:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Gly
1				5					10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 35:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в

положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 35:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10					15	
Gly	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Ley	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 36:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 1

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Xaa в положении 1 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 36:

Xaa	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 37:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой



(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 3

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 3 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 37:

Ala	Val	Xaa	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5				10						15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20				25						30			

(2) Данные последовательности SEQ ID

No: 38:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 6

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 6 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая

аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 38:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Xaa	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5				10						15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20				25						30			

(2) Данные последовательности SEQ ID

No: 39:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 7

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 7 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 39:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Xaa	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5				10						15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20				25						30			

(2) Данные последовательности SEQ ID

No: 40:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 9

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 9 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No: 40:  

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	Xaa	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10						15
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID No: 41:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 10  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 10 представляет собой D-пролин"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No: 41:  

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Xaa	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10						15
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID No: 42:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: -10  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: -4  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 14 представляет собой D-пролин"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 1..5  
 (D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью, и эта последовательность имеет С-концевой амид (то есть CONH<sub>2</sub>) вместо С-концевой карбокси (то есть COOH)"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No: 42:  

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	Xaa	Leu	Asn
							-15		-10				-5		
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
	1					5					10				

(2) Данные последовательности SEQ ID No: 43:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 15  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 15 представляет собой D-пролин"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, т.е. CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No: 43:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Xaa	Asn
1				5				10						15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID No: 44:

(i) Характеристики последовательности:

- (A) Длина: 31 аминокислота
- (B) Тип: аминокислотная
- (C) Цепочность:
- (D) Топология: не имеет значения

- (ii) Тип молекулы: пептид
- (v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 16

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 16 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид (то есть CONH<sub>2</sub>)"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 44:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Xaa
1				5				10						15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID No: 45:

(i) Характеристики последовательности:

- (A) Длина: 31 аминокислота
- (B) Тип: аминокислотная
- (C) Цепочность:
- (D) Топология: не имеет значения

- (ii) Тип молекулы: пептид
- (v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 17

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 17 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No: 45:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5				10						15	
Xaa	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID No: 46:

(i) Характеристики последовательности:

- (A) Длина: 34 аминокислоты
- (B) Тип: аминокислотная
- (C) Цепочность:
- (D) Топология: не имеет значения

- (ii) Тип молекулы: пептид
- (v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью".

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 34

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No: 46:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5				10						15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	His
			20				25					30			Phe

2) Данные последовательности SEQ ID No: 47:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта C-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 47:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5				10						15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID

No: 48:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Orn"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Orn в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта C-концевая

аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>".

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 48:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5				10						15	
Ser	Xaa	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID

No: 49:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Orn"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Asp в положении 18 и Orn в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта C-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 49:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5				10						15	
Ser	Asp	Glu	Arg	Val	Xaa	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID

No: 50:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Glu в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 50:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
1 5 10 15

Ser Lys Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 51:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 1

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 11

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Orn"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 11..15

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Orn в положении 18 и Glu в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 24

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 51:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
-5 1 5

Ser Xaa Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
10 15 20

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 52:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 30 аминокислот

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 30

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 52:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
1 5 10 15

Ser Xaa Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp  
20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 53:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 29 аминокислот

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 29

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 53:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
1 5 10 15

Ser Xaa Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln  
20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 54:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 28 аминокислот

(B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 28  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 54:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5						10					15
Ser	Xaa	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu				
			20				25								

(2) Данные последовательности SEQ ID  
 No: 55:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 27 аминокислот  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 27  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 55:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5						10					15
Ser	Xaa	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu					
			20				25								

(2) Данные последовательности SEQ ID  
 No: 56:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 22 аминокислоты  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 9..13  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 9 и Asp в положении 13 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>".

Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn	Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg
1				5						10					15
Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val										
			20												

(2) Данные последовательности SEQ ID  
 No: 57:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 23 аминокислоты  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 10..14  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 10 и Asp в положении 14 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 23  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
 No: 57:

His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn	Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu
1					5					10					15
Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val									
			20												

(2) Данные последовательности SEQ ID  
 No: 58:

(i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 24 аминокислоты  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид



(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 62:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 28 аминокислот

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 5

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 15..19

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 15 и Asp в положении 19 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 28

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>".

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 62:

Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn	Ser	Lys	Glu
1				5				10						15	
Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val				
		20						25							

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 63:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 29 аминокислот

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 6

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 16..20

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 16 и Asp в положении 20 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 29

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>".

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 63:

Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn	Ser	Lys
1				5					10					15	
Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val			
				20					25						

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 64:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 30 аминокислот

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 7

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 17..21

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 17 и Asp в положении 21 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 30

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>".

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 64:

Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn	Ser
1				5					10					15	
Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val		
				20					25				30		

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 65:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 28 аминокислот

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 2

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 12..16

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 12 и Asp в положении 16 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 28



(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 65:  
Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn Ser Lys Glu Arg Val Asp  
1 5 10 15  
Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val His Asn Phe  
20 25

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 66:

(i) Характеристики последовательности:

- (A) Длина: 31 аминокислота
- (B) Тип: аминокислотная
- (C) Цепочечность:
- (D) Топология: не имеет значения

- (ii) Тип молекулы: пептид
- (v) Тип фрагмента: N-концевой
- (ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 8
- (D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 18

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 10..14

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 10 и Asp в положении 14 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 66:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Lys Leu Gly Lys Asp Leu Asn  
1 5 10 15  
Ser Xaa Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 67:

(i) Характеристики последовательности:

- (A) Длина: 31 аминокислота
- (B) Тип: аминокислотная
- (C) Цепочечность:
- (D) Топология: не имеет значения

- (ii) Тип молекулы: пептид
- (v) Тип фрагмента: N-концевой
- (ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 8
- (D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 14..18

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 14 и Asp в положении 18 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 67:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys Lys Leu Asn  
1 5 10 15  
Ser Asp Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 68:

(i) Характеристики последовательности:

- (A) Длина: 31 аминокислота
- (B) Тип: аминокислотная
- (C) Цепочечность:
- (D) Топология: не имеет значения

- (ii) Тип молекулы: пептид
- (v) Тип фрагмента: N-концевой
- (ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 8
- (D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 18

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle".

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 17..21

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 17 и Asp в положении 21 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

- (A) имя/ключ: пептид
- (B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 68:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
1 5 10 15  
Lys Xaa Glu Arg Asp Glu Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 69:

(i) Характеристики последовательности:

- (A) Длина: 31 аминокислота
- (B) Тип: аминокислотная
- (C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения  
(ii) Тип молекулы: пептид  
(v) Тип фрагмента: N-концевой  
(ix) Отличительный признак:  
(A) имя/ключ: пептид  
(B) Локализация: 8  
(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"  
(ix) Отличительный признак:  
(A) имя/ключ: пептид  
(B) Локализация: 18  
(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"  
(ix) Отличительный признак:  
(A) имя/ключ: пептид  
(B) Локализация: 21..25  
(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 21 и Asp в положении 25 связаны амидной связью"  
(ix) Отличительный признак:  
(A) имя/ключ: пептид  
(B) Локализация: 31  
(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта C-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"  
(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 69:  
Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
1 5 10 15  
Ser Xaa Glu Arg Lys Glu Trp Leu Asp Lys Leu Leu Gln Asp Val  
20 25 30  
(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 70:  
(i) Характеристики последовательности:  
(A) Длина: 31 аминокислота  
(B) Тип: аминокислотная  
(C) Цепочность:  
(D) Топология: не имеет значения  
(ii) Тип молекулы: пептид  
(v) Тип фрагмента: N-концевой  
(ix) Отличительный признак:  
(A) имя/ключ: пептид  
(B) Локализация: 8  
(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"  
(ix) Отличительный признак:  
(A) имя/ключ: пептид  
(B) Локализация: 18  
(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"  
(ix) Отличительный признак:  
(A) имя/ключ: пептид  
(B) Локализация: 25..29  
(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 25 и Asp в положении 29 связаны амидной связью"  
(ix) Отличительный признак:  
(A) имя/ключ: пептид  
(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта C-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"  
(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 70:  
Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
1 5 10 15  
Ser Xaa Glu Arg Val Glu Trp Leu Lys Lys Leu Leu Asp Asp Val  
20 25 30  
(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 71:  
(i) Характеристики последовательности:  
(A) Длина: 34 аминокислоты  
(B) Тип: аминокислотная  
(C) Цепочность:  
(D) Топология: не имеет значения  
(ii) Тип молекулы: пептид  
(v) Тип фрагмента: N-концевой  
(ix) Отличительный признак:  
(A) имя/ключ: пептид  
(B) Локализация: 18..22  
(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
(ix) Отличительный признак:  
(A) имя/ключ: пептид  
(B) Локализация: 34  
(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта C-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"  
(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 71:  
Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln  
1 5 10 15  
Asp Lys Arg Arg Arg Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile His Thr Ala  
20 25 30  
(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 72:  
(i) Характеристики последовательности:  
(A) Длина: 34 аминокислоты  
(B) Тип: аминокислотная  
(C) Цепочность:  
(D) Топология: не имеет значения  
(ii) Тип молекулы: пептид  
(v) Тип фрагмента: N-концевой  
(ix) Отличительный признак:  
(A) имя/ключ: пептид  
(B) Локализация: 18..22  
(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
(ix) Отличительный признак:  
(A) имя/ключ: пептид  
(B) Локализация: 34  
(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта C-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"  
(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 72:

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

(2) Данные последовательности SEQ ID  
 No: 73:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 13..17

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в  
 положении 13 и Asp в положении 17 связаны  
 амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Боковые цепи Lys  
 в положении 18 и Asp в положении 22 связаны  
 амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая  
 аминокислота представляет собой амид, то есть  
 CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
 No: 73:

Ala Val Ser Glu Ile Cln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
 1 5 10 15  
 Asp Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
 20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
 No: 74:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в

положении 18 и Asp в положении 22 связаны  
 амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 26..30

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в  
 положении 26 и Asp в положении 30 связаны  
 амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая  
 аминокислота представляет собой амид, то есть  
 CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
 No: 74:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
 1 5 10 15  
 Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
 20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
 No: 75:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 34 аминокислоты

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 13..17

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в  
 положении 13 и Asp в положении 17 связаны  
 амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в  
 положении 18 и Asp в положении 22 связаны  
 амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 34

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая  
 аминокислота представляет собой амид, то есть  
 CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
 No: 75:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn  
 1 5 10 15  
 Asp Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val His Asn Phe  
 20 25 30

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 76:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 13..17

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 13 и Asp в положении 17 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 26..30

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 26 и Asp в положении 30 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>".

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 76:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1					5				10					15	
Asp	Xaa	Glu	Arg	Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20					25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 77:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 28 аминокислот

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 12..16

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 12 и Asp в положении 16 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 28

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>".

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 77:

Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln	Asp	Lys	Arg	Arg	Arg	Asp
1				5					10					15	
Phe	Leu	His	His	Leu	Ile	Ala	GLu	Ile	His	Thr	Ala				
				20				25							

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 78:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 28 аминокислот

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 2

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 7..11

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 7 и Asp в положении 11 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 12..16

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 12 и Asp в положении 16 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 28

(D) Дополнительная информация:

/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>".

(xi) Описание последовательности SEQ ID

No: 78:

Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn	Asp	Lys	Glu	Arg	Val	Asp
1					5				10					15	
Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	His	Asn	Phe				
				20				25							

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 79:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 28 аминокислот

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 2  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 12..16  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 12 и Asp в положении 16 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 20..24  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 20 и Asp в положении 24 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 28  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID No: 79:  

Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn	Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp
1				5				10						15	
Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	His	Asn	Phe				
				20				25							

 (2) Данные последовательности SEQ ID No: 80:  
 (i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "Nle"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 13..17  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 13 и Asp в положении 17 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 26..30

(D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 26 и Asp в положении 30 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID No: 80:  

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1					5					10				15	
Asp	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
					20				25				30		

 (2) Данные последовательности SEQ ID No: 81:  
 (i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 18..22  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 31  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"  
 (xi) Описание последовательности SEQ ID No: 81:  

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Ala	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1					5					10				15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
					20				25				30		

 (2) Данные последовательности SEQ ID No: 82:  
 (i) Характеристики последовательности:  
 (A) Длина: 31 аминокислота  
 (B) Тип: аминокислотная  
 (C) Цепочечность:  
 (D) Топология: не имеет значения  
 (ii) Тип молекулы: пептид  
 (v) Тип фрагмента: N-концевой  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 2  
 (D) Дополнительная информация:  
 /продукт= "другой"/ прим.= "Xaa в положении 2 представляет собой D-пролин"  
 (ix) Отличительный признак:  
 (A) имя/ключ: пептид  
 (B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 82:

Ala	Xaa	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1			5				10							15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 83:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 4

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 4 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 83:

Ala	Val	Ser	Xaa	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1			5				10							15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 84:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 5

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 5 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID  
No: 84:

Ala	Val	Ser	Glu	Xaa	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1			5				10							15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
			20				25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID  
No: 85:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 8 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No: 85:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20					25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID No: 86:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(xi) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 11

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 11 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No: 86:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Xaa	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20					25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID No: 87

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 12

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 12 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No: 87:

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Xaa	His	Asn	Leu	Xaa	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10					15	
Ser	Lys	Glu	Arg	Val	Asp	Trp	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Val	
		20					25					30			

(2) Данные последовательности SEQ ID No: 88:

(i) Характеристики последовательности:

(A) Длина: 31 аминокислота

(B) Тип: аминокислотная

(C) Цепочечность:

(D) Топология: не имеет значения

(ii) Тип молекулы: пептид

(v) Тип фрагмента: N-концевой

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 8

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "Nle"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 13

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Хаа в положении 13 представляет собой D-пролин"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 18..22

(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим. "Боковые цепи Lys в положении 18 и Asp в положении 22 связаны амидной связью"

(ix) Отличительный признак:

(A) имя/ключ: пептид

(B) Локализация: 31

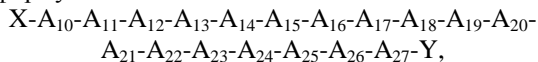
(D) Дополнительная информация:  
/продукт= "другой"/ прим.= "Эта С-концевая аминокислота представляет собой амид, то есть CONH<sub>2</sub>"

(xi) Описание последовательности SEQ ID No: 88:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Xaa His Asn Leu Gly Xaa His Leu Asn  
 1 5 10 15  
 Ser Lys Glu Arg Val Asp Trp Leu Arg Lys Leu Leu Gln Asp Val  
 20 25 30

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Циклическое пептидное соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарственный предшественник:

где X выбирают из группы, состоящей из

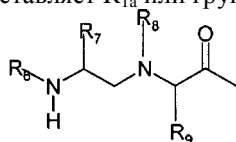
- (a)  $R_{1a}-A_0-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (b)  $R_{1a}-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (c)  $R_{1b}-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (d)  $R_{1a}-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (e)  $R_{1a}-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (f)  $R_{1a}-A_6-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (g)  $R_{1a}-A_7-A_8-A_9-$ ,
- (h)  $R_{1a}-A_8-A_9-$ ,
- (i)  $R_{1a}-A_9-$ , и
- (j)  $R_{1a}-$ ;

Y выбирают из группы, состоящей из

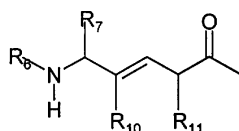
- (a)  $-R_3$ ,
- (b)  $-A_{28}-R_3$ ,
- (c)  $-A_{28}-A_{29}-R_3$ ,
- (d)  $-A_{28}-A_{29}-A_{30}-R_3$ ,
- (e)  $-A_{28}-A_{29}-A_{30}-A_{31}-R_3$ ,
- (f)  $-A_{28}-A_{29}-A_{30}-A_{31}-A_{32}-R_3$ ,
- (g)  $-A_{28}-A_{29}-A_{30}-A_{31}-A_{32}-A_{33}-R_3$ , и
- (h)  $-A_{28}-A_{29}-A_{30}-A_{31}-A_{32}-A_{33}-A_{34}-R_3$ ;

$R_{1a}$  представляет H; алифатическую углеводородную группу, которая может быть прямой или разветвленной и имеет от около 1 до около 20 атомов углерода в цепи (алкил), ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую от 6 до около 14 (предпочтительно от около 6 до около 10) атомов углерода, связанную с основной молекулярной частью посредством двухвалентной группы, полученной из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью путем удаления двух атомов водорода (аралкил); или  $-COR_2$ ;

$R_{1b}$  представляет  $R_{1a}$  или группу формулы:



или



$R_2$  представляет алкил; алифатическую углеводородную группу, которая содержит углеводород-углеродную двойную связь и которая может быть прямой или разветвленной группой, имеющей от около 2 до около 20 атомов углерода в цепи (алкенил); алифатическую углеводородную группу, которая содержит углерод-

углеродную тройную связь и которая может быть прямой или разветвленной группой, имеющей от около 2 до около 20 атомов углерода в цепи (алкинил), ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую от 6 до около 14 (предпочтительно от около 6 до около 10) атомов углерода (арил); или аралкил;

$R_3$  представляет группу формулы  $A_{35}-OR_4$  или  $A_{35}-NR_4R_5$ ;

$R_4$  и  $R_5$  независимо представляют H; или алифатическую углеводородную группу, которая может быть прямой или разветвленной и имеет около 1-4 атомов углерода в цепи (низший алкил);

$R_6$  и  $R_9$  независимо представляют H или алкил;

$R_7$  представляет алкил;

$R_8$  представляет H, алкил или  $COR_2$ ;

$R_{10}$  представляет H или галоген;

$R_{11}$  представляет алкил или аралкил;

$A_0$  отсутствует или представляет пептид, имеющий от одного до шести аминокислотных остатков;

$A_1$  представляет Ser, Ala, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

$A_2$  представляет Ala, Val или Gly или эквивалентную аминокислоту;

$A_3$  представляет Ala, Ser, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

$A_4$  представляет Glu, Ala или Gly или эквивалентную аминокислоту;

$A_5$  представляет Ile, His, Ala или Gly или эквивалентную аминокислоту;

$A_6$  представляет Ala, Gln, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

$A_7$  представляет Ala, Leu, Gly или эквивалентную аминокислоту;

$A_8$  представляет Leu, Nle, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

$A_9$  представляет His, Ala, D-Pro или Gly или эквивалентную аминокислоту;

$A_{10}$  представляет Ala, Asn, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Gly, Lys, Orn, Ser, Thr, D-Pro,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{11}$  представляет Ala, Gly, Leu или Lys или эквивалентную аминокислоту;

$A_{12}$  представляет Ala или Gly или эквивалентную аминокислоту;

$A_{13}$  представляет Ala, Asn, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Gly, Lys, Orn, Ser, Thr,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{14}$  представляет Ala, Asn, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Gly, His, Lys, Orn, Ser, Thr, D-Pro,  $-NHCH[(CH_2)_mNH_2]CO-$  или  $-NHCH[(CH_2)_nCO_2H]CO-$ ;

$A_{15}$  представляет Ala, Gly, Ile, D-Pro или Leu или эквивалентную аминокислоту;

$A_{16}$  представляет Asn, Ala, Gly, D-Pro или Gln или эквивалентную аминокислоту;



A<sub>17</sub> представляет Ala, Asn, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Gly, Lys, Orn, Ser, Thr, D-Pro, -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>]CO- или -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H]CO-;

A<sub>18</sub> представляет Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, His, Leu, Lys, Orn, Nle, Ser, Thr, -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>]CO- или -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H]CO-;

A<sub>19</sub> представляет Arg или Glu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>20</sub> представляет Arg или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>21</sub> представляет Arg, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Lys, Orn, Ser, Thr, Val, -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>]CO- или -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H]CO-;

A<sub>22</sub> представляет Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, His, Lys, Orn, Phe, Ser, Thr, -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>]CO- или -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H]CO-;

A<sub>23</sub> представляет Leu, Phe или Trp или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>24</sub> представляет Leu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>25</sub> представляет Arg, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, His, Lys, Orn, D-Pro, Ser, Thr, -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>]CO- или -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H]CO-;

A<sub>26</sub> представляет Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, His, Lys, Orn, Ser, Thr, -NHCH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>]CO- или -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H]CO-;

A<sub>27</sub> представляет Leu или Lys или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>28</sub> представляет Ile или Leu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>29</sub> представляет Ala, Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Gln, Lys, Orn, Ser, Thr, -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>]CO- или -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H]CO-;

A<sub>30</sub> представляет Asp, Cys, гомо-Cys, Glu, Gly, Lys, Orn, Ser, Thr, -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>]CO- или -NHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H]CO-;

m равно 1, 2 или 3;

n равно 3 или 4;

A<sub>31</sub> представляет Ile, Leu или Val или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>32</sub> представляет His или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>33</sub> представляет Asn или Thr или эквивалентную аминокислоту; и

A<sub>34</sub> представляет Ala или Phe или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>35</sub> отсутствует или представляет пептид из 1-4 аминокислот; и

боковые цепи, по крайней мере, одной из следующих пар аминокислотных остатков A<sub>10</sub> и A<sub>14</sub>, A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub>, A<sub>14</sub> и A<sub>18</sub>, A<sub>17</sub> и A<sub>21</sub>, A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub>, A<sub>21</sub> и A<sub>25</sub>, A<sub>25</sub> и A<sub>29</sub>, и A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны посредством амидной, сложноэфирной, дисульфидной или лантиониновой связи с образованием мостика, а боковая цепь каждого из следующих аминокислотных остатков A<sub>10</sub>, A<sub>13</sub>, A<sub>14</sub>, A<sub>17</sub>, A<sub>18</sub>, A<sub>21</sub>, A<sub>22</sub>, A<sub>25</sub>, A<sub>26</sub>, A<sub>29</sub> и A<sub>30</sub> участвует, по большей части, в образовании единственного мостика; при условии, что если боковые цепи A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub> или A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны посредством амидной, дисульфидной или лантиониновой связи с образованием мостика, то боковые цепи, по крайней мере,

одной из следующих пар аминокислотных остатков A<sub>10</sub> и A<sub>14</sub>, A<sub>14</sub> и A<sub>18</sub>, A<sub>17</sub> и A<sub>21</sub>, A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub>, A<sub>21</sub> и A<sub>25</sub>, и A<sub>25</sub> и A<sub>29</sub> также связаны посредством амидной, сложноэфирной, дисульфидной или лантиониновой связи.

2. Пептидное соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что мостик, образованный из боковых цепей одной пары аминокислотных остатков, не перекрывается с мостиком, образованным между боковыми цепями другой пары аминокислотных остатков.

3. Пептидное соединение по п.2, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что

A<sub>10</sub> представляет Ala, Asn, Asp, Gly или Lys;

A<sub>13</sub> представляет Ala, Gly или Lys;

A<sub>14</sub> представляет Ala, Asp, Gly, His, Lys или Ser;

A<sub>17</sub> представляет Ala, Asp, Gly, Lys или Ser;

A<sub>18</sub> представляет Asp, Leu, Lys, Orn или Nle;

A<sub>21</sub> представляет Arg, Asp, Lys или Val;

A<sub>22</sub> представляет Asp, Glu, Lys, Orn или Phe;

A<sub>25</sub> представляет Arg, Asp, Glu, His или Lys;

A<sub>26</sub> представляет His или Lys;

A<sub>29</sub> представляет Ala, Asp, Glu или Gln;

A<sub>30</sub> представляет Asp, Glu или Lys и

боковые цепи, по крайней мере, одной из следующих пар аминокислотных остатков A<sub>10</sub> и A<sub>14</sub>, A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub>, A<sub>14</sub> и A<sub>18</sub>, A<sub>17</sub> и A<sub>21</sub>, A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub>, A<sub>21</sub> и A<sub>25</sub>, A<sub>25</sub> и A<sub>29</sub>, и A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны посредством амидной связи с образованием мостика, а боковая цепь каждого из A<sub>10</sub>, A<sub>13</sub>, A<sub>14</sub>, A<sub>17</sub>, A<sub>18</sub>, A<sub>21</sub>, A<sub>22</sub>, A<sub>25</sub>, A<sub>26</sub>, A<sub>29</sub> и A<sub>30</sub> участвует, по большей части, в образовании единственного мостика; при условии, что

(а) если боковые цепи A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub> связаны посредством амидной связи с образованием мостика, то боковые цепи, по крайней мере, одной из пар A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub>, A<sub>21</sub> и A<sub>25</sub>, и A<sub>25</sub> и A<sub>29</sub> также связаны посредством амидной связи;

(б) если боковые цепи аминокислотных остатков A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны посредством амидной связи с образованием мостика, то боковые цепи, по крайней мере, одной из пар A<sub>10</sub> и A<sub>14</sub>, A<sub>14</sub> и A<sub>18</sub>, A<sub>17</sub> и A<sub>21</sub>, A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub>, и A<sub>21</sub> и A<sub>25</sub>, также связаны посредством амидной связи и

(с) если боковые цепи аминокислотных остатков A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub> и A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны посредством амидной связи с образованием мостика, то боковые цепи A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub> и A<sub>21</sub> и A<sub>25</sub> также связаны посредством амидной связи.

4. Пептидное соединение по п.3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличаю-



представляет Lys или Asp; A<sub>21</sub> представляет Val или Arg; A<sub>22</sub> представляет Glu, Lys или Asp; A<sub>25</sub> представляет Arg или His; A<sub>26</sub> представляет His или Lys; A<sub>29</sub> представляет Ala или Gln; и A<sub>30</sub> представляет Asp или Glu; и боковые цепи A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub> связаны амидной связью; и боковые цепи A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub> связаны амидной связью с образованием мостика.

16. Пептидное соединение по п.14, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что A<sub>10</sub> представляет Asn или Asp; A<sub>13</sub> представляет Lys; A<sub>14</sub> представляет His или Ser; A<sub>17</sub> представляет Ser или Asp; A<sub>18</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>21</sub> представляет Val или Arg; A<sub>22</sub> представляет Glu, Lys или Asp; A<sub>25</sub> представляет Arg или His; A<sub>26</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>29</sub> представляет Ala или Gln; и A<sub>30</sub> представляет Lys или Asp; и боковые цепи A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub> связаны амидной связью; и боковые цепи A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны амидной связью с образованием мостика.

17. Пептидное соединение по п.6, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что боковые цепи A<sub>13</sub> и A<sub>17</sub> связаны амидной связью, боковые цепи A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub> связаны амидной связью и боковые цепи A<sub>26</sub> и A<sub>30</sub> связаны амидной связью с образованием мостика.

18. Пептидное соединение по п.17, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что A<sub>10</sub> представляет Asn или Asp; A<sub>13</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>14</sub> представляет His или Ser; A<sub>17</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>18</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>21</sub> представляет Val или Arg; A<sub>22</sub> представляет Glu, Lys или Asp; A<sub>25</sub> представляет Arg или His; A<sub>26</sub> представляет Lys или Asp; A<sub>29</sub> представляет Ala или Gln и A<sub>30</sub> представляет Lys или Asp.

19. Пептидное соединение по п.4, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что X представляет

- (a) R<sub>1a</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (b) R<sub>1a</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (c) R<sub>1a</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (d) R<sub>1a</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (e) R<sub>1a</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (f) R<sub>1a</sub>-A<sub>9</sub>-, и
- (g) R<sub>1a</sub>-;

20. Пептидное соединение по п.19, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что A<sub>8</sub> представляет Nle, а A<sub>27</sub> представляет Leu.

21. Пептидное соединение по п.20, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что боковые цепи A<sub>18</sub> и A<sub>22</sub> связаны амидной связью с образованием мостика.

22. Пептидное соединение по п.21, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что A<sub>10</sub> представляет Asn или Asp; A<sub>13</sub> представляет Lys; A<sub>14</sub> представляет His или Ser; A<sub>17</sub> представляет Asp или Ser; A<sub>18</sub> представляет Asp, Lys или Orn; A<sub>21</sub> представляет Arg или Val; A<sub>32</sub> представляет Asp, Glu, Lys или Orn; A<sub>25</sub> представляет Arg или His; A<sub>26</sub> представляет His или Lys; A<sub>29</sub> представляет Ala или Gln; и A<sub>30</sub> представляет Asp или Glu.

23. Пептидное соединение по п.1, выбранное из

- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 3);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,2</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 5);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,3</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 6);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,4</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 7);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,5</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 8);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,6</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 9);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,7</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 10);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,9</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 11);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,10</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 12);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,11</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 13);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,12</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 14);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,13</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 15);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,14</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 16);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,15</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 17);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,16</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 18);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,17</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 19);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[G<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 20);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>2</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 21);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>3</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 22);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>4</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 23);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>5</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 24);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>6</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 25);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>7</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 26);
- цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>8</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 27);

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>9</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 28);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>10</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 29);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>11</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 30);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>13</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 31);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>14</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 32);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>15</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 33);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>16</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 34);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>17</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 35);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[D-P<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 36);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>3</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 37);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>6</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 38);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>7</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 39);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>9</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 40);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>10</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 41);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>14</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 42);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>15</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 43);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>16</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 44);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,D-P<sup>17</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 45);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 46);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>18</sup>,K<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 47);  
цикло(O<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,O<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 48);  
цикло(D<sup>18</sup>-O<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>18</sup>,O<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 49);  
цикло(K<sup>18</sup>-E<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,E<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 50);  
цикло(O<sup>18</sup>-E<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,O<sup>18</sup>,E<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 51);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-30)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 52);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-29)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 53);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-28)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 54);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-27)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 55);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(3-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 63);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(2-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 64);  
цикло(K<sup>10</sup>-D<sup>14</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>10</sup>,D<sup>14</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 66);

цикло(K<sup>14</sup>-D<sup>18</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>14</sup>,D<sup>18</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 67);  
цикло(K<sup>17</sup>-D<sup>21</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>17</sup>,D<sup>21</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 68);  
цикло(K<sup>21</sup>-D<sup>25</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>21</sup>,D<sup>25</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 69);  
цикло(K<sup>25</sup>-D<sup>29</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>,K<sup>25</sup>,D<sup>29</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 70);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>  
(SEQ ID No: 71);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18,26,30</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>23,28,31</sup>,E<sup>25,29</sup>]  
hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 72);  
бицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>,K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>17,22</sup>,K<sup>18</sup>,  
L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 73);  
бицикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>,K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,  
L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 74) и  
трицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>,K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>,K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,  
K<sup>18</sup>,D<sup>17,22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 80),  
или их фармацевтически приемлемые соли, или  
пролекарственные предшественники.

24. Пептидное соединение по п.1, выбран-  
ное из

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 3);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1,10</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 12);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,G<sup>13</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]  
hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 31);  
цикло(D<sup>18</sup>-K<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>18</sup>,K<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 47);  
цикло(K<sup>18</sup>-E<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,E<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 50);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH  
(1-30)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 52);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>  
(SEQ ID No: 71);  
бицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>,K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,D<sup>17,22</sup>,K<sup>18</sup>,  
L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 73);  
бицикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>,K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,  
L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 74) и  
трицикло(K<sup>13</sup>-D<sup>17</sup>,K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>,K<sup>26</sup>-D<sup>30</sup>)[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,  
K<sup>18</sup>,D<sup>17,22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 80),  
или их фармацевтически приемлемые соли, или  
пролекарственные предшественники.

25. Пептидное соединение по п.1, выбран-  
ное из

цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(10-31)NH<sub>2</sub>  
(SEQ ID No: 56);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(9-31)NH<sub>2</sub>  
(SEQ ID No: 57);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(8-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 58);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(7-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 59);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(6-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 60);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(5-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 61);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(4-31)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 62);  
цикло(K<sup>18</sup>-D<sup>22</sup>)[Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH(7-34)  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 65) и

цикло( $K^{18}$ - $D^{22}$ )[ $K^{18}$ , $D^{22}$ ]hPTHrP(7-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 77), или их фармацевтически приемлемая соль, или пролекарственный предшественник.

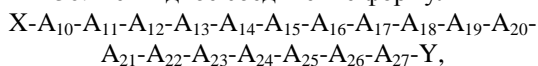
26. Пептидное соединение по п.1, которое представляет собой цикло( $K^{18}$ - $D^{22}$ )[ $D$ -P<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>, $K^{18}$ , $D^{22}$ ,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 36), или его фармацевтически приемлемую соль, или пролекарственный предшественник;

27. Пептидное соединение по п.1, которое представляет собой цикло( $D^{18}$ - $K^{22}$ )[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>, $D^{18}$ , $K^{22}$ ,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 47), или его фармацевтически приемлемую соль, или пролекарственный предшественник.

28. Пептидное соединение по п.1, которое представляет собой цикло( $K^{18}$ - $E^{22}$ )[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>, $K^{18}$ , $E^{22}$ ,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 50), или его фармацевтически приемлемую соль, или пролекарственный предшественник.

29. Бициклопептидное соединение формулы бицикло( $K^{13}$ - $D^{17}$ , $K^{26}$ - $D^{30}$ )[A<sup>1</sup>,Nle<sup>8,18</sup>, $D^{17}$ ,L<sup>27</sup>]hPTH(1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 79), или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарственный предшественник.

30. Пептидное соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соли, или пролекарственный предшественник,

где X выбирают из группы, состоящей из

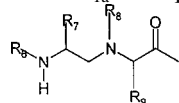
- (a) R<sub>1a</sub>-A<sub>0</sub>-A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (b) R<sub>1a</sub>-A<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (c) R<sub>1b</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (d) R<sub>1a</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (e) R<sub>1a</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (f) R<sub>1a</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (g) R<sub>1a</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (h) R<sub>1a</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,
- (i) R<sub>1a</sub>-A<sub>9</sub>-, и
- (j) R<sub>1a</sub>-;

Y выбирают из группы, состоящей из

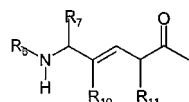
- (a) -R<sub>3</sub>,
- (b) -A<sub>28</sub>-R<sub>3</sub>,
- (c) -A<sub>28</sub>-A<sub>29</sub>-R<sub>3</sub>,
- (d) -A<sub>28</sub>-A<sub>29</sub>-A<sub>30</sub>-R<sub>3</sub>,
- (e) -A<sub>28</sub>-A<sub>29</sub>-A<sub>30</sub>-A<sub>31</sub>-R<sub>3</sub>,
- (f) -A<sub>28</sub>-A<sub>29</sub>-A<sub>30</sub>-A<sub>31</sub>-A<sub>32</sub>-R<sub>3</sub>,
- (g) -A<sub>28</sub>-A<sub>29</sub>-A<sub>30</sub>-A<sub>31</sub>-A<sub>32</sub>-A<sub>33</sub>-R<sub>3</sub>, и
- (h) -A<sub>28</sub>-A<sub>29</sub>-A<sub>30</sub>-A<sub>31</sub>-A<sub>32</sub>-A<sub>33</sub>-A<sub>34</sub>-R<sub>3</sub>;

R<sub>1a</sub> представляет H, алкил, аралкил или -COR<sub>2</sub>;

R<sub>1b</sub> представляет R<sub>1a</sub> или группу формулы



или



R<sub>2</sub> представляет алкил, алкенил, алкинил, арил или аралкил;

R<sub>3</sub> представляет группу формулы A<sub>35</sub>-OR<sub>4</sub> или A<sub>35</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляют H или низший алкил;

R<sub>6</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляют H или алкил;

R<sub>7</sub> представляет алкил;

R<sub>8</sub> представляет H, алкил или COR<sub>2</sub>;

R<sub>10</sub> представляет H или галоген;

R<sub>11</sub> представляет алкил или аралкил;

A<sub>0</sub> отсутствует или представляет пептид, имеющий от одного до шести аминокислотных остатков;

A<sub>1</sub> представляет Ser, Ala, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>2</sub> представляет Ala, Val или Gly или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>3</sub> представляет Ala, Ser, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>4</sub> представляет Glu, Ala или Gly или эквивалентную аминокислоту ;

A<sub>5</sub> представляет Ile, His, Ala или Gly или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>6</sub> представляет Ala, Gln, Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>7</sub> представляет Ala, Leu, Gly или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>8</sub> представляет Leu, Nle или Gly или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>9</sub> представляет His, Ala, D-Pro или Gly или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>10</sub> представляет Ala, Asn, Gly, Lys, Asp или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>11</sub> представляет Ala, Gly, Leu или Lys или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>12</sub> представляет Ala или Gly или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>13</sub> представляет Ala, Gly или Lys или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>14</sub> представляет Ala, Gly, His, Ser, Asp, Lys или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>15</sub> представляет Ala, Gly, Ile, D-Pro или Leu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>16</sub> представляет Asn, Ala, Gly, D-Pro или Gln или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>17</sub> представляет Ala, Asp, Gly, Ser, Lys или D-Pro или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>18</sub> представляет Lys или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>19</sub> представляет Arg или Glu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>20</sub> представляет Arg или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>21</sub> представляет Arg, Lys, Asp или Val или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>22</sub> представляет Asp, Lys, Orn или Glu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>23</sub> представляет Leu, Phe или Trp или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>24</sub> представляет Leu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>25</sub> представляет Arg, His, Asp, Lys или Glu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>26</sub> представляет Lys или His или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>27</sub> представляет Leu или Lys или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>28</sub> представляет Ile или Leu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>29</sub> представляет Ala, Asp, Glu или Gln или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>30</sub> представляет Asp, Lys или Glu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>31</sub> представляет Ile, Leu или Val или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>32</sub> представляет His или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>33</sub> представляет Asn или Thr или эквивалентную аминокислоту; и

A<sub>34</sub> представляет Ala или Phe или эквивалентную аминокислоту и

A<sub>35</sub> отсутствует или представляет пептид из 1-4 аминокислот;

31. Пептидное соединение по п.30, которое представляет собой [A<sup>1</sup>,Nle<sup>8</sup>,K<sup>18</sup>,D<sup>22</sup>,L<sup>27</sup>]hPTH (1-31)NH<sub>2</sub> (SEQ ID No: 4), или его фармацевтически приемлемую соль, или пролекарственный предшественник.

32. Пептидное соединение по п.30, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что R<sub>1a</sub> представляет H, а Y представляет NH<sub>2</sub>.

33. Пептидное соединение по п.30, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что X представляет

(a) R<sub>1a</sub>-A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-,

(b) R<sub>1a</sub>-A<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>- или

(c) R<sub>1a</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-.

34. Пептидное соединение по п.33, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что

A<sub>1</sub> представляет Ser, Ala, Gly или D-Pro;

A<sub>2</sub> представляет Ala, Val или Gly;

A<sub>3</sub> представляет Ala, Ser, Gly или D-Pro;

A<sub>4</sub> представляет Glu, Ala или Gly;

A<sub>5</sub> представляет Ile, His, Ala или Gly;

A<sub>6</sub> представляет Ala, Gln, Gly или D-Pro;

A<sub>7</sub> представляет Ala, Leu, Gly;

A<sub>8</sub> представляет Leu, Nle или Gly или D-Pro;

A<sub>9</sub> представляет His, Ala, Gly или D-Pro;

A<sub>10</sub> представляет Ala, Asn, Gly, Lys, Asp или D-Pro;

A<sub>11</sub> представляет Ala, Gly, Leu или Lys;

A<sub>12</sub> представляет Ala или Gly;

A<sub>13</sub> представляет Ala, Gly или Lys;

A<sub>14</sub> представляет Ala, Gly, His, Ser или D-Pro;

A<sub>15</sub> представляет Ala, Gly, Ile или D-Pro;

A<sub>16</sub> представляет Asn, Ala, Gly, D-Pro или Gln;

A<sub>17</sub> представляет Ala, Asp, Gly, Ser или D-Pro;

A<sub>18</sub> представляет Lys;

A<sub>19</sub> представляет Arg или Glu;

A<sub>20</sub> представляет Arg;

A<sub>21</sub> представляет Arg или Val;

A<sub>22</sub> представляет Asp, Lys, Orn или Glu;

A<sub>23</sub> представляет Leu, Phe или Trp;

A<sub>24</sub> представляет Leu;

A<sub>25</sub> представляет Arg или His;

A<sub>26</sub> представляет Lys или His;

A<sub>27</sub> представляет Leu или Lys;

A<sub>28</sub> представляет Ile или Leu или эквивалентную аминокислоту;

A<sub>29</sub> представляет Ala или Gln;

A<sub>30</sub> представляет Asp или Glu;

A<sub>31</sub> представляет Ile, Leu или Val;

A<sub>32</sub> представляет His;

A<sub>33</sub> представляет Asn или Thr; и

A<sub>34</sub> представляет Ala или Phe.

35. Пептидное соединение по п.34 или его фармацевтически приемлемая соль или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что A<sub>1</sub> представляет Ala, Gly или D-Pro; A<sub>8</sub> представляет Nle; A<sub>22</sub> представляет Asp и A<sub>27</sub> представляет Leu.

36. Пептидное соединение по п.35, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарственный предшественник, отличающееся тем, что X представляет R<sub>1a</sub>-A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-A<sub>4</sub>-A<sub>5</sub>-A<sub>6</sub>-A<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-A<sub>9</sub>-.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество пептидного соединения по п.1 или 30, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарственного предшественника, и фармацевтически приемлемый носитель.

38. Применение пептидного соединения по любому из пп.1, 4, 5 или 30 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарства для лечения болезненных состояний, связанных с регуляцией кальция.

39. Применение пептидного соединения по п.38, отличающееся тем, что заболевания, связанные с регуляцией кальция в организме, выбирают из гипокальциемии; остеопении; остеопороза; гиперпаратиреоза; гипопаратиреоза; остеопении, индуцированной глюкокортикоидами и иммунодепрессантами; перелома костей и повторного перелома костей.

40. Применение пептидного соединения по любому из пп.4, 5 или 30, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарственного предшественника для получения лекарства для лечения остеопении и остеопороза.

41. Применение пептидного соединения по п.19, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарственного предшественника для получения лекарства для лечения заболеваний, связанных с регуляцией кальция.

42. Применение пептидного соединения по п.41, отличающееся тем, что заболевания, связанные с регуляцией кальция в организме, выбирают из гиперпаратиреоза; гиперкальциемического криза, связанного с гиперпаратиреозом;

гиперкальциемии при злокачественных опухолях, почечной недостаточности и гипертонии.

43. Применение пептидного соединения по п.33, отличающееся тем, что лекарство предназначено для периодического подкожного или внутривенного введения.

