

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035733**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.31

(21) Номер заявки
201890325

(22) Дата подачи заявки
2016.07.15

(51) Int. Cl. *A61K 38/20* (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)

(54) **ПЕПТИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-23 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) PCT/US15/40658; 14/800,627;
62/264,820; 62/281,123

(32) 2015.07.15; 2015.07.15; 2015.12.08;
2016.01.20

(33) US

(43) 2018.06.29

(86) PCT/US2016/042680

(87) WO 2017/011820 2017.01.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ПРОТАГОНИСТ ТЕРЕПЬЮТИКС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Борн Грегори (AU), Чэн СяоЛи,
Фредерик Брайан Трой (US), Чжан
Цзе (AU), Пател Динеш В., Лю Дэвид,
Бхандари Ашок (US)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) US-A1-20130172272
US-A1-20030166514
US-A1-20100190710

(57) Изобретение предусматривает новые пептидные ингибиторы рецептора интерлейкина-23 и связанные с ними композиции и способы применения этих пептидных ингибиторов для лечения или предупреждения ряда заболеваний и нарушений, в том числе воспалительных заболеваний кишечника.

B1

035733

035733

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет и является продолжением части заявки на выдачу патента США № 14/800627, поданной 15 июля 2015 г., а также испрашивает приоритет международной заявки на патент PCT/US 2015/040658, поданной 15 июля 2015 г., предварительной заявки на выдачу патента США № 62/264820, поданной 8 декабря 2015 г., и предварительной заявки на выдачу патента США № 62/281123, поданной 20 января 2016 г., все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Перечень последовательностей

В настоящем изобретении содержится перечень последовательностей, который был предоставлен в электронном виде в формате ASCII и таким образом включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Указанная копия ASCII, созданная 26 декабря, 107, названа PRTH_002_03WO_ST25.txt, и ее размер составляет 808 kB.

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым пептидным ингибиторам рецептора интерлейкина-23 и их применению для лечения или предупреждения ряда заболеваний и нарушений, в том числе воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и псориаза.

Предпосылки изобретения

Подразумевают, что цитокин, представляющий собой интерлейкин-23 (IL-23), играет ключевую роль в патогенезе аутоиммунного воспаления и связанных заболеваний и нарушений, таких как рассеянный склероз, астма, ревматоидный артрит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника (IBD), например язвенный колит и болезнь Крона. Исследования на острых и хронических мышинных моделях IBD показали основную роль IL-23R и следующих за ним эффекторных цитокинов в патогенезе заболеваний. IL-23R экспрессируется на различных клетках адаптивной и врожденной иммунной системы, в том числе Th17-клетках, $\gamma\delta$ Т-клетках, естественных клетках-киллерах (NK), дендритных клетках, макрофагах и лимфоидных клетках врожденной иммунной системы, которые в большом количестве встречаются в кишечном тракте. Обнаружено, что на поверхности слизистой кишечного тракта экспрессия генов и уровни белка IL-23R повышены у пациентов с IBD. Считается, что IL-23 опосредует этот эффект, способствуя образованию популяции патогенных CD4 Т-клеток, которая вырабатывает IL-6, IL-17 и фактор некроза опухоли (TNF).

Выработка IL-23 повышена в кишечном тракте, где, как считается, он играет ключевую роль в регуляции равновесия между толерантностью и иммунитетом при участии Т-клеточнозависимых и Т-клеточнонезависимых путей кишечного воспаления вследствие воздействия на цитокины Т-хелперов 1 (Th1) и Th17-ассоциированные цитокины, а также ограничение регуляторных Т-клеточных ответов в кишке, что способствует воспалению. Кроме того, полиморфизмы рецептора IL-23 (IL-23R) ассоциированы с восприимчивостью к IBD, что дополнительно доказывает критическую роль пути IL-23 в гомеостазе кишечника.

Было показано, что псориаз, хроническое заболевание кожи, которое поражает приблизительно 2-3% населения в целом, опосредуется механизмами Т-клеточных воспалительных ответов организма. IL-23 является одним из нескольких интерлейкинов, вовлеченных в качестве ключевого фактора в патогенез псориаза, предположительно путем поддержания хронического аутоиммунного воспаления посредством индукции интерлейкина-17, регуляции Т-клеток памяти и активации макрофагов. Было показано, что экспрессия IL-23 и IL-23R повышалась в тканях пациентов с псориазом, а антитела, которые нейтрализуют IL-23, показали IL-23-зависимое подавление развития псориаза в животных моделях псориаза.

IL-23 является гетеродимером, образованным уникальной субъединицей p19 и субъединицей p40 IL-12, который представляет собой цитокин, участвующий в образовании интерферон- γ (IFN- γ)-продуцирующих клеток Т-хелперов 1 (Th1). Несмотря на то, что IL-23 и IL-12, оба, содержат субъединицу p40, они характеризуются различными фенотипическими свойствами. Например, животные с недостаточностью IL-12 восприимчивы к воспалительным аутоиммунным заболеваниям, в то время как животные с недостаточностью IL-23 являются устойчивыми предположительно вследствие пониженного количества CD4⁺ Т-клеток, вырабатывающих IL-6, IL-17 и TNF в ЦНС животных с недостаточностью IL-23. IL-23 связывается с IL-23R, который представляет собой гетеродимерный рецептор, образованный субъединицами IL-12R β 1 и IL-23R. Связывание IL-23 с IL-23R активирует сигнальные молекулы пути Jak-stat, Jak2, Tyk2, а также Stat 1, Stat 3, Stat 4 и Stat 5, хотя активация Stat 4 значительно слабее, а в ответ на IL-23 по сравнению с IL-12 образуются разные ДНК-связывающие Stat-комплексы. IL-23R конститутивно связывается с Jak2 и лигандзависимым образом со Stat 3. В отличие от IL-12, который действует, главным образом, на наивные CD4(+) Т-клетки, IL-23 предпочтительно действует на CD4(+) Т-клетки памяти.

Были предприняты попытки идентификации терапевтических фрагментов, которые подавляют путь IL-23, для применения при лечении связанных с IL-23 заболеваний и нарушений. Было идентифицировано некоторое количество антител, которые связываются с IL-23 или IL-23R, в том числе устекинумаб, гуманизированное антитело, которое связывается с IL-23, которое одобрено для лечения псориаза. В по-

следнее время были идентифицированы полипептидные ингибиторы, которые связываются с IL-23R и подавляют связывание IL-23 с IL-23R (см., например, опубликованную заявку на выдачу патента США № US 2013/0029907). Клинические испытания в отношении болезни Крона или псориаза с применением устекинумаба и бриакинумаба (которые целенаправленно воздействуют на общую субъединицу p40) и тилдракизумаба, гуселькумаба, MEDI2070 и BI-655066 (которые целенаправленно воздействуют на уникальную субъединицу p19 IL-23) указывают на возможность блокады передачи сигнала IL-23 при лечении воспалительных заболеваний человека. Несмотря на то, что данные результаты являются перспективными, сохраняются проблемы идентификации устойчивых и селективных средств, которые предпочтительно целенаправленно воздействуют на путь IL-23 в кишечном тракте, которые можно применять для лечения кишечного воспаления, такого как интестинальные заболевания кишечника, в том числе болезнь Крона, язвенный колит, и связанные нарушения.

Очевидно в данной области сохраняется потребность в новых терапевтических средствах, целенаправленно воздействующих на путь IL-23, которые можно применять для лечения и предупреждения связанных с IL-23 заболеваний, в том числе ассоциированных с аутоиммунным воспалением в кишечнике. Кроме того, соединения и способы для специфического целенаправленного воздействия на IL-23R с внутренней стороны кишки могут приносить терапевтическую пользу пациентам с IBD, страдающим от местного воспаления ткани кишечника. Настоящее изобретение направлено на эти потребности посредством представления новых пептидных ингибиторов, которые связывают IL-23R с подавлением связывания и передачи сигнала IL-23 и которые применимы для перорального введения.

Краткое изложение сути изобретения

Настоящее изобретение предусматривает, в числе прочего, новые пептидные ингибиторы IL-23R и соответствующие способы применения.

Согласно первому аспекту настоящее изобретение предусматривает пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Xa)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (Xa) (SEQ ID NO: 1354),

где X1, X2 и X3 представляют собой любую аминокислоту или отсутствуют;

X4 представляет собой любую аминокислоту или химический фрагмент, способные образовывать связь с X9;

X5, X6, X7 и X8 представляют собой любую аминокислоту;

X9 представляет собой любую аминокислоту или химический фрагмент, способные образовывать связь с X4;

X10, X11, X12, X13, X14 и X15 представляют собой любую аминокислоту и

X16, X17, X18, X19 и X20 представляют собой любую аминокислоту или отсутствуют;

где пептидный ингибитор циклизирован посредством связи между X4 и X9, и

где пептидный ингибитор подавляет связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23.

Согласно определенным вариантам осуществления Xa X1 отсутствует; X2 отсутствует; X3 отсутствует; X4 представляет собой Cys, Abu или Pen; X5 представляет собой Ala, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn, Gln, Arg, Ser или Thr; X6 представляет собой Asp или Thr; X7 представляет собой Trp или 6-хлор-Trp; X8 представляет собой Glu, Gln или Val; X9 представляет собой Cys, Abu или Pen; X10 представляет собой 2-Nal, аналог Phe, Tug или аналог Tug; X11 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-диметокси), 5-гидрокси Trp, Phe(3,4-Cl₂), Trp или Tug(3-tBu); X12 представляет собой 3-Pal, Acpc, Acbc, Acvc, Achc, Agp, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -MeLeu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cav, Cha, Cit, Cpa, D-Asn, Glu, His, hLeu, hArg, Lys, Leu, Octgly, Orn, 4-амино-4-карбоксихиперидин, Arg, Ser, Thr или THP; X13 представляет собой Cit, Asp, Dab, Dap, Phe, His, Dap(Peg2-Ac), Dap (пироглутаровая кислота), Glu, HomoArg, Lys, Lys(Ac), Lys (бензойная кислота), Lys (глутаровая кислота), Lys(IVA), Lys(Peg4-isoGlu-Palm), Lys (пироглутаровая кислота), Lys (янтарная кислота), Asn, Orn, Gln, Arg, Thr или Val; X14 представляет собой Asp, Dab(Ac), Dap(Ac), Phe, His, Lys(Ac), Met, Asn (изобутил), Gln, Arg, Tug или Asp (1,4-диаминобутан); и X15 представляет собой Ala, β Ala, Glu, Gly, Asn, Gln, Arg или Ser.

Согласно определенным вариантам осуществления Xa X1 отсутствует; X2 отсутствует; X3 отсутствует; X4 представляет собой Cys, Abu или Pen; X5 представляет собой Ala, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, Orn, Gln, Arg, Ser или Thr; X6 представляет собой Asp или Thr; X7 представляет собой Trp или 6-хлор-Trp; X8 представляет собой Gln или Val; X9 представляет собой Cys, Abu или Pen; X10 представляет собой 2-Nal, аналог Phe, Tug или аналог Tug; X11 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-диметокси), 5-гидрокси Trp, Phe(3,4-Cl₂), Trp или Tug(3-tBu); X12 представляет собой 3-Pal, Acpc, Acbc, Acvc, Achc, Agp, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -MeLeu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cav, Cha, Cit, Cpa, D-Asn, His, hLeu, hArg, Lys, Leu, Octgly, Orn, 4-амино-4-карбоксихиперидин или THP; X13 представляет собой Cit, Asp, Dab, Dap, Phe, His, Dap(Peg2-Ac), Dap (пироглутаровая кислота), Glu, hArg, Lys, Lys(Ac), Lys (бензойная кислота), Lys (глутаровая кислота), Lys(IVA), Lys(Peg4-

isoGlu-Palm), Lys (пироглутаровая кислота), Lys-(янтарная кислота), Asn, Orn, Gln, Arg, Thr или Val; X14 представляет собой Dab(Ac), Dap(Ac), Phe, His, Lys(Ac), Met, Asn, Gln, Arg или Tyr; и X15 представляет собой Ala, β Ala, Gly, Asn, Gln или Ser.

Согласно определенным вариантам осуществления Xa X1 отсутствует; X2 отсутствует; X3 отсутствует; X4 представляет собой Cys, Abu или Pen; X5 представляет собой Dap, Dap(Ac), Gly, Lys, Gln, Arg, Ser, Thr или Asn; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp или 6-хлор-Trp; X8 представляет собой Gln; X9 представляет собой Cys, Abu или Pen; X10 представляет собой 2-Nal, аналог Phe, Tyr или аналог Tyr; X11 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-диметокси), Phe(3,4-Cl₂) или Trp; X12 представляет собой Acrc, Acbc, Acvc, Achc, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -MeLeu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, hLeu, Lys, Leu, Arg или THP; X13 представляет собой Cit, Asp, Dap, Dap(Peg2-Ac), Dap (пироглутаровая кислота), Glu, hArg, Lys, Lys(Ac), Lys (бензойная кислота), Lys (глутаровая кислота), Lys(IVA), Lys(Peg4-isoGlu-Palm), Lys (пироглутаровая кислота), Lys-(янтарная кислота), Asn, Orn, Gln, Arg или Val; X14 представляет собой Dab(Ac), Dap(Ac), His, Lys(Ac), Asn, Gln или Tyr; и X15 представляет собой Ala, β Ala, Gly, Asn, Gln или Ser.

Согласно определенным вариантам осуществления Xa X1 отсутствует; X2 отсутствует; X3 отсутствует; X4 представляет собой Cys, Abu или Pen; X5 представляет собой Dap, Dap(Ac), Gln, Ser, Thr или Asn; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X9 представляет собой Cys, Abu или Pen; X10 представляет собой аналог Phe, Tyr или аналог Tyr; X11 представляет собой 2-Nal или Trp; X12 представляет собой Acrc, Acbc, Acvc, Achc, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -MeLeu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, hLeu, Leu или THP; X13 представляет собой Cit, Asp, Glu, Lys, Lys(Ac), Asn или Gln; X14 представляет собой Dab(Ac), Asn или His; и X15 представляет собой Ala, β Ala, Gly, Asn или Gln.

Согласно определенным вариантам осуществления Xa X4 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Met, Glu, Asp, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Sec, 2-хлорметилбензойную кислоту, меркаптопропановую кислоту, меркаптомасляную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомаляную кислоту, Abu, β -азидо-Ala-OH, пропаргилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин, 2-(5'-гексенил)глицин или Abu; X7 представляет собой Trp, Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или OctGly или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X9 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Glu, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Asp, Leu, Val, Phe или Ser, Sec, Abu, β -азидо-Ala-OH, пропаргилглицин, 2-2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин, Ala, hCys, Abu, Met, MeCys, (D)Tyr или 2-(5'-гексенил)глицин; X10 представляет собой Tyr, Phe(4-OMe), 1-Nal, 2-Nal, Aic, α -MePhe, Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tyr, Glu, His, hPhe(3,4-диметокси), hTyr, N-Me-Tyr, Trp, Phe(4-CONH₂), Phe(4-фенокси), Thr, Tic, Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-NH₂), Phe(4-F), Phe(3,5-F₂), Phe(4-CH₂CO₂H), Phe(пента-F), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-CF₃), Phe(4-OCH₃), Bip, Cha, 4-пиридилаланин, β hTyr, OctGly, Phe(4-N₃), Phe(4-Br), Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe, аналог Phe, аналог Tyr или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметил Phe, Bip, Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), Phe(4-CO₂H), β hPhe(4-F), α -Me-Trp, 4-фенилциклогексил, Phe(4-CF₃), α -MePhe, β hNal, β hPhe, β hTyr, β Trp, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tic, Tqa, Trp, Tyr, Phe(4-OMe), Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl), Octgly, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Phe[4-(2-аминоэтокси)], 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(2,3-Cl₂), Phe(2,3-F₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин, Bip или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, 4-амино-4-карбокситетрагидропирин, Achc, Acrc, Acvc, Acbc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Aib, D-Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Tyr, Aib, α -MeLeu, α -MeOrn, β -Aib, β -Ala, β hAla, β hArg, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Glu, hArg, Ile, Lys, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Ser, Thr, Tle, трет-бутил-Gly или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Arg, Orn, Val, β hAla, Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, α -MeLeu, Aib, β -Ala, β -Glu, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтил Gly, hLeu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Ser, β -спиро-pip, Thr, Tba, Tle или Aib, Cit, hArg, Lys, Asn, Orn, Gln или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X14 представляет собой Phe, Tyr, Glu, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tic β hPhe, Arg, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac), Asp или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Aea, Asp, Asn, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Arg, β -Ala, Sarc или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba, Gly, Ser, Pro, Asn, Thr, или отсутствует, или представляет собой соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вы-

шеизложенного; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg, Glu, Ser, Gly, Gln, или отсутствует, или представляет собой соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидных ингибиторов Ха связь представляет собой дисульфидную связь, тиоэфирную связь, лактамную связь, триазольное кольцо, связь, представляющую собой селеноэфир, связь, представляющую собой диселенид, или связь, представляющую собой олефин.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных ингибиторов Ха X4 представляет собой Cys, и X9 представляет собой Cys, а связь представляет собой дисульфидную связь. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой Pen, и X9 представляет собой Pen, а связь представляет собой дисульфидную связь. Согласно определенным вариантам осуществления X7 представляет собой Trp; X10 представляет собой Phe, Tug, аналог Phe или аналог Tug; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; и X12 представляет собой Aib, α -Me-Lys, α -Me-Leu, Achc, Acvc, Acrc, Acbc или THP. Согласно определенным вариантам осуществления X7 представляет собой Trp; X10 представляет собой Phe, Tug, аналог Phe или аналог Tug; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; и X12 представляет собой Aib, α -Me-Lys или α -Me-Leu. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор содержит любую из следующих аминокислотных последовательностей: Pen-Q-T-W-Q-Pen-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -Me-Lys]-E-N-G (SEQ ID NO: 254); Pen-N-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-N (SEQ ID NO: 255); Pen-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-N-N (SEQ ID NO: 256) или Pen-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-N-N (SEQ ID NO: 257), где пептидный ингибитор содержит дисульфидную связь между двумя аминокислотами Pen.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных ингибиторов Ха X4 представляет собой аминокислоту, алифатическую кислоту, алициклическую кислоту или модифицированную 2-метилароматическую кислоту с углеродной боковой цепью, способной образовывать тиоэфирную связь с X9; X9 представляет собой серосодержащую аминокислоту, способную образовывать тиоэфирную связь с X4, а связь между X4 и X9 представляет собой тиоэфирную связь. Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, 2-хлорметилбензойную кислоту, меркаптопропановую кислоту, меркаптомасляную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомасляную кислоту; и X9 представляет собой Abu, Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys или D-hCys. Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu; и X9 представляет собой Cys. Согласно определенным вариантам осуществления X7 представляет собой Trp; X10 представляет собой Phe, Tug, аналог Phe или аналог Tug; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; и X12 представляет собой α -Me-Lys, α -Me-Leu, α -Me-Ser, α -Me-Val, Achc, Acvc, Acrc, Acbc или [4-амино-4-карбокситетрагидропропан]. Согласно определенным вариантам осуществления X7 представляет собой Trp; X10 представляет собой Phe, Tug, аналог Phe или аналог Tug; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; и X12 представляет собой α -Me-Lys или [4-амино-4-карбокситетрагидропиран]. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор содержит любую из следующих аминокислотных последовательностей: [Abu]-Q-T-W-Q-C-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-E-N-G (SEQ ID NO: 258); [Abu]-Q-T-W-Q-C-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-W-[α -MeLys]-E-N-G (SEQ ID NO: 259) или [Abu]-Q-T-W-Q-C-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-E-N-N (SEQ ID NO: 260), где пептидный ингибитор содержит тиоэфирную связь между Abu и C.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидных ингибиторов Ха X4 представляет собой Pen, Cys или hCys; X5 представляет собой любую аминокислоту; X6 представляет собой любую аминокислоту; X7 представляет собой Trp, Bip, Gln, His, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Tic, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-OMe), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α -Me-Trp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CO₂H), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(4-CF₃), Phe(4-tBu), $\beta\beta$ -diPheAla, Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или Octgly или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X8 представляет собой любую аминокислоту; X9 представляет собой Pen, Cys или hCys; X10 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Aic, Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tug, Glu, Phe, His, Trp, Thr, Tic, Tug, 4-пиридил Ala, Octgly, аналог Phe или аналог Tug (необязательно Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтокси))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe) или Phe(4-OBzl)) или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметил Phe, Bip, Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), Phe(4-CO₂H), β hPhe(4-F), α -Me-Trp, 4-фенилциклогексил, Phe(4-CF₃), α -MePhe, β hNal, β hPhe, β hTug, β Trp, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tic, Tqa, Trp, Tug, Phe(4-OMe), Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-О-аллил), Tug(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl), Octgly, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Phe[4-(2-аминоэтокси)], 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-OMe₂) Phe(2,3-Cl₂), Phe(2,3-F₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин или Bip или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X12 представляет собой α -MeLys, α -MeOrn,

α -MeLeu, α -MeVal, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, MeLeu, Aib, (D)Ala, (D)Asn, (D)Leu, (D)Asp, (D)Phe, (D)Thr, 3-Pal, Aib, β -Ala, β hGlu, pbAla, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, hArg, hLeu, Ile, Lys, Leu, Asn, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr или Tle или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X13 представляет собой Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Thr, (D)Phe, Ala, Aib, α -MeLeu, β -Ala, β hGlu, β hAla, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Lys, Arg, Orn, Dab, Dap, α -диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, Lys, Leu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Asp, Arg, Ser, спиро-pip, Thr, Tba, Tlc, Val или Tug или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X14 представляет собой Asn, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tic или Tug, Lys(Ac), Orn или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X15 представляет собой Gly, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, AEA, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg или Ser, β -Ala, Arg или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X16 отсутствует или представляет собой Gly, Ala, Asp, Ser, Pro, Asn или Thr или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X17 отсутствует или представляет собой Glu, Ser, Gly или Gln или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X18 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту; X19 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту; и X20 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту. Согласно конкретным вариантам осуществления связь между X4 и X9 представляет собой дисульфидную связь. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X17, X19 и X20 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления один или оба из X4 или X9 представляет собой Pen. Согласно определенным вариантам осуществления как X4, так и X9 представляет собой Pen. Согласно конкретным вариантам осуществления X18 представляет собой (D)-Lys. Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы содержат один или более, два или более, три или более или четыре или более из следующих: X5 представляет собой Arg, Asn, Gln, Dap, Orn; X6 представляет собой Thr или Ser; X7 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tug(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(Bzl) или Phe(4-Me), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α -MeTrp или 1,2,3,4-тетрагидроноргарман; и X8 представляет собой Gln, Val, Phe, Glu, Lys. Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы содержат один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более или семь или более из следующих: X10 представляет собой Tug, Phe(4-OBzl), Phe(4-OMe), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-tBu), Phe(4-NH₂), Phe(4-Br), Phe(4-CN), Phe(4-CO₂H), Phe(4-(2-аминоэтокси)) или Phe(4-гуанидино); X11 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-0-аллил), Tug(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(Bzl) или Phe(4-Me), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α -MeTrp или 1,2,3,4-тетрагидроноргарман; X12 представляет собой Arg, α -MeLys α -MeLeu, Aib или α -MeOrn; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой Gly, Sr или Ala; и X16 отсутствует или представляет собой AEA. Согласно определенным вариантам осуществления X4 и X9 представляют собой Pen; X5 представляет собой Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X10 представляет собой Tug, Phe(4-OMe) или 2-Nal; X11 представляет собой Trp, 2-Nal или 1-Nal; X12 представляет собой Arg, α MeLys или α -MeOrn; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой Gly; и X16 отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления один или более из X1, X2 и X3 отсутствуют; и один или более, два или более, три или более или четыре из X17, X18, X19 и X20 отсутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидных ингибиторов Xа X4 представляет собой Abu, Pen или Cys; X7 представляет собой Trp, Bip, Gln, His, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Tic, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-OMe), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α -MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CO₂H), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(4-CF₃), $\beta\beta$ -diPheAla, Phe(4-tBu), Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или Octgly или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X9 представляет собой Abu, Pen или Cys; X10 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Aic, Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tug, Glu, Phe, His, Trp, Thr, Tic, Tug, 4-пиридил Ala, Octgly, аналог Phe или аналог Tug или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметил Phe, Bip, 4-фенилциклогексил, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Tic, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), β hPhe(4-F), Phe(4-OMe), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α -MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CO₂H), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(4-CF₃), Phe(2,3-Cl₂), Phe(2,3-F₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин, α -MePhe, β hNal, β hPhe, β hTug, β hTrp, Bip, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tqa, Trp, Tug, Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-O-аллил), Tug(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl) или Octgly или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X12 представляет собой α -MeLys, α -MeOrn, α -MeLeu, MeLeu, Aib, (D)Ala, (D)Asn, (D)Leu, (D)Asp, (D)Phe, (D)Thr, 3-Pal, Aib, β -Ala, β hGlu, β hAla, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, hArg,

hLeu, Ile, Lys, Leu, Asn, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr или Tle или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X13 представляет собой Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Thr, (D)Phe, Ala, Aib, α -MeLeu, β Ala, β hGlu, pbAla, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Arg, Orn, Dab, Dap, α -диэтил Cly, Glu, Phe, hLeu, Lys, Leu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Asp, Arg, Ser, спиро-pip, Thr, Tba, Tlc, Val или Tug или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X14 представляет собой Asn, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tic или Tug или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X15 представляет собой Gly, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, AEA, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg или Ser или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного, или X15 представляет собой Gly, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, Asn, Ser, AEA, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg или Ser или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X16 отсутствует или представляет собой Gly, Ala, Asp, Ser, Pro, Asn или Thr или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; и X17 отсутствует или представляет собой Glu, Ser, Gly или Gln или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор циклизирован посредством внутримолекулярной связи между X4 и X9. Согласно определенным вариантам осуществления один или более из X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления один или более из X17, X19 и X20 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления один из X4 или X9 представляет собой Abu, а другой из X4 или X9 не является Abu. Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы содержат один или более, два или более, три или более или четыре или более из следующих: X5 представляет собой Arg, Gln, Dap или Orn; X6 представляет собой Thr или Ser; X7 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl), Phe(4-Me), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp или α -MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман; и X8 представляет собой Gln, Val, Phe, Glu или Lys. Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы содержат один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более или семь или более из следующих: X10 представляет собой Tyr, Phe(4-OBzl), Phe(4-OMe), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-tBu), Phe(4-NH₂), Phe(4-Br), Phe(4-CN), Phe(4-CO₂H), Phe(4-(2-аминоэтоксид)) или Phe(4-гуанидино); X11 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(Bzl) или Phe(4-Me), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α -MeTrp или 1,2,3,4-тетрагидроноргарман; X12 представляет собой Arg, hLeu, (D)Asn, Aib, α -MeLys, α -MeLeu или α -MeOrn; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой Gly, Ser или Ala, или X15 представляет собой Asn, Gly, Ser, β Ala или Ala; и X16 отсутствует или представляет собой AEA.

Согласно конкретным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов X4 и X9 представляют собой Pen. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 и X9 образуют дисульфидную связь.

Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, и X9 представляет собой Cys. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 и X9 образуют тиоэфирную связь.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 365-370, 857-1029. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор циклизирован посредством связи между X4 и X9, и пептидный ингибитор подавляет связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидных ингибиторов Xa пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из формул (V), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg) и (Vh).

Согласно определенным вариантам осуществления пептидных ингибиторов Xa пептидный ингибитор содержит любую из следующих аминокислотных последовательностей:

[Palm]-[isoGlu]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NNNH₂ (SEQ ID NO:1115);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-isoGlu-Palm)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1116);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1117);

[октанил]-[IsoGlu]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1118);

[октанил]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1119);

[Palm]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1120);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-октанил)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1121);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-Palm)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1122);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-(PEG4-Palm)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1123);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-(PEG4-лаурил)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1124);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-Palm)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1125);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-лаурил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1126);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-(PEG4-IsoGlu-Palm)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1127);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-(PEG4-IsoGLu-лаурил)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1128);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-IsoGlu-Palm)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1129);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-IsoGlu-лаурил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1130);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(IVA)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1131);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(биотин)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1132);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(октанил)]-[Lys(Ac)]-NN-
NH₂ (SEQ ID NO:1133);

Ac-[Pen]-[Lys(IVA)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-
NN-NH₂ (SEQ ID NO:1134);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(IVA)]-
N-NH₂ (SEQ ID NO:1135);

Ac-[Pen]-[Lys(биотин)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-
NN-NH₂ (SEQ ID NO:1136);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-
[Lys(биотин)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1137);

Ac-[Pen]-[Lys(октанил)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-
[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1138);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-
[Lys(октанил)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1139);

Ac-[Pen]-[Lys(Palm)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-
NN-NH₂ (SEQ ID NO:1140);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-Lys(Palm)]-
N-NH₂ (SEQ ID NO:1141);

Ac-[Pen]-[Lys(PEG8)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1142);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(PEG8)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1143);

Ac-[Pen]-K(Peg11-Palm)TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1144);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Peg11-palm)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1145);

Ac-[Pen]-[Cit]-TW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1146);

Ac-[Pen]-[Lys(Ac)]-TW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1147);

Ac-[Pen]-NT-[Phe(3,4-OCH₃)₂]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1148);

Ac-[Pen]-NT-[Phe(2,4-CH₃)₂]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1149);

Ac-[Pen]-NT-[Phe(3-CH₃)]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1150);

Ac-[Pen]-NT-[Phe(4-CH₃)]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1151);

Ac[(D)Arg]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1152);

Ac-[D]Tyr-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1153);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-QN-NH₂ (SEQ ID NO:1154);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Ac)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1155);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[Lys(Ac)]-NH₂ (SEQ ID NO:1156);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-QQ-NH₂ (SEQ ID NO:1157);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-Q-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1158);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[Cit]-NH₂ (SEQ ID NO:1159);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-NNH₂ (SEQ ID NO:1160);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-Q-NH₂ (SEQ ID NO:1161);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-[Lys(Ac)]-NH₂ (SEQ ID NO:1162);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Ac)]-[Cit]-NH₂ (SEQ ID NO:1163);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-QN-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1164);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-E-[Cit]-Q-NH₂ (SEQ ID NO:1165);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Cit]-N-[Cit]-NH₂ (SEQ ID NO:1166);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Cit]-Q-[Cit]-NH₂ (SEQ ID NO:1167);

Ac-[Pen]-[Cit]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1168);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1169);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-QNN-NH₂ (SEQ ID NO:1170);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-ENQ-NH₂ (SEQ ID NO:1171);

Ac-[Pen]-GPWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1172);

Ac-[Pen]-PGWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1173);

Ac-[Pen]-NTWN-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1174);

Ac-[Pen]-NSWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1175);

Ac-[Pen]-N-[Aib]-WQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-
NH₂ (SEQ ID NO:1176);

Ac-[Pen]-NTW-[Aib]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]N-[Aib]-
NH₂ (SEQ ID NO:1177);

Ac-[Pen]-QTW-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-
NH₂ (SEQ ID NO:1178);

Ac-[Pen]-[Lys(Ac)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-
[Lys(Ac)]NNNH₂ (SEQ ID NO:1179);

Ac-[Pen]-QVWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1180);

Ac-[Pen]-NT-[2-Nal]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-
NH₂ (SEQ ID NO:1181);

Ac-[Pen]-NT-[1-Nal]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-
NH₂ (SEQ ID NO:1182);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-
NH₂ (SEQ ID NO:1183);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-
NH₂ (SEQ ID NO:1184);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1185);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1186);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1187);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1188);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-LN-NH₂ (SEQ ID NO:1189);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-GN-NH₂ (SEQ ID NO:1190);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-SN-NH₂ (SEQ ID NO:1191);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Aib]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1192);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-FN-NH₂ (SEQ ID NO:1193);

Ac-[Pen]-NTW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1194);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Tic]-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1195);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[nLeu]-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1196);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-G-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1197);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-R-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1198);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-W-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1199);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-S-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1200);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-L-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1201);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[AIB]-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1202);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[N-MeAla]-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1203);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[2-Nap]-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1204);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-F-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1205);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]NNNH₂ (SEQ ID NO:1206);

биотин-[PEG4]-цикло[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1269);

Ас-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1270);

Ас-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1271);

Ас-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1272);

Ас-Е-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1273);

Ас-[(D)Asp]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1274);

Ас-R-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1275);

Ас-[(D)Arg]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1276);

Ас-F-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1277);

Ас-[(D)Phe]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1278);

Ас-[2-Nal]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1279);

Ас-T-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1280);

Ac-L-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1281);

Ac-[(D)Gln]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1282);

Ac-[(D)Asn]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1283);

Ac-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)-(PEG4-Alexa488)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1284);

[Alexa488]-[PEG4]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1285);

[Alexa647]-[PEG4]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1286);

[Alexa-647]-[PEG4]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1287);

[Alexa647]-[PEG12]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1288) и

[Alexa488]-[PEG4]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1289),

где пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи между двумя остатками Pen или посредством тиоэфирной связи между Abu и остатком Cys, и где пептидный ингибитор подавляет связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23.

Согласно конкретным вариантам осуществления любые пептидные ингибиторы, описанные в данном документе, содержат один или более удлиняющих период полужизни фрагментов и/или один или более линкерных фрагментов, конъюгированных с пептидным ингибитором. Согласно конкретным вариантам осуществления удлиняющий период полужизни фрагмент конъюгирован с пептидным ингибитором посредством одного или более линкерных фрагментов.

Согласно определенным вариантам осуществления любые пептидные ингибиторы, описанные в данном документе, дополнительно содержат конъюгированный химический заместитель. Согласно конкретным вариантам осуществления конъюгированный химический заместитель является липофильным заместителем или полимерным фрагментом, например Ac, Palm, γ Glu-Palm, isoGlu-Palm, PEG2-Ac, PEG4-isoGlu-Palm, (PEG)₅-Palm, янтарной кислотой, глутаровой кислотой, пироглутаровой кислотой, бензойной кислотой, IVA, октановой кислотой, 1,4-диаминобутаном, изобутилом или биотином. Согласно определенным вариантам осуществления конъюгированный химический заместитель представляет собой полиэтиленгликоль с молекулярной массой от 400 до 40000 Да.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает пептидные ингибиторы, содержащие структуру формулы (I)



или их фармацевтически приемлемые соль или сольват,

где R¹ представляет собой связь, водород, C₁-C₆алкил, C₆-C₁₂арил, C₆-C₁₂арил, C₁-C₆алкил, C₁-C₂₀алканоил и при этом предусматривает пегилированные варианты исключительно или в качестве спейсеров между любыми из вышеизложенных;

R² представляет собой связь, OH или NH₂; и

X представляет собой любую из пептидных последовательностей, описанных в данном документе, например Xa, I, Ia-Ic, II, Pa-IId, III, IIIa-IIIe, IV, IVa-IVb, V или Va-Vh.

Согласно связанному аспекту настоящее изобретение включает пептидный димерный ингибитор

рецептора интерлейкина-23, где пептидный димерный ингибитор содержит две пептидные мономерные субъединицы, соединенные посредством одного или более линкерных фрагментов, где каждая пептидная мономерная субъединица характеризуется последовательностью или структурой, изложенными в данном документе. Согласно определенным вариантам осуществления одна или обе пептидные мономерные субъединицы циклизированы при помощи внутримолекулярной связи между X4 и X9. Согласно определенным вариантам осуществления одна или обе внутримолекулярные связи представляют собой дисульфидную связь, тиозфирную связь, лактамную связь, селеноэфир, диселенид или связь, представляющую собой олефин. Согласно определенным вариантам осуществления линкером является любой из показанных в табл. 2 или описанных в данном документе. Согласно определенным вариантам осуществления линкерный фрагмент представляет собой диэтиленгликолевый линкер, линкер на основе иминодиуксусной кислоты (IDA), линкер на основе β -Ala-иминодиуксусной кислоты (β -Ala-IDA) или PEG-линкер. Согласно конкретным вариантам осуществления N-конец каждой пептидной мономерной субъединицы соединен линкерным фрагментом. Согласно конкретным вариантам осуществления C-конец каждой пептидной мономерной субъединицы соединен линкерным фрагментом. Согласно определенным вариантам осуществления линкер соединяет внутренний аминокислотный остаток по меньшей мере одной пептидной мономерной субъединицы с N-концом, C-концом или внутренним аминокислотным остатком другой пептидной мономерной субъединицы.

Согласно дополнительному связанному аспекту настоящее изобретение включает полинуклеотид, содержащий последовательность, кодирующую пептидный ингибитор по настоящему изобретению или одну или обе пептидные мономерные субъединицы пептидного димерного ингибитора по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также включает вектор, содержащий полинуклеотид.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую пептидный ингибитор или пептидный димерный ингибитор по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель. Согласно конкретным вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит кишечнорастворимую оболочку. Согласно определенным вариантам осуществления кишечнорастворимая оболочка обеспечивает защиту фармацевтической композиции и ее высвобождение в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта субъекта.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает способ лечения или предупреждения у субъекта заболевания, ассоциированного с передачей сигнала IL-23, в том числе без ограничений воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита, болезни Крона, целиакии (глутеновой болезни), энтеропатии, ассоциированной с типами серонегативной артропатии, микроскопического колита, коллагенозного колита, эозинофильного гастроэнтерита, колита, ассоциированного с лучевой терапией или химиотерапией, колита, ассоциированного с нарушениями врожденного иммунитета, как в случае недостаточности адгезии лейкоцитов 1 типа, хронической гранулематозной болезни, гликогеноза 1b типа, синдрома Германски-Пудлака, синдрома Чедиака-Хигаси и синдрома Вискотта-Олдрича, паучита, приобретенного в результате проктоколэктомии и илеоанального анастомоза, рака желудочно-кишечного тракта, панкреатита, инсулинзависимого сахарного диабета, мастита, холецистита, холангита, перихолангита, хронического бронхита, хронического синусита, астмы, псориаза или реакции "трансплантат против хозяина", предусматривающий введение субъекту эффективного количества пептидного ингибитора или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит или болезнь Крона. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор или пептидный димерный ингибитор подавляет связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором интерлейкина-23 (IL-23R). Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту при помощи перорального, внутривенного, перитонеального, внутрикожного, подкожного, внутримышечного, интратекального пути введения, при помощи ингаляции, вапоризации, распыления, при помощи подъязычного, трансбуккального, парентерального, ректального, внутриглазного пути введения, при помощи ингаляции, при помощи вагинального или местного пути введения. Согласно конкретным вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят перорально для лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита, болезни Крона. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту местно, парентерально, внутривенно, подкожно, перитонеально или внутривенно для лечения псориаза.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлен пример кривой "доза IL-23-ответ" у крыс, определенной по уровням IL-17A при анализе спленоцитов крыс.

На фиг. 2 представлен график, на котором показана IL-12-зависимая выработка IFN γ из PBMC людей, получавших лечение указанными количествами соединения A или соединения B.

На фиг. 3 представлены результаты для значений DAI с 7 дня. Статистический анализ в отношении значимости проводили с использованием t-критерия Стьюдента (GraphPad Prism). Различия отмечали как значимые * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

На фиг. 4 показано выравнивание аминокислотных последовательностей человеческого IL23R, мы-

шиного IL-23R, крысиного IL23R, IL-23R шимпанзе, собачьего IL-23R и коровьего IL-23R, при этом высококонсервативные аминокислотные остатки заштрихованы. Показана область мышинового IL-23R, отсутствующая в других показанных молекулах IL-23R, а область IL23R, которая может быть связана определенными пептидными ингибиторами по настоящему изобретению, обозначена пунктирной линией.

На фиг. 5 представлена таблица, в которой кратко изложен план исследования в отношении TNBS-индуцированного колита у крыс.

На фиг. 6A-6D представлены графики, на которых показан вес толстой кишки по отношению к длине (фиг. 6A), толщина стенок толстой кишки (табл. 6B), показатель макроскопических изменений толстой кишки (табл. 6C) или относительное содержание миелопероксидазы (MPO) в выделенных образцах из проксимальных отделов толстой кишки, количественно определенное с помощью ELISA после "имитационного" лечения, лечения средой для лекарственного средства или лечения указанными количествами антитела к IL23p19 или соединения С. Значения показаны в виде среднего \pm SD. Статистическую значимость определяли при помощи однофакторного ANOVA: * $<0,05$; ** $<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$; н.э. - незначимо.

На фиг. 7 представлены микрофотографии повреждений толстой кишки, обнаруженных у животных после "имитационного" лечения (верхняя левая секция), лечения средой для лекарственного средства (верхняя правая секция), на которой показаны трансмуральное воспаление, наличие некротической ткани и слизистая оболочка, лишенная крипт, лечения антителом к IL23p19 (нижняя левая секция) или лечения соединением С в дозе, составляющей 160 мг/кг/день (нижняя правая секция), на которых показано ограничение повреждений слизистой оболочки.

На фиг. 8A-8E представлены графики, на которых показаны воспаление (фиг. 8A), некроз слизистой оболочки (фиг. 8B), массовая потеря клеток (фиг. 8C), толщина стенок толстой кишки (фиг. 8D) и гистологический показатель (фиг. 8E) после лечения средой для лекарственного средства, лечения антителом к IL23p19 или лечения указанным количеством соединения С.

На фиг. 9 показана концентрация соединения С в плазме и проксимальном отделе толстой кишки, определенная через час после последней РО-дозы (левая секция) и кратность выше IC75 от ее активности, определенной при анализе спленоцитов крыс (средняя секция) и при анализе ELISA крысиного IL23R (правая секция).

На фиг. 10 представлено схематическое изображение, на котором изображена структура определенных пептидных ингибиторов и проиллюстрированы характерные типы связей между X4 и X9.

На фиг. 11A-11E показаны фармакокинетические данные для пептидного ингибитора IL-23R пептида 993 (SEQ ID NO: 993). На фиг. 11A показана концентрация пептида 993 в сыворотке крови (нМ), измеренная в различных временных точках до 24 ч включительно, после перорального введения пептида 993. На фиг. 11B-11D показана концентрация пептида 993 (в нМ) в образцах, взятых из пейеровых бляшек (фиг. 11B), тонкого кишечника (фиг. 11C) и толстой кишки (фиг. 11D). Пунктирная линия обозначает 350 нМ. На фиг. 11E показано количество пептида 993, выявляемое в кале через 24 ч после перорального введения (% дозы).

На фиг. 12A-12D обобщены эксперименты, в которых сравниваются системные обработки преднизолоном или нейтрализующим антителом к IL-23p19 с обработкой пептидом 993 путем перорального введения в TNBS модель острого колита. На фиг. 12A показано изменение веса тела крыс (в процентах) с 0 дня по 7 день, обработанных "имитационно", средой для лекарственного средства и пептидом 993. На фиг. 12B показано соотношение веса к длине толстой кишки в мг/см в образцах толстой кишки, собранных у крыс на 7 день. На фиг. 12C показан показатель макроскопических изменений толстой кишки в образцах толстой кишки, собранных у крыс на 7 день. На фиг. 12D показана сумма гистопатологических показателей для образцов толстой кишки, взятых у крыс, обработанных "имитационно", средой для лекарственного средства и пептидом 993. Для всех экспериментов проводили статистические сравнения между группами с помощью однофакторного ANOVA, а затем с помощью апостериорного критерия: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$; н.э. - незначимо.

На фиг. 13A-13C обобщены эксперименты, в которых сравниваются системные обработки преднизолоном или нейтрализующим антителом к IL-23p19 с обработкой пептидом 1185 путем перорального введения в TNBS модель острого колита. На фиг. 13A показано изменение веса тела крыс (в процентах) с 0 по 7 день, обработанных "имитационно", средой для лекарственного средства и пептидом 1185. На фиг. 13B показано соотношение веса к длине толстой кишки в мг/см в образцах толстой кишки, собранных у крыс на 7 день. На фиг. 13C показан показатель макроскопических изменений толстой кишки в образцах толстой кишки, собранных у крыс на 7 день. Для всех экспериментов проводили статистические сравнения между группами с помощью однофакторного ANOVA, а затем с помощью апостериорного критерия: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$; н.э. - незначимо.

На фиг. 14A-14D обобщены эксперименты, в которых сравниваются системные обработки преднизолоном или нейтрализующим антителом к IL-23p19 с обработкой пептидом 980 путем перорального введения в TNBS модель острого колита. На фиг. 14A показано изменение веса тела крыс (в процентах) с 0 по 7 день, обработанных "имитационно", средой для лекарственного средства и пептидом 980. На фиг. 14B показано соотношение веса к длине толстой кишки в мг/см в образцах толстой кишки, собранных у

крыс на 7 день. На фиг. 14C показан показатель макроскопических изменений толстой кишки в образцах толстой кишки, собранных у крыс на 7 день. На фиг. 14D показана сумма гистопатологических показателей для образцов толстой кишки, взятых у крыс, обработанных "имитационно", средой для лекарственного средства и пептидом 980. Для всех экспериментов проводили статистические сравнения между группами с помощью однофакторного ANOVA, а затем с помощью апостериорного критерия: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; н.э. - незначимо.

На фиг. 15A-15E показаны уровни заболевания и биомаркеров, направленных на IL-23, определенные в образцах толстой кишки крыс, в "имитационной" экспериментальной группе (без воздействия TNBS) или экспериментальных группах при воздействии TNBS, которые подвергались обработке средой для лекарственного средства или пептидом 993. Данные представлены для MPO (фиг. 15A), IL-6 (фиг. 15B), IL-1 β (фиг. 15C), IL-22 (фиг. 15D) и IL-17A (фиг. 15E). Для всех экспериментов проводили статистические сравнения между группами с помощью однофакторного ANOVA, а затем с помощью апостериорного критерия: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; н.э. - незначимо.

На фиг. 16A-16B показаны уровни заболевания и биомаркеров, направленных на IL-23, определенные в образцах толстой кишки крыс, в "имитационной" экспериментальной группе (без воздействия TNBS) или экспериментальных группах при воздействии TNBS, которые подвергались обработке средой для лекарственного средства или пептидом 980. Данные представлены для MPO (фиг. 16A) и IL-22 (фиг. 16B). Для всех экспериментов проводили статистические сравнения между группами с помощью однофакторного ANOVA, а затем с помощью апостериорного критерия: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; н.э. - незначимо.

На фиг. 17A-17D показан анализ Шильда для пептидных ингибиторов. На фиг. 17A показан график, на котором изображен ответ Emax в % как функция повышения концентраций IL-23 в присутствии пептида 993 при концентрациях, составляющих 0 нМ (закрашенные кружки), 0,3 нМ (закрашенные квадраты), 1 нМ (треугольники), 3 нМ (перевернутые треугольники), 10 нМ (ромбы), 30 нМ (незакрашенные кружки) или 100 нМ (незакрашенные квадраты). Свойства кривых приведены под графиком. На фиг. 17B изображены результаты таких же наборов экспериментов, и показан график, на котором изображен Log (соотношение дозы⁻¹) как функция концентрации (M) пептида 993 на логарифмической шкале. Свойства полученной линейной функции изображены под графиком. На фиг. 17C показан график, на котором изображен ответ Emax в % как функция повышения концентраций IL-23 в присутствии пептида под SEQ ID NO: 1169 при концентрациях 0 нМ (закрашенные кружки), 0,3 нМ (закрашенные кружки), 1 нМ (треугольники), 3 нМ (перевернутые треугольники), 10 нМ (ромбы), 30 нМ (незакрашенные кружки) или 100 нМ (незакрашенные квадраты). Свойства кривых приведены под графиком. На фиг. 17D показан график, на котором изображен ответ Emax в % как функция повышения концентраций IL-23 в присутствии пептида под SEQ ID NO: 1211 при концентрациях 0 нМ (закрашенные кружки), 0,3 нМ (закрашенные кружки), 1 нМ (треугольники), 3 нМ (перевернутые треугольники), 10 нМ (ромбы), 30 нМ (незакрашенные кружки) или 100 нМ (незакрашенные квадраты). Свойства кривых приведены под графиком.

На фиг. 18A-18B показаны фармакокинетические данные для пептидного ингибитора IL-23R пептида 1185. На фиг. 18A показана концентрация пептида 1185 в сыворотке крови и в образцах, взятых из тонкого кишечника и толстой кишки. На фиг. 18B показано количество пептида 1185, выявляемое в моче и кале через 24 ч после перорального введения (% дозы).

На фиг. 19A и 19B показаны фармакокинетические данные для пептидного ингибитора IL-23R пептида 980. На фиг. 19A показана концентрация пептида 980 в сыворотке крови и в образцах, взятых из тонкого кишечника и толстой кишки. На фиг. 19B показано количество пептида 980, выявляемое в моче и кале через 24 ч после перорального введения (% дозы).

Подробное описание изобретения

Если в данном документе не определено иное, то научные и технические термины, используемые в настоящей заявке, будут иметь значения, которые обычно понимаются специалистами в данной области. Как правило, терминология, используемая по отношению к химии, молекулярной биологии, клеточной биологии и биологии рака, иммунологии, микробиологии, фармакологии и химии белков и нуклеиновых кислот, и основанные на них методики, описанные в данном документе, являются такими, которые хорошо известны и широко используются в области техники.

Используемые в данном документе следующие термины имеют значения, приписываемые им, если не указано иное.

По всему данному описанию выражение "содержать" или варианты, такие как "содержит" или "содержащий", следует понимать как подразумевающееся включение определенного целого (или компонентов) или группы целых (или компонентов), а не как исключение любого другого целого (или компонентов) или группы целых (или компонентов).

Форма единственного числа включает форму множественного числа, если контекст четко не определяет иное.

Термин "в том числе/включая" используют для обозначения "в том числе/включая без ограничений". "В том числе/включая" и "в том числе/включая без ограничений" используются взаимозаменяемо.

Термины "пациент", "субъект" и "индивид" могут быть использованы взаимозаменяемо и обозна-

чать либо человека, либо отличное от человека животное. Эти термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (например, бычки, свиньи), домашние животные (например, псовые, кошачьи) и грызуны (например, мышинные и крысы).

Термин "пептид", используемый в данном документе, относится в широком смысле к последовательности из двух или более аминокислот, соединенных вместе пептидными связями. Следует понимать, что данный термин как не включает в себя определенной длины полимера из аминокислот, так и не предполагает обозначение или разграничение того, вырабатывается ли полипептид при помощи рекомбинантных методик, химического или ферментативного синтеза или встречается в природе.

Перечисления "идентичность последовательностей", "процентная идентичность", "процентная гомология" или, например, содержащий "последовательность, на 50% идентичную", используемые в данном документе, относятся к степени, в которой последовательности являются идентичными на нуклеотид-нуклеотидной основе или аминокислота-аминокислотной основе в пределах окна сравнения. Таким образом, "процент идентичности последовательностей" может быть рассчитан при сравнении двух оптимально выравненных последовательностей в пределах окна сравнения, путем определения числа положений, в которых в обеих последовательностях встречается одинаковое основание нуклеиновых кислот (например, A, T, C, G, I) или одинаковый аминокислотный остаток (например, Ala, Pro, Ser, Thr, Gly, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Lys, Arg, His, Asp, Glu, Asn, Gln, Cys и Met) с получением числа совпавших положений, деления числа совпавших положений на общее число положений в окне сравнения (например, размере окна) и умножения результата на 100 с получением процента идентичности последовательности.

Расчеты сходства последовательностей или идентичности последовательностей между последовательностями (данные термины используются взаимозаменяемо в данном документе) могут быть выполнены следующим образом. Для определения процентной идентичности двух аминокислотных последовательностей или двух последовательностей нуклеиновых кислот последовательности могут быть выравнены с целью оптимального сравнения (например, для оптимального выравнивания могут быть введены гэпы в одну или обе из первой и второй аминокислотных последовательностей или последовательностей нуклеиновых кислот и для целей сравнения негомологичные последовательности могут быть не учтены). Согласно определенным вариантам осуществления длина эталонной последовательности, выравненной для целей сравнения, составляет по меньшей мере 30%, предпочтительно по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 50%, 60% и даже более предпочтительно по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 100% от длины эталонной последовательности. Затем сравнивают аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих положениях аминокислот или положениях нуклеотидов. Если положение в первой последовательности занято тем же самым аминокислотным остатком или нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы являются идентичными в этом положении.

Процентная идентичность между двумя последовательностями является функцией числа идентичных положений, разделенных последовательностями, с учетом числа гэпов и длины каждого гэпа, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания этих двух последовательностей.

Сравнение последовательностей и определение процентной идентичности между двумя последовательностями можно выполнить при помощи математического алгоритма. Согласно некоторым вариантам осуществления процентную идентичность между двумя аминокислотными последовательностями определяют при помощи алгоритма Needleman and Wunsch, (1970, J. Mol. Biol. 48: 444-453), который был включен в программу GAP в программном пакете GCG, с использованием либо матрицы Blossum 62, либо матрицы PAM250 и штрафа за введение гэпа, составляющего 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4, и штрафа за продолжение гэпа, составляющего 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления процентную идентичность между двумя нуклеотидными последовательностями определяют при помощи программы GAP в программном пакете GCG с использованием матрицы NWSgapdna.CMP и штрафа за введение гэпа, составляющего 40, 50, 60, 70 или 80, и штрафа за продолжение гэпа, составляющего 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Другой типичный набор параметров включает матрицу замен Blossum 62 со штрафом за открытие гэпа, составляющим 12, штрафом за продление гэпа, составляющим 4, и штрафом за открытие гэпа, возникшего в результате сдвига рамки считывания, составляющим 5. Процентная идентичность между двумя аминокислотными или нуклеотидными последовательностями также может быть определена при помощи алгоритма E. Meyers and W. Miller (1989, Cabios, 4: 11-17), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0), с использованием таблицы весов замен остатков PAM120, штрафа за продление гэпа, составляющего 12, и штрафа за открытие гэпа, составляющего 4.

Пептидные последовательности, описанные в данном документе, могут быть использованы в качестве "искомой последовательности" для выполнения поиска по базам данных общего пользования, например, для идентификации представителей других семейств или связанных последовательностей. Такие поиски можно выполнять при помощи программ NBLAST и XBLAST (версия 2.0) Altschul, et al., (1990, J. Mol. Biol. 215: 403-10). Поиски нуклеотидов с помощью BLAST можно выполнять при помощи программы NBLAST, балл = 100, длина слова = 12 с получением нуклеотидных последовательностей, гомологичных молекулам нуклеиновых кислот по настоящему изобретению. Поиски белков с помощью BLAST можно выполнять при помощи программы XBLAST, балл = 50, длина слова = 3 с получением аминокис-

лотных последовательностей, гомологичных молекулам белка по настоящему изобретению. Для получения содержащих гэпы выравниваний для целей сравнения можно использовать Gapped BLAST, как описано в Altschul et al. (Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997). При использовании программ BLAST и Gapped BLAST можно использовать параметры соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST) по умолчанию.

Термин "консервативная замена", используемый в данном документе, обозначает, что одна или более аминокислот заменены другим, биологически подобным остатком. Примеры включают замену аминокислотных остатков с подобными характеристиками, например аминокислот с небольшими боковыми группами, кислых аминокислот, полярных аминокислот, основных аминокислот, гидрофобных аминокислот и ароматических аминокислот. См., например, таблицу ниже. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения один или более остатков Met заменены норлейцином (Me), который представляет собой биоизоостерное соединение Met, но который, в отличие от Met, легко не окисляется.

Другим примером консервативной замены на остаток, который обычно не встречается в эндогенных пептидах и белках млекопитающих, является консервативная замена Arg или Lys, например, на орнитин, канаванин, аминоэтилцистеин или другую основную аминокислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более остатков цистеина пептидного аналога по настоящему изобретению могут быть заменены другим остатком, таким как остаток серина. Дополнительную информацию о фенотипически молчащих заменах в пептидах и белках см., например, в Bowie et.al. Science 247, 1306-1310, 1990. В нижеследующей схеме консервативные замены аминокислот сгруппированы по физико-химическим свойствам. I: нейтральные, гидрофильные, II: кислоты и амиды, III: основные, IV: гидрофобные, V: ароматические, аминокислоты с крупными боковыми группами.

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

В нижеследующей схеме консервативные замены аминокислот сгруппированы по физико-химическим свойствам. VI: нейтральные или гидрофобные, VII: кислые, VIII: основные, IX: полярные, X: ароматические.

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

Термин "аминокислота" или "любая аминокислота", используемый в данном документе, относится к любой и всем аминокислотам, в том числе встречающимся в природе аминокислотам (например, α -аминокислотам), неестественным аминокислотам, модифицированным аминокислотам и неприродным аминокислотам. Он включает как D-, так и L-аминокислоты. Природные аминокислоты включают аминокислоты, встречающиеся в природе, такие как, например, 23 аминокислоты, которые объединяются в пептидные цепи с образованием строительных блоков огромного набора белков. Они представляют собой преимущественно L-стереоизомеры, хотя некоторые D-аминокислоты встречаются в бактериальных оболочках и некоторых антибиотиках. 20 "стандартных" природных аминокислот приведены в вышеизложенных таблицах. "Нестандартными" природными аминокислотами являются пирролизин (встречается у метаногенных организмов и других эукариот), селеноцистеин (присутствует у многих неэукариот, а также большинства эукариот) и N-формилметионин (кодируется старт-кодоном AUG у бактерий, в митохондриях и хлоропластах). "Неестественные" или "неприродные" аминокислоты представляют собой непротеиногенные аминокислоты (т.е. те, которые не кодируются естественным образом или не обнаружены в генетическом коде), которые либо встречаются в природе, либо синтезируют химически. Известно свыше 140 неестественных аминокислот и возможны тысячи дополнительных комбинаций. Примеры "неестественных" аминокислот включают β -аминокислоты (β^3 и β^2), гомоаминокислоты, производные пролина и пировиноградной кислоты, 3-замещенные производные аланина, производные глицина, замещенные в кольце производные фенилаланина и тирозина, линейные главные аминокислоты, диаминокислоты, D-аминокислоты, α -метиламинокислоты и N-метиламинокислоты. Неестественные или неприродные аминокислоты также включают модифицированные аминокислоты. "Модифицированные" аминокислоты включают аминокислоты (например, природные аминокислоты), которые были химически модифицированы для включения группы, групп или химического фрагмента, не присутствующих в при-

роде в аминокислоте. В соответствии с определенными вариантами осуществления пептидный ингибитор содержит внутримолекулярную связь между двумя аминокислотными остатками, присутствующими в пептидном ингибиторе. При этом аминокислотные остатки, которые образуют связь, будут изменены в некоторой степени при связывании друг с другом по сравнению с состоянием отсутствия связывания друг с другом. Ссылка на конкретную аминокислоту означает включение этой аминокислоты как в несвязанном, так и в связанном состоянии. Например, аминокислотный остаток гомосерина (hSer) или гомосерин(C1) в своей несвязанной форме может принимать форму 2-аминомасляной кислоты (Abu) при участии во внутримолекулярной связи в соответствии с настоящим изобретением. Настоящее изобретение включает как пептидные ингибиторы, содержащие поперечные связи между X4 и X9, так и пептидные ингибиторы, которые не содержат поперечных связей между X4 и X9, например, до образования поперечной связи. Например, предполагается, что названия hSer и Abu указывают на одни и те же аминокислоты и используются взаимозаменяемо.

В большинстве случаев названия встречающихся в природе и не встречающихся в природе аминокислотных остатков, используемых в данном документе, соответствуют соглашениям о наименованиях, предложенным комиссией IUPAC по номенклатуре в органической химии и комиссией IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре, как изложено в "Nomenclature of α -Amino Acids (Recommendations, 1974)" Biochemistry, 14(2), (1975). В той степени, в которой названия и аббревиатуры аминокислот и аминокислотных остатков, используемых в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, отличаются от этих рекомендаций, они будут разъяснены читателю. Некоторые аббревиатуры, используемые при описании настоящего изобретения, определены ниже в следующей табл. 1А.

Таблица 1А

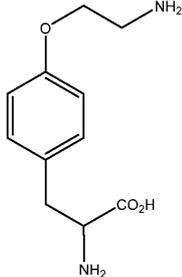
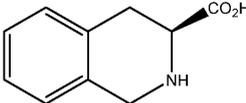
Аббревиатуры неприродных аминокислот и химических фрагментов
(для производных аминокислот, все L, если не указано иное)

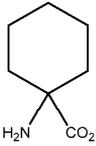
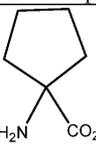
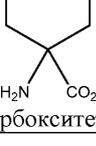
Аббревиатура	Определение
Ac-	Ацетил
Hu	Водород (свободный N-концевой)
Dap	L-диаминопропионовая кислота
Dab	L-диаминомасляная кислота
Orn	L-орнитин
Pen	L-пеницилламин
Sarc	Саркозин
Cit	L-цитруллин
Cav	L-каванин
Phe-(4-гуанидино)	4-Гуанидин-L-фенилаланин
N-MeArg	N-метил-L-аргинин
N-MeTrp	N-метил-L-триптофан
N-MeGln	N-метил-L-глутамин
N-MeAla	N-метил-L-аланин
N-MeLys	N-метил-лизин
N-MeAsn	N-метил-L-аспарагин
6-хлорTrp	6-хлор-L-триптофан
5-гидроксиTrp	5-гидрокси-L-триптофан
1,2,3,4-тетрагидроноргарман	L-1,2,3,4-тетрагидроноргарман

2-Nal (также обозначаемый как 2-Nap)	L-2-нафтилаланин
1-Nal (также обозначаемый как 1-Nap)	L-1-нафтилаланин
Phe(4-OMe)	4-метокси-L-фенилаланин
Abu	2-аминомасляная кислота
Bip	L-4,4'-бифенилаланин
β Ala	бета-аланин
β hTyr	бета-гомо-L-тирозин
β hTrp	бета-гомо-L-триптофан
β hAla	бета-гомо-L-аланин
β hLeu	бета-гомо-L-лейцин
β hVal	бета-гомо-L-валин
Aib	2-аминоизомасляная кислота
Azt	L-азетидин-2-карбоновая кислота
Tic	(3S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-гидрокси-3- карбоновая кислота
Phe(4-OMe)	4-метокси-L-фенилаланин
N-Me-Lys	N-метил-L-лизин
N-Me-Lys(Ac)	N- ϵ -ацетил-D-лизин
CONH ₂	Карбоксамид
COOH	Кислота
3-Pal	L-3-пиридилаланин
Phe(4-F)	4-фтор-L-фенилаланин

DMT	2,6-диметилтирозин
Phe(4-OMe)	4-метоксифенилаланин
hLeu	L-гомолейцин
hArg	L-гомоаргинин
α -MeLys	альфа-метил-L-лизин
α -MeOrn	альфа-метил-L-орнитин
α -MeLeu	альфа-метил-L-лейцин
α -MeTrp	альфа-метил-L-триптофан
α -MePhe	альфа-метил-L-фенилаланин
α -MeTyr	альфа-метил-L-тирозин
α -диэтилGly	α -Диэтилглицин
Lys(Ac)	N- ϵ -ацетил-L-лизин
DTT	Дитиотреитол
Nle	L-норлейцин
β hTrp	L- β -гомотриптофан
β hPhe	L- β -гомофенилаланин
β hPro	L- β -гомопролин
Phe(4-CF ₃)	4-Трифторметил-L-фенилаланин
β -Glu	L- β -глутаминовая кислота
β hGlu	L- β -гомоглутаминовая кислота
2-2-Индан	2-Аминоиндан-2-карбоновая кислота
1-1-Индан	1-Аминоиндан-1-карбоновая кислота

hCha	L-гомоциклогексилаланин
Циклобутил	L-циклобутилаланин
β hPhe	L- β -гомофенилаланин
Gla	Гамма-карбокси-L-глутаминовая кислота
Cpa	Циклопентил-L-аланин
Cha	Циклогексил-L-аланин
Octgly	L-октилглицин
<i>трет</i> -бутил-Ala	3-(<i>трет</i> -бутил)-L-Ala-OH
<i>трет</i> -бутил-Gly	<i>трет</i> -бутилглицин
AEP	3-(2-аминоэтокси)пропановая кислота
AEA	(2-аминоэтокси)уксусная кислота
Phe(4-фенокси)]	4-Фенокси-L-фенилаланин
Phe(4-OBzl)	<i>O</i> -бензил-L-тирозин
Phe(4-CONH ₂)	4-Карбамоил-L-фенилаланин
Phe(4-CO ₂ H)	4-Карбокси-L-фенилаланин
Phe(3,4-Cl ₂)	3,4-дихлор-L-фенилаланин
Tyr(3-t-Bu)	3- <i>трет</i> -бутил-L-тирозин
Phe(t-Bu)	<i>трет</i> -бутил-L-фенилаланин

Phe[4-(2-аминоэтокси)]	 <p>4-(2-Аминоэтокси)-L-фенилаланин</p>
Phe(4-CN)	4-Циано-L-фенилаланин
Phe(4-Br)	4-Бром-L-фенилаланин
Phe(4-NH ₂)	4-Амино-L-фенилаланин
Phe(4-Me)	4-Метил-L-фенилаланин
4-Пиридилаланин	4-L-Пиридилаланин
4-Амино-4-карбоксихиперидин	 <p>4-Амино-4-карбоксихиперидин</p>
hPhe(3,4-диметокси)	3,4-Диметокси-L-гомофенилаланин
Phe(2,4-Me ₂)	2,4-Диметил-L-фенилаланин
Phe(3,5-F ₂)	3,5-Дифтор-L-фенилаланин
Phe(пента-F)	Пентафтор-L-фенилаланин
2,5,7-трет-бутил-Трп	2,5,7-Трис-трет-бутил-L-триптофан
Tic	 <p>L-1,2,3,4,-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота</p>

Phe(4-O-аллил)	<i>O</i> -аллил-L-тирозин
Phe(4-N ₃)	4-Азидофенилаланин
Achc	 1-Аминоциклогексанкарбоновая кислота
Acvc	 1-Аминоциклопентанкарбоновая кислота
Acbc	 1-Аминоциклобутанкарбоновая кислота
Acpc	 1-Аминоциклопропилкарбоновая кислота
4-Амино-4-карбокситетрагидропиран (также обозначаемый как THP)	 4-Амино-4-карбокситетрагидропиран

По всему настоящему описанию, если только встречающиеся в природе аминокислоты не называют по их полному названию (например, аланин, аргинин и т.д.), то они обозначены своими общепринятыми трехбуквенными или однобуквенными аббревиатурами (например, Ala или A для аланина, Arg или R для аргинина и т.д.). Если не указано иное, трехбуквенные или однобуквенные аббревиатуры аминокислот относятся к L-изомерной форме рассматриваемой аминокислоты. Термин "L-аминокислота", используемый в данном документе, относится к "L" изомерной форме пептида, и, наоборот, термин "D-аминокислота" относится к "D" изомерной форме пептида (например, Dasp, (D)Asp или D-Asp; Dphe, (D)Phe или D-Phe). Аминокислотные остатки в D изомерной форме могут быть заменены на любой L-аминокислотный остаток, при условии, что необходимая функция сохраняется пептидом. D-аминокислоты могут быть указаны как обычные строчными буквами при обозначении с использованием однобуквенных аббревиатур.

В случае менее распространенных или не встречающихся в природе аминокислот, если только они не обозначаются своим полным названием (например, саркозин, орнитин и др.), то для обозначения их остатков используют часто используемые трех- или четырехбуквенные коды, в том числе Sar или Sarc (саркозин, т.е. N-метилглицин), Aib (α -аминоизомасляная кислота), Dab (2,4-диаминомасляная кислота), Dapa (2,3-диаминопропановая кислота), γ -Glu (γ -глутаминовая кислота), Gaba (γ -аминомасляная кислота), β -Pro (пирролидин-3-карбоновая кислота) и 8Ado (8-амино-3,6-диоксаоктановая кислота), Abu (2-аминомасляная кислота), β hPro (β -гомопролин), β hPhe (β -гомофенилаланин) и β ip (β , β -дифенилаланин) и Ida (иминодиуксусная кислота).

Как понятно специалисту, пептидные последовательности, раскрытые в данном документе, показаны в направлении слева направо, при этом левый конец последовательности представляет собой N-конец пептида, а правый конец последовательности представляет собой C-конец пептида. Среди последовательностей, раскрытых в данном документе, представлены последовательности, включающие "Ну-" фрагмент на аминоконце (N-конце) последовательности, и либо фрагмент "-OH", либо фрагмент "-NH₂" на карбоксиконце (C-конце) последовательности. В таких случаях, если не указано иное, "Ну-"фрагмент на N-конце рассматриваемой последовательности указывает на атом водорода, соответствующий наличию свободной первичной или вторичной аминогруппы на N-конце, тогда как фрагмент "-OH" или "-NH₂" на C-конце последовательности указывает на гидроксигруппу или аминогруппу, соответствующую наличию амидогруппы (CONH₂) на C-конце соответственно. В каждой последовательности по настоящему изобретению C-концевой фрагмент "-OH" может быть заменен C-концевым фрагментом "-NH₂" и наоборот.

Термин "DRP", используемый в данном документе, относится к пептидам с высоким содержанием дисульфидных мостиков.

Термин "димер", используемый в данном документе, относится в широком смысле к пептиду, содержащему две или более мономерных субъединиц. Определенные димеры содержат два DRP. Димеры по настоящему изобретению включают гомодимеры и гетеродимеры. Мономерная субъединица димера может быть связана на своем С- или N-конце или может быть связана при помощи внутренних аминокислотных остатков. Каждая мономерная субъединица димера может быть связана в одном и том же участке или может быть связана в отличном участке (например, С-конце, N-конце или внутреннем участке).

Термин " NH_2 ", используемый в данном документе, может относиться к свободной аминогруппе, присутствующей на аминоконце полипептида. Термин "ОН", используемый в данном документе, может относиться к свободной карбоксигруппе, присутствующей на карбоксиконце пептида. Также термин "Ac", используемый в данном документе, относится к ацетильной защите в результате ацилирования С- или N-конца полипептида. В определенных пептидах, представленных в данном документе, NH_2 располагается на С-конце пептида и указывает на аминогруппу.

Термин "карбоксил", используемый в данном документе, относится к $-\text{CO}_2\text{H}$.

Термин "изостерная замена", используемый в данном документе, относится к любой аминокислоте или другому аналогичному фрагменту, характеризующимся химическими и/или структурными свойствами, подобными определяемой аминокислоте.

Термин "циклизованный", используемый в данном документе, относится к реакции, в которой одна часть полипептидной молекулы становится связанной с другой частью полипептидной молекулы с образованием замкнутого кольца, например, с образованием дисульфидного мостика или другой подобной связи.

Термин "субъединица", используемый в данном документе, относится к одному или паре полипептидных мономеров, которые соединяются с образованием димерной пептидной композиции.

Термин "линкерный фрагмент", используемый в данном документе, относится в широком смысле к химической структуре, которая способна связывать или соединять вместе две пептидные мономерные субъединицы с образованием димера.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", используемый в данном документе, представляет соли или цвиттер-ионные формы пептидов или соединений по настоящему изобретению, которые растворимы или диспергируемы в воде или масле, которые пригодны для лечения заболеваний без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергической реакции; которые соизмеримы с приемлемым отношением пользы/риска и которые эффективны для предполагаемого применения. Соли могут быть получены во время конечных выделения или очистки соединений или отдельно путем осуществления реакции аминокислотной группы с подходящей кислотой. Иллюстративные соли присоединения кислоты включают ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, формиат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, мезитилсульфонат, метансульфонат, нафтилпропионат, никотинат, 2-нафталенсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, паратолуолсульфонат и ундеканоат. Кроме того, аминокислотные группы в соединениях по настоящему изобретению могут быть кватернизованы метил-, этил-, пропил- и бутилхлоридами, бромидами и йодидами; диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфатами; децил-, лаурил-, миристил- и стерилхлоридами, бромидами и йодидами и бензил- и фенетилбромидами. Примеры кислот, которые могут быть использованы для получения терапевтически приемлемых солей присоединения, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородную, бромистоводородную, серную и фосфорную, и органические кислоты, такие как щавелевую, малеиновую, янтарную и лимонную. Фармацевтически приемлемой солью может быть, соответственно, соль, выбранная, например, из солей присоединения кислоты и основных солей. Примеры солей присоединения кислоты включают хлористые соли, цитратные соли и ацетатные соли. Примеры основных солей включают соли, в которых катион выбран из катионов щелочных металлов, таких как ионы натрия и калия, катионов щелочно-земельных металлов, таких как ионы кальция или магния, а также замещенных ионов аммония, таких как ионы типа $\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)(\text{R}_3)(\text{R}_4)^+$, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо будут, как правило, обозначать водород, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил или необязательно замещенный C_{2-6} -алкенил. Примеры соответственных C_{1-6} -алкильных групп включают металльные, этильные, 1-пропильные и 2-пропильные группы. Примеры C_{2-6} -алкенильных групп возможного соответствия включают этенил, 1-пропенил и 2-пропенил. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (и его более поздних изданиях), в "Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology", 3rd edition, James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007 и в J. Pharm. Sci. 66: 2 (1977). Кроме того, описание пригодных солей см. в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Другие пригодные основные соли получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Иллюстративные примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина,

диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка. Также могут быть получены полусоли кислот и оснований, например гемисульфаты и полусоли кальция.

При помощи термина "N(α)метилование", используемого в данном документе, указывают на метилирование α -аминной аминокислоты, также обычно обозначаемое как N-метилование.

При помощи термина "симметричное метилирование" или "Arg-Me-сим.", используемого в данном документе, указывают на симметричное метилирование двух азотов гуанидиновой группы аргинина. Также при помощи термина "асимметричное метилирование" или "Arg-Me-асим." указывают на метилирование одного азота гуанидиновой группы аргинина.

Термин "ацилирующие органические соединения", используемый в данном документе, относится к различным соединениям с функциональностью карбоновой кислоты, которые используются для ацилирования N-конца аминокислоты, или мономера, или димера, например мономерной субъединицы перед образованием C-концевого димера. Неограничивающие примеры ацилирующих органических соединений включают циклопропилуксусную кислоту, 4-фторбензойную кислоту, 4-фторфенилуксусную кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, циклопентанкарбоновую кислоту, 3,3,3-трифторпропионовую кислоту, 3-фторметилмасляную кислоту, тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновую кислоту.

Термин "алкил" включает неразветвленный или разветвленный нециклический или циклический насыщенный алифатический углеводород, содержащий от 1 до 24 атомов углерода. Иллюстративные насыщенные неразветвленные алкилы включают без ограничений метил, этил, n-пропил, n-бутил, n-пентил, n-гексил и др., в то время как насыщенные разветвленные алкилы включают без ограничений изопропил, секбутил, изобутил, трет-бутил, изопентил и др. Иллюстративные насыщенные циклические алкилы включают без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и др., в то время как ненасыщенные циклические алкилы включают без ограничений циклопентенил, циклогексенил и др.

Термин "млекопитающее" относится к любому виду млекопитающих, такому как человек, мышь, крыса, собака, кошка, хомяк, морская свинка, кролик, видам домашнего скота и др.

При помощи используемого в данном документе "терапевтически эффективного количества" пептидного ингибитора по настоящему изобретению указывают на достаточное количество пептидного ингибитора для лечения связанного с IL-23/IL-23R заболевания, в том числе без ограничений любого из заболеваний и нарушений, описанных в данном документе (например, для уменьшения воспаления, ассоциированного с IBD). Согласно конкретным вариантам осуществления терапевтически эффективное количество будет достигать необходимого отношения польза/риск, применимого к любому медицинскому лечению.

"Аналог" аминокислоты, например "аналог Phe" или "аналог Tyr", означает аналог упоминаемой аминокислоты. В уровне техники известны и доступны множество аналогов аминокислот, в том числе аналоги Phe и Tyr. Согласно определенным вариантам осуществления аналог аминокислоты, например аналог Phe или аналог Tyr, содержит одну, две, три, четыре или пять замен по сравнению с Phe или Tyr соответственно. Согласно определенным вариантам осуществления замены присутствуют в боковых цепях аминокислот. Согласно определенным вариантам осуществления аналог Phe характеризуется структурой Phe(R²), где R² представляет собой H, OH, CH₃, CO₂H, CONH₂, CONH₂OCH₂CH₂NH₂, t-Bu, OCH₂CH₂NH₂, фенокси, OCH₃, O-аллил, Br, Cl, F, NH₂, N₃ или гуанидино. Согласно определенным вариантам осуществления R² представляет собой CONH₂OCH₂CH₂NH₂, OCH₃, CONH₂, OCH₃ или CO₂H. Примеры аналогов Phe включают без ограничений hPhe, Phe(4-OMe), α -Me-Phe, hPhe(3,4-диметокси), Phe(4-CONH₂), Phe(4-фенокси), Phe(4-гуанидино), Phe(4-tBu), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-OBzl), Phe(4-NH₂), BhPhe(4-F), Phe(4-F), Phe(3,5-diF), Phe(CH₂CO₂H), Phe(пента-F), Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), Phe(4-CF₃), $\beta\beta$ -diPheAla, Phe(4-N₃), Phe[4-(2-аминоэтокс)], 4-фенилбензилаланин, Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(4-CF₃), Phe(2,3-Cl₂) и Phe(2,3-F₂). Примеры аналогов Tyr включают без ограничений hTyr, N-Me-Tyr, Tyr(3-tBu), Tyr(4-N₃) и β hTyr.

Пептидные ингибиторы IL-23R.

Полногеномные поиски ассоциаций (GWAS) показали значимую ассоциацию гена рецептора IL-23 (IL-23R) с воспалительным заболеванием кишечника (IBD), указывая на то, что отклонение в передаче сигнала IL-23 могло быть связано с патогенезом заболевания. Настоящее изобретение предусматривает композиции и способы для модулирования пути IL-23 посредством селективного антагонизма IL-23R путем перорального лечения пептидами, которые устойчивы и ограничены тканью желудочно-кишечного (GI) тракта. Были идентифицированы новые ингибиторные пептиды, которые исключительно устойчивы к окислительным/восстановительным условиям и протеолитическому расщеплению в ряде анализов, которые имитируют различные компартменты с GI окружающей средой. Функционально эти пептиды действительно нейтрализуют опосредованную IL-23 передачу сигнала в трансформированной линии клеток человека и в первичных клетках человека. Связывание IL-23R является селективным, поскольку пептиды не блокируют взаимодействие между IL-6 и IL-6R или не антагонизируют путь передачи сигнала IL-12. Кроме того, эти перорально доставляемые пептиды являются эффективными при ос-

лаблении колита в острой крысиной модели IBD, индуцированного 2,4,6-тринитробензолсульфоной кислотой (TNBS), как показано по значимому снижению отношения веса к длине толстой кишки, показателя макроскопических изменений толстой кишки, инфильтрации нейтрофилов и гистопатологии, сравнимым с контрольным mAb к IL-23p19.

Настоящее изобретение в целом относится к пептидам, которые характеризуются антагонистической активностью к IL-23R, в том числе как к пептидным мономерам, так и к пептидным димерам. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении показана новая парадигма лечения IBD и других заболеваний и нарушений при помощи доставки пероральным путем антагонистов IL-23. IBD представляет собой локальное воспаление ткани кишечника; поэтому преимущественные терапевтические средства будут действовать с внутренней стороны кишечного тракта, приводя к высоким концентрациям лекарственных средств в пораженной ткани, сводя к минимуму системную доступность и приводя в результате к повышенной эффективности и безопасности по сравнению с системными подходами. Ожидается, что пероральное введение соединений по настоящему изобретению повысит до максимума уровни лекарственных средств в пораженных тканях кишечника, при этом ограничивая концентрацию лекарственных средств в токе крови, обеспечивая, таким образом, эффективную, безопасную и длительную доставку для пожизненного лечения IBD и других заболеваний и нарушений.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к различным пептидам или пептидным димерам, содержащим гетеро- или гомомономерные субъединицы, которые образуют циклизированные структуры при помощи дисульфидных и других связей. Согласно определенным вариантам осуществления дисульфидные или другие связи представляют собой внутримолекулярные связи. Было показано, что циклизированная структура пептидных мономерных ингибиторов и мономерных субъединиц пептидных димерных ингибиторов повышает активность и селективность пептидных ингибиторов. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный димерный ингибитор может включать одну или более внутримолекулярных связей, связывающих две мономерные пептидные субъединицы в пептидном димерном ингибиторе, например внутримолекулярный мостик между двумя цистеиновыми остатками, по одному в каждой пептидной мономерной субъединице.

Настоящее изобретение предусматривает пептидные ингибиторы, связывающиеся с IL-23R, которые могут представлять собой момеры или димеры. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы подавляют связывание IL-23 с IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления IL-23R представляет собой человеческий IL-23R, и IL-23 представляет собой человеческий IL-23. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению снижает связывание IL-23 с IL-23R по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90% по сравнению с отрицательным контрольным пептидом. В уровне техники известны способы определения связывания, и они включают анализы ELISA, которые описаны в прилагаемых примерах.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению характеризуется IC_{50} , составляющей $> 1 \text{ мМ}$, $< 1 \text{ мМ}$, от $500 \text{ до } 1000 \text{ нМ}$, $< 500 \text{ нМ}$, $< 250 \text{ нМ}$, $< 100 \text{ нМ}$, $< 50 \text{ нМ}$, $< 25 \text{ нМ}$, $< 10 \text{ нМ}$, $< 5 \text{ нМ}$, $< 2 \text{ нМ}$, $< 1 \text{ нМ}$ или $< 5 \text{ мМ}$, например, для подавления связывания IL-23 с IL-23R (например, человеческого IL-23 и человеческого IL-23R). В уровне техники известны способы определения активности, и они включают любой из описанных в прилагаемых примерах.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению характеризуется повышенной устойчивостью, повышенной устойчивостью в желудочно-кишечном тракте или повышенной устойчивостью в растворе, имитирующем кишечный сок (SIF), или растворе, имитирующем желудочный сок (SGF), и/или в окислительно-восстановительных условиях (например, DTT) по сравнению с контрольным пептидом. Согласно определенным вариантам осуществления контрольным пептидом является несвязанный пептид той же самой или подобной длины. Согласно конкретным вариантам осуществления контрольным пептидом является пептид, имеющий идентичную или очень близкую аминокислотную последовательность (например, на $>90\%$ идентичную последовательность) по сравнению с пептидным ингибитором. Согласно конкретным вариантам осуществления контрольным пептидом является пептид, имеющий идентичную или очень близкую аминокислотную последовательность (например, на $>90\%$ идентичную последовательность) по сравнению с пептидным ингибитором, но который не имеет циклизированной структуры, например, при помощи внутримолекулярной связи между двумя аминокислотными остатками в контрольном пептиде, или который не является димеризованным, или который не содержит конъюгата для стабилизации. Согласно конкретным вариантам осуществления единственным различием между пептидным ингибитором и контрольным пептидом является то, что пептидный ингибитор содержит одну или более аминокислотных замен, с помощью которых вводят один или более аминокислотных остатков в пептидный ингибитор, где введенный(введенные) аминокислотный(остатки) образует(образуют) внутримолекулярную дисульфидную или тиоэфирную связь с другим аминокислотным остатком в пептидном ингибиторе. Одним примером контроля для пептидного димерного ингибитора является мономер, имеющий ту же самую последовательность, что и таковой из мономерных субъединиц, присутствующих в пептидном димерном ингибиторе.

Одним примером контроля для пептидного ингибитора, содержащего конъюгат, является пептид, имеющий ту же самую последовательность, но не включающий конъюгированный фрагмент. Согласно определенным вариантам осуществления контрольным пептидом является пептид (например, встречающийся в природе пептид), соответствующий участку IL-23, который связывается с IL-23R.

В области техники известны способы определения устойчивости пептида. Согласно определенным вариантам осуществления устойчивость пептидного ингибитора определяют при помощи анализа с SIF, например, как описано в примере 3. Согласно определенным вариантам осуществления устойчивость пептидного ингибитора определяют при помощи анализа с SGF, например, как описано в примере 3. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор характеризуется периодом полужизни (например, в SIF, или SGF, или DTT) при определенном наборе условий (например, температуре) более 1 мин, более 10, более 20, более 30, более 60, более 90, более 120 мин, более 3 ч или более 4 ч при воздействии SIF, или SGF, или DTT. Согласно определенным вариантам осуществления температура составляет приблизительно 25°C, приблизительно 4°C или приблизительно 37°C, и pH представляет собой физиологический pH или pH, составляющий приблизительно 7,4.

Согласно определенным вариантам осуществления период полужизни измеряют *in vitro* с помощью любого подходящего способа, известного из уровня техники, например, согласно некоторым вариантам осуществления устойчивость пептида по настоящему изобретению определяют путем икубирования пептида с предварительно нагретой человеческой сывороткой (Sigma) при 37°C. Образцы берут в различные временные точки, как правило, до 24 ч включительно, и устойчивость образца анализируют путем отделения пептида или пептидного димера от сывороточных белков и затем проведения анализа на наличие представляющего интерес пептида или пептидного димера при помощи LC-MS.

Согласно некоторым вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению проявляет улучшенные характеристики растворимости или улучшенные характеристики агрегации по сравнению с контрольным пептидом. Растворимость может быть определена любым подходящим способом, известным в уровне техники. Согласно некоторым вариантам осуществления известные в уровне техники подходящие способы определения растворимости включают инкубирование пептидов в различных буферах (ацетатном с pH 4,0, ацетатном с pH 5,0, фосфатно-цитратном с pH 5,0, фосфатно-цитратном с pH 6,0, фосфатном с pH 6,0, фосфатном с pH 7,0, фосфатном с pH 7,5, сильном PBS с pH 7,5, Tris с pH 7,5, Tris с pH 8,0, глициновом с pH 9,0, воде, уксусной кислоте с pH 5,0 и других известных в уровне техники) и тестирование на агрегацию или растворимость при помощи общепринятых методик. Они включают без ограничений видимое осаждение, определение динамического светорассеяния, кругового дихроизма и использование флуоресцентных красителей для измерения поверхностной гидрофобности и выявления агрегации или фибриллирования, например. Согласно некоторым вариантам осуществления улучшенная растворимость означает то, что пептид является более растворимым в данной жидкости, чем контрольный пептид. Согласно некоторым вариантам осуществления улучшенная характеристика агрегации означает, что пептид характеризуется меньшей агрегацией в данной жидкости при данном наборе условий, чем контрольный пептид.

Согласно определенным вариантам осуществления для достижения высоких концентраций соединений в тканях кишечника при доставке пероральным путем пептидные ингибиторы по настоящему изобретению преимущественно являются устойчивыми в желудочно-кишечной (GI) окружающей среде. Протеолитический метаболизм в GI тракте обусловлен ферментами (в том числе пепсинами, трипсином, химотрипсином, эластазой, аминокептидазами и карбоксипептидазой A/B), которые секретируются поджелудочной железой в полость кишечника или вырабатываются в качестве ферментов щеточной каемки. Протеазы, как правило, расщепляют пептиды и белки, которые находятся в развернутой конформации. В восстановительной среде кишечных жидкостей дисульфидные связи могут разрушаться, приводя в результате к образованию линейного пептида и быстрому протеолизу. Такая окислительно-восстановительная среда полости кишечника в основном определяется окислительно-восстановительным циклом Cys/CySS. В энтероцитах соответствующие виды активности включают активности многочисленных пищеварительных ферментов, таких как CYP450 и UDP-глюкуронозилтрансфераза. В конечном итоге бактерии, присутствующие в толстом кишечнике в концентрации, варьирующей от 10^{10} до 10^{12} КОЕ/мл, образуют другой метаболический барьер. Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы являются устойчивыми по отношению к различным pH, которые варьируют от сильнокислых в желудке (pH 1,5-1,9), изменяясь в направлении основных в тонком кишечнике (pH 6-7,5) и затем слабокислых в толстой кишке (pH 5-7). Такие пептидные ингибиторы устойчивы во время своего прохождения через различные GI компартменты, процесса, который по оценкам занимает 3-4 ч в кишечном тракте и 6-48 ч в толстой кишке.

Согласно некоторым вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению характеризуются меньшим расщеплением, например, в течение периода времени (т.е. большей устойчивостью к расщеплению), например более чем на или приблизительно на 10% меньшим, более чем на или приблизительно на 20% меньшим, более чем на или приблизительно на 30% меньшим, более чем на или приблизительно на 40% меньшим или более чем на или приблизительно на 50% меньшим расще-

плением, чем контрольный пептид. Согласно некоторым вариантам осуществления устойчивость к расщеплению определяют с помощью любого подходящего способа, известного из уровня техники. Согласно некоторым вариантам осуществления расщепление представляет собой ферментативное расщепление. Например, согласно некоторым вариантам осуществления пептидные ингибиторы характеризуются сниженной восприимчивостью к расщеплению трипсином, химотрипсином или эластазой. Согласно некоторым вариантам осуществления известные в уровне техники подходящие способы определения устойчивости к расщеплению включают способ, описанный в Hawe et al., J. Pharm. Sci., VOL. 101, No. 3, 2012, p. 895-913, включенный в данный документ в полном объеме. Такие способы согласно некоторым вариантам осуществления применяют для отбора действенных пептидных последовательностей с повышенными сроками хранения. Согласно конкретным вариантам осуществления устойчивость пептидов определяют при помощи анализа с SIF или анализа с SGF, которые описаны в данном документе.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению подавляют или снижают опосредованное IL-23 воспаление. Согласно связанным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению подавляют или снижают опосредованную IL-23 секрецию одного или более цитокинов, например, путем связывания IL-23R на клеточной поверхности, подавляя, таким образом, связывание IL-23 с клеткой. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению подавляют или снижают опосредованную IL-23 активацию Jak2, Tyk2, Stat1, Stat3, Stat4 или Stat5. В уровне техники известны способы определения подавления секреции цитокинов и подавления сигнальных молекул. Например, подавление передачи сигнала IL-23/IL-23R может быть определено путем измерения подавления уровней фосфо-Stat3 в клеточных лизатах, как описано в прилагаемых примерах, включая пример 2.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению подавляют или снижают опосредованное IL-23 воспаление. Согласно связанным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению подавляют или снижают опосредованную IL-23 секрецию одного или более цитокинов, например, путем связывания IL-23R на клеточной поверхности, подавляя, таким образом, связывание IL-23 с клеткой. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению подавляют или снижают опосредованную IL-23 активацию Jak2, Tyk2, Stat1, Stat3, Stat4 или Stat5. В уровне техники известны способы определения подавления секреции цитокинов и подавления сигнальных молекул. Например, подавление передачи сигнала IL-23/IL-23R может быть определено путем измерения подавления уровней фосфо-Stat3 в клеточных лизатах, как описано в прилагаемых примерах, включая пример 2.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы характеризуются повышенной устойчивостью к окислительно-восстановительным реакциям по сравнению с контрольным пептидом. В уровне техники известен и доступен ряд анализов, которые могут быть использованы для определения устойчивости к окислительно-восстановительным реакциям. Любой из них может быть использован для определения устойчивости к окислительно-восстановительным реакциям пептидных ингибиторов по настоящему изобретению.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает различные пептидные ингибиторы, которые связывают или ассоциируются с IL-23R, *in vitro* или *in vivo*, с нарушением или блокированием связывания между IL-23 и IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы связывают и/или подавляют человеческий IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы связывают и/или подавляют как человеческий IL-23R, так и IL-23R грызунов. Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы связывают и/или подавляют как человеческий, так и крысиный IL-23R. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы подавляют крысиный IL-23R по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%, а также они связывают или подавляют человеческий IL-23R, например, как определено при помощи анализа, описанного в данном документе. Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы преимущественно связывают и/или подавляют человеческий и/или крысиный IL-23R по сравнению с мышинным IL-23R. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы преимущественно связываются с крысиным IL-23R по сравнению с мышинным IL-23R. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы преимущественно связываются с человеческим IL-23R по сравнению с мышинным IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления связывание пептидного ингибитора с мышинным IL-23R составляет менее 75%, менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 20% или менее 10% от связывания того же самого пептидного ингибитора с человеческим IL-23R и/или крысиным IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления пептидных ингибиторов, которые преимущественно связывают и/или подавляют человеческий IL-23R и/или крысиный IL-23R по сравнению с мышинным IL-23R, пептидный ингибитор связывается с областью IL-23R, которая является нарушенной вследствие наличия дополнительных аминокислот, присутствующих в мышинном IL-23R, но не в человеческом IL-23R или крысином IL-23. Согласно одному варианту осуществления дополнительные аминокислоты, присутствующие в мышинном IL-23R, находятся в области, соответствующей приблизительно от аминокислотного остатка 315 до аминокислотного

остатка 340 белка мышиноного IL23R, например аминокислотной области NWQPWSSPFVHQTSQETGKR (SEQ ID NO: 1355) (см., например, фиг. 4). Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы связываются с областью человеческого IL-23R, соответствующей от приблизительно 230 аминокислоты до приблизительно 370 аминокислотного остатка.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы демонстрируют GI-ограниченную локализацию после перорального введения. Согласно конкретным вариантам осуществления более 50%, более 60%, более 70%, более 80% или более 90% перорально введенного пептидного ингибитора локализуется в органах и тканях желудочно-кишечного тракта. Согласно конкретным вариантам осуществления уровни перорально введенного пептидного ингибитора в плазме крови составляют менее 20%, менее 10%, менее 5%, менее 2%, менее 1% или менее 0,5% от уровней пептидного ингибитора, обнаруженного в слизистой оболочке тонкого кишечника, слизистой оболочке толстой кишки или проксимальном отделе толстой кишки.

Различные пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть сконструированы исключительно из природных аминокислот. Альтернативно, пептидные ингибиторы могут включать неприродные аминокислоты, в том числе без ограничений модифицированные аминокислоты. Согласно определенным вариантам осуществления модифицированные аминокислоты включают природные аминокислоты, которые были химически модифицированы для включения группы, групп или химического фрагмента, не присутствующих в природе в аминокислоте.

Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут дополнительно включать одну или более D-аминокислот. Кроме того, пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут включать аналоги аминокислот.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают одну или более модифицированных или неестественных аминокислот. Например, согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор включают одно или более из Dab, Dap, Pen, Sarc, Cit, Cav, hLeu, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(4-OMe), β hTrp, α -MePhe, α -MeTyr, α -MeTrp, β -HPhe, Phe(4-CF₃), 2-2-индана, 1-1-индана, циклобутила, β -hPhe, Gla, Phe(4-NH₂), hPhe, 1-Nal, Nle, гомоаминокислот, D-аминокислот, 4,4'-бифенилаланина (Bip), циклобутил-Ala, hCha, β hPhe, β Glu, Phe(4-гуанидино), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)], Phe(4-CONH₂), Phe(4-Me), Tyr(Bzl) или Tyr(Me), Phe(3,4-diF₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)], Phe(Br), Phe(4-CONH₂), Phe(Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N3), Tyr, Tyr(Bzl) или Tyr(Me), Phe(3,4-диметокси), 5-гидрокси Trp, Phe(3,4-Cl₂), Tyr(3-tBu) и различных N-метилированных аминокислот и α -метиламинокислот. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения пептидный ингибитор включает одну или более неприродных аминокислот, представленных в табл. 1А. Специалисту в данной области будет понятно, что для достижения подобных необходимых результатов могут быть получены другие модифицированные или неестественные аминокислоты, а также различные другие замены природных аминокислот на модифицированные или неестественные аминокислоты, и такие замены соответствуют идее и сути настоящего изобретения. Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают любые из описанных в данном документе, в том числе без ограничений любые из содержащих аминокислотную последовательность или структуру пептидного ингибитора, представленную в любой из таблиц в данном документе, дополненных перечнем последовательностей или прилагаемыми фигурами, где один или более остатков заменены модифицированной или неестественной аминокислотой.

Настоящее изобретение также включает любой из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, либо в свободной форме, либо в форме соли. Таким образом, варианты осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе (и связанных способах их применения), включают фармацевтически приемлемую соль пептидного ингибитора.

Настоящее изобретение также включает варианты любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, в том числе без ограничений любого из пептидных ингибиторов, содержащих последовательность, представленную в любой из таблиц в данном документе, дополненных перечнями последовательностей или прилагаемыми фигурами, где один или более L-аминокислотных остатков заменены D-изомерной формой аминокислотного остатка, например L-Ala заменен D-Ala.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, они содержат один или более неестественных или неприродных аминокислотных остатков.

Настоящее изобретение также включает любой из пептидных мономерных ингибиторов, описанных в данном документе, связанных с линкерным фрагментом, в том числе любым из специфических линкерных фрагментов, описанных в данном документе. Согласно конкретным вариантам осуществления линкер присоединяется к N-концевой или C-концевой аминокислоте, в то время как согласно другим вариантам осуществления линкер присоединяется к внутренней аминокислоте. Согласно конкретным вариантам осуществления линкер присоединяется к двум внутренним аминокислотам, например внутренней аминокислоте в каждой из двух мономерных субъединиц, которые образуют димер. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения пептидный ингибитор присоединен к од-

ному или более представленным линкерным фрагментам.

Настоящее изобретение также включает пептиды и пептидные димеры, содержащие пептид с последовательностью по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной пептидной последовательности пептидного ингибитора, описанного в данном документе. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают коровую пептидную последовательность и одну или более N-концевых и/или C-концевых модификаций (например, Ac и NH₂) и/или один или несколько конъюгированных линкерных фрагментов и/или удлиняющих период полужизни фрагментов. Как используется в данном документе, коровая пептидная последовательность представляет собой аминокислотную последовательность пептида, у которого отсутствуют такие модификации и конъюгаты. Например, для пептидного ингибитора [Palm]-[isoGlu]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1115) коровая пептидная последовательность представляет собой [Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN (SEQ ID NO: 1115).

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор или мономерная субъединица пептидного ингибитора по настоящему изобретению содержат, образованы фактически или образованы 7-35 аминокислотными остатками, 8-35 аминокислотными остатками, 9-35 аминокислотными остатками, 10-35 аминокислотными остатками, 7-25 аминокислотными остатками, 8-25 аминокислотными остатками, 9-25 аминокислотными остатками, 10-25 аминокислотными остатками, 7-20 аминокислотными остатками, 8-20 аминокислотными остатками, 9-20 аминокислотными остатками, 10-20 аминокислотными остатками, 7-18 аминокислотными остатками, 8-18 аминокислотными остатками, 9-18 аминокислотными остатками или 10-18 аминокислотными остатками, и, необязательно, одним или более дополнительными неаминокислотными фрагментами, такими как конъюгированный химический фрагмент, например PEG, или линкерный фрагмент. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению (или его мономерная субъединица), включающий без ограничений таковые из любых вариантов осуществления формулы X, формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V, содержит более 10, более 12, более 15, более 20, более 25, более 30 или более 35 аминокислот, например 35-50 аминокислот. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор (или его мономерная субъединица) содержит менее 50, менее 35, менее 30, менее 25, менее 20, менее 15, менее 12 или менее 10 аминокислот. Согласно конкретным вариантам осуществления мономерная субъединица пептидного ингибитора (или пептидный мономерный ингибитор) содержит или образован 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 аминокислотными остатками. Согласно конкретным вариантам осуществления мономерная субъединица пептидного ингибитора по настоящему изобретению содержит или образована 10-18 аминокислотными остатками и, необязательно, одним или более дополнительными неаминокислотными фрагментами, такими как конъюгированный химический фрагмент, например PEG, или линкерный фрагмент. Согласно различным вариантам осуществления мономерная субъединица содержит или образована 7-35 аминокислотными остатками, 7-20 аминокислотными остатками, 8-20 аминокислотными остатками, 9-20 аминокислотными остатками, 10-20 аминокислотными остатками, 8-18 аминокислотными остатками, 8-19 аминокислотными остатками, 8-18 аминокислотными остатками, 9-18 аминокислотными остатками или 10-18 аминокислотными остатками. Согласно конкретным вариантам осуществления любой из различных формул, описанных в данном документе, X содержит или образован 7-35 аминокислотными остатками, 8-35 аминокислотными остатками, 9-35 аминокислотными остатками, 10-35 аминокислотными остатками, 7-25 аминокислотными остатками, 8-25 аминокислотными остатками, 9-25 аминокислотными остатками, 10-25 аминокислотными остатками, 7-18 аминокислотными остатками, 8-18 аминокислотными остатками, 9-18 аминокислотными остатками или 10-18 аминокислотными остатками.

Определенные иллюстративные пептидные ингибиторы, описанные в данном документе, содержат 12 или более аминокислотных остатков. Однако настоящее изобретение также включает пептидные ингибиторы, содержащие фрагмент из любых пептидных последовательностей, описанных в данном документе, в том числе пептидные ингибиторы, имеющие 7, 8, 9, 10 или 11 аминокислотных остатков. Например, пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают пептиды, содержащие или образованные X4-X9, X4-X10, X4-X11, X4-X12, X4-X13, X4-X14, X4-X15 или X4-X16. Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептидные ингибиторы, имеющие любые из последовательностей, описанных в данном документе, в том числе без ограничений показанные в любых формулах, описанных в данном документе, перечне последовательностей или любых из таблиц, представленных в данном документе, где один или более из X10, X11, X12, X13, X14, X15 или X16 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления один или более из X13, X14, X15 или X16 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения пептидные ингибиторы или их X области не присутствуют в антители. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы или их X области не присутствуют в V_H или V_L области антитела.

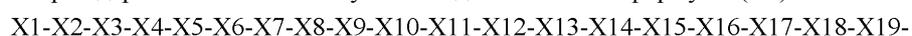
Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, они содержат один или более неестественных или не природных аминокислотных остатков.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению циклизированы посредством циклической амидной связи, дисульфидной связи или тиоэфирной связи. Согласно конкретным вариантам осуществления связь представляет собой внутримолекулярную связь между двумя аминокислотными остатками в пептидном ингибиторе или его мономерной субъединице.

Пептидные ингибиторы.

Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают пептиды, имеющие аминокислотные последовательности, описанные в данном документе, соединения, имеющие любую из структур, описанных в данном документе, в том числе соединения, содержащие любые из пептидных последовательностей, описанных в данном документе, и димеры из любых из таких пептидов и соединений. Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают как пептиды, не имеющие, так и пептиды, имеющие связь между X4 и X9, например, до и после того, как поперечную связь вводят между X4 и X9. Иллюстративные пептиды по настоящему изобретению содержат аминокислотную последовательность или структуру, описанную в любом из прилагаемых таблиц, примеров, фигур и перечне последовательностей.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Xa)



X20 (Xa) (SEQ ID NO:1354),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой любую аминокислоту или химический фрагмент, способные образовывать связь с X9;

X5 представляет собой любую аминокислоту;

X6 представляет собой любую аминокислоту;

X7 представляет собой любую аминокислоту;

X8 представляет собой любую аминокислоту;

X9 представляет собой любую аминокислоту или химический фрагмент, способные образовывать связь с X4;

X10 представляет собой любую аминокислоту;

X11 представляет собой любую аминокислоту;

X12 представляет собой любую аминокислоту;

X13 представляет собой любую аминокислоту;

X14 представляет собой любую аминокислоту;

X15 представляет собой любую аминокислоту;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где X4 и X9 способны образовывать связь друг с другом. Согласно конкретным вариантам осуществления связь представляет собой дисульфидную связь, тиоэфирную связь, лактамную связь, триазольное кольцо, связь, представляющую собой селеноэфир, связь, представляющую собой диселенид, или связь, представляющую собой олефин. Согласно конкретным вариантам осуществления связь представляет собой дисульфидную связь или тиоэфирную связь. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор циклизирован посредством связи между X4 и X9. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор подавляет связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23. Согласно конкретным вариантам осуществления, если X4 не является аминокислотой, то X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X1 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X2 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X3 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X16 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X17 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X18 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X19 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X20 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует.

Согласно одному варианту осуществления пептидного ингибитора формулы (Xa)

X1 отсутствует;

- X2 отсутствует;
- X3 представляет собой Glu, D-Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu, (D)Gln или отсутствует;
- X4 представляет собой Cys, Abu или Pen;
- X5 представляет собой Ala, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn, Gln, Arg, Ser или Thr;
- X6 представляет собой Asp или Thr;
- X7 представляет собой Trp или 6-хлор-Trp;
- X8 представляет собой Glu, Gln или Val;
- X9 представляет собой Cys, Abu или Pen;
- X10 представляет собой 2-Nal, аналог Phe, Tug или аналог Tug, где согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой 2-Nal, Phe(3,4-diF₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксид)], Phe(Br), Phe(4-CONH₂), Phe(Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Tug, Tug(Bzl) или Tug(Me);
- X11 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-диметокси), 5-гидрокси Trp, Phe(3,4-Cl₂), Trp или Tug(3-tBu);
- X12 представляет собой 3-Pal, Acpc, Acbc, Acvc, Achc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -MeLeu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cav, Cha, Cit, Cpa, D-Asn, Glu, His, hLeu, hArg, Lys, Leu, Octgly, Orn, пиперидин, Arg, Ser, Thr или THP;
- X13 представляет собой Cit, Asp, Dab, Dap, Phe, His, Dap(Peg2-Ac), Dap (пироглутаровая кислота), Glu, hArg, Lys, Lys(Ac), Lys (бензойная кислота), Lys (глутаровая кислота), Lys(IVA), Lys(Peg4-isoGlu-Palm), Lys (пироглутаровая кислота), Lys-янтарная кислота, Asn, Orn, Gln, Arg, Thr или Val;
- X14 представляет собой Asp, Dab(Ac), Dap(Ac), Phe, His, Lys(Ac), Met, Asn (изобутил), Gln, Arg, Tug или Asp (1,4-диаминобутан);
- X15 представляет собой Ala, betaAla, Glu, Gly, Asn, Gln, Arg или Ser;
- X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
- X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
- X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
- X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и
- X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.
- Согласно определенным вариантам осуществления X3 отсутствует. Согласно конкретным вариантам осуществления X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 и X9 представляют собой Cys, и X4 и X9 связаны посредством дисульфидной связи. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Pen, и X4 и X9 связаны посредством тиоэфирной связи. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Cys, и X4 и X9 связаны посредством тиоэфирной связи.
- Согласно другому варианту осуществления пептидного ингибитора формулы (Xa)
- X1 отсутствует;
- X2 отсутствует;
- X3 представляет собой Glu, D-Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu, (D)Gln или отсутствует;
- X4 представляет собой Cys, Abu или Pen;
- X5 представляет собой Ala, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, Orn, Gln, Arg, Ser или Thr;
- X6 представляет собой Asp или Thr;
- X7 представляет собой Trp или 6-хлор-Trp;
- X8 представляет собой Gln или Val;
- X9 представляет собой Cys, Abu или Pen;
- X10 представляет собой 2-Nal, аналог Phe, Tug или аналог Tug, где согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой 2-Nal, Phe(3,4-diF₂), Phe(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксид)], Phe(Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Tug, Tug(Bzl) или Tug(Me);
- X11 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-диметокси), 5-гидрокси Trp, Phe(3,4-Cl₂), Trp или Tug(3-tBu);
- X12 представляет собой 3-Pal, Acpc, Acbc, Acvc, Achc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -MeLeu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cav, Cha, Cit, Cpa, D-Asn, His, hLeu, hArg, Lys, Leu, Octgly, Orn, 4-амино-4-карбоксихиперидин или THP;
- X13 представляет собой Cit, Asp, Dab, Dap, Phe, His, Dap(Peg2-Ac), Dap (пироглутаровая кислота), Glu, hArg, Lys, Lys(Ac), Lys (бензойная кислота), Lys (глутаровая кислота), Lys(IVA), Lys(Peg4-isoGlu-Palm), Lys (пироглутаровая кислота), Lys-янтарная кислота, Asn, Orn, Gln, Arg, Thr или Val;
- X14 представляет собой Dab(Ac), Dap(Ac), Phe, His, Lys(Ac), Met, Asn, Gln, Arg или Tug;

X15 представляет собой Ala, β Ala, Gly, Asn, Gln или Ser,
 X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и
 X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно некоторым вариантам осуществления X3 отсутствует. Согласно конкретным вариантам осуществления X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 и X9 представляют собой Cys, и X4 и X9 связаны посредством дисульфидной связи. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Pen, и X4 и X9 связаны посредством тиоэфирной связи. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Cys, и X4 и X9 связаны посредством тиоэфирной связи.

Согласно другому варианту осуществления пептидного ингибитора формулы (Xa)

X1 отсутствует;

X2 отсутствует;

X3 представляет собой Glu, D-Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu, (D)Gln или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Abu или Pen;

X5 представляет собой Dap, Dap(Ac), Gly, Lys, Gln, Arg, Ser, Thr или Asn;

X6 представляет собой Thr;

X7 представляет собой Trp или 6-хлор-Trp;

X8 представляет собой Gln;

X9 представляет собой Cys, Abu или Pen;

X10 представляет собой 2-Nal, аналог Phe, Tyr или аналог Tyr, где согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой 2-Nal, Phe(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)], Phe(4-CONH₂), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Tyr, Tyr(Bzl) или Tyr(Me);

X11 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-диметокси), Phe(3,4-Cl₂) или Trp;

X12 представляет собой Acpc, Acbc, Acvc, Achc, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -MeLeu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, hLeu, Lys, Leu, Arg или THP;

X13 представляет собой Cit, Asp, Dap, Dap(Peg2-Ac), Dap (пироглутаровая кислота), Glu, hArg, Lys, Lys(Ac), Lys (бензойная кислота), Lys (глутаровая кислота), Lys(IVA), Lys(Peg4-isoGlu-Palm), Lys (пироглутаровая кислота), Lys (янтарная кислота), Asn, Orn, Gln, Arg или Val;

X14 представляет собой Dab(Ac), Dap(Ac), His, Lys(Ac), Asn, Gln или Tyr;

X15 представляет собой Ala, betaAla, Gly, Asn, Gln или Ser,

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно некоторым вариантам осуществления X3 отсутствует. Согласно конкретным вариантам осуществления X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 и X9 представляют собой Cys, и X4 и X9 связаны посредством дисульфидной связи. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Pen, и X4 и X9 связаны посредством тиоэфирной связи. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Cys, и X4 и X9 связаны посредством тиоэфирной связи.

Согласно другому варианту осуществления пептидного ингибитора формулы (Xa)

X1 отсутствует;

X2 отсутствует;

X3 представляет собой Glu, D-Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu, (D)Gln или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Abu или Pen;

X5 представляет собой Dap, Dap(Ac), Gln, Ser, Thr или Asn;

X6 представляет собой Thr;

X7 представляет собой Trp;

X8 представляет собой Gln;

X9 представляет собой Cys, Abu или Pen;

X10 представляет собой аналог Phe, Tyr или аналог Tyr, где согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)], Phe(4-CONH₂), Phe(4-Me), Tyr, Tyr(Bzl) или Tyr(Me);

X11 представляет собой 2-Nal или Trp;

X12 представляет собой Acpc, Acbc, Acvc, Achc, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -

MeLeu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, hLeu, Leu или THP;

X13 представляет собой Cit, Asp, Glu, Lys, Lys(Ac), Asn или Gln;

X14 представляет собой Dab(Ac), Asn или His;

X15 представляет собой Ala, betaAla, Gly, Asn или Gln;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно некоторым вариантам осуществления X3 отсутствует. Согласно конкретным вариантам осуществления X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 и X9 представляют собой Cys, и X4 и X9 связаны посредством дисульфидной связи. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Pen, и X4 и X9 связаны посредством тиоэфирной связи. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Cys, и X4 и X9 связаны посредством тиоэфирной связи.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из различных формул, описанных в данном документе, например Ia-It, IIa-IIId, IIIa-IIIe или IV.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23, где пептидный ингибитор имеет структуру формулы (I)



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

где R^1 представляет собой связь, водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил и при этом предусматривает пегилированные варианты исключительно или в качестве спейсеров между любыми из вышеизложенных;

R^2 представляет собой связь, OH или NH_2 ; и

X представляет собой аминокислотную последовательность, например аминокислотную последовательность, содержащую 7-35 аминокислотных остатков. Согласно определенным вариантам осуществления R представляет собой OH или NH_2 .

Согласно определенным вариантам осуществления X содержит последовательность формулы (Xa).

Согласно конкретным вариантам осуществления формулы (I) X содержит последовательность формулы (Ia)



(Ia) (SEQ ID NO:1356),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Met, Glu, Asp, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Sec, 2-хлорметилбензойную кислоту, меркаптопропановую кислоту, меркаптомасляную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомасляную кислоту, Abu, β -азидо-Ala-OH, пропаргилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин, 2-(5'-гексенил)глицин или отсутствует;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap (Ac), Gly, Lys, Asn, N-Me-Gln, N-Me-Arg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X9 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Glu, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Asp, Leu, Val, Phe, Ser, Sec, Abu, β -азидо-Ala-OH, пропаргилглицин, 2-2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин или 2-(5'-гексенил)глицин;

X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтокси))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His или Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Aspс, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab,

Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln;

X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления Ia X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc; X10 представляет собой Tyr или Phe; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His или Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla или Aib; X14 представляет собой Phe, Tyr или β hPhe; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления X4 присутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является линейным или нециклизованным.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным или содержит внутримолекулярную связь, между X4 и X9.

Согласно определенным вариантам осуществления формулы (I) X содержит последовательность формулы (Ib)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

(Ib) (SEQ ID NO:1357),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Glu, Asp, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Sec, 2-хлорметилбензойную кислоту, меркаптопропановую кислоту, меркаптомасляную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомаляную кислоту, Abu, β -азидо-Ala-OH, пропаргилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин, 2-(5'-гексенил)глицин или отсутствует;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap (Ac), Gly, Lys, Asn, N-Me-Gln, N-Me-Arg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X9 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Glu, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Asp, Sec, Abu, β -азидо-Ala-OH, пропаргилглицин, 2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин или 2-(5'-гексенил)глицин;

X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтокси))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂), Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln;

X14 представляет собой Phe, Tyr или β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления Ib: X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc;

X10 представляет собой Tyr или Phe;
 X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal;
 X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly;
 X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, βhAla или Aib;
 X14 представляет собой Phe, Tyr или βhPhe;
 X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc;
 X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, βhAla, Gaba или отсутствует; и
 X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.
 Согласно конкретным вариантам осуществления X4 присутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является линейным или нециклизованным.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным или содержит внутримолекулярную связь между X4 и X9.

Согласно определенным вариантам осуществления формулы (I) X содержит последовательность формулы (Ic)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-Y-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

(Ic) (SEQ ID NO:1358),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Met, Glu, Asp, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Sec, 2-хлорметилбензойную кислоту, меркаптопропановую кислоту, меркаптомасляную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомаляную кислоту, Abu, β-азидо-Ala-OH, пропаргилглицин, 2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин, 2-(5'-гексенил)глицин или отсутствует;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, α-MeOrn, α-MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap (Ac), Gly, Lys, Asn, N-Me-Gln, N-Me-Arg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X9 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Glu, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Asp, Sec, Abu, β-азидо-Ala-OH, пропаргилглицин, 2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин или 2-(5'-гексенил)глицин;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agp, Aib, α-диэтил Gly, α-MeLys, α-MeLys(Ac), α-Me-Leu, α-MeOrn, α-MeSer, α-MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, βhAla или Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln;

X14 представляет собой Phe, Tyr, βhPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His, Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β-Ala, Glu, Arg или Asn;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления Ic X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, βhAla или Aib; X14 представляет собой Phe, Tyr или βhPhe; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, βhAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления X4 присутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным.

ным.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является линейным или нециклизованным.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным или содержит внутримолекулярную связь, между X4 и X9.

Согласно определенным вариантам осуществления формулы (I) X содержит последовательность формулы Id

X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

(Id) (SEQ ID NO:1359),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap (Ac), Gly, Lys, Asn, N-Me-Gln, N-Me-Arg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксигруппы))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂), Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln;

X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где X4 и X9 необязательно связаны внутримолекулярным дисульфидным мостиком.

Согласно определенным вариантам осуществления (Id) X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc; X10 представляет собой Tyr или Phe; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla или Aib; X14 представляет собой Phe, Tyr или β hPhe; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления формулы I X содержит последовательность формулы (Ie)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

(Ie) (SEQ ID NO:1360),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Pen, hCys, D-Pen, D-Cys или D-hCys;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap (Ac), Gly, Lys, Asn, N-Me-Gln, N-Me-Arg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X9 представляет собой Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys;

X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксигруппы))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-

Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln;

X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His, Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где X4 и X9 необязательно связаны внутримолекулярным дисульфидным мостиком.

Согласно определенным вариантам осуществления Ie: X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc; X10 представляет собой Tyr или Phe; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla или Aib; X14 представляет собой Phe, Tyr или β hPhe; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления X4 присутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является линейным или нециклизованным.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным или содержит внутримолекулярную связь, между X4 и X9.

Согласно конкретным вариантам осуществления X4 и X9 оба представляют собой Pen.

Согласно определенным вариантам осуществления формулы I X содержит последовательность формулы (If)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

(If) (SEQ ID NO:1361),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Glu, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys или Asp;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap (Ac), Gly, Lys, Asn, N-Me-Gln, N-Me-Arg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X9 представляет собой Glu, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys или Asp;

X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксид))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln;

X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His, Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где X4 и X9 необязательно циклизированы при помощи внутримолекулярной связи.

Согласно определенным вариантам осуществления (If) X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc; X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe; X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys; X9 представляет собой Glu, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys или Asp; X10 представляет собой Tyr или Phe; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla или Aib; X14 представляет собой Phe, Tyr или β hPhe; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления внутримолекулярной связью является лактамная связь.

Согласно определенным вариантам осуществления формулы (I) X содержит последовательность формулы (Ig)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

(Ig) (SEQ ID NO:1362),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой β -азидо-Ala-OH или пропаргилглицин;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X9 представляет собой β -азидо-Ala-OH или пропаргилглицин;

X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксигруппы))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Aspс, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln;

X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His, Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где X4 и X9 необязательно циклизированы при участии внутримолекулярного триазольного кольца.

Согласно конкретным вариантам осуществления (Ig) X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc; X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe; X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys; X9 представляет собой β -азидо-Ala-OH или пропаргилглицин; X10 представляет собой Tyr или Phe; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla или Aib; X14 представляет собой Phe, Tyr или β hPhe; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления формулы (I) X содержит последовательность формулы (Ih)

X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-Y-X11-H-X13-F-X15-X16-X17-X18-X19-X20

(Ih) (SEQ ID NO:1363),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X4 представляет собой 2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин или 2-(5'-гексенил)глицин;
 X5 представляет собой Ala, Arg, Sarc, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln;
 X6 представляет собой Asp, Thr или Asn;
 X8 представляет собой Val, Gln или Glu;
 X9 представляет собой 2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин или 2-(5'-гексенил)глицин;
 X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);
 X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Val, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln;
 X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn;
 X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и
 X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,
 где X4 и X9 необязательно циклизированы при помощи реакции метатезиса с замыканием внутри-молекулярного кольца с получением соответствующих олефинов.

Согласно конкретным вариантам осуществления (Ih) X5 представляет собой Ala, Arg или Sarc; X6 представляет собой Asp, Thr или Asn; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Val или Aib; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления формулы (I) X содержит последовательность формулы (Ii)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

(Ii) (SEQ ID NO:1364),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X4 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, 2-хлорметилбензойную кислоту, меркаптопропановую кислоту, меркаптомасляную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту или 3-хлоризомаляную кислоту;
 X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln;
 X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe;
 X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;
 X9 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys или Abu;
 X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксид)]], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;
 X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);
 X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;
 X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln;
 X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His, Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp;
 X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn;
 X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и
 X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где X4 и X9 необязательно циклизированы при помощи внутримолекулярной тиоэфирной связи.

Согласно конкретным вариантам осуществления (Ii) X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc; X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe; X10 представляет собой Tyr или Phe; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, βhAla или Aib; X14 представляет собой Phe, Tyr или βhPhe; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, βhAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления формулы (I) X содержит последовательность формулы (Ij)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

(Ij) (SEQ ID NO:1365),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Sec, 2-хлорметилбензойную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомаляную кислоту или Abu;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, α-MeOrn, α-MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X9 представляет собой Sec или Abu;

X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)], Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксигруппы))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Agr, Aib, α-диэтил Gly, α-MeLys, α-MeLys(Ac), α-Me-Leu, α-MeOrn, α-MeSer, α-MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, βhAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln;

X14 представляет собой Phe, Tyr, βhPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His, Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β-Ala, Glu, Arg или Asn;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где X4 и X9 необязательно циклизированы при помощи внутримолекулярной тиоселеновой связи или связи, представляющей собой диселенид.

Согласно конкретным вариантам осуществления (Ij) X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc; X10 представляет собой Tyr или Phe; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, βhAla или Aib; X14 представляет собой Phe, Tyr или βhPhe; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, βhAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления формулы (I) X содержит последовательность формулы (Ik)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

(Ik) (SEQ ID NO:1366),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Met, Glu, Asp, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys или отсутствует;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X9 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Glu, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Asp, Leu, Val, Phe или Ser;

X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксигруппы))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, D-His, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln;

X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp или отсутствует;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn или отсутствует;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления (Ik) X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc; X10 представляет собой Tyr или Phe; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, D-His, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla, Aib или отсутствует; X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe или отсутствует; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc или отсутствует; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba, Leu или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления формулы (I) X содержит или образован последовательностью формулы (II)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

(II) (SEQ ID NO:1367),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Met, Glu, Asp, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys или отсутствует;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn или Phe; X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X9 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Glu, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Asp, Leu, Val, Phe или Ser;

X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксигруппы))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, D-His, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln или отсутствует;

X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp или отсутствует;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn или отсутствует;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления (II): X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib или Sarc; X10 представляет собой Tyr или Phe; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, D-His, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Val, β hAla, Aib или отсутствует; X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe или отсутствует; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc или отсутствует; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba, Leu или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla или Aib.

Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp. Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tyr или β hPhe.

Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn. Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc.

Согласно определенным вариантам осуществления X12 представляет собой α -аминокислоту, например 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Aib, α -MeClу(диэтил), α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 присутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X13 и X14 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления X13, X14 и X15 присутствуют.

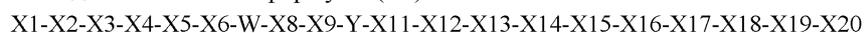
Согласно конкретным вариантам осуществления X4 присутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является линейным или нециклизованным.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным или содержит внутримолекулярную связь между X4 и X9.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы IX содержит или образован последовательностью формулы (Im)



(Im) (SEQ ID NO:1368),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Met, Glu, Asp, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys или отсутствует;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn или Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X9 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Glu, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Asp, Leu, Val, Phe или Ser;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agp, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Val, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln или отсутствует;

X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp или отсутствует;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn или отсутствует;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления (Im) X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib или Sarc; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Val, Aib или отсутствует; X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe или отсутствует; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc или отсутствует; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla или Aib. Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln.

Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp. Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tyr или β hPhe.

Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn. Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc.

Согласно определенным вариантам осуществления X12 представляет собой α -аминокислоту, например 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Aib, α -MeClу(диэтил), α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 присутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 и X14 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления X13, X14 и X15 присутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления X4 присутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является линейным или нециклизированным.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным или содержит внутримолекулярную связь между X4 и X9.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы IX содержит или образован последовательностью формулы (In)



(In) (SEQ ID NO:1369)

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn или Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтокси)], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Val, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln или отсутствует;

X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp или отсутствует;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn или отсутствует;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где Cys в положении X4 и Cys в положении X9 необязательно связаны дисульфидным мостиком.

Согласно определенным вариантам осуществления (In) X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln; X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксид))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr; X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu); X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Val, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln или отсутствует; X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp или отсутствует; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn или отсутствует; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla или Aib.

Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp. Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tyr или β hPhe.

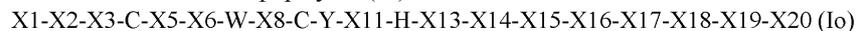
Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn. Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc.

Согласно определенным вариантам осуществления X12 представляет собой альфа-аминокислоту, например 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 присутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X13 и X14 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления X13, X14 и X15 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы IX содержит или образован последовательностью формулы (Io)



(SEQ ID NO:1370),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn или Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Val, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln или отсутствует;

X14 представляет собой Phe, Tyr, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp или отсутствует;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn или отсутствует;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и
 X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где Cys в положении X4 и Cys в положении X9 необязательно связаны дисульфидным мостиком.

Согласно определенным вариантам осуществления (Io) X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln; X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu); X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Val, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn, Gln или отсутствует; X14 представляет собой Phe, Tyr, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac), Asp или отсутствует; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn или отсутствует; X16 представляет собой Asp, Glu, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X12 представляет собой α -аминокислоту, например 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla или Aib.

Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tyr, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp. Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe или Tyr.

Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn. Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 присутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X13 и X14 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления X13, X14 и X15 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы IX содержит или образован последовательностью формулы (Ip)

X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-Y-X11-H-X13-F-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (Ip) (SEQ

ID NO:1371),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X5 представляет собой Ala, Arg, Sarc, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr или Asn;

X8 представляет собой Val, Gln или Glu;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Val, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn, Gln или отсутствует;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg, Asn или отсутствует;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где Cys в положении X4 и Cys в положении X9 необязательно связаны дисульфидным мостиком.

Согласно определенным вариантам осуществления (Ip) X5 представляет собой Ala, Arg или Sarc; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Val, Aib или отсутствует; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc или отсутствует; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla или Aib.

Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn. Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 присутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X13 и X14 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления X13, X14 и X15 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы IX содержит или образован последовательностью формулы (Iq)



(Iq) (SEQ ID NO:1372),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib, D-Sarc, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn или Gln;

X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp, D-Thr, D-Asn или D-Phe;

X8 представляет собой Val, Gln, Glu или Lys;

X10 представляет собой Tyr, Phe, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксид))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val или D-His, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agp, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Val, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn, Gln или отсутствует;

X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac), Asp или отсутствует;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg, Asn или отсутствует;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где Cys в положении X4 и Cys в положении X9 необязательно связаны.

Согласно определенным вариантам осуществления (Iq) X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc; X10 представляет собой Tyr или Phe; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val или D-His, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Val, Aib или отсутствует; X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe или отсутствует; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc или отсутствует; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba, Leu или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X12 представляет собой α -аминокислоту, например 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla или Aib.

Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tyr, β hPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp. Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tyr или β hPhe.

Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc, β -Ala, Glu, Arg или Asn. Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 присутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 и X14 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления X13, X14 и X15 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления Iq содержит или образована последовательностью формулы (Iq')

X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-X10-X11-X12-X13-X14-X15 (Iq') (SEQ ID NO:1373),

где X1-X14 имеют определение, представленное для (Iq), и

где Cys в положении X4 и Cys в положении X9 необязательно связаны.

Согласно определенным вариантам осуществления (Iq') X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib или D-Sarc; X10 представляет собой Tyr или Phe; X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val или D-His, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala или трет-бутил-Gly; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, βhAla, Val, Aib или отсутствует; X14 представляет собой Phe, Tyr, βhPhe или отсутствует; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, Sarc или отсутствует; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, βhAla, Gaba, Leu или отсутствует; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, βhAla, Aib, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn или Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, βhAla или Aib.

Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tyr, βhPhe, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp. Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tyr или βhPhe.

Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc, β-Ala, Glu, Arg или Asp. Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tyr или βhPhe.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 присутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X13 и X14 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления X13, X14 и X15 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IX) содержит или образован последовательностью формулы (Ir)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-

X20 (Ir) (SEQ ID NO:1374),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Met, Glu, Asp, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Sec, 2-хлорметилбензойную кислоту, меркаптопропановую кислоту, меркаптомасляную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомаляную кислоту, Abu, β-азидо-Ala-OH, пропаргилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-ашшлглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин, 2-(5'-гексенил)глицин, Abu или отсутствует;

X5 представляет собой любую аминокислоту;

X6 представляет собой любую аминокислоту;

X7 представляет собой Trp, Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или OctGly или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X8 представляет собой любую аминокислоту;

X9 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Glu, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Asp, Leu, Val, Phe или Ser, Sec, Abu, β-азидо-Ala-OH, пропаргилглицин, 2-2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин, Ala, hCys, Abu, Met, MeCys, (D)Tyr или 2-(5'-гексенил)глицин;

X10 представляет собой Tyr, Phe(4-OMe), 1-Nal, 2-Nal, Aic, α-MePhe, Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tyr, Glu, His, hPhe(3,4-диметокси), hTyr, N-Me-Tyr, Trp, Phe(4-CONH₂), Phe(4-фенокси), Thr, Tlc, Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-NH₂), Phe(4-F), Phe(3,5-F₂), Phe(4-CH₂CO₂H), Phe(пента-F), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-CF₃), Bip, Cha, 4-пиридилаланин, βhTyr, OctGly, Phe(4-N₃), Phe(4-Br), Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe, аналог Phe, аналог Tyr или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметил Phe, Bip, Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), Phe(4-CO₂H), βhPhe(4-F), α-Me-Trp, 4-фенилциклогексил, Phe(4-CF₃), Phe(3,4-OMe₂), α-MePhe, βhNal, βhPhe, βhTyr, βhTrp, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tlc, Tqa, Trp, Tyr, Phe(4-OMe), Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-О-аллил), Tyrβ-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl), Octgly, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Phe[4-(2-аминоэтокси)], 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(2,3-Cl₂), Phe(2,3-F₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин или Bip или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His или Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, α-MeLys, D-Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Tyr, Aib, α-MeLeu, α-MeOrn, β-Aib, β-Ala,

β hAla, phArg, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Glu, hArg, Ile, Lys, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Ser, Thr, Tle или трет-бутил-Gly, 4-амино-4-карбокситетрагидропирин, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agp, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Asn, Cit, Lys, Arg, Orn, Val, β hAla, Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, α -MeLeu, Aib, β -Ala, β -Glu, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтил Gly, hLeu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Ser, β -спиро-pip, Thr, Tba, Tle или Aib или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X14 представляет собой Phe, Tyr, Glu, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Lys(Ac), Dap(Ac), Asp, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tic или β hPhe или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Aea, Asp, Asn, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Arg, β -Ala или Sarc или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептид циклизирован посредством X4 и X9.

Согласно конкретным вариантам осуществления X3 представляет собой Glu, D-Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu, (D)Gln.

Согласно определенным вариантам осуществления (Iг) X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметил Phe, Bip, Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), Phe(4-CO₂H), β hPhe(4-F), α -Me-Trp, 4-фенилциклогексил, Phe(4-CF₃), α -MePhe, β hNal, β hPhe, β hTyr, β hTrp, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tlc, Tqa, Trp, Tyr, Phe(4-OMe), Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl), Octgly, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Phe[4-(2-аминоэтокси)], 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(2,3-Cl₂), Phe(2,3-F₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин или Bip или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His или Val, Cav, Cpa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, α -MeLys, D-Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Tyr, Aib, α -MeLeu, α -MeOrn, β -Aib, β -Ala, β hAla, phArg, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Glu, hArg, Ile, Lys, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Ser, Thr, Tle или трет-бутил-Gly или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Arg, Orn, Val, β hAla, Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, α -MeLeu, Aib, β -Ala, β -Glu, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтил Gly, hLeu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Ser, β -спиро-pip, Thr, Tba, Tle или Aib или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X14 представляет собой Phe, Tyr, Glu, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tic или β hPhe или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Aea, Asp, Asn, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Arg или Sarc или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba, Gly, Ser, Pro, Asn, Thr, или отсутствует, или представляет собой соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; и X17 представляет собой Leu, Lys, Arg, Glu, Ser, Gly, Gln, или отсутствует, или представляет собой соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного.

Согласно определенным вариантам осуществления как X4, так и X9 представляет собой Pen. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 и X9 циклизированы с помощью дисульфидной связи.

Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, и X9 представляет собой Cys. Согласно определенным вариантам осуществления X4 и X9 циклизированы с помощью тиоэфирной связи.

Согласно конкретным вариантам осуществления X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib, Cys, Cit, Asp, Dab, Dap, Gly, His, hCys, Lys, Met, Asn, N-Me-Ala, N-Me-Asn, N-Me-Lys, N-Me-Gln, Orn, Pro, Pen, Gln, Val, α Me-Lys, α Me-Orn или D-Sarc, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg или Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X5 представляет собой Gln или Asn. Согласно конкретным вариантам осуществления X5 представляет собой Ala, Arg, Glu, Phe, Leu, Thr, Ser, Aib, Sarc, D-Ala, D-Arg, D-Glu, D-Phe, D-Leu, D-Thr, D-Ser, D-Aib, Cys, Cit, Asp, Dab, Dap, Gly, His, hCys, Lys, Met, Asn, N-Me-Ala, N-Me-Asn, N-Me-Lys, N-Me-Gln, N-Me-Arg, Orn, Pro, Pen, Gln, Val, α Me-Lys, α Me-Orn или D-Sarc. Согласно определенным вариантам осуществления X5 представляет собой Gln.

Согласно конкретным вариантам осуществления X6 представляет собой Asp, Thr, Asn, Phe, D-Asp,

D-Thr, D-Asn, Glu, Arg, Ser или D-Phe. Согласно конкретным вариантам осуществления X6 представляет собой Thr.

Согласно конкретным вариантам осуществления X7 представляет собой Trp.

Согласно конкретным вариантам осуществления X8 представляет собой Val, Gln, Glu, Phe, Asn, Pro, Arg, Thr, Trp или Lys. Согласно конкретным вариантам осуществления X8 представляет собой Gln.

Согласно конкретным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой аналог Trp.

Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой аналог Phe. Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe), Phe(4-CONH₂) или Phe[4-(2-аминоэтокси)] (также обозначаемый в данном документе как Phe[4-2ae])). Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe) или Phe[4-(2-аминоэтокси)] (также обозначаемый в данном документе как Phe[4-2ae])).

Согласно конкретным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal.

Согласно определенным вариантам осуществления X12 представляет собой α -MeLys, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer или α -MeVal.

Согласно определенным вариантам осуществления X12 представляет собой α -MeLys.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Glu или Lys(Ac). Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Glu.

Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Asn.

Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly или Asn. Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly.

Согласно определенным вариантам осуществления один или более, два или более, три или более или четыре или более из X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 и X9 представляют собой Cys, X7 представляет собой Trp, и X18 представляет собой [(D)Lys]. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 и X9 представляют собой Cys, X7 представляет собой Trp, X10 представляет собой Trp, и X18 представляет собой [(D)Lys]. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 и X9 представляют собой Cys, X7 представляет собой Trp, X1, X2 и X3 отсутствуют, X17 отсутствует, X18 представляет собой [(D)Lys], и X19 и X20 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 и X9 представляют собой Cys, X7 и X11 представляют собой Trp, X10 представляет собой Trp, и X18 представляет собой [(D)Lys]. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют; и согласно определенным вариантам осуществления X17 отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 и X9 представляют собой Pen, и X12 представляет собой α -MeLys. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 и X9 представляют собой Pen, X12 представляет собой α -MeLys, и X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 и X9 представляют собой Pen, X12 представляет собой α -MeLys, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют, и X7 представляет собой Trp. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 и X9 представляют собой Pen, X12 представляет собой α -MeLys, X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют, и X7 представляет собой Trp. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 и X9 представляют собой Pen, X7 представляет собой Trp, и X12 представляет собой α -MeLys. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления между X4 и X9 присутствует дисульфидная связь.

Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 представляет собой Abu, X9 представляет собой Cys, и X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys или α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer или α -MeVal. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 представляет собой Abu, X9 представляет собой Cys, и X12 представляет собой α -MeLys. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 представляет собой Abu, X9 представляет собой Cys, X12 представляет собой α -MeLys, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys или α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer или α -MeVal, и X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 представляет собой Abu, X9 представляет собой Cys, X12 представляет собой α -MeLys, X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 представляет собой Abu, X9 представляет собой Cys, X12 представляет собой α -MeLys, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys или α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer или α -MeVal, X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют, и

X7 представляет собой Trp. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 представляет собой Abu, X9 представляет собой Cys, X12 представляет собой α -MeLys, X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют, и X7 представляет собой Trp. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 представляет собой Abu, X9 представляет собой Cys, X7 представляет собой Trp, и X12 представляет собой α -MeLys. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления между X4 и X9 присутствует тиоэфирная связь.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы IX содержит или образован последовательностью формулы (Is)

X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-X10-X11-X12-X13-X14-G-X16-X17-X18-X19-X20 (Is)

(SEQ ID NO:1375),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X5 представляет собой любую аминокислоту;

X6 представляет собой любую аминокислоту;

X8 представляет собой любую аминокислоту;

X10 представляет собой Tyr, 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтокси))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl) или Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp, Phe(3,4-Cl₂) или Tyr(3-t-Bu);

X12 представляет собой Arg, Lys, His, hArg, Cit, Orn, 1-Nal, D-Ala, D-Leu, D-Phe, D-Asn, D-Asp, Agr, Leu, β hLeu, Aib, β hAla, β hVal, PhArg, hLeu, Dap, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cha, Cit, Cpa, (D)Asn, Glu, hArg или Lys;

X13 представляет собой Cha, Ogl, Aib, Leu, Val, Dab, Glu, Lys, β hLeu, β hAla, β hVal, β Glu, Lys(Ac), Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, hArg, Lys, Asn, Orn, Lys(Ac) или Gln;

X14 представляет собой Phe, Tic, Asn, Tyr, Asn, Arg, Qln, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac) или Asp;

X16 представляет собой любую аминокислоту;

X17 отсутствует;

X18 представляет собой D-Lys;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления (Is) X10 представляет собой Tyr, 1-Nal или 2-Nal; X11 представляет собой Trp или 1-Nal; X12 представляет собой Arg, Lys, His, hArg, Cit, Orn, 1-Nal, D-Ala, D-Leu, D-Phe, D-Asn, D-Asp, Agr, Leu, β hLeu, Aib, β hAla, β hVal, β hArg, hLeu или Dap; X13 представляет собой Cha, Ogl, Aib, Leu, Val, Dab, Glu, Lys, β hLeu, β hAla, β hVal или β Glu; X14 представляет собой Phe, Tic, Asn или Tyr; и X16 представляет собой AEA, Ala или β Ala.

Согласно конкретным вариантам осуществления X5 представляет собой Glu, Arg, Ala, N-Me-Arg, N-Me-Ala, N-Me-Gln, Orn, N-Me-Asn, N-Me-Lys, Ser, Gln, Orn, Asn или Dap. Согласно конкретным вариантам осуществления X5 представляет собой Glu, Arg, Ala, N-Me-Arg, N-Me-Ala, N-Me-Gln, Orn, N-Me-Asn, N-Me-Lys, Ser, Asn или Dap.

Согласно конкретным вариантам осуществления X6 представляет собой Asp или Thr.

Согласно конкретным вариантам осуществления X8 представляет собой Gln или Val.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептид Is циклизирован посредством дисульфидной связи между X4 и X9.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IX) содержит или образован последовательностью формулы (It)

X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

(It) (SEQ ID NO:1376),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X5 представляет собой любую аминокислоту;

X6 представляет собой любую аминокислоту;

X8 представляет собой любую аминокислоту;

X10 представляет собой Tyr, 1-Nal, 2-Nal, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(4-CONH₂), Phe(4-OMe);

X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bip, Phe(3,4-OMe₂), 5-гидрокси-Trp;

X12 представляет собой Arg, His, 3-Pal, Leu, Thr, Gln, Asn, Glu, Ile, Phe, Ser, Lys, hLeu, α -MeLeu, D-Leu, D-Asn, h-Leu, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer или α -MeVal;

X13 представляет собой Thr, Glu, Tyr, Lys, Gln, Asn, Lys, Lys (Ac), Asp, Arg, Ala, Ser, Leu;
 X14 представляет собой Phe, Tyr, Asn, Gly, Ser, Met, Arg, His, Lys, Leu или Gln;
 X15 представляет собой Gly, Ser, Arg, Leu, Asp, Ala, β -Ala, Glu, Arg или Asn;
 X16 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;
 X17 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;
 X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;
 X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и
 X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления (It) X10 представляет собой Tyr, 1-Nal или 2-Nal; X11 представляет собой Trp, 1-Nal, 2-Nal или Bip; X12 представляет собой Arg, His, 3-Pal, Leu, Thr, Gln, Asn, Glu, Ile, Phe, Ser, Lys, hLeu, α -MeLeu, D-Leu, D-Asn или h-Leu; X13 представляет собой Thr, Glu, Tyr, Lys, Gln, Asn, Lys, Asp, Arg, Ala, Ser, Leu; X15 представляет собой Gly, Ser, Arg, Leu, Asp или Ala; X16 отсутствует или представляет собой Asn, Glu, Phe, Ala, Gly, Pro, Asp, Gln, Ser, Thr, D-Glu или Lys; и X17 отсутствует или представляет собой Pro, Arg, Glu, Asp, Ser, Gly или Gln.

Согласно конкретным вариантам осуществления X5 представляет собой Ser, Asp, Asn, Gln, Ala, Met, Arg, His или Gly. Согласно конкретным вариантам осуществления X5 представляет собой Ser, Asp, Gln, Ala, Met, Arg, His или Gly.

Согласно конкретным вариантам осуществления X6 представляет собой любое из Asp, Ser или Thr.

Согласно конкретным вариантам осуществления X8 представляет собой Gln, Glu или Thr.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептид (It) циклизирован посредством дисульфидной связи между X4 и X9.

Согласно дополнительному варианту осуществления настоящее изобретение включает пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Va)

$$X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-$$

$$X20 \text{ (Va) (SEQ ID NO: 1377),}$$

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую D-аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, hCys, Pen, hPen, Abu, Ser, hSer или химический фрагмент, способные образовывать связь с X9;

X5 представляет собой Ala, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn, Gln, Arg, Ser или Thr;

X6 представляет собой Thr, Ser, Asp, Ile или любую аминокислоту;

X7 представляет собой Trp, 6- хлор-Trp, 1-Nar или 2-Nar;

X8 представляет собой Glu, Gln, Asn, Lys(Ac), Cit, Cav, Lys(N- ϵ -(N- α -пальмитоил-L- γ -глутамил)) или Lys(N- ϵ -пальмитоил);

X9 представляет собой Cys, hCys, Pen, hPen Abu, или любую аминокислоту, или химический фрагмент, способные образовывать связь с X4;

X10 представляет собой 2-Nal, аналог Phe, Tyr или аналог Tyr;

X11 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-диметокси), 5-гидрокси Trp, Phe(3,4-Cl₂), Trp или Tyr(3-tBu);

X12 представляет собой Aib, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, любую α -метиламинокислоту, α -этиламинокислоту, Achc, Acvc, Acbc Acpc, 4-амино-4-карбоксихиперидин, 3-Pal, Agr, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -MeLeu, α - α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cav, Cha, Cit, Cpa, D-Asn, Glu, His, hLeu, hArg, Lys, Leu, Octgly, Orn, пиперидин, Arg, Ser, Thr или THP;

X13 представляет собой Lys(Ac), Gln, Cit, Glu или любую аминокислоту;

X14 представляет собой Asn, Gln, Lys(Ac), Cit, Cav, Lys(N- ϵ -(N- α -пальмитоил-L- γ -глутамил)), Lys(N- ϵ -пальмитоил) или любую аминокислоту;

X15 представляет собой β -Ala, Asn, Gly, Gln, Ala, Ser, Aib или Cit;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где X4 и X9 способны образовывать связь друг с другом.

Согласно конкретным вариантам осуществления связь представляет собой либо дисульфидную связь, либо тиоэфирную связь. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор циклизирован посредством связи между X4 и X9.

Согласно определенным вариантам осуществления X1 представляет собой D-аминокислоту или от-

сутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X2 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X16 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X17 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X18 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X19 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X20 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления формулы (Ia) X10 представляет собой 2-Nal, Phe(3,4-diF₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)], Phe(Br), Phe(4-CONH₂), Phe(Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Tyr, Tyr(Bzl) или Tyr(Me). Согласно определенным вариантам осуществления формулы (Ia) X10 представляет собой Phe(4-ZR), Pheβ-ZR) или Phe(2-ZR), где R = CH₂(CH₂)_nY и n = 1-25, Z = NH, O, CO, CONH или CH₂, а Y = NH₂, CO₂H, OH или CH₃

Согласно дополнительным связанным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Vb)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-

X20 (Vb) (SEQ ID NO:1378),

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой D-Arg, D-Phe, любую D-аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, hCys, Pen, hPen, Abu или химический фрагмент, способные образовывать связь с X9;

X5 представляет собой Gln, Asn, Lys(Ac), Cit, Cav, Lys(N-ε-(N-α-пальмитоил-L-γ-глутамил)) или Lys(N-ε-пальмитоил);

X6 представляет собой Thr, Ser, Asp, He или любую аминокислоту;

X7 представляет собой Trp, 1-Nap или 2-Nap;

X8 представляет собой Gln, Asn, Lys(Ac), Cit, Cav, Lys(N-ε-(N-α-пальмитоил-L-γ-глутамил)) или Lys(N-ε-пальмитоил);

X9 представляет собой Cys, hCys, Pen, hPen, Abu, любую аминокислоту или химический фрагмент, способные образовывать связь с X4;

X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)], Phe(4-CONH₂), Phe(4-гуанидино), Phe(4-NH₂), Tyr(Me) или Phe(4-ZR), где R = CH₂(CH₂)_nY; n = 1-25; Z = O, CO, NH, CONH или CH₂; и Y = NH₂, CO₂H, OH, или CH₃;

X11 представляет собой 2-Nal или Trp;

X12 представляет собой Aib, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, α-диэтил Gly, α-MeLys, α-MeLys(Ac), α-MeLeu, α-MeOrn, α-MeSer, α-MeVal, кислоты, Achc, Acvc, Acbc Acrc или 4-амино-4-карбоксипиперидин;

X13 представляет собой Lys(Ac), Gln, Cit, Glu или любую аминокислоту;

X14 представляет собой Asn, Gln, Lys(Ac), Cit, Cav, Lys(N-ε-(N-α-пальмитоил-L-γ-глутамил)), Lys(N-ε-пальмитоил) или любую аминокислоту;

X15 представляет собой β-Ala, Asn, Gln, Ala, Ser или Aib;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где X4 и X9 способны образовывать связь друг с другом.

Согласно конкретным вариантам осуществления связь представляет собой дисульфидную связь или тиоэфирную связь. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор циклизирован посредством связи между X4 и X9.

Согласно определенным вариантам осуществления X1 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X2 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X16 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X17 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X18 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X19 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X20

представляет собой D-аминокислоту или отсутствует.

Согласно другому связанному варианту осуществления настоящее изобретение включает пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Vc)



где X1 отсутствует;

X2 отсутствует;

X3 представляет собой D-Arg или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Pen, Abu или химический фрагмент, способные образовывать связь с X9;

X5 представляет собой Gln, Asn, Lys(Ac), Cit или Cav;

X6 представляет собой Thr или Ser;

X7 представляет собой Trp, 1-Nap или 2-Nap;

X8 представляет собой Gln, Asn, Lys(Ac), Cit или Cav;

X9 представляет собой Cys, hCys, Pen, hPen, Abu или любую аминокислоту или химический фрагмент, способные образовывать связь с X4;

X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(4-CONH₂) или Phe(4-OR), где R = CH₂(CH₂)_nY; n = 1-25; и Y = NH₂, CO₂H, OH или CH₃;

X11 представляет собой Trp или 2-Nal;

X12 представляет собой Aib, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, α-MeLys, α-MeLys(Ac), α-MeLeu, Achc, Acvc, Acbc или Acrc;

X13 представляет собой Lys(Ac) или Glu;

X14 представляет собой Asn, Gln, Lys(Ac), Lys(N-ε-(N-α-пальмитоил-L-γ-глутамил)) или Lys(N-ε-пальмитоил);

X15 представляет собой Gly, β-Ala, Asn, Gln, Ala, Ser или Aib;

X16 отсутствует;

X17 отсутствует;

X18 отсутствует;

X19 отсутствует; и

X20 отсутствует,

где X4 и X9 способны образовывать связь друг с другом.

Согласно конкретным вариантам осуществления связь представляет собой дисульфидную связь или тиоэфирную связь. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор циклизирован посредством связи между X4 и X9.

Согласно определенным вариантам осуществления X1 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X2 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X16 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X17 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X18 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X19 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X20 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует.

Согласно другому связанному варианту осуществления настоящее изобретение включает пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Vd)



где X1 отсутствует;

X2 отсутствует;

X3 отсутствует;

X4 представляет собой Pen или Abu;

X5 представляет собой Gln или Asn;

X6 представляет собой Thr или Ser;

X7 представляет собой Trp;

X8 представляет собой Gln или Asn;

X9 представляет собой Pen или Cys;

X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe(4-CONH₂);

X11 представляет собой Trp или 2-Nal;

X12 представляет собой Aib, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, α -MeLys, α -MeLeu или Ache;
 X13 представляет собой Lys(Ac) или Glu;
 X14 представляет собой Asn, Gln или Lys(Ac);
 X15 представляет собой Gly, Ala, Ser, β -Ala, Asn или Gln;
 X16 отсутствует;
 X17 отсутствует;
 X18 отсутствует;
 X19 отсутствует; и
 X20 отсутствует,

где X4 и X9 способны образовывать связь друг с другом. Согласно конкретным вариантам осуществления связь представляет собой дисульфидную связь или тиоэфирную связь. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор циклизирован посредством связи между X4 и X9.

Любой из пептидных ингибиторов по настоящему изобретению (например, любой из таковых формулы (I) (например, Ix, Ia-Ii) может быть дополнительно определен, например, как описано ниже. Понятно, что каждое из дополнительных определяющих свойств, описанных в данном документе, может быть применено по отношению к любым пептидным ингибиторам, где аминокислоты, обозначенные в конкретных положениях, обеспечивают наличие дополнительного определяющего свойства.

Согласно определенным вариантам осуществления любые Phe[4-(2-аминоэтокси)] остатки, присутствующие в пептидном ингибиторе, могут быть заменены Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)].

Согласно определенным вариантам осуществления X1-X20 представляют собой любые аминокислоты, показанные в соответствующем положении, по отношению к циклизированным Pen-Pen или циклизированным Abu-Cys остаткам иллюстративных пептидных ингибиторов, изложенных в табл. 2-5.

Согласно определенным вариантам осуществления любые пептидные ингибиторы, описанные в данном документе, включающие без ограничений таковые из формул (X), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg) или (Vh), дополнительно содержат линкерный или спейсерный фрагмент между любыми двумя аминокислотными остатками пептида. Согласно конкретным вариантам осуществления линкерный или спейсерный фрагмент представляет собой фрагмент PEG.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор циклизирован при помощи дисульфидного мостика.

Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Tug, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(4-CONH₂) или Phe(4-OMe). Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Tug.

Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal, Trp или 5-гидрокси-Trp. Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой Trp.

Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Tug или Phe[4-(2-аминоэтокси)], и X11 представляет собой Trp или 2-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Tug, и X11 представляет собой Trp.

Согласно конкретным вариантам осуществления X4 и X9 оба представляют собой Cys.

Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой Cys, Pen, hCys или отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления X7 и X11 оба не представляют собой W.

Согласно конкретным вариантам осуществления X7 и X11 оба представляют собой W.

Согласно конкретным вариантам осуществления X7 и X11 оба представляют собой W, X10 представляет собой Y, и X4 и X9 оба представляют собой Cys.

Согласно конкретным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Asn, β -Ala или Ser. Согласно конкретным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly или Ser.

Согласно конкретным вариантам осуществления X16 представляет собой AEA или AEP.

Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Tug, Phe или Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Tug или Phe.

Согласно конкретным вариантам осуществления X11 представляет собой Trp или 2-Nal. Согласно конкретным вариантам осуществления X11 представляет собой Trp.

Согласно конкретным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления X18, X19 и X20 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления X1, X2, X3, X18, X19 и X20 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления один или более из X1, X2 или X3 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления любого из (Ix), (Ia-Ir) один из X1, X2 и X3 присутствует, а два других отсутствуют. Согласно одному варианту осуществления присутствующий X1, X2 или X3 представляет собой Ala.

Согласно определенным вариантам осуществления X3 присутствует. Согласно конкретным вариантам осуществления X3 представляет собой Glu, (D)Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu, (D)Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X3 представляет собой (D)Arg или (D)Phe. Согласно

конкретным вариантам осуществления X1 и X2 отсутствуют, а X3 присутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления два из X1, X2 и X3 присутствуют, а оставшийся отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления два присутствующих образованы SG, NK, DA, PE, QV или DR.

Согласно конкретным вариантам осуществления X1, X2 и X3 присутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 образованы ADQ, KEN, VQE, GEE, DGF, NAD, ERN, RVG, KAN или YED.

Согласно определенным вариантам осуществления пептид содержит остаток AEP. Согласно конкретным вариантам осуществления любой из X15, X16, X17, X18, X19 или X20 представляет собой AEP.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов или пептидных мономерных субъединиц X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Lys(Ac), β hAla или Aib. Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов или пептидных мономерных субъединиц X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, β hAla или Aib. Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Asn, Tug или β hPhe. Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Phe, Tug или β hPhe. Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Asn, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc. Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala или Sarc. Согласно определенным вариантам осуществления X12 представляет собой α -аминокислоту, например 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer или α -MeVal.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 присутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X13 и X14 присутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления X13, X14 и X15 присутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления любого из (Ia-It) один или более из X16-X20 присутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления два или более или три или более из X16-X20 присутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления X18 представляет собой [(D)Lys]. Согласно конкретным вариантам осуществления X17 отсутствует, и X18 представляет собой [(D)Lys]. Согласно определенным вариантам осуществления, где X4 и X9 необязательно представляют собой Cys, X4 и X9 представляют собой Cys, X7 представляет собой Trp, и X18 представляет собой [(D)Lys]. Согласно конкретным вариантам осуществления, где X4 и X9 необязательно представляют собой Cys, X4 и X9 представляют собой Cys, X7 представляет собой Trp, X10 представляет собой Tug или Phe[4-(2-аминоэтокси)], и X18 представляет собой [(D)Lys]. Согласно конкретным вариантам осуществления, где X4 и X9 необязательно представляют собой Cys, X4 и X9 представляют собой Cys, X7 представляет собой Trp, X10 представляет собой Tug, и X18 представляет собой [(D)Lys]. Согласно конкретным вариантам осуществления, где X4 и X9 необязательно представляют собой Cys, X4 и X9 представляют собой Cys, X7 представляет собой Trp, X1, X2 и X3 отсутствуют, X17 отсутствует, X18 представляет собой [(D)Lys], и X19 и X20 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления (Ir) X4 и X9 представляют собой Cys, X7 и X11 представляют собой Trp, X10 представляет собой Tug, и X18 представляет собой [(D)Lys]. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют; и согласно определенным вариантам осуществления X17 отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления любой из пептидных ингибиторов (или любая из мономерных субъединиц), описанных в данном документе, является циклизированным (циклизированной). Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор циклизирован посредством связи между двумя или более внутренними аминокислотами пептидного ингибитора. Согласно конкретным вариантам осуществления циклизированные пептидные ингибиторы не циклизированы посредством связи между N-концевыми и C-концевыми аминокислотами пептидного ингибитора. Согласно определенным вариантам осуществления один из аминокислотных остатков, участвующих в образовании внутримолекулярной связи, циклизует пептид при участии amino-концевого аминокислотного остатка. Согласно определенным вариантам осуществления любой из пептидных ингибиторов циклизирован посредством пептидной связи между своей N-концевой аминокислотой и своей C-концевой аминокислотой.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, или одной или обеих их мономерных субъединиц, пептидный ингибитор (или одна или обе его мономерные субъединицы) циклизирован посредством внутримолекулярной связи между X4 и X9 или при помощи триазольного кольца. Согласно конкретным вариантам осуществления внутримолекулярная связь представляет собой любую дисульфидную связь, тиоэфирную связь, лактамную связь, триазол, связь, представляющую собой селеноэфир, связь, представляющую собой диселенид, или связь, представляющую собой олефин.

Согласно одному варианту осуществления X4 и X9 пептидного ингибитора (или одной или обеих его мономерных субъединиц) представляют собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys или D-hCys, и внутримолекулярная связь представляет собой дисульфидную связь. Согласно определенным вариантам осуществления как X4, так и X9 представляет собой Cys, или как X4, так и X9 представляет собой Pen, и внутри-

молекулярная связь представляет собой дисульфидную связь.

Согласно одному варианту осуществления X4 и X9 пептидного ингибитора (или одной или обеих его мономерных субъединиц) представляют собой Glu, Asp, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu или D-Lys, и внутримолекулярная связь представляет собой лактамную связь.

Согласно одному варианту осуществления X4 представляет собой Abu, 2-хлорметилбензойную кислоту, меркаптопропановую кислоту, меркаптомасляную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту или 3-хлоризомаляную кислоту; X9 представляет собой Abu, Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys или D-hCys; и внутримолекулярная связь представляет собой тиоэфирную связь. Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, и X9 представляет собой Pen, а внутримолекулярная связь представляет собой тиоэфирную связь. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой 2-метилбензоильный фрагмент, способный образовывать тиоэфирную связь с X9, и X9 выбран из Cys, N-Me-Cys, D-Cys, hCys, Pen и D-Pen. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, и X9 представляет собой Cys, а внутримолекулярная связь представляет собой тиоэфирную связь. Согласно конкретным примерам пептидного мономера, димер или его субъединица любой из формул представляют собой пептиды, описанные в данном документе, при этом X4 выбран из группы, включающей модифицированный Ser, модифицированный hSer (например, homo-Ser-Cl), подходящий изостер и соответствующие D-аминокислоты. Согласно другим примерам X4 представляет собой алифатическую кислоту, имеющую от одного до четырех атомов углерода и образующую тиоэфирную связь с X9. Согласно некоторым примерам X4 представляет собой пяти- или шестичленную алициклическую кислоту, имеющую модифицированную 2-метильную группу, которая образует тиоэфирную связь с X9. Согласно некоторым вариантам осуществления X4 представляет собой 2-метилбензоильный фрагмент. Согласно определенным вариантам осуществления X4 выбран из Cys, hCys, Pen и 2-метилбензоилового фрагмента. Согласно определенным вариантам осуществления X4 выбран из группы, включающей модифицированный Ser, модифицированный hSer, подходящий изостер и соответствующие D-аминокислоты. Согласно одному варианту осуществления X4 представляет собой hSerCl (до того, как образуется тиоэфирная связь с X9, при этом удаляется Cl) или предшественник hSer (например, homoSer(O-TBDMS)). Согласно другим примерам X4 представляет собой алифатическую кислоту, имеющую от одного до четырех атомов углерода и образующую тиоэфирную связь с X9. Согласно некоторым примерам X4 представляет собой пяти- или шестичленную алициклическую кислоту, имеющую модифицированную 2-метильную группу, которая образует тиоэфирную связь с X9. Согласно некоторым примерам X4 представляет собой 2-метилбензоильный фрагмент. Согласно определенным вариантам осуществления, где X4 не представляет собой аминокислоту, а является химическим фрагментом, который связывается с X9, X1, X2 и X3 отсутствуют, и X4 конъюгирован или связан с X5. Согласно некоторым вариантам осуществления аминокислота, непосредственно связывающаяся карбоксил с X9, представляет собой ароматическую аминокислоту. Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой аминокислоту, в то время как согласно другим вариантам осуществления X4 представляет собой другой химический фрагмент, способный связываться с X9, например образовывать тиоэфирную связь. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 представляет собой другой химический фрагмент, выбранный из любого из отличных от аминокислот фрагментов, описанных в данном документе для X4. Согласно конкретным вариантам осуществления, где X4 представляет собой другой химический фрагмент, X1, X2 и X3 отсутствуют, а другой химический фрагмент связан или конъюгирован с X5. Согласно определенным вариантам осуществления X4 определяют как химический фрагмент, включающий группу, такую как хлорид, например, в 2-хлорметилбензойной кислоте, 2-хлоруксусной кислоте, 3-хлорпропановой кислоте, 4-хлормасляной кислоте, 3-хлоризомаляной кислоте. Однако специалисту в данной области будет понятно, что сразу после того, как пептид претерпел циклизацию с замыканием кольца с образованием тиоэфирной связи между X4 и X9, хлоридная группа больше не присутствует. Описание химических фрагментов в X4, которые включают реакционную группу, такую как хлорид, таким образом, означает как группу с хлоридом, так и группу без хлорида, т.е. после образования связи с X9. Настоящее изобретение также включает пептиды, содержащие ту же самую структуру, как показано в любой из других формул или таблиц, описанных в данном документе, но при этом тиоэфирная связь представлена в обратной ориентации. Согласно таким вариантам осуществления настоящего изобретения в целом можно считать, что аминокислотные остатки или другие химические фрагменты, представленные в X4, вместо этого присутствуют в X9, а аминокислотные остатки, представленные в X9, вместо этого присутствуют в X4, т.е. аминокислотный остаток, содержащий серу образующейся в результате тиоэфирной связи, расположен в X4, а не в X9, а аминокислотный остаток или другой фрагмент, имеющий боковую углеродную цепь, способную образовывать тиоэфирную связь с X4, расположен в X9. Однако в такой обратной ориентации аминокислота или химический фрагмент в положении X9 содержат свободный амин. Например, согласно конкретным вариантам осуществления аминокислота в X9 представляет собой защищенный гомосерин, такой как, например, гомосерин (OTBDMS). Таким образом, согласно конкретным вариантам осуществления с обратной ориентацией пептидных ингибиторов любой из формул, описанных в данном документе, X9 представляет собой аминокислотный остаток, имеющий боковую цепь с одним или двумя атомами углерода и обра-

зующий тиоэфирную связь с X4, и X4 выбран из группы, включающей Cys, N-Me-Cys, D-Cys, hCys, Pen и D-Pen. В данном документе описаны конкретные примеры аминокислотных остатков и других химических фрагментов, присутствующих в соответствующих положениях других формул и в таблицах.

Специалисту в данной области будет понятно, что определенные аминокислоты и другие химические фрагменты модифицируются при связывании с другой молекулой. Например, боковая цепь аминокислоты может модифицироваться, когда она образует внутримолекулярный мостик с боковой цепью другой аминокислоты, например один или более атомов водорода могут быть удалены или заменены связью. Кроме того, если hSer-Cl связывается с аминокислотой, такой как Cys или Pen, при помощи тиоэфирной связи, то высвобождается Cl-фрагмент. Соответственно, как используется в данном документе, ссылка на аминокислоту или модифицированную аминокислоту, такую как hSer-Cl, присутствующую в пептидном димере по настоящему изобретению (например, в положении X4 или положении X9), подразумевает включение формы такой аминокислоты или модифицированной аминокислоты, присутствующей в пептиде как до, так после образования внутримолекулярной связи.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидного ингибитора пептидный ингибитор (или одна или обе его мономерные субъединицы) циклизирован при участии триазольного кольца. Согласно определенным вариантам осуществления пептидного ингибитора пептидный ингибитор (или одна или обе его мономерные субъединицы) является линейным или нециклизованным. Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, в том числе как мономерных пептидных ингибиторов, так и димерных пептидных ингибиторов, одна (или обе) пептидные мономерные субъединицы содержат или образованы циклизированным пептидом со структурой или последовательностью, изложенной в любом из Ix, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im, In, Io, Ip, Iq, Iq', Ir, Is или It, IIa-IId, IIIa-IIIe, Iva или IVb.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов или мономерных субъединиц X7 и X11 оба представляют собой W.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов или мономерных субъединиц X7 и X11 оба не представляют собой W. Согласно конкретным вариантам осуществления X7 представляет собой W, а X11 не представляет собой W.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов или мономерных субъединиц X4 и X9 представляют собой аминокислотные остатки, способные образовывать внутримолекулярную связь друг с другом, которая представляет собой тиоэфирную связь, лактамную связь, триазол, селеноэфир, связь, представляющую собой диселенид, или связь, представляющую собой олефин.

Согласно определенным вариантам осуществления X7 и X11 оба представляют собой W, X10 представляет собой Y, Phe[4-(2-аминоэтоксид)] или Phe(CONH₂), и X4 и X9 представляют собой аминокислотные остатки, способные образовывать внутримолекулярную связь друг с другом, которая представляет собой тиоэфирную связь, лактамную связь, триазол, селеноэфир, связь, представляющую собой диселенид, или связь, представляющую собой олефин. Согласно определенным вариантам осуществления X7 и X11 оба представляют собой W, X10 представляет собой Y, и X4 и X9 представляют собой аминокислотные остатки, способные образовывать внутримолекулярную связь друг с другом, которая представляет собой тиоэфирную связь, лактамную связь, триазол, селеноэфир, связь, представляющую собой диселенид, или связь, представляющую собой олефин.

Согласно определенным вариантам осуществления X7 и X11 оба представляют собой W, X10 представляет собой Y, и X4 и X9 оба представляют собой C.

Согласно определенным вариантам осуществления X4 и X9 представляют собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys или D-hCys, и внутримолекулярная связь представляет собой дисульфидную связь.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый из X4 и X9 представляет собой Glu, Asp, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu или D-Lys, и внутримолекулярной связью является лактамная связь.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый из X4 и X9 представляет собой β-азидо-Ala-OH или пропаргилглицин, и пептидный ингибитор (или мономерная субъединица) циклизирован при участии триазольного кольца.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый из X4 и X9 представляют собой 2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин или 2-(5'-гексенил)глицин, и пептидный ингибитор (или мономерная субъединица) циклизирован с помощью реакции метатезиса с замыканием кольца с образованием соответствующего олефина/"сшитого пептида".

Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой 2-хлорметилбензойную кислоту, меркаптопропановую кислоту, меркаптомасляную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомаляную кислоту или hSer(Cl); X9 представляет собой hSer(Cl), Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys или D-hCys; и внутримолекулярная связь представляет собой тиоэфирную связь. Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой 2-хлорметилбензойную кислоту или hSer(Cl); X9 представляет собой Cys или Pen, и внутримолекулярная связь представляет собой тиоэфирную связь. Согласно определенным вариантам осуществления X4

представляет собой Abu, и X9 представляет собой Cys или Pen.

Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой 2-хлорметилбензойную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомаляную кислоту, Abu или Sec; X9 представляет собой Abu или Sec; и внутримолекулярная связь является связью, представляющей собой селеноэфир.

Согласно определенным вариантам осуществления внутримолекулярной связью между X4 и X9 является связь, представляющая собой диселенид.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, которые содержат два аминокислотных остатка, например цистеиновых остатка, соединенных внутримолекулярной связью, например дисульфидной связью, два аминокислотных остатка, участвующих в образовании внутримолекулярной связи, не расположены оба либо в N-концевом, либо в C-концевом положении пептидного ингибитора. Согласно определенным вариантам осуществления ни один из двух аминокислотных остатков, например остатков цистеина, участвующих в образовании внутримолекулярной связи, не расположен в N-концевом или C-концевом положении пептидного ингибитора. Другими словами, согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один, или оба, из аминокислотных остатков, например остатков цистеина, участвующих в образовании внутримолекулярной связи, являются внутренними аминокислотными остатками пептидного ингибитора. Согласно определенным вариантам осуществления ни один из двух аминокислотных остатков, например остатков цистеина, участвующих в образовании внутримолекулярной связи, не расположен в C-концевом положении пептидного ингибитора. Согласно определенным вариантам осуществления два аминокислотных остатка, участвующих в образовании внутримолекулярной связи, представляют собой остатки Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys или D-hCys. Согласно определенным вариантам осуществления два аминокислотных остатка, участвующих в образовании внутримолекулярной связи, расположены в X4 и X9. Согласно одному варианту осуществления имеется дисульфидная связь между аминокислотными остатками, например остатками цистеина или остатками Pen, в X4 и X9. Согласно конкретным вариантам осуществления как X4, так и X9 представляют собой Pen. Согласно определенным вариантам осуществления одна или обе пептидные мономерные субъединицы в пептидном ингибиторе циклизированы посредством дисульфидной связи между двумя остатками Pen, например, в положениях X4 и X9.

Согласно конкретным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, одна или обе пептидные мономерные субъединицы, присутствующие в пептидном ингибиторе, независимо от того, является ли он мономером или димером, являются циклическими или циклизированы, например, при помощи внутримолекулярной связи, такой как дисульфидная связь, между двумя цистеиновыми остатками, присутствующими в пептидном мономере или пептидной мономерной субъединице. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор содержит два или более цистеиновых остатков. Согласно некоторым вариантам осуществления пептидный ингибитор циклизирован посредством внутримолекулярной дисульфидной связи между двумя цистеиновыми остатками. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных ингибиторов, имеющих любую из формул, описанных в данном документе, два остатка цистеина встречаются в положениях X4 и X9. Согласно другим вариантам осуществления одна или обе пептидные мономерные субъединицы в пептидном ингибиторе циклизированы посредством дисульфидной связи между двумя остатками Pen, например, в положениях X4 и X9.

Согласно некоторым вариантам осуществления пептидный ингибитор имеет структуру любой из формул, описанных в данном документе (например, формулы (I)), и содержит дисульфидную связь, например внутримолекулярную дисульфидную связь или тиоэфирную связь. Иллюстративные примеры таких пептидных ингибиторов представлены в табл. 3А-3Н и 4А, 4В, 9, 11 или 15. Такие пептиды с дисульфидными связями могут характеризоваться определенным преимуществом в том, что дисульфидные связи усиливают структурную устойчивость и могут улучшать биологическую активность многих биоактивных пептидов. Однако в некоторых ситуациях эти связи легко разрушаются восстанавливающими средствами. Специалисту в данной области будет понятно, что дисульфид восприимчив к простому изоэрическому замещению. Иллюстративные примеры таких замещений включают без ограничений тиоэфиры, дитиоэфиры, селеноэфиры, диселениды, триазолы, лактамы, алкановые и алкеновые группы. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, один, два или более цистеиновых остатка заменены, например, тиоэфиром, дитиоэфиром, селеноэфиром, диселенидом, триазолами, лактамом, алкановой или алкеновой группой, в том числе без ограничений любой из представленных ниже или описанных в данном документе. Согласно конкретным вариантам осуществления две из этих замененных групп образуют связь (например, внутримолекулярную связь) таким образом циклизируя пептидный ингибитор или его одну или обе мономерные субъединицы.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению содержит или образован аминокислотной последовательностью, представленной в данном документе, например в любой из табл. 3А-3Н, 4А, 4В, 5А-5С, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению характеризуется

структурой, представленной в данном документе, например в любой из табл. 3А-3Н, 4А, 4В, 5А-5С, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептидный ингибитор, который содержит коровую консенсусную последовательность, выбранную из одной из следующих (представлены в направлении от N-конца к С-концу):

$X_1X_2X_2WX_2X_1X_2W$ (SEQ ID NO:1381);

$X_1X_2X_2WX_2X_1X_2$ (1-Nal) (SEQ ID NO:1382);

$X_1X_2X_2WX_2X_1X_2$ (2-Nal) (SEQ ID NO:1383);

$X_1X_2X_2WX_2X_1YW$ (SEQ ID NO:1384);

$X_1X_2X_2WX_2X_1Y$ (1-Nal) (SEQ ID NO:1385);

$X_1X_2X_2WX_2X_1Y$ (2-Nal) (SEQ ID NO:1386);

$X_1X_2X_2WX_2X_1X_2X_2$ (SEQ ID NO:1387);

$X_1X_2X_2WX_2X_1X_2X_2X_2X_2$ -(D)Lys] (SEQ ID NO:1388);

$X_1X_2X_2WX_2X_1X_3X_2$ (SEQ ID NO:1389);

$X_1X_2X_2WX_2X_1X_3$ (1-Nal) (SEQ ID NO:1390) и

$X_1X_2X_2WX_2X_1X_3$ (2-Nal) (SEQ ID NO:1391).

где W представляет собой триптофан, Y представляет собой тирозин, каждый из двух остатков X1 представляет собой аминокислоту или другой химический фрагмент, способные образовывать внутримолекулярную связь друг с другом; каждый X2 независимо выбран из всех аминокислот, которые включают в себя, например, природные аминокислоты, L-аминокислоты, D-аминокислоты, неприродные аминокислоты и неестественные аминокислоты; и X3 представляет собой любую аминокислоту. Согласно конкретным вариантам осуществления X3 представляет собой Phe, аналог Phe (например, Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe(4-CONH₂)), Tug или аналог Tug (например, Tug(Me)). Согласно конкретным вариантам осуществления каждый X1 выбран из Cys, Pen и Abu. Согласно конкретным вариантам осуществления каждый X1 представляет собой Cys. Согласно определенным вариантам осуществления один X1 представляет собой Cys, а другой X1 представляет собой Abu. Согласно конкретным вариантам осуществления N-концевой X1 представляет собой Abu, и C-концевой X1 представляет собой Cys. Согласно конкретным вариантам осуществления N-концевой X1 представляет собой Cys, и C-концевой X1 представляет собой Abu. Согласно конкретным вариантам осуществления остатки между двумя остатками X1 представляют собой Gln, Thr, Trp и Gln. Согласно конкретным вариантам осуществления каждый X1 выбран из Cys, Pen и Abu; и X3 представляет собой Phe, аналог Phe (например, Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe(4-карбамид)), Tug или аналог Tug (например, Tug(Me)). Согласно конкретным вариантам осуществления X3 представляет собой аналог Phe.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению содержат любую из следующих консенсусных последовательностей, где X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X10, X11, X12, X13, X14 и X15 определены, как представлено в любом из различных формул или пептидных ингибиторов, описанных в данном документе:

X1-X2-X3-Pen-X5-X6-W-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15 (SEQ ID NO:1392);

Pen-X5-X6-W-Q-Pen (SEQ ID NO:1393);

Pen-X5-X6-W-X8-Pen (SEQ ID NO:1394);

Pen-X5-X6-W-X8-Pen-[Phe(4-CONH₂)] (SEQ ID NO:1395);

Pen-X5-X6-W-X8-Pen-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]] (SEQ ID NO:1396);

X1-X2-X3-Abu-X5-X6-W-X8-C-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15 (SEQ ID NO:1397);

Abu-X5-X6-W-Q-C (SEQ ID NO:1398);

Abu-X5-X6-W-X8-C (SEQ ID NO:1399);

Abu-X5-X6-W-X8-C-[Phe(4-CONH₂)] (SEQ ID NO:1400) или

Abu-X5-X6-W-X8-C-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]] (SEQ ID NO:1401).

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов или мономерных субъединиц X7 и X11 оба представляют собой W. Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов X7 и X11 оба представляют собой W, и X10 представляет собой Y. Согласно определенным вариантам осуществления X7 и X11 оба представляют собой W, и X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe(4-OMe).

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов или мономерных субъединиц X7 и X11 оба не представляют собой W.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидных ингибиторов формулы I каждый из X4 и X9 представляет собой Pen, и внутримолекулярная связь представляет собой дисульфидную связь.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению содержит или образован аминокислотной последовательностью, представленной в любой из таблиц, перечне последовательностей или прилагаемых фигурах в данном документе.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, которые содержат два аминокислотных остатка, например остатка Pen, соединенных внутримолекулярной связью, например дисульфидной связью, один или оба из двух аминокислотных остатка, участвующих в образовании внутримолекулярной связи, не расположены ни в N-концевом, ни в C-концевом положении пептидного ингибитора. Согласно определенным вариантам осуществления ни один из двух аминокислотных остатков, например Pen, участвующих в образовании внутримолекулярной связи, не расположен в N-концевом или C-концевом положении пептидного ингибитора. Другими словами, согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один, или оба, из аминокислотных остатков, например остатков Pen, участвующих в образовании внутримолекулярной связи, являются внутренними аминокислотными остатками пептидного ингибитора. Согласно определенным вариантам осуществления ни один из двух аминокислотных остатков, например остатков Pen, участвующих в образовании внутримолекулярной связи, не расположен в C-концевом положении пептидного ингибитора.

Согласно некоторым вариантам осуществления, в которых пептид по настоящему изобретению конъюгирован с кислым соединением, таким как, например, изовалериановая кислота, изомаляновая кислота, валериановая кислота и т.п., наличие такого конъюгата упоминается в кислотной форме. Таким образом, например, без ограничений каким-либо образом вместо указания конъюгации изовалериановой кислоты с пептидом упоминанием изовалерианоила (например, изовалериоил-[Pen]-Q₁TWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 262)), согласно некоторым вариантам осуществления в настоящей заявке такая конъюгация упоминается как изовалериановая кислота-[Pen]-Q₁TWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 262).

Настоящее изобретение дополнительно включает пептидные ингибиторы, которые селективно связываются с эпитопом или связывающим доменом, присутствующим в аминокислотных остатках 230-349 белка человеческого IL23R. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор связывает человеческий IL23R, а не мышинный IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор также связывается с крысиным IL-23R.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидных ингибиторов формулы (I) X4 представляет собой Abu; X9 представляет собой Cys, Pen, homocys, и внутримолекулярная связь представляет собой тиоэфирную связь.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы не включают соединения, раскрытые в PCT-заявке под № PCT/US 2014/030352 или PCT заявке под № PCT/US 2015/038370.

Иллюстративные пептидные ингибиторы, содержащие дисульфидные связи между Pen-Pen.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептидный

ингибитор рецептора интерлейкина-23, где пептидный ингибитор имеет структуру формулы II



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

где R^1 представляет собой связь, водород, C_1 - C_6 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_6 - C_{12} арил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_{20} алканоил, алкилсульфонат, кислоту, γ -Glu или β Glu, присоединенные к N-концу, и при этом предусматривает пегигилированные варианты (например, от 200 до 60000 Да) исключительно или в качестве спейсеров между любыми из вышеизложенных;

R^2 представляет собой связь, OH или NH_2 ; и

X представляет собой аминокислотную последовательность из 8-20 аминокислот или 8-35 аминокислот.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (II) X содержит или образован последовательностью формулы (IIa)



где X1 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X2 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X3 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X4 представляет собой Pen, Cys или гомо-Cys;

X5 представляет собой любую аминокислоту;

X6 представляет собой любую аминокислоту;

X7 представляет собой Trp, Bip, Gln, His, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Tlc, Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-OMe), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α -Me-Trp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CO₂H), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(4-CF₃), Phe(4-tBu), β , β -diPheAla, Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или Octgly или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X8 представляет собой любую аминокислоту;

X9 представляет собой Pen, Cys или hCys;

X10 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Aic, Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tyr, Glu, Phe, His, Trp, Thr, Tlc, Tyr, 4-пиридилAla, Octgly, аналог Phe или аналог Tyr (необязательно Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксид)]), Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe) или Phe(4-OBzl)) или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметил Phe, Bip, Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), Phe(4-CO₂H), β hPhe(4-F), α -Me-Trp, 4-фенилциклогексил, Phe(4-CF₃), α -MePhe, β hNal, β hPhe, β hTyr, β hTrp, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tlc, Tqa, Trp, Tyr, Phe(4-OMe), Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-О-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl), Octgly, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Phe[4-(2-аминоэтоксид)], 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-OMe₂), Phe(2,3-Cl₂), Phe(2,3-F₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин или Bip или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X12 представляет собой α -MeLys, α -MeOrn, α -MeLeu, α -MeVal, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acvc, MeLeu, Aib, (D)Ala, (D)Asn, (D)Leu, (D)Asp, (D)Phe, (D)Thr, 3-Pal, Aib, β -Ala, β hGlu, β hAla, β hLeu, β hVal, β -спиро-PIP, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, hArg, hLeu, Ile, Lys, Leu, Asn, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr или Tle или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X13 представляет собой Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Thr, (D)Phe, Ala, Aib, α -MeLeu, β -Ala, β hGlu, β hAla, β hLeu, β hVal, β -спиро-PIP, Cha, Chg, Asp, Lys, Arg, Orn, Dab, Dap, α -диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, Lys, Leu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Asp, Arg, Ser, спиро-PIP, Thr, Tba, Tlc, Val или Tyr или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X14 представляет собой Asn, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tic или Tyr, Lys(Ac), Orn или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X15 представляет собой Gly, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, AEA, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg или Ser, β -Ala, Arg или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X16 отсутствует или представляет собой Gly, Ala, Asp, Ser, Pro, Asn или Thr или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X17 отсутствует или представляет собой Glu, Ser, Gly или Gln или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X18 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту; X19 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту; и X20 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту.

Согласно определенным вариантам осуществления (IIa) X10 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Aic,

Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tyr, Glu, Phe, His, Trp, Thr, Tlc, Tyr, 4-пиридил Ala, Octgly, аналог Phe или аналог Tyr или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметил Phe, Bip, Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), Phe(4-CO₂H), β hPhe(4-F), α -Me-Trp, 4-фенилциклогексил, Phe(4-CF₃), α -MePhe, β hNal, β hPhe, β hTyr, β hTrp, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tlc, Tqa, Trp, Tyr, Phe(4-OMe), Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl), Octgly, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Phe[4-(2-аминоэтокси)], 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(2,3-Cl₂), Phe(2,3-F₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин или Bip или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X12 представляет собой α -MeLys, α -MeOrn, α -MeLeu, MeLeu, Aib, (D)Ala, (D)Asn, (D)Leu, (D)Asp, (D)Phe, (D)Thr, 3-Pal, Aib, β -Ala, β hGlu, β hAla, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, hArg, hLeu, Ile, Lys, Leu, Asn, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr или Tle или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X13 представляет собой Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Thr, (D)Phe, Ala, Aib, α -MeLeu, β -Ala, β hGlu, β hAla, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Lys, Arg, Orn, Dab, Dap, α -диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, Lys, Leu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Asp, Arg, Ser, спиро-pip, Thr, Tba, Tlc, Val или Tyr или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X14 представляет собой Asn, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tlc или Tyr или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; и X15 представляет собой Gly, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, AEA, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg или Ser или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного.

Согласно определенным вариантам осуществления X3 присутствует. Согласно конкретным вариантам осуществления X3 представляет собой Glu, (D)Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu, (D)Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X3 представляет собой (D)Arg или (D)Phe. Согласно конкретным вариантам осуществления X1 и X2 отсутствуют, аX3 присутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X5 представляет собой Gln, Ala, Cit, Asp, Dab, Dap, Cit, Glu, Phe, Gly, His, hCys, Lys, Leu, Met, Asn, N-Me-Ala, N-Me-Asn, N-Me-Lys, α -Me-Lys, α -Me-Orn, N-Me-Gln, N-Me-Arg, α -MeSer, Orn, Pro, Arg, Ser, Thr или Val. Согласно определенным вариантам осуществления X5 представляет собой Gln, Ala, Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, Phe, Gly, His, hCys, Lys, Leu, Met, Asn, N-Me-Ala, N-Me-Asn, N-Me-Lys, α -Me-Lys, α -Me-Orn, N-Me-Gln, N-Me-Arg, Orn, Pro, Arg, Ser, Thr или Val. Согласно определенным вариантам осуществления X5 представляет собой Gln или Asn.

Согласно определенным вариантам осуществления X6 представляет собой Thr, Asp, Glu, Phe, Asn, Pro, Arg или Ser.

Согласно определенным вариантам осуществления X7 представляет собой Trp.

Согласно определенным вариантам осуществления X8 представляет собой Gln, Glu, Phe, Lys, Asn, Pro, Arg, Val, Thr или Trp.

Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой аналог Tyr или аналог Phe. Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой аналог Phe.

Согласно определенным вариантам осуществления, где X10 представляет собой аналог Phe, X10 выбран из hPhe, Phe(4-OMe), α -Me-Phe, hPhe(3,4-диметокси), Phe(4-CONH₂), Phe(4-фенокси), Phe(4-гуанидино), Phe(4-tBu), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-OBzl), Phe(4-NH₂), Phe(4-F), Phe(3,5-diF), Phe(CH₂CO₂H), Phe(пента-F), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-CF₃), β β -diPheAla, Phe(4-N₃) и Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe) или Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe), Phe(4-CONH₂) или Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно определенным вариантам осуществления, где X10 представляет собой аналог Phe, X10 выбран из hPhe, Phe(4-OMe), α -Me-Phe, hPhe(3,4-диметокси), Phe(4-CONH₂), Phe(4-фенокси), Phe(4-гуанидино), Phe(4-tBu), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-OBzl), Phe(4-NH₂), Phe(4-F), Phe(3,5-diF), Phe(CH₂CO₂H), Phe(пента-F), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-CF₃), β β -diPheAla, Phe(4-N₃) и Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe).

Согласно определенным вариантам осуществления, где X10 представляет собой аналог Tyr, X10 выбран из hTyr, α -MeTyr, N-Me-Tyr, Tyr(3-tBu), Phe(4-CONH₂), Phe[4-(2-аминоэтокси)] и bhTyr. Согласно определенным вариантам осуществления, где X10 представляет собой аналог Tyr, X10 выбран из hTyr, α -MeTyr, N-Me-Tyr, Tyr(3-tBu) и bhTyr.

Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Tyr, Phe(4-OMe), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(4-CONH₂) или 2-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe) или Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно определенным вариантам осуществления X10 не представляет собой Tyr.

Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой аналог Trp. Согласно конкретным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal. Согласно определенным

вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal.

Согласно определенным вариантам осуществления X12 представляет собой Aib, α -MeLys или α -MeLeu.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (II) один или оба из X4 или X9 представляют собой Pen. Согласно конкретным вариантам осуществления как X4, так и X9 представляют собой Pen.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (II) является циклизированным. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (II) циклизирован посредством внутримолекулярной связи между X4 и X9. Согласно конкретным вариантам осуществления внутримолекулярная связь представляет собой дисульфидную связь. Согласно конкретным вариантам осуществления X4 и X9 оба представляют собой Pen.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (II) является линейным или нециклизованным. Согласно конкретным вариантам осуществления линейного пептидного ингибитора формулы (I) X4 и/или X9 представляют собой любую аминокислоту.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (II) один или более, два или более или все три из X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X1 отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X1 и X2 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (II) один или более, два или более, три или более, четыре или более или все из X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (I) один или более, два или более, три или более или все из X17, X18, X19 и X20 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления один или более, два или более или все три из X17, X19 и X20 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления один или более из X1, X2 и X3 отсутствуют; и один или более, два или более, три или более или четыре из X17, X18, X19 и X20 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (II) X18 представляет собой (D)-Lys. Согласно определенным вариантам осуществления X18 представляет собой (D)-Lys, и X17 отсутствует.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (II) пептидный ингибитор содержит одну или более, две или более, три или более или четыре из следующих характеристик: X5 представляет собой Asn, Arg или Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; и X8 представляет собой Gln. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (I) X4 представляет собой Pen; X5 представляет собой Gln, Asn или Arg; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp, 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α -Me-Trp или 1,2,3,4-тетрагидроноргарман; X8 представляет собой Gln; и X9 представляет собой Pen. Согласно конкретным вариантам осуществления X5 представляет собой Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления как X4, так и X9 представляют собой Pen.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (II) пептидный ингибитор содержит одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более или семь из следующих характеристик: X10 представляет собой Tug, аналог Phe, аналог Tug или 2-Nal; X11 представляет собой Trp, 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α -Me-Trp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, 2-Nal или 1-Nal; X12 представляет собой Aib, α -MeLys, α -MeOrn и α -MeLeu; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой Gly, Ser или Ala; и X16 отсутствует или представляет собой AEA. Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Tug, Phe(4-OMe), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(CONH₂) или 2-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X10 не представляет собой Tug. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления как X4, так и X9 представляют собой Pen.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (II) пептидный ингибитор содержит одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более или одиннадцать из следующих характеристик: X5 представляет собой Arg или Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X10 представляет собой аналог Phe; X11 представляет собой Trp, 2-Nal или 1-Nal; X12 представляет собой Aib, α -MeLys или α -MeOrn; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Asn; X15 представляет собой Gly, Ser или Ala; и X16 отсутствует или представляет собой AEA. Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe) или Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления как X4, так и X9 представляют собой Pen.

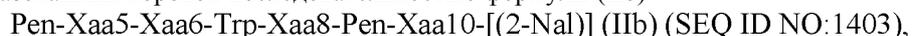
Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (II) пептид циклизирован посредством X4 и X9; X4 и X9 представляют собой Pen; X5 представляет собой Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X10 представляет собой Tug, аналог Phe или 2-Nal; X11 представляет собой Trp, 2-Nal или 1-Nal; X12 представляет собой Arg, α -MeLys, α -MeOrn или α -MeLeu; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой Gly, Ser или Ala; и X16 отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Tug, Phe(4-OMe), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(4-OMe) или 2-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe). Согласно определенным вариантам осуществления X10 не представляет собой Tug. Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (II) пептид циклизирован посредством X4 и X9; X4 и X9 представляют собой Pen; X5 представляет собой Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X10 представляет собой Tug, Phe(4-OMe) или 2-Nal; X11 представляет собой Trp, 2-Nal или 1-Nal; X12 представляет собой Arg, α -MeLys или α -MeOrn; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой Gly; и X16 отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe). Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы II пептид циклизирован посредством X4 и X9; X4 и X9 представляют собой Pen; X5 представляет собой Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X10 представляет собой Phe(4-OMe) или Phe[4-(2-аминоэтокси)]; X11 представляет собой Trp, 2-Nal или 1-Nal; X12 представляет собой α -MeLys, α -MeOrn или α -MeLeu; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Asn; X15 представляет собой Gly, Ser или Ala; и X16 отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe). Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют.

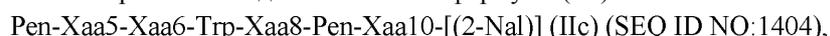
Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы II X10 не представляет собой Tug.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептид необязательно из 8-35, 8-20, 8-16 или 8-12 аминокислот в длину, необязательно циклизированный, содержащий или образованный коровой последовательностью формулы (IIb)



где Xaa5, Xaa6 и Xaa8 представляют собой любой аминокислотный остаток; и Xaa10 представляет собой аналог Phe, где пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R. Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой аналог Phe, выбранный из α -Me-Phe, Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl), Phe(4-OMe), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-tBu), Phe(4-NH₂), Phe(4-Br), Phe(4-CN), Phe(4-CO₂H), Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe(4-гуанидино). Согласно конкретным вариантам осуществления Xaa10 представляет собой Phe(4-OMe) или Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно одному варианту осуществления Xaa10 представляет собой Phe(4-OMe). Согласно определенным вариантам осуществления пептид циклизирован посредством внутримолекулярной связи между Pen в Xaa4 и Pen в Xaa9. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид представляет собой пептидный ингибитор формулы (II), и при этом согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления пептид формулы (IIb) дополнительно содержит аминокислоту, связанную с N-концевым остатком Pen. Согласно конкретным вариантам осуществления связанная аминокислота представляет собой Glu, (D)Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu или (D)Gln. Согласно определенным вариантам осуществления она представляет собой (D)Arg или (D)Phe.

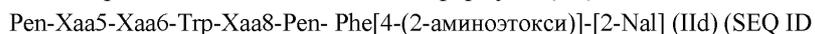
Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептид необязательно из 8-35, 8-20, 8-16 или 8-12 аминокислот в длину, необязательно циклизированный, содержащий или образованный коровой последовательностью формулы (IIc)



где Xaa5, Xaa6 и Xaa8 представляют собой любой аминокислотный остаток; и Xaa10 представляет собой Tug, аналог Phe, α -Me-Tug, α -Me-Trp или 2-Nal, где пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Tug, Phe(4-OMe), Phe[4-(2-аминоэтокси)], α -Me-Tug, α -Me-Phe, α -Me-Trp или 2-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления Xaa10 представляет собой Tug, Phe(4-OMe), Phe(CONH₂), Phe[4-(2-аминоэтокси)] или 2-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления Xaa10 представляет собой Tug, Phe(4-OMe), Phe[4-(2-аминоэтокси)] или 2-Nal. Согласно конкретным вариантам осуществления Xaa10 представляет собой

Phe(4-OMe) или Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно одному варианту осуществления Хаа10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe(CONH₂). Согласно конкретным вариантам осуществления Хаа10 представляет собой Phe(4-OMe) или Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно одному варианту осуществления Хаа10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно определенным вариантам осуществления Хаа10 не представляет собой Туг. Согласно определенным вариантам осуществления пептид циклизирован посредством внутримолекулярной связи между Pen в Хаа4 и Pen в Хаа9. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид представляет собой пептидный ингибитор формулы (II), и при этом согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления пептид формулы (IIc) дополнительно содержит аминокислоту, связанную с N-концевым остатком Pen. Согласно конкретным вариантам осуществления связанная аминокислота представляет собой Glu, (D)Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu или (D)Gln. Согласно определенным вариантам осуществления она представляет собой (D)Arg или (D)Phe.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептид необязательно из 8-35, 8-20, 8-16 или 8-12 аминокислот в длину, необязательно циклизированный, содержащий или образованный коровой последовательностью формулы (IIId)



NO:1405),

где Хаа5, Хаа6 и Хаа8 представляют собой любой аминокислотный остаток. Согласно определенным вариантам осуществления пептид содержит дисульфидную связь между Хаа4 и Хаа9. Согласно определенным вариантам осуществления пептид представляет собой пептидный ингибитор формулы (I), и при этом согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления пептид формулы (IIId) дополнительно содержит аминокислоту, связанную с N-концевым остатком Pen. Согласно конкретным вариантам осуществления связанная аминокислота представляет собой Glu, (D)Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu или (D)Gln. Согласно определенным вариантам осуществления она представляет собой (D)Arg или (D)Phe.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (II) пептидный ингибитор имеет структуру, представленную в любой из табл. 2, 3, 4A, 4B, 8, 11 или 15, или содержит аминокислотную последовательность, изложенную в табл. 2, 3, 4A, 4B, 8, 11 или 15.

Таблица 2

Иллюстративные ингибиторы Di-Pen

[Palm]-[isoGlu]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1115)

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-
--

isoGlu-Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1116)
Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1117)
[Октанил]-[IsoGlu]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1118)
[Октанил]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1119)
[Palm]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1120)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-октанил)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1121)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1122)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)-(PEG4-Palm)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1123)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)-(PEG4-лаурил)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1124)
Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-Palm)-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1125)
Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-лаурил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1126)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)-(PEG4-IsoGlu-Palm)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1127)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)-(PEG4-IsoGLu-лаурил)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1128)
Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-IsoGlu-Palm)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1129)
Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-α-Me-K(PEG4-IsoGlu-лаурил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1130)
Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(IVA)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1131)
Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(биотин)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1132)
Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(октанил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1133)
Ac-[Pen]-[Lys(IVA)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1134)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(IVA)]-N-NH ₂ (SEQ ID NO:1135)

Ac-[Pen]-[Lys(биотин)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1136)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-[Lys(биотин)]-N-NH ₂ (SEQ ID NO:1137)
Ac-[Pen]-[Lys(октанил)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1138)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-[Lys(октанил)]-N-NH ₂ (SEQ ID NO:1139)
Ac-[Pen]-[Lys(Palm)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1140)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-Lys(Palm)]-N-NH ₂ (SEQ ID NO:1141)
Ac-[Pen]-[Lys(PEG8)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1142)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-[Lys(PEG8)]-N-NH ₂ (SEQ ID NO:1143)
Ac-[Pen]-K(Peg11-Palm)TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1144)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-[Lys(Peg11-palm)]-N-NH ₂ (SEQ ID NO:1145)
Ac-[Pen]-[Cit]-TW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1146)
Ac-[Pen]-[Lys(Ас)]-TW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1147)
Ac-[Pen]-NT-[Phe(3,4-OCH ₃) ₂]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1148)
Ac-[Pen]-NT-[Phe(2,4-CH ₃) ₂]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1149)
Ac-[Pen]-NT-[Phe(3-CH ₃)]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1150)
Ac-[Pen]-NT-[Phe(4-CH ₃)]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1151)
Ac[(D)Arg]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-N-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1152)
Ac-[(D)Tyr]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-N-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1153)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-QN-NH ₂ (SEQ ID NO:1154)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-[Lys(Ас)]-N-NH ₂ (SEQ ID NO:1155)

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[Lys(Ac)]-NH ₂ (SEQ ID NO:1156)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-QQ-NH ₂ (SEQ ID NO:1157)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-Q-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1158)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[Cit]-NH ₂ (SEQ ID NO:1159)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-NNH ₂ (SEQ ID NO:1160)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-Q-NH ₂ (SEQ ID NO:1161)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-[Lys(Ac)]-NH ₂ (SEQ ID NO:1162)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Ac)]-[Cit]-NH ₂ (SEQ ID NO:1163)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-QN-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1164)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-E-[Cit]-Q-NH ₂ (SEQ ID NO:1165)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-CitNCitNH ₂ (SEQ ID NO:1166)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Cit]-Q-[Cit]-NH ₂ (SEQ ID NO:1167)
Ac-[Pen]-[Cit]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1168)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1169)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-QNN-NH ₂ (SEQ ID NO:1170)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-ENQ-NH ₂ (SEQ ID NO:1171)
Ac-[Pen]-GPWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1172)
Ac-[Pen]-PGWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1173)
Ac-[Pen]-NTWN-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1174)
Ac-[Pen]-NSWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1175)

Ac-[Pen]-N-[Aib]-WQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1176)
Ac-[Pen]-NTW-[Aib]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]N-[Aib]-NH ₂ (SEQ ID NO:1177)
Ac-[Pen]-QW-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1178)
Ac-[Pen]-[Lys(Ac)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]NNNH ₂ (SEQ ID NO:1179)
Ac-[Pen]-QVWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1180)
Ac-[Pen]-NT-[2-Nal]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1181)
Ac-[Pen]-NT-[1-Nal]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1182)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1183)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1184)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1185)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1186)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1187)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1188)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-LN-NH ₂ (SEQ ID NO:1189)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-GN-NH ₂ (SEQ ID NO:1190)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-SN-NH ₂ (SEQ ID NO:1191)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Aib]-N-NH ₂ (SEQ ID NO:1192)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-FN-NH ₂ (SEQ ID NO:1193)
Ac-[Pen]-NTW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1194)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Tic]-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1195)

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[nLeu]-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1196)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-G-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1197)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-R-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1198)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-W-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1199)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-S-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1200)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-L-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1201)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[AIB]-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1202)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[N-MeAla]-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1203)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[2-Nap]-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1204)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-F-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:1205)
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1206)

Таблица 3

Иллюстративные пептиды, содержащие мотив Ac-[Pen]-XXWX-[Pen]-XXXX (SEQ ID NO: 1406) и его аналоги

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1207)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NNE-NH ₂ (SEQ ID NO:1208)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NNF-NH ₂ (SEQ ID NO:1209)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NNK-NH ₂ (SEQ ID NO:1210)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NNN-NH ₂ (SEQ ID NO:1211)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NNW-NH (SEQ ID NO:1212)

Ac-TG-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1253)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1254)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(isoGlu-Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:11255)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(PEG11-Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1256)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ahx-Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1157)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(isoGlu-Ahx-Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1258)
[Palm]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1259)
[Palm-isoGlu]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1260)
[Palm-PEG11]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1261)
[Palm-Ahx]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1262)
[Palm-Ahx-isoGlu]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1263)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-Lys[Palm]-NH ₂ (SEQ ID NO:1264)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-Lys[isoGlu-Palm]-NH ₂ (SEQ ID NO:1265)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-Lys[PEG11-Palm]-NH ₂ (SEQ ID NO:1266)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-Lys[Ahx-Palm]-NH ₂ (SEQ ID NO:1267)
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-Lys[isoGlu-Ahx-Palm]-NH ₂ (SEQ ID NO:1268)

Иллюстративные пептидные ингибиторы, содержащие тиоэфирные связи.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретение включает пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23, где пептидный ингибитор имеет структуру формулы (III)



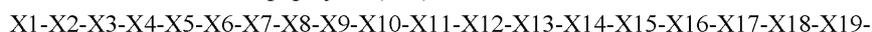
или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

где R¹ представляет собой связь, водород, C₁-C₆алкил, C₆-C₁₂арил, C₆-C₁₂арил, C₁-C₆алкил, C₁-C₂₀алканоил, алкилсульфонат, кислоту, γ-Glu или βGlu, присоединенные к N-концу, и при этом предусматривает пегилированные варианты (например, от 200 до 60000 Да) исключительно или в качестве спейсеров между любыми из вышеизложенных;

R² представляет собой связь, OH или NH₂; и

X представляет собой аминокислотную последовательность из 8-20 аминокислот или 8-35 аминокислот.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных ингибиторов формулы (III) содержит или образован последовательностью формулы (IIIa)



где X1 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X2 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X3 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X4 представляет собой Abu, Pen или Cys;

X5 представляет собой любую аминокислоту;

X6 представляет собой любую аминокислоту;

X7 представляет собой Trp, Bip, Gln, His, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Tlc, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-OMe), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CO₂H), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-(OCH₃)₂), Phe(4-CF₃), β,β-diPheAla, Phe(4-tBu), Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или Octgly или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X8 представляет собой любую аминокислоту; X9 представляет собой Abu, Pen или Cys;

X10 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Aic, Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tyr, Glu, Phe, His, Trp, Thr, Tlc, Tyr, 4-пиридил Ala, Octgly, аналог Phe или аналог Tyr (необязательно Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтокси)], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl)) или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметил Phe, Bip, 4-фенилциклогексил, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Tlc, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), βhPhe(4-F), Phe(4-OMe), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CO₂H), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(4-CF₃), Phe(2,3-Cl₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(2,3-F₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин, α-MePhe, βhNal, βhPhe, βhTyr, βhTrp, Bip, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tqa, Trp, Tyr, Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-О-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl) или Octgly или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X12 представляет собой α-MeLys, α-MeOrn, α-MeLeu, MeLeu, Aib, (D)Ala, (D)Asn, (D)Leu, (D)Asp, (D)Phe, (D)Thr, 3-Pal, Aib, β-Ala, βhGlu, βhAla, βhLeu, βhVal, β-спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α-диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, hArg, hLeu, Ile, Lys, Leu, Asn, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr или Tle, амино-4-карбокситетрагидропиран (ТНР), Achc, Acrc, Acbc, Acvc, Aib или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X13 представляет собой Lys, Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Thr, (D)Phe, Ala, Aib, α-MeLeu, β-Ala, βhGlu, βhAla, βhLeu, βhVal, β-спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Arg, Orn, Dab, Dap, α-диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, Lys, Leu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Asp, Arg, Ser, спиро-pip, Thr, Tba, Tlc, Val или Tyr или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X14 представляет собой Asn, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Lys (Ac), Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tlc, Asp или Tyr или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X15 представляет собой Gly, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, AEA, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg, β-Ala или Ser или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X16 отсутствует или представляет собой Gly, Ala, Asp, Ser, Pro, Asn или Thr или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X17 отсутствует или представляет собой Glu, Ser, Gly или Gln или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X18 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X19 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту; и

X20 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту.

Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Asn, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Lys (Ac), Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tlc или Tyr или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного.

Согласно определенным вариантам осуществления (IIIa) X7 представляет собой Trp, Bip, Gln, His, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Tlc, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-OMe), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CO₂H), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(4-CF₃), β β-diPheAla, Phe(4-tBu), Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или Octgly или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X10 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Aic, Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tyr, Glu, Phe, His, Trp, Thr, Tlc, Tyr, 4-пиридилAla, Octgly, аналог Phe или аналог Tyr или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметил Phe, Bip, 4-фенилциклогексил, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Tlc, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), βhPhe(4-F), Phe(4-OMe), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CO₂H), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(4-CF₃), Phe(2,3-Cl₂), Phe(2,3-F₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин, α-MePhe, βhNal, βhPhe, βhTyr, βhTrp, Bip, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tqa, Trp, Tyr, Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-О-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl) или Octgly или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X12 представляет собой α-MeLys, α-MeOrn, α-MeLeu, MeLeu, Aib, (D)Ala, (D)Asn, (D)Leu, (D)Asp, (D)Phe, (D)Thr, 3-Pal, Aib, β-Ala, βhGlu, βhAla, βhLeu, βhVal, β-спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α-диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, hArg, hLeu, Ile, Lys, Leu, Asn, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr или Tle или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X13 представляет собой Lys(Ac),

(D)Asn, (D)Leu, (D)Thr, (D)Phe, Ala, Aib, α -MeLeu, β Ala, β hGlu, β hAla, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Arg, Orn, Dab, Dap, α -диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, Lys, Leu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Asp, Arg, Ser, спиро-pip, Thr, Tba, Tic, Val или Tуг или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; X14 представляет собой Asn, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tic или Tуг или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; и X15 представляет собой Gly, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, AEA, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg или Ser или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного.

Согласно определенным вариантам осуществления X3 присутствует. Согласно конкретным вариантам осуществления X3 представляет собой Glu, (D)Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu или (D)Gln. Согласно определенным вариантам осуществления она представляет собой (D)Arg или (D)Phe.

Согласно конкретным вариантам осуществления X5 представляет собой Gln, Ala, Cys, Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, Phe, Gly, His, hCys, Lys, Leu, Met, Asn, N-Me-Ala, N-M-Asn, N-Me-Lys, N-Me-Gln, N-Me-Arg, Orn, Pro, Pen, Gln, Arg, Ser, Thr или Val.

Согласно конкретным вариантам осуществления X6 представляет собой Thr, Asp, Glu, Phe, Asn, Pro, Arg, Ser или Thr.

Согласно конкретным вариантам осуществления X8 представляет собой Gln, Glu, Phe, Lys, Asn, Pro, Arg, Val, Thr или Trp.

Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой аналог Tуг или аналог Phe. Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe), Phe(CONH₂) или Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой аналог Tуг или аналог Phe. Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe) или Phe[4-(2-аминоэтокси)].

Согласно определенным вариантам осуществления, где X10 представляет собой аналог Phe, X10 выбран из hPhe, Phe(4-OMe), α -MePhe, hPhe(3,4-диметокси), Phe(4-CONH₂), Phe(4-O-Bzl), Phe(4-гуанидино), Phe(4-tBu), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-NH₂), Phe(4-F), Phe(3,5-diF), Phe(CH₂CO₂H), Phe(пента-F), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-CF₃), β β -diPheAla, Phe(4-N₃) и Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe(CONH₂). Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)].

Согласно определенным вариантам осуществления, где X10 представляет собой аналог Tуг, X10 выбран из hTуг, N-Me-Tуг, Tуг(3-tBu), Phe(4-OMe) и bhTуг. Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe(4-OMe).

Согласно конкретным вариантам осуществления X10 представляет собой Tуг, Phe(4-OMe), Phe(4-OBzl), Phe(4-OMe), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-tBu), Phe(4-NH₂), Phe(4-Br), Phe(4-CN), Phe(4-карбоксо), Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe(4-гуанидино). Согласно конкретным вариантам осуществления X10 не представляет собой Tуг.

Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой Trp или аналог Trp. Согласно конкретным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (III) является циклизированным. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным посредством внутримолекулярной связи между X4 и X9. Согласно определенным вариантам осуществления внутримолекулярной связью является тиоэфирная связь.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (III) является линейным или нециклизованным. Согласно конкретным вариантам осуществления линейного пептидного ингибитора формулы (III) X4 и/или X9 представляют собой любую аминокислоту.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (III) один или более, два или более или все три из X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X1 отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X1 и X2 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (III) один или более, два или более, три или более, четыре или более или все из X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (III) один или более, два или более, три или более или все из X17, X18, X19 и X20 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления один или более, два или более или все три из X17, X19 и X20 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления один или более из X1, X2 и X3 отсутствуют; и один или более, два или более, три или более или четыре из X17, X18, X19 и X20 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (III) один из X4 или X9 представляет собой Abu, а другой из X4 или X9 не представляет собой Abu. Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, и X9 представляет собой Cys.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (III) содержит одну или более, две или более, три или более или четыре из следующих характеристик: X5 представляет

собой Arg или Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; и X8 представляет собой Gln. Согласно конкретным вариантам осуществления X5 представляет собой Gln, X6 представляет собой Thr, X7 представляет собой Trp, и X8 представляет собой Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X5 представляет собой Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, и X9 представляет собой Cys.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (III) содержит одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более или семь из следующих характеристик: X10 представляет собой Tyr или аналог Phe; X11 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl) или Phe(4-Me); X12 представляет собой Arg, hLeu, (D)Asn или любые α -метиламинокислоты, в том числе Aib, α -MeLys, α -MeLeu или α -MeOrn; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой β -Ala, Gln, Gly, Ser, Ala; и X16 отсутствует или представляет собой АЕА. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (III) содержит одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более или семь из следующих характеристик: X10 представляет собой Tyr или аналог Phe; X11 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl) или Phe(4-Me); X12 представляет собой Arg, hLeu, (D)Asn или любые α -метиламинокислоты, в том числе Aib, α -MeLys, α -MeLeu или α -MeOrn; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой Gly, Ser, Ala; и X16 отсутствует или представляет собой АЕА. Согласно определенным вариантам осуществления аналог Phe представляет собой Phe(4-OBzl), Phe(4-OMe), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-tBu), Phe(4-NH₂), Phe(4-Br), Phe(4-CN), Phe(4-карбокси), Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe(4-гуанидино). Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, и X9 представляет собой Cys.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (III) содержит одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более или семь из следующих характеристик: X10 представляет собой Tyr или аналог Phe; X11 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl) или Phe(4-Me); X12 представляет собой Arg, hLeu, (D)Asn, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой Gly; и X16 отсутствует или представляет собой АЕА. Согласно определенным вариантам осуществления аналог Phe представляет собой Phe(4-OBzl), Phe(4-OMe), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-tBu), Phe(4-NH₂), Phe(4-Br), Phe(4-CN), Phe(4-карбокси), Phe(4-(2-аминоэтокси)) или Phe(4-гуанидино). Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, и X9 представляет собой Cys.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (III) содержит одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более или одиннадцать из следующих характеристик: X5 представляет собой Arg или Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X10 представляет собой аналог Phe; X11 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(Bzl) или Phe(4-Me); X12 представляет собой Aib, α -MeLys, α -MeLeu, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeSer, α -MeVal, α -MeOrn; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой β -Ala, Gly, Ser, Ala; и X16 отсутствует или представляет собой АЕА. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (III) содержит одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более или одиннадцать из следующих характеристик: X5 представляет собой Arg или Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X10 представляет собой аналог Phe; X11 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(Bzl) или Phe(4-Me); X12 представляет собой Aib, α -MeLys, α -MeLeu или α -MeOrn; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой Gly, Ser, Ala; и X16 отсутствует или представляет собой АЕА. Согласно определенным вариантам осуществления аналог Phe представляет собой Phe(4-OBzl), Phe(4-OMe), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-tBu), Phe(4-NH₂), Phe(4-Br), Phe(4-CN), Phe(4-CO₂H) или Phe(4-гуанидино). Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, и X9 представляет собой Cys.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (III) содержит одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более или одиннадцать из следующих характеристик: X5 представляет собой Arg или Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X10 представляет собой Tug или аналог Phe; X11 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-0-аллил), Tug(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(Bzl) или Phe(4-Me); X12 представляет собой Arg, hLeu, (D)Asn, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Aib, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeSer, α -MeVal; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой β -Ala, Asn или Gly; и X16 отсутствует или представляет собой AEA. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор формулы (III) содержит одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более или одиннадцать из следующих характеристик: X5 представляет собой Arg или Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X10 представляет собой Tug или аналог Phe; X11 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tug(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(Bzl) или Phe(4-Me); X12 представляет собой Arg, hLeu, (D)Asn, α -MeLys, α -MeLeu или α -MeOrn, Aib; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой Gly; и X16 отсутствует или представляет собой AEA. Согласно определенным вариантам осуществления аналог Phe представляет собой Phe(4-OBzl), Phe(4OMe), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-tBu), Phe(4-NH₂), Phe(4-Bg), Phe(4-CN), Phe(4-CO₂H), Phe(4-(2-аминоэтокси)) или Phe(4-гуанидино). Согласно определенным вариантам осуществления X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X4 представляет собой Abu, и X9 представляет собой Cys.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептид из 8-20, 8-16 или 8-12 аминокислот, необязательно циклизированный, содержащий или образованный коровой последовательностью формулы (IIIb)



где каждый из Xaa4 и Xaa9 независимо выбран из Abu и Cys, где Xaa4 и Xaa9 оба не представляют собой одно и то же; Xaa5, Xaa6 и Xaa8 представляют собой любой аминокислотный остаток; Xaa10 представляет собой Tug, аналог Phe или 2-Nal, и Xaa11 представляет собой 2-Nal или Trp, где пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R. Согласно конкретным вариантам осуществления Xaa10 представляет собой Phe(4-OMe), 2-Nal или Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно одному варианту осуществления Xaa10 представляет собой Phe(4-OMe). Согласно одному варианту осуществления Xaa7 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]. Согласно одному варианту осуществления Xaa11 представляет собой 2-Nal. Согласно определенным вариантам осуществления пептид циклизирован посредством Xaa4 и Xaa9. Согласно конкретным вариантам осуществления аналог Phe представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe(4-OMe). Согласно определенным вариантам осуществления Xaa4 представляет собой Abu, и Xaa9 представляет собой Cys, и пептид циклизирован посредством Xaa4 и Xaa9. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид представляет собой пептидный ингибитор формулы (III), и при этом согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления пептид формулы (IIIb) содержит Glu, (D)Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu или (D)Gln, связанную с Xaa4. Согласно определенным вариантам осуществления она представляет собой (D)Arg или (D)Phe.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептид из 8-20, 8-16 или 8-12 аминокислот, необязательно циклизированный, содержащий или образованный коровой последовательностью формулы (IIIc)



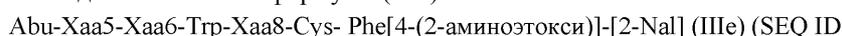
где Xaa5, Xaa6 и Xaa8 представляют собой любой аминокислотный остаток; и где пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления пептид циклизирован посредством Abu в Xaa4 и Cys в Xaa9. Согласно определенным вариантам осуществления пептид представляет собой пептидный ингибитор формулы (III), и при этом согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления пептид формулы (IIIc) содержит Glu, (D)Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu или (D)Gln, связанную с Abu. Согласно определенным вариантам осуществления она представляет собой (D)Arg или (D)Phe.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептид из 8-20, 8-16 или 8-12 аминокислот, необязательно циклизированный, содержащий или образованный коровой последовательностью формулы (IIIId)



где Хаа5, Хаа6 и Хаа8 представляют собой любой аминокислотный остаток; Хаа10 представляет собой модифицированный Phe; и где пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R. Согласно конкретным вариантам осуществления модифицированный Phe представляет собой Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe(4-CO₂H), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-NH₂), Phe(CONH₂) или Phe(4-Me). Согласно конкретным вариантам осуществления модифицированный Phe представляет собой Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe(4-CO₂H), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-NH₂) или Phe(4-Me). Согласно одному варианту осуществления Хаа10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтоксид)] или Phe(4-OMe). Согласно одному варианту осуществления Хаа10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтоксид)]. Согласно определенным вариантам осуществления пептид циклизирован посредством Abu в Хаа4 и Cys в Хаа9. Согласно определенным вариантам осуществления пептид представляет собой пептидный ингибитор формулы (III), и при этом согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления пептид формулы (III_d) содержит Glu, (D)Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu или (D)Gln, связанную с Abu. Согласно определенным вариантам осуществления она представляет собой (D)Arg или (D)Phe.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептид необязательно из 8-20, 8-16 или 8-12 аминокислот, необязательно циклизированный, содержащий или образованный коровой последовательностью формулы (III_e)



NO:1411),

где Хаа5, Хаа6 и Хаа8 представляют собой любой аминокислотный остаток.

Согласно определенным вариантам осуществления пептид циклизирован посредством Abu в Хаа4 и Cys в Хаа9. Согласно определенным вариантам осуществления пептид представляет собой пептидный ингибитор формулы (III), и при этом согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления пептид формулы (III_b) содержит Glu, (D)Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu или (D)Gln, связанную с Abu. Согласно определенным вариантам осуществления она представляет собой (D)Arg или (D)Phe.

Согласно одному варианту осуществления Хаа5 и Хаа8 представляют собой Gln. Согласно одному варианту осуществления Хаа6 представляет собой Thr. Согласно определенным вариантам осуществления пептид циклизирован посредством Abu в Хаа4 и Cys в Хаа9.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (III) пептидный ингибитор характеризуется структурой, представленной в любой из табл. 5A-5C, или содержит аминокислотную последовательность, изложенную в табл. 5A-5C.

Согласно определенным аспектам настоящее изобретение предусматривает пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (VI)



X20 (VI) (SEQ ID NO:1412),

где X1 отсутствует;

X2 отсутствует, или X2 представляет собой D-Asp, E, R, D-Arg, F, D-Phe, 2-Nal, T, L, D-Gln или D-Asn;

X3 представляет собой D-Arg;

X5 представляет собой N, Q, Cit, Lys или конъюгат Lys (например, Lys(IVA), Lys(биотин), Lys(октанил), Lys(Palm), Lys(PEG), Lys(PEG8), Lys(PEG11-Palm), Lys(Ac));

X6 представляет собой T, S или V;

X7 представляет собой W, 1-Nal или 2-Nal;

X8 представляет собой Q, Cit, N, Aib или Lys(Ac);

X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксид)] или Phe(4-CONH₂);

X11 представляет собой 2-Nal;

X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Aib, αMeLeu, αMeLys или конъюгат αMeLys (например, αMeLys(Ac), αMeLys(PEG4-Palm), αMeLys(PEG4-лаурил), αMeLys(PEG4IsoGluPalm), αMeLys(PEG4IsoGluLauryl), αMeLys(IVA), αMeLys(биотин) или αMeLys(октанил));

X13 представляет собой Q, E, Cit или конъюгат Lys (например, Lys(Ac), Lys(PEG4-isoGlu-Palm), Lys(PEG4-октанил), Lys(PEG4-Palm), Lys(биотин), Lys(октанил), Lys(Palm), Pys(PEG8) или Lys(PEG11-Palm));

X14 представляет собой N, Cit, Q, L, G, S, Aib, F, 2-Nal, N-Me-Ala, R, W, nLeu, Tic или конъюгат (например, Lys(Ac));

X15 представляет собой N, Cit, Q, βAla, Lys(Ac) или Aib; и

X16, X17, X18, X19 и X20 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления X2 представляет собой D-Asp, E, R, D-Arg, F, D-Phe, 2-Nal, T, L, D-Gln или D-Asn.

Согласно определенным аспектам настоящее изобретение предусматривает пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Vh)

$$X1-X2-X3-Abu-X5-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-$$

$$X20 \text{ (Vh) (SEQ ID NO:1413),}$$

где X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую D-аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой Cys, hCys, Pen, hPen, Abu, Ser, hSer или химический фрагмент, способные образовывать связь с X9;

X5 представляет собой Ala, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn, Gln, Arg, Ser, Glu или Thr;

X6 представляет собой Thr, Ser, Asp, Ile или любую аминокислоту;

X7 представляет собой Trp, 6- хлор-Trp, 1-Nap или 2-Nap;

X8 представляет собой Glu, Gln, Asn, Lys(Ac), Cit, Cav, Lys(N- ϵ -(N- α -пальмитоил-L- γ -глутамил)) или Lys(N- ϵ -пальмитоил);

X9 представляет собой Cys, hCys, Pen, hPen Abu, или любую аминокислоту, или химический фрагмент, способные образовывать связь с X4;

X10 представляет собой 2-Nal, аналог Phe, Tug или аналог Tug;

X11 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-диметокси), 5-гидрокси Trp, Phe(3,4-C12), Trp или Tug(3-tBu);

X12 представляет собой Aib, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, любую α -метиламинокислоту, α -этиламинокислоту, Achc, Acvc, Acbc Acrc, 4-амино-4-карбоксихиперидин, 3-Pal, Agr, α -диэтил Gly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -MeLeu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cav, Cha, Cit, Cpa, D-Asn, Glu, His, hLeu, hArg, Lys, Leu, Octgly, Orn, пиперидин, Arg, Ser, Thr или THP;

X13 представляет собой Lys(Ac), Gln, Cit, Glu или любую аминокислоту;

X14 представляет собой Asn, Gln, Lys(Ac), Cit, Cav, Lys(N- ϵ -(N- α -пальмитоил-L- γ -глутамил)), Lys(N- ϵ -пальмитоил), Asp или любую аминокислоту;

X15 представляет собой β -Ala, Asn, Gly, Gln, Ala, Ser, Aib, Asp или Cit;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления любых пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, включающих без ограничений таковые из формулы (If) и (Ih), пептидный ингибитор циклизирован посредством связи, например тиоэфирной связи, между X4 и X9. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор подавляет связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23.

Согласно определенным вариантам осуществления X1, X2 и X3 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X1 и X2 отсутствуют. Согласно определенным вариантам осуществления X1 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X2 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X5 представляет собой Ala, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn, Gln, Arg, Ser или Thr.

Согласно определенным вариантам осуществления X5 представляет собой N, X6 представляет собой T, X7 представляет собой W, или X8 представляет собой Q. Согласно определенным вариантам осуществления X5 представляет собой N, X6 представляет собой T, X7 представляет собой W и X8 представляет собой Q.

Согласно определенным вариантам осуществления X5 представляет собой Q, X6 представляет собой T, X7 представляет собой W или X8 представляет собой Q. Согласно определенным вариантам осуществления X5 представляет собой Q, X6 представляет собой T, X7 представляет собой W и X8 представляет собой Q.

Согласно определенным вариантам осуществления X5 представляет собой N, X6 представляет собой T, X7 представляет собой W и X8 представляет собой Cit.

Согласно определенным вариантам осуществления X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)].

Согласно определенным вариантам осуществления X12 представляет собой 4-амино-4-

карбокситетрагидропиран, Aib, α MeLeu или α MeLys. Согласно определенным вариантам осуществления X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран.

Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой E или Lys(Ac). Согласно определенным вариантам осуществления X13 представляет собой Lys(Ac).

Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой Asn, Gln, Lys(Ac), Cit, Cav, Lys(N- ϵ -(N- α -пальмитоил-L- γ -глутамил)), Lys(N- ϵ -пальмитоил) или любую аминокислоту.

Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой β -Ala, Asn, Gly, Gln, Ala, Ser, Aib или Cit.

Согласно определенным вариантам осуществления X14 представляет собой N.

Согласно определенным вариантам осуществления X15 представляет собой N.

Согласно определенным вариантам осуществления X16 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X17 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X18 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X19 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X20 представляет собой D-аминокислоту или отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления X2 отсутствует; X3 отсутствует; X5 представляет собой Q, X6 представляет собой T, X7 представляет собой W и X8 представляет собой Q; X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Aib, α MeLeu или α MeLys; X13 представляет собой E или Lys(Ac); X14 представляет собой N; и X15 представляет собой N. Согласно определенным вариантам осуществления X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран и X13 представляет собой Lys(Ac).

Согласно определенным вариантам осуществления любые аминокислоты пептидных ингибиторов соединены через линкерный фрагмент, например, PEG.

Согласно определенным вариантам осуществления N-конец пептидного ингибитора содержит Ас-группу.

Согласно определенным вариантам осуществления С-конец пептидного ингибитора содержит NH₂-группу.

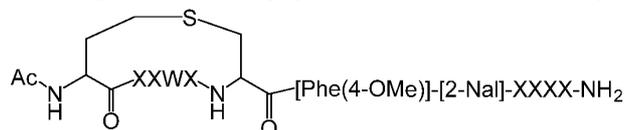
Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептид, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в любой из табл. 4 или 5, или пептидный ингибитор, содержащий или состоящий из структуры, показанной в любой из табл. 4 или 5 (или его фармацевтически приемлемую соль). Согласно конкретным вариантам осуществления пептид не включает конъюгированные фрагменты, но включает остаток Abu. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид или ингибитор включает тиоэфирную связь между двумя остатками Abu и Cys или между двумя наиболее удаленными аминокислотами в пределах скобок, следуя термину "цикло", который указывает на присутствие циклической структуры. Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор представляет собой ацетатную соль. Пептидная последовательность иллюстративных ингибиторов показана в табл. 4 и 5 от N-конца до С-конца, с конъюгированными фрагментами, и указаны N-концевые Ас-и/или С-концевые NH₂-группы. Циклическую структуру обозначают "цикло", как проиллюстрировано в табл. 5, что указывает на присутствие тиоэфирной связи между заключенным в скобки Abu в X4 и Cys в X9.

Иллюстративные тиоэфирные пептидные ингибиторы

Биотин-[PEG4]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1269)
Ас-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1270)
Ас-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1271)
Ас-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1272)
Ас-Е-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1273)
Ас-[(D)Asp]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1274)
Ас-R-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1275)
Ас-[(D)Arg]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1276);
Ас-F-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1277)
Ас-[(D)Phe]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1278)
Ас-[2-Nal]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1279)
Ас-T-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1280)
Ас-L-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1281)
Ас-[(D)Gln]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1282)
Ас-[(D)Asn]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1283)
Ас-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-(PEG4-Alexa488)-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1284)
[Alexa488]-[PEG4]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1285)
[Alexa647]-[PEG4]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1286)
[Alexa-647]-[PEG4]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1287)
[Alexa647]-[PEG12]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1288)
[Alexa488]-[PEG4]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1289)

Таблица 5А

Иллюстративные тиоэфирные пептидные ингибиторы

Ас-цикло-[[Abu]-XXWXC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-XXXX-NH₂ (SEQ ID NO: 1414)

Ас-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENNGGGGT-NH ₂ (SEQ ID NO:1320)
Ас-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENNRRRRR-NH ₂ (SEQ ID NO:1321)
Ас-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENNGFFFF-NH ₂ (SEQ ID NO:1322)
Ас-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENNEEEE-NH ₂ (SEQ ID NO:1323)
Ас-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENNQQQQQ-NH ₂ (SEQ ID NO:1324)
Ас-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENNTTTT-NH ₂ (SEQ ID NO:1325)
Ас-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1326)
Ас-GGG-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1327)
Ас-RRR-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1328)
Ас-FFF-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1329)
Ас-EEE-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1330)
Ас-QQQ-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1331)
Ас-TTT-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1332)
Ас-RG-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1333)
Ас-FG-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1334)
Ас-EG-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1335)
Ас-QG-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1336)
Ас-TG-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1337)
Ас-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1338)
Ас-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(PEG11-Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1339)

Ас-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(isoGlu-Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1340)
Ас-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ahx-Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1341)
Ас-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(isoGlu-Ahx-Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1342)
Ас-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(isoGlu-Ahx-Palm)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:1343)
[Palm]-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1344)
[Palm-isoGlu]-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1345)
[Palm-PEG11]-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1346)
[Palm-Ahx]-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1347)
[Palm-Ahx-isoGlu]-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1348)
Ас-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-Lys[Palm]-NH ₂ (SEQ ID NO:1349)
Ас-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-Lys[Peg11-Palm]-NH ₂ (SEQ ID NO:1350)
Ас-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-Lys[isoGlu-Palm]-NH ₂ (SEQ ID NO:1351)
Ас-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-Lys[Ahx-Palm]-NH ₂ (SEQ ID NO:1352)
Ас-цикло[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-Lys[isoGlu-Ahx-Palm]-NH ₂ (SEQ ID NO:1353)

Таблица 5В

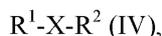
Иллюстративные тиоэфирные пептиды

Ас-[D-Arg]-цикло-[Abu-QТWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1415)
Ас-[D-Arg]-цикло-[Abu-QТWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-END-NH ₂ (SEQ ID NO:1416)
Ас-[D-Arg]-цикло-[Abu-QТWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-EDN-NH ₂ (SEQ ID NO:1417)

Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-QTWEC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1418)
Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-ETWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1419)
Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-QTWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-EDD-NH ₂ (SEQ ID NO:1420)
Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-QTWEC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-END-NH ₂ (SEQ ID NO:1421)
Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-ETWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[тетрагидропиран-A]- END-NH ₂ (SEQ ID NO:1422)
Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-QTWEC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-EDN-NH ₂ (SEQ ID NO:1423)
Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-ETWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[тетрагидропиран-A]- EDN-NH ₂ (SEQ ID NO:1424)
Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-ETWEC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1425)
Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-QTWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:14115)
Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-QTWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-END-NH ₂ (SEQ ID NO:1416)
Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-QTWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[тетрагидропиран-A]- EDN-NH ₂ (SEQ ID NO:1426)
Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-ETWEC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:1425)
Ac-[D-Arg]-цикло-[Abu-ETWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[тетрагидропиран-A]- ENN-OH (SEQ ID NO:1427)

Иллюстративные пептидные ингибиторы, содержащие циклические амиды.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23, где пептидный ингибитор имеет структуру формулы (IV)

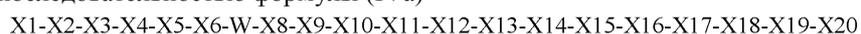


или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

где R¹ представляет собой связь, водород, C₁-C₆алкил, C₆-C₁₂арил, C₆-C₁₂арил, C₁-C₆алкил, C₁-C₂₀алканоил и при этом предусматривает пегилированные варианты исключительно или в качестве спейсеров между любыми из вышеизложенных;

R² представляет собой связь, OH или NH₂; и

X представляет собой аминокислотную последовательность из 8-20 аминокислот, содержащую или образованную последовательностью формулы (IVa)



(IVa) (SEQ ID NO:1428),

где X1 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X2 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X3 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X4 представляет собой Dap, Dab, Glu, Asp, (D)-Asp или (D)-Dab;

X5 представляет собой Gln, Ala, Cys, Cit, Asp, Dab, Dap, Glu, Phe, Gly, His, hCys, Lys, Leu, Met, Asn, N-Me-Ala, N-M-Asn, N-Me-Lys, N-Me-Gln, N-Me-Arg, Orn, Pro, Pen, Gln, Arg, Ser, Thr или Val;

X6 представляет собой Thr, Asp, Glu, Phe, Asn, Pro, Arg, Ser или Thr;

X7 представляет собой Trp, Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или OctGly;

X8 представляет собой Gln, Glu, Phe, Lys, Asn, Pro, Arg, Thr или Trp;

X9 представляет собой Dap, Dab, Glu, Asp, (D)-Asp или (D)-Dab;

X10 представляет собой Tyr(OMe), Phe(4-OMe), 1-Nal, 2-Nal, Aic, α-MePhe, Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tyr, Glu, Phe, His, hPhe(3,4-диметокси), hTyr, N-Me-Tyr, Trp, Phe(4-CONH₂), Phe(4-фенокси), Thr, Tlc, Tyr, Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-NH₂), Phe(4-F), Phe(3,5-F₂), Phe(пента-F), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-CF₃), Bip, Cha, 4-пиридилаланин, βhTyr, OctGly, Phe(4-N₃), Phe(4-Br) или Phe[4-(2-аминоэтокс)];

X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметил Phe, Bip, Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,5-F₂), Phe(4-CONH₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин, Phe(4-CF₃), α-MePhe, βhPhe, βhTyr, βhTrp, BIP, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tlc, Tqa, Trp, Tyr, Phe(4-OMe), Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-О-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Tyr(Bzl) или OctGly;

X12 представляет собой α-MeLys, α-MeOrn, α-MeLeu, Aib, (D)Ala, (D)Asn, (D)Leu, (D)Asp, (D)Phe, (D)Thr, 3-Pal, Aib, β-Ala, β-Glu, βhAla, βhLeu, βhVal, β-спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α-диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, hArg, hLeu, Ile, Lys, Leu, Asn, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr Tie, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, α-диэтил Gly, α-MeLys, α-MeLys(Ac), α-Me-

Leu, α -MeSer, α -MeVal;

X13 представляет собой Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Thr, (D)Phe, Ala, Aib, α -MeLeu, Aib, β -Ala, β -Glu, β hAla, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, Lys, Lys(Ac), Leu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Arg, Ser, β -спиро-pip, Thr, Tba, Tlc, Val или Tyr;

X14 представляет собой Asn, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tlc или Tyr;

X15 представляет собой β -Ala, Asn, Gly, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, AEA, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg или Ser;

X16 отсутствует или представляет собой Gly, Ala, Asp, Ser, Pro, Asn или Thr;

X17 отсутствует или представляет собой Glu, Ser, Gly или Gln;

X18 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X19 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту; и

X20 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту.

Согласно определенным вариантам осуществления (IVa) X12 представляет собой α -MeLys, α -MeOrn, α -MeLeu, Aib, (D)Ala, (D)Asn, (D)Leu, (D)Asp, (D)Phe, (D)Thr, 3-Pal, Aib, β -Ala, β -Glu, β hAla, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, hArg, hLeu, Ile, Lys, Leu, Asn, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr или Tlc; X13 представляет собой Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Thr, (D)Phe, Ala, Aib, α -MeLeu, Aib, β -Ala, β -Glu, β hAla, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтил Gly, Glu, Phe, hLeu, Lys, Leu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Arg, Ser, β -спиро-pip, Thr, Tba, Tlc, Val или Tyr; X14 представляет собой Asn, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tlc или Tyr; и X15 представляет собой Gly, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, AEA, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg или Ser.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IV) X5 представляет собой Cys, Cit, Asp, Dab, Dap, Gly, His, hCys, Lys, Met, Asn, N-Me-Ala, N-Me-Asn, N-Me-Lys, N-Me-Gln, N-Me-Arg, Orn, Pro, Pen, Gln, Val; X6 представляет собой Glu, Arg, Ser; X7 представляет собой Trp, Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или OctGly; X8 представляет собой Phe, Asn, Pro, Arg, Thr, Trp; X10 представляет собой Phe(4-OMe), 1-Nal, 2-Nal, Aic, α -MePhe, Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tyr, Glu, His, hPhe(3,4-диметокси), hTyr, N-Me-Tyr, Trp, Phe(4-CONH₂), Phe(4-фенокси), Thr, Tlc, Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-NH₂), Phe(4-F), Phe(3,5-F₂), PheCH₂CO₂H, Phe(пента-F), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-CF₃), Bip, Cha, 4-пиридилаланин, β hTyr, OctGly, Tyr(4-N₃), Phe(4-Br), Phe[4-(2-аминоэтокси)]; X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметил Phe, Bip, Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,5-F₂), Phe(4-CONH₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексил, Phe(4-CF₃), α -MePhe, Nal, β hPhe, β hTyr, β hTrp, BIP, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tlc, Tqa, Tyr, Phe(4-OMe), Phe(4-Me), Tyr(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-О-аллил), Phe(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Tyr(Bzl), OctGly; X12 представляет собой α -Me-Lys, D-Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Tyr, Aib, α -MeLeu, α -MeOrn, Aib, β -Ala, β hAla, β hArg, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Glu, hArg, Ile, Lys, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Ser, Thr, Tlc, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, α -диэтил Gly, α -MeLys(Ac), α -MeSer, α -MeVal; X13 представляет собой Lys, Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, α -MeLeu, Aib, β -Ala, β -Glu, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтил Gly, hLeu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Ser, Thr, Tba, Tlc; X14 представляет собой Glu, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tlc; X15 представляет собой (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Thr, Aea, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Asn, Arg или β -Ala; X16 представляет собой Gly, Ser, Pro, Asn, Thr; или X17 представляет собой Glu, Ser, Gly, Gln.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IV): X5 представляет собой Cys, Cit, Asp, Dab, Dap, Gly, His, hCys, Lys, Met, Asn, N-Me-Ala, N-Me-Asn, N-Me-Lys, N-Me-Gln, N-Me-Arg, Orn, Pro, Pen, Gln, Val; X6 представляет собой Glu, Arg, Ser; X7 представляет собой Trp, Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или OctGly; X8 представляет собой Phe, Asn, Pro, Arg, Thr, Trp; X10 представляет собой Phe(4-OMe), 1-Nal, 2-Nal, Aic, α -MePhe, Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tyr, Glu, His, hPhe(3,4-диметокси), hTyr, N-Me-Tyr, Trp, Phe(4-CONH₂), Phe(4-фенокси), Thr, Tlc, Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-NH₂), Phe(4-F), Phe(3,5-F₂), PheCH₂CO₂H, Phe(пента-F), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-CF₃), Bip, Cha, 4-пиридилаланин, β hTyr, OctGly, Tyr(4-N₃), Phe(4-Br), Phe[4-(2-аминоэтокси)]; X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметил Phe, Bip, Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,5-F₂), Phe(4-CONH₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексил, Phe(4-CF₃), α -MePhe, Nal, β hPhe, β hTyr, β hTrp, BIP, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tlc, Tqa, Tyr, Phe(4-OMe), Phe(4-Me), Tyr(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-О-аллил), Phe(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Tyr(Bzl), OctGly; X12 представляет собой α -Me-Lys, D-Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Tyr, Aib, α -MeLeu, α -MeOrn, Aib, β -Ala, β hAla, β hArg, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Glu, hArg, Ile, Lys, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Ser, Thr, Tlc; X13 представляет собой Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, α -MeLeu, Aib, β -Ala, β -Glu, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтил Gly, hLeu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Ser, Thr, Tba, Tlc; X14 представляет собой Glu, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tlc; X15 представляет собой (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Aea, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Arg; X16 представляет собой Gly, Ser, Pro, Asn, Thr;

или X17 представляет собой Glu, Ser, Gly, Gln.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является циклизированным. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид циклизирован посредством внутримолекулярной связи между X4 и X9. Согласно конкретным вариантам осуществления внутримолекулярная связь представляет собой амидную связь.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор является линейным или нециклизированным.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IV) один или более, два или более или все три из X1, X2 и X3 отсутствуют.

Согласно определенным вариантам осуществления X3 представляет собой Glu, (D)-Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu или (D)Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X3 представляет собой (D)Arg или (D)Phe.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IV) один или более, два или более или все три из X17, X19 и X20 отсутствуют.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IV) X4 представляет собой Dap, Dab или (D)Dab, и X9 представляет собой Glu, (D)Asp или Asp. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (I) X4 представляет собой Glu, (D)Asp или Asp, и X9 представляет собой Dab, Dap или (D)Dab.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IV) X18 представляет собой (D)-Lys. Согласно определенным вариантам осуществления X17 отсутствует, и X18 представляет собой (D)Lys.

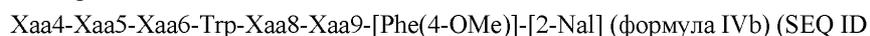
Согласно конкретным вариантам осуществления формулы (IV) пептидный ингибитор включает одну или более, две или более, три или более или все четыре из следующих характеристик: X5 представляет собой Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; и X8 представляет собой Gln.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IV) пептидный ингибитор включает одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более или семь из следующих характеристик: X10 представляет собой Tug, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(4-CONH₂) или Phe(4-OMe); X11 представляет собой 2-Nal или Trp; X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, Aib, α-диэтил Gly, α-MeLys, α-MeLys(Ac), α-Me-Leu, α-MeOrn, α-MeSer, α-MeVal или Arg; X13 представляет собой Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Asn; X15 представляет собой Gly, Asn или β-Ala; и X16 представляет собой АЕА. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IV) пептидный ингибитор включает одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более или семь из следующих характеристик: X10 представляет собой Tug; X11 представляет собой Trp; X12 представляет собой Arg; X13 представляет собой Glu; X14 представляет собой Asn; X15 представляет собой Gly; и X16 представляет собой АЕА.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IV) пептидный ингибитор включает одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более или все из следующих характеристик: X5 представляет собой Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X10 представляет собой Tug; X11 представляет собой Trp; X12 представляет собой Arg; X13 представляет собой Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Asn; X15 представляет собой Gly; и X16 представляет собой АЕА. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IV) пептидный ингибитор включает одну или более, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более или все из следующих характеристик: X5 представляет собой Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X10 представляет собой Tug; X11 представляет собой Trp; X12 представляет собой Arg; X13 представляет собой Glu; X14 представляет собой Asn; X15 представляет собой Gly; и X16 представляет собой АЕА.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IV) пептид циклизирован при участии X4 и X9; X5, X6, X7 и X8 представляют собой Gln, Thr, Trp и Gln соответственно; и X10, X11, X12, X13, X14, X15 и X16 представляют собой Tug, Trp, Arg, Glu, Asn, Gly и АЕА соответственно.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептид из 8-20 аминокислот, необязательно циклизированный, содержащий или образованный коровой последовательностью, которая содержит



NO:1429),

где каждый Xaa4 и Xaa9 независимо выбран из Dap, Dab, Glu, Asp, (D)-Asp и (D)-Dab, где Xaa4 и Xaa9 способны образовывать внутримолекулярную связь, например, циклический амид; и Xaa5, Xaa6 и Xaa8 представляют собой любой аминокислотный остаток, где пептид подавляет связывание IL-23 с IL-

23R. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептид формулы (IV). Согласно конкретным вариантам осуществления пептид подавляет связывание IL-23 с IL-23R.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидного ингибитора формулы (IV) пептидный ингибитор характеризуется структурой, представленной в табл. 7, или содержит аминокислотную последовательность, изложенную в табл. 7.

Определенные иллюстративные пептидные ингибиторы по настоящему изобретению также показаны в любой из формул (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg) и (Vh) и в табл. 2-5, в которых предусмотрена аминокислотная последовательность выбранных пептидных ингибиторов. Эти пептидные ингибиторы представляют собой ацетатные соли.

Необязательные характеристики пептидных ингибиторов.

Любой из пептидных ингибиторов по настоящему изобретению может быть дополнительно определен, например, как описано ниже. Понятно, что каждое из дополнительных определяющих свойств, описанных в данном документе, может быть применено по отношению к любым пептидным ингибиторам, где аминокислоты, обозначенные в конкретных положениях, обеспечивают наличие дополнительного определяющего свойства.

Согласно определенным вариантам осуществления любых пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, пептидный ингибитор является циклизированным.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, пептидный ингибитор или его мономерная субъединица являются линейными или нециклизованными. Согласно определенным вариантам осуществления, где пептид является линейным или нециклизованным, X4 и X9 могут представлять собой любую аминокислоту.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор циклизирован, например, при участии X4 и X9.

Согласно различным вариантам осуществления R¹ представляет собой связь, водород, C₁-C₆алкил, C₆-C₁₂арил, C₆-C₁₂арил, C₁-C₆алкил или C₁-C₂₀алканоил и при этом предусматривает пегегированные варианты исключительно или в качестве спейсеров между любыми из вышеизложенных, например ацетила. Понятно, что R¹ может заменять типичную аминогруппу, расположенную на аминоконце пептида, или присутствовать в дополнение к ней. Также понятно, что R¹ может отсутствовать. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор содержит N-конец, выбранный из водорода, C₁-C₆алкила, C₆-C₁₂арила, C₆-C₁₂арила, C₁-C₆алкила или C₁-C₂₀алканоила, и при этом предусматривает пегегированные варианты исключительно или в качестве спейсеров между любыми из вышеизложенных, например ацетила. Согласно конкретным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, R¹ или N-концевой фрагмент представляют собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой связь, например ковалентную связь.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, имеющих любую из различных формул, изложенных в данном документе, R¹ или N-концевой фрагмент выбраны из метила, ацетила, формила, бензоила, трифторацетила, изовалерила, изобутирила, октанила и конъюгированных амидов лауриновой кислоты, гексадекановой кислоты и γ -Glu-гексадекановой кислоты. Согласно одному варианту осуществления R¹ или N-концевой фрагмент представляют собой pGlu. Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой водород. Согласно конкретным вариантам осуществления R¹ представляет собой ацетил, при этом пептидный ингибитор ацилирован на своем N-конце, например, с покрытием или защитой N-концевого аминокислотного остатка, например остатка N-концевого Pеп или Abu.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, R¹ или N-концевой фрагмент представляют собой кислоту. Согласно определенным вариантам осуществления R¹ или N-концевой фрагмент представляют собой кислоту, выбранную из уксусной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, трифторуксусной кислоты, изовалериановой кислоты, изомасляной кислоты, октановой кислоты, лауриновой кислоты, гексадекановой кислоты, 4-бифенилуksусной кислоты, 4-фторфенилуksусной кислоты, галловой кислоты, пироглутаминовой кислоты, циклопентапропионовой кислоты, гликолевой кислоты, щавелевой кислоты, пировиноградной кислоты, молочной кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, яблочной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, пальмитиновой кислоты, бензойной кислоты, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, 4-метилбицикло(2.2.2)-окт-2-ен-1-карбоновой кислоты, глюкогептоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, триметилуksусной кислоты, третичной бутилуksусной кислоты, лаурилсерной кислоты, глюконовой кислоты, глутаминовой кислоты, гидроксинафтойной кислоты, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, муконовой кислоты, алкилсульфоновой кислоты и арилсульфоновой кислоты.

Согласно конкретным вариантам осуществления R¹ или N-концевой фрагмент представляют собой алкилсульфоновую кислоту, выбранную из метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 1,2-этандисульфоновой кислоты и 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты.

Согласно конкретным вариантам осуществления R¹ или N-концевой фрагмент представляют собой

арилсульфовую кислоту, выбранную из бензолсульфоновой кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, 2-нафталенсульфоновой кислоты, 4-толуолсульфоновой кислоты и камфорсульфоновой кислоты.

Согласно некоторым вариантам осуществления, где пептид по настоящему изобретению предусматривает конъюгацию с кислым соединением, таким как, например, изовалериановая кислота, изомасляная кислота, валериановая кислота и т.п., наличие такого конъюгата упоминается в кислотной форме. Таким образом, например, без ограничений каким-либо образом вместо указания конъюгации изовалериановой кислоты с пептидом упоминанием изовалерианоила (например, изовалериоил-[Pen]-Q₁W₁Q₁[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 262)), согласно некоторым вариантам осуществления в настоящей заявке такая конъюгация упоминается как изовалериановая кислота-[Pen]-Q₁W₁Q₁[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 262). Упоминание конъюгации в ее кислотной форме предполагает включение формы, присутствующей в настоящем пептидном ингибиторе.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор содержит С-конец (например, R² или С-концевой фрагмент), выбранный из связи ОН или NH₂. Согласно определенным вариантам осуществления R² представляет собой связь. Согласно различным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, имеющих любую из формул, изложенных в данном документе, R² или N-концевой фрагмент представляют собой ОН или NH₂. Понятно, что R² или N-концевой фрагмент могут заменять карбоксильную группу или присутствовать в дополнение к карбоксильной группе, которая обычно расположена на карбоксиконце пептида. Также понятно, что R² может отсутствовать.

Согласно конкретным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, имеющих любую из различных формул, изложенных в данном документе, X содержит или состоит из 7-35 аминокислотных остатков, 8-35 аминокислотных остатков, 9-35 аминокислотных остатков, 10-35 аминокислотных остатков, 7-25 аминокислотных остатков, 8-25 аминокислотных остатков, 9-25 аминокислотных остатков, 10-25 аминокислотных остатков, 7-20 аминокислотных остатков, 8-20 аминокислотных остатков, 9-20 аминокислотных остатков, 7-18 аминокислотных остатков, 8-18 аминокислотных остатков, 9-18 аминокислотных остатков или 10-18 аминокислотных остатков.

Согласно определенным вариантам осуществления любой из формул, изложенных в данном документе, X, либо один либо оба, не содержит или не образован аминокислотной последовательностью, изложенной в опубликованной заявке на выдачу патента США № US 2013/0029907. Согласно определенным вариантам осуществления любой из формул, изложенных в данном документе, X, либо один либо оба, не содержит или не образован аминокислотной последовательностью, изложенной в опубликованной заявке на выдачу патента США № US 2 013/0172272.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, пептидный ингибитор или каждая его мономерная субъединица содержит или образована по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6 или по меньшей мере 7 аминокислотными остатками, карбоксиконцевыми по отношению к аминокислотному остатку X₉. Согласно конкретным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, пептидный ингибитор содержит 3-11, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 аминокислотных остатков, карбоксиконцевыми по отношению к аминокислотному остатку X₉.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидов, описанных в данном документе, пептидный ингибитор или каждая его мономерная субъединица содержит или образована 4 аминокислотными остатками между X₄ и X₉. Согласно одному варианту осуществления как X₄, так и X₉ представляет собой цистеин.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор любой из формул, описанных в данном документе, включает аминокислотные остатки или фрагменты, указанные как X₄-X₁₅. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор не включает X₁-X₃ или X₁₆-X₂₀. Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы включают N-концевой удлиняющий участок от одного до трех аминокислотных остатков, соответствующих любой X₁-X₃. Согласно конкретным вариантам осуществления любой один или более X₁, X₂ и X₃, при наличии, представляет собой D-аминокислоту. Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы включают С-концевой удлиняющий участок от одного до пяти аминокислотных остатков, соответствующих любому из X₁₆-X₂₀. Согласно конкретным вариантам осуществления любой один или более X₁₆, X₁₇, X₁₈, X₁₉ и X₂₀, при наличии, представляет собой D-аминокислоту. Иллюстративные аминокислотные остатки, которые могут присутствовать в N-концевом и/или С-концевом удлиняющих участках показаны в табл.3 и 5. В каждой из этих таблиц продемонстрирован первый пептидный ингибитор с его производными, содержащий N-концевые удлиняющие участки, С-концевые удлиняющие участки и/или конъюгированные фрагменты. Настоящее изобретение включает производные любых пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, содержащих один или более N-концевых удлиняющих участков, С-концевых удлиняющих участков и/или конъюгированный фрагмент. Согласно определенным вариантам осуществления любой из аминокислотных остатков, показанных в удлиняющих участках в табл. 3 и 5, может присутствовать в любой комбинации в пептидном ингибиторе по настоящему изобретению.

бретению. Согласно конкретным вариантам осуществления N-концевой и/или C-концевой удлиняющие участки ассоциированы с увеличенным периодом полужизни, например, при введении субъекту.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, пептидный ингибитор или каждая его мономерная субъединица содержит мотив аминокислотной последовательности W-X-X-Y-W (SEQ ID NO: 1430), например в положениях X7-X11. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор или каждая его мономерная субъединица содержит мотив аминокислотной последовательности C-X-X-W-X-C-Y-W (SEQ ID NO: 1431), например в положениях X4-X11. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор или каждая его мономерная субъединица содержит мотив аминокислотной последовательности Pen-X-X-W-X-Pen-Y-W (SEQ ID NO: 1432), например в положениях X4-X11. Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, пептидный ингибитор или обе его мономерные субъединицы не содержат мотив аминокислотной последовательности W-X-X-Y-W (SEQ ID NO: 1430), например в положениях X7-X11, где X представляет собой любую аминокислоту.

Согласно определенным вариантам осуществления любой из формул или пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, пептидный ингибитор содержит один или более аминокислотных остатков, N-концевых по отношению к X4. Согласно конкретным вариантам осуществления X3 присутствует. Согласно определенным вариантам осуществления X3 представляет собой Glu, (D)-Glu, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu или (D)Gln. Согласно определенным вариантам осуществления X3 представляет собой (D)Arg или (D)Phe.

Согласно конкретным вариантам осуществления любого из формул или пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, пептидный ингибитор содержит аминокислоту в X2. Согласно конкретным вариантам осуществления X2 представляет собой Glu, (D)Asp, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu, (D)Gln или (D)Asn. Согласно определенным вариантам осуществления X2 и X3 присутствуют. Согласно конкретным вариантам осуществления X2 представляет собой Glu, (D)Asp, Arg, (D)Arg, Phe, (D)Phe, 2-Nal, Thr, Leu, (D)Gln или (D)As, и X3 представляет собой (D)Arg.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению или одна или обе его мономерные субъединицы содержат, необязательно на своем C-конце, одну из следующих аминокислотных последовательностей:

ENG;

ENN;

[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN (SEQ ID NO:1433);

[Lys(Ac)]-NN;
 [α -MeLys]-ENG (SEQ ID NO:1434);
 [α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN (SEQ ID NO:1435);
 [α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN (SEQ ID NO:1436)
 [α -MeLeu]-ENG (SEQ ID NO:1437);
 [α -MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG (SEQ ID NO:1438);
 [α -MeLeu]-ENG (SEQ ID NO:1439);
 Aib-[Lys(Ac)]-NG (SEQ ID NO:1440);
 Aib-[Lys(Ac)]-NN (SEQ ID NO:1441);
 NG-[AEA]-[(D)-Lys] (SEQ ID NO:1442);
 [Dapa]-NG-[AEA]-[(D)-Lys] (SEQ ID NO:1443);
 [Orn]-NG-[AEA]-[(D)-Lys] (SEQ ID NO:1444);
 [α -MeLys]-ENN (SEQ ID NO:1445);
 [4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN (SEQ ID NO:1446);
 [Ahc]-[Lys(Ac)]-NN (SEQ ID NO:1447) или
 [Acpc]-[Lys(Ac)]-NN (SEQ ID NO:1448).

Согласно конкретным вариантам осуществления одна из аминокислотных последовательностей образует концевые С-концевые аминокислоты пептида. Согласно конкретным вариантам осуществления эти аминокислотные последовательности соответствуют X13-X15, или X12-X15, или X14-X16, или X13-X17.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению или одна или обе его мономерные субъединицы содержат, необязательно на своем С-конце, одну из следующих аминокислотных последовательностей:

WQCY-[2-Nal]-[α -MeLys] (SEQ ID NO:1449);
 WQC-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys] (SEQ ID NO:1450);
 WQC-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib] (SEQ ID NO:1451);
 WQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys] (SEQ ID NO:1452);
 W-Xaa8-C-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal] (SEQ ID NO:1453);
 W-Xaa8-C-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[1-Nal] (SEQ ID NO:1454);
 W-Xaa8-C-Phe[4-(2-аминоэтокси)] (SEQ ID NO:1455) или
 W-Xaa8-C-[Phe(4-OCH₃)] (SEQ ID NO:1456).

Согласно конкретным вариантам осуществления одна из аминокислотных последовательностей образует концевые С-концевые аминокислоты пептида. Согласно конкретным вариантам осуществления эти аминокислотные последовательности соответствуют X7-X12, или X7-X11, или X7-X10.

Согласно конкретным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, в том числе как пептидных мономерных ингибиторов, так и мономерных субъединиц пептидных димерных ингибиторов, пептидный мономерный ингибитор или мономерная субъединица

циклизованы посредством пептидной связи между своим N-концевым аминокислотным остатком и своим C-концевым аминокислотным остатком. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор (или его мономерная субъединица) содержит как внутримолекулярную связь между X4 и X9, так и пептидную связь между своим N-концевым аминокислотным остатком и своим C-концевым аминокислотным остатком. Согласно определенным вариантам осуществления внутримолекулярная связь представляет собой любую из описанных в данном документе, например дисульфидную связь или тиоэфирную связь.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептидный ингибитор, который содержит коровую консенсусную последовательность, выбранную из одной из следующих (представлены в направлении от N-конца к C-концу):

X1-X2-X3-Pen-X5-X6-W-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15 (SEQ ID NO:1457);

Pen-X5-X6-W-Q-Pen (SEQ ID NO:1458);

Pen-X5-X6-W-X8-Pen (SEQ ID NO:1459);

Pen-X5-X6-W-X8-Pen-[Phe(4-CONH₂)] (SEQ ID NO:1460) и

Pen-X5-X6-W-X8-Pen-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]] (SEQ ID NO:1461),

где остатки Pen соединены внутримолекулярной связью, например дисульфидной связью. X1, X2, X3, X5, X6, X8, X10, X11, X12, X13, X14 и X15 могут представлять собой любую аминокислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления X5 представляет собой Arg, Asn, Gln, Asp, Orn; X6 представляет собой Thr или Ser; и X8 представляет собой Gln, Val, Phe, Glu, Lys. Согласно конкретным вариантам осуществления X1, X2, X3, X5, X6, X8, X10, X11, X12, X13, X14 и X15 определены, как описано в любом из различных формул и пептидных ингибиторов, описанных в данном документе.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает пептидный ингибитор, который содержит коровую консенсусную последовательность, выбранную из одной из следующих (представлены в направлении от N-конца к C-концу):

X1-X2-X3-Abu-X5-X6-W-X8-C-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15 (SEQ ID NO:1462);

Abu-X5-X6-W-Q-C (SEQ ID NO:1463);

Abu-X5-X6-W-X8-C (SEQ ID NO:1464);

Abu-X5-X6-W-X8-C-[Phe(4-CONH₂)] (SEQ ID NO:1465) и

Abu-X5-X6-W-X8-C-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]] (SEQ ID NO:1466),

где Abu и C соединены посредством внутримолекулярной тиоэфирной связи. X1, X2, X3, X5, X6, X8, X10, X11, X12, X13, X14 и X15 могут представлять собой любую аминокислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления X5 представляет собой Arg, Asn, Gln, Asp, Orn; X6 представляет собой Thr или Ser; и X8 представляет собой Gln, Val, Phe, Glu, Lys. Согласно конкретным вариантам осуществления X1, X2, X3, X5, X6, X8, X10, X11, X12, X13, X14 и X15 определены, как описано в любом из различных формул и пептидных ингибиторов, описанных в данном документе.

Согласно определенным вариантам осуществления любой из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, может быть дополнительно циклизирован посредством пептидной связи между своим N-концевым аминокислотным остатком и своим C-концевым аминокислотным остатком. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор содержит пептидную связь между X3 или X4 и любым из X9, X10, X11, X12, X13, X14, X15, X16, X17, X18, X19 или X20. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению содержат пептидную связь между своими N-концевыми и C-концевыми аминокислотными остатками, и они также содержат внутримолекулярную связь между X4 и X9. Согласно определенным вариантам осуществления внутримолекулярная связь представляет собой дисульфидную связь, тиоэфирную связь, лактамную связь или любую из других связей, описанных в данном документе.

Пептидные димеры.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает димеры из мономерных пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, в том числе димеры из любых из

мономерных пептидных ингибиторов, описанных в данном документе или в прилагаемых таблицах, фигурах или перечне последовательностей. Эти димеры входят в объем общего термина "пептидные ингибиторы", как используется в данном документе. Иллюстративные димеры по настоящему изобретению также представлены в прилагаемых таблицах, в которых указаны димеризированные мономерные субъединицы в скобках после линкера. Если не указано иное, субъединицы связаны посредством своих С-концов. Термин "димер", как в пептидном димере, относится к соединениям, в которых две пептидные мономерные субъединицы являются связанными. Пептидный димерный ингибитор по настоящему изобретению может содержать две идентичные мономерные субъединицы, что приводит в результате к образованию гомодимера, или две неидентичные мономерные субъединицы, что приводит в результате к образованию гетеродимера. Цистеиновый димер содержит две пептидные мономерные субъединицы, связанные посредством дисульфидной связи между цистеиновым остатком одной мономерной субъединицы и цистеиновым остатком другой мономерной субъединицы.

Согласно некоторым вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть активными в димерной конформации, в частности, если свободные цистеиновые остатки присутствуют в пептиде. Согласно определенным вариантам осуществления это происходит либо в форме синтезированного димера, либо, в частности, если присутствует свободный цистеиновый мономерный пептид и в окисляющих условиях он димеризуется. Согласно некоторым вариантам осуществления димер представляет собой гомодимер. Согласно другим вариантам осуществления димер представляет собой гетеродимер.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный димерный ингибитор по настоящему изобретению представляет собой пептидный димер, содержащий два пептидных ингибитора по настоящему изобретению, в том числе без ограничений гомодимер или гетеродимер, содержащий любую из пептидных последовательностей, представленных в данном документе, например в табл. 3А-3Н, 4А, 4В, 5А-5С, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

Определенные аминокислотные последовательности, приведенные в табл. 3А-3Н, 4А, 4В, 5А-5С, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15, представлены в виде однобуквенных кодов для аминокислот. В данном случае представлены лишь мономерные пептидные ингибиторные последовательности; однако понятно, что согласно определенным вариантам осуществления эти мономерные пептидные ингибиторы, т.е. мономерные субъединицы, димеризуются с образованием пептидных димерных ингибиторов, согласно настоящей идее и как представлено в целом, например, в табл. 3А-3Н, 4А, 4В, 5А-5С, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

Согласно определенным вариантам осуществления мономерные субъединицы по настоящему изобретению могут быть димеризованы при помощи подходящего связывающего фрагмента, например дисульфидного мостика между двумя цистеиновыми остатками, по одному в каждой пептидной мономерной субъединице, или при помощи другого подходящего связывающего фрагмента, в том числе без ограничений описанного в данном документе. Представлены некоторые из мономерных субъединиц, имеющие С- и N-концы, оба из которых содержат свободный амин. Таким образом, для получения пептидного димерного ингибитора можно модифицировать мономерную субъединицу с удалением либо С-, либо N-концевого свободного амина, при этом обеспечивается димеризация в оставшемся свободном амине. Также в некоторых случаях терминальный конец одной или более мономерных субъединиц ацилируется органическим соединением, выбранным из группы, состоящей из трифторпентила, ацетила, октонила, бутила, пентила, гексила, пальмитила, трифторметилмасляной, циклопентанкарбоновой, циклопропилуксусной, 4-фторбензойной, 4-фторфенилуксусной, 3-фенилпропионовой, тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой, янтарной и глутаровой кислот. Согласно некоторым примерам мономерные субъединицы содержат как свободный карбоксиконец, так и свободный аминоконец, при этом использующее лицо может избирательно модифицировать субъединицу с достижением димеризации на предпочтительном конце. Таким образом, специалисту в данной области следует принять во внимание, что мономерные субъединицы по настоящему изобретению могут быть избирательно модифицированы с получением одного конкретного амина для предпочтительной димеризации.

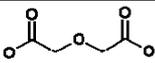
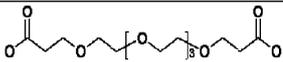
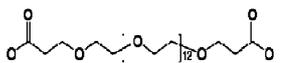
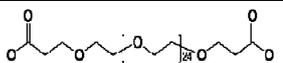
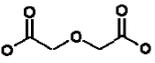
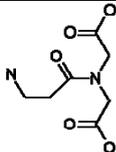
Также понятно, что С-концевые остатки мономерных субъединиц, раскрытых в данном документе, необязательно представляют собой амиды. Также понятно, что согласно определенным вариантам осуществления димеризация на С-конце облегчается при помощи применения подходящей аминокислоты с боковой цепью, имеющей функциональную аминогруппу, как в целом понимается в данной области. Касательно N-концевых остатков в целом понятно, что димеризация может быть достигнута при помощи свободного амина концевого остатка или может быть достигнута при помощи подходящей боковой цепи аминокислоты, имеющей свободный амин, как в целом понимается в данной области.

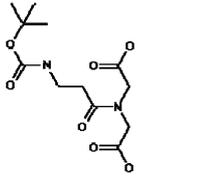
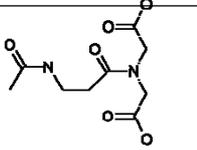
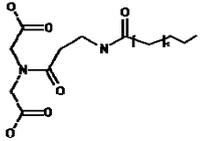
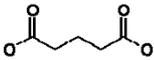
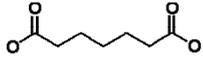
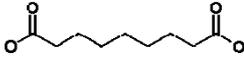
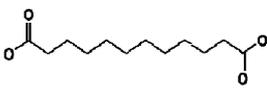
Линкерные фрагменты, соединяющие мономерные субъединицы, могут включать любую структуру, длину и/или размер, которые совместимы с идеей в данном документе. По меньшей мере согласно одному варианту осуществления линкерный фрагмент выбирают из неограничивающей группы, состоящей из цистеина, лизина, DIG, PEG4, PEO4-биотина, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG3.4K, PEG4K, PEG5K, IDA, ADA, Вос-IDA, глутаровой кислоты, изофталево́й кислоты, 1,3-фенилендиуксусной кислоты, 1,4-фенилендиуксусной кислоты, 1,2-фенилендиуксусной кислоты, триазина, Вос-триазина, IDA-

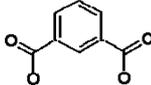
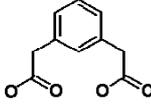
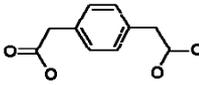
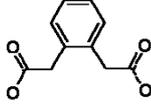
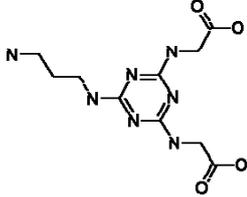
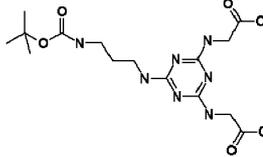
биотина, PEG4-биотина, AADA, подходящих линкеров на основе алифатических углеводов, ароматических углеводов, гетероароматических углеводов и полиэтиленгликоля, имеющих молекулярный вес от примерно 400 до примерно 40000 Да. Неограничивающие примеры подходящих линкерных фрагментов представлены в табл. 2А.

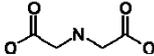
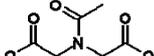
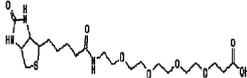
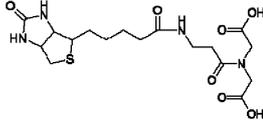
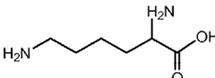
Таблица 2А

Иллюстративные линкерные фрагменты

Аббревиатура	Описание	Структура
DIG	Дигликолевая кислота	
PEG4	Бифункциональный PEG-линкер с 4 полиэтиленгликолевыми единицами	
PEG13	Бифункциональный PEG-линкер с 13 полиэтиленгликолевыми единицами	
PEG25	Бифункциональный PEG-линкер с 25 полиэтиленгликолевыми единицами	
PEG1K	Бифункциональный PEG-линкер с молекулярным весом полиэтиленгликоля 1000 Да	
PEG2K	Бифункциональный PEG-линкер с молекулярным весом полиэтиленгликоля 2000 Да	
PEG3.4K	Бифункциональный PEG-линкер с молекулярным весом полиэтиленгликоля 3400 Да	
PEG5K	Бифункциональный PEG-линкер с молекулярным весом полиэтиленгликоля 5000 Да	
DIG	Дигликолевая кислота	
β -Ala-IDA	β -Ala-иминодиуксусная кислота	

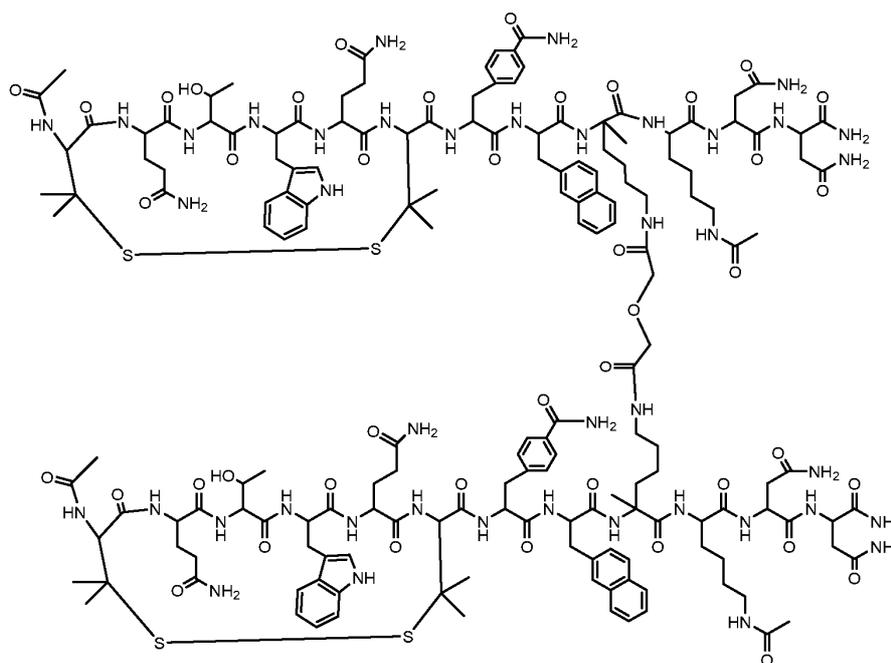
Вос-β-Ala-IDA	Вос- β-Ala-иминодиуксусная кислота	
Ас-β-Ala-IDA	Ас- β-Ala-иминодиуксусная кислота	
IDA-β-Ala-Palm	Пальмитил- β-Ala-иминодиуксусная кислота	
GTA	Глутаровая кислота	
PMA	Пимелиновая кислота	
AZA	Азелаиновая кислота	
DDA	Додекандиоевая кислота	

IPA	Изофталевая кислота	
1,3-PDA	1,3-Фенилендиуксусная кислота	
1,4-PDA	1,4-Фенилендиуксусная кислота	
1,2-PDA	1,2-Фенилендиуксусная кислота	
Триазин	Аминопропилтриазиновая дикислота	
Вос-триазин	Вос-триазиновая дикислота	

ADA	Аминодиуксусная кислота (которая может также обозначаться как иминодиуксусная кислота)	
AADA	n-Ацетиламиноуксусная кислота (которая также может обозначаться как N-ацетилиминодиуксусная кислота)	
PEG4-биотин	PEG4-биотин (номер изделия 10199, QuantaBioDesign)	
IDA-биотин	N-биотин- β-Ala-иминодиуксусная кислота	
Lys	Лизин	

Согласно некоторым вариантам осуществления пептидный димерный ингибитор димеризован при помощи линкерного фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления пептидный димерный ингибитор димеризован при помощи внутримолекулярной связи, образованной между двумя цистеиновыми остатками, по одному в каждой мономерной субъединице. Согласно некоторым вариантам осуществления пептидный димерный ингибитор димеризован при помощи как линкерного фрагмента, так и внутримолекулярной дисульфидной связи, образованной между двумя цистеиновыми остатками. Согласно некоторым вариантам осуществления внутримолекулярная связь представляет собой тиоэфирную связь, лактамную связь, триазол, селеноэфир, диселенид или олефин, а не дисульфидную, связь.

Ниже представлена иллюстративная диаграмма одного варианта осуществления димера



Соединение D

Специалисту в данной области следует принять во внимание, что линкерные (например, С- и N-концевой линкер) фрагменты, раскрытые в данном документе, представляют собой неограничивающие примеры подходящих, и что настоящее изобретение может включать любой подходящий линкерный фрагмент. Таким образом, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают гомо- или гетеродимерный пептидный ингибитор, состоящий из двух мономерных субъединиц, выбранных из пептидов, представленных в любой из таблиц в данном документе, или содержащих последовательность, или образованных из последовательности, которая представлена в любой из таблиц в данном документе, где С- или N-концы соответствующих мономерных субъединиц (или внутренних аминокислотных остатков) связаны любым подходящим линкерным фрагментом с образованием димерного пептидного ингибитора, характеризующегося ингибиторной активностью в отношении IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления линкер связывается с N- или С-концом одной мономерной субъединицы и внутренним аминокислотным остатком другой мономерной субъединицы, образуя димер. Согласно определенным вариантам осуществления линкер связывается с внутренним аминокислотным остатком одной мономерной субъединицы и внутренним аминокислотным остатком другой мономерной субъединицы, образуя димер. Согласно дополнительным вариантам осуществления линкер связывается с N- или С-концом обеих субъединиц.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению содержит две или более полипептидных последовательностей мономерных пептидных ингибиторов, описанных в данном документе.

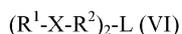
Согласно одному варианту осуществления пептидный димерный ингибитор по настоящему изобретению содержит две пептидные мономерные субъединицы, связанные при помощи одного или более линкерных фрагментов, где каждая пептидная мономерная субъединица содержит или образована 7-35 аминокислотными остатками, 8-35 аминокислотными остатками, 9-35 аминокислотными остатками, 10-35 аминокислотными остатками, 7-25 аминокислотными остатками, 8-25 аминокислотными остатками, 9-25 аминокислотными остатками, 10-25 аминокислотными остатками, 7-20 аминокислотными остатками, 8-20 аминокислотными остатками, 9-20 аминокислотными остатками, 7-18 аминокислотными остатками, 8-18 аминокислотными остатками, 9-18 аминокислотными остатками или 10-18 аминокислотными остатками и содержит последовательность формулы (Ia), как описано в данном документе.

Согласно конкретным вариантам осуществления одна или обе мономерные субъединицы содержат последовательность любой формулы из формулы (X), формул (I), (II), (III), (IV) или (V), как описано в данном документе.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный димерный ингибитор содержит две пептидные мономерные субъединицы, соединенные посредством одного или более линкерных фрагментов, где каждая пептидная мономерная субъединица составляет 8-20 аминокислот в длину и включает последовательность любой из формул, описанных в данном документе, например формулы (X), формул (I), (II), (III), (IV) или (V). Согласно определенным вариантам осуществления пептидный димерный ингибитор содержит две пептидные мономерные субъединицы, соединенные посредством одного или более линкерных фрагментов, где каждая пептидная мономерная субъединица составляет 8-20 аминокислот

в длину и включает последовательность любой из формулы (X), формул (I), (II), (III), (IV) или (V).

Согласно определенным вариантам осуществления пептидный димерный ингибитор имеет структуру формулы (VI)



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

где каждый R^1 независимо отсутствует, представляет собой связь (например, ковалентную связь), или R^1 выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_6 - C_{12} арила, C_6 - C_{12} арила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_{20} алканоила и включает пегилированные варианты исключительно или в качестве спейсеров между любыми из вышеизложенных;

каждый R^2 независимо отсутствует, или представляет собой связь (например, ковалентную связь), или выбран из OH или NH_2 ;

L представляет собой линкерный фрагмент; и

каждый X представляет собой независимо выбранную пептидную мономерную субъединицу, содержащую или образованную 7-35 аминокислотными остатками, 8-35 аминокислотными остатками, 9-35 аминокислотными остатками, 10-35 аминокислотными остатками, 7-25 аминокислотными остатками, 8-25 аминокислотными остатками, 9-25 аминокислотными остатками, 10-25 аминокислотными остатками, 7-20 аминокислотными остатками, 8-20 аминокислотными остатками, 9-20 аминокислотными остатками, 7-18 аминокислотными остатками, 8-18 аминокислотными остатками, 9-18 аминокислотными остатками или 10-18 аминокислотными остатками в длину, при этом каждая содержит или образована последовательностью формулы Ia, как описано в данном документе. Согласно конкретным вариантам осуществления каждая пептидная мономерная субъединица содержит или образована последовательностью формул Ix, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im, In, Io, Ip, Iq, Iq', Is, It, IIa, IIb, IIc, IID, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIE, IVa, IVb или Va-Vh, как описано в данном документе.

Согласно определенным вариантам осуществления одна или обе пептидные мономерные субъединицы димерного пептидного ингибитора циклизирована, например, при помощи внутримолекулярной связи между X4 и X9. Согласно определенным вариантам осуществления, где обе пептидные мономерные субъединицы являются циклизированными, внутримолекулярная связь может быть одинаковой или различаться между двумя пептидными мономерными субъединицами. Согласно определенным вариантам осуществления одна или обе внутримолекулярные связи представляют собой дисульфидную связь, тиоэфирную связь, лактамную связь, селеноэфир, диселенид или связь, представляющую собой олефин.

Согласно одному варианту осуществления X4 и X9 одной или обеих циклизированных пептидных мономерных субъединиц независимо выбран из Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys и D-hCys, и внутримолекулярная связь представляет собой дисульфидную связь.

Согласно одному варианту осуществления X4 и X9 одной или обеих циклизированных пептидных мономерных субъединиц независимо выбран из Glu, Asp, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu и D-Lys, и внутримолекулярная связь представляет собой лактамную связь.

Согласно одному варианту осуществления каждый X4 и X9 одной или обеих циклизированных пептидных мономерных субъединиц независимо выбран из β -азидо-Ala-OH, пропаргилглицина, и пептидный димерный ингибитор циклизирован при участии триазольного кольца. Согласно одному варианту осуществления каждый X4 и X9 одной или обеих циклизированных пептидных мономерных субъединиц независимо выбран из 2-аллилглицина, 2-(3'-бутенил)глицина, 2-(4'-пентенил)глицина, 2-(5'-гексенил)глицина, и пептидный димерный ингибитор циклизирован при помощи метатезиса с замыканием внутримолекулярного кольца с образованием соответствующих олефинов/"сшитых пептидов".

Согласно одному варианту осуществления X4 одной или обеих циклизированных пептидных мономерных субъединиц представляет собой 2-хлорметилбензойную кислоту, меркаптопропановую кислоту, меркаптомасляную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомаляную кислоту или hSer(Cl), X9 одной или обеих циклизированных пептидных мономерных субъединиц представляет собой hSer(Cl), Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys или D-hCys, и внутримолекулярная связь представляет собой тиоэфирную связь.

Согласно одному варианту осуществления X4 одной или обеих циклизированных пептидных мономерных субъединиц представляет собой 2-хлорметилбензойную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомаляную кислоту, hSer(Cl) или Sec, X9 одной или обеих циклизированных пептидных мономерных субъединиц представляет собой hSer(Cl) или Sec, и внутримолекулярная связь представляет собой связь, представляющую собой селеноэфир.

Согласно определенным вариантам осуществления одна или обе внутримолекулярные связи представляют собой связь, представляющую собой диселенид.

Согласно определенным вариантам осуществления одна или обе пептидные мономерные субъединицы являются линейными или нециклизованными.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных димерных ингибиторов каждый X7 и каждый X11 одновременно представляют собой W. Согласно определенным вариантам осуществления каждый X7 и каждый X11 представляют собой W, каждый X10 представляет собой Y, и каждый X4 и X9

представляют собой С. Согласно определенным вариантам осуществления каждый Х7 и каждый Х11 представляют собой W, каждый Х10 представляет собой Y, и каждый Х4 и Х9 представляют собой аминокислоты, способные образовывать внутримолекулярную связь, которая представляет собой тиоэфирную связь, лактамную связь, триазол, селеноэфир, связь, представляющую собой диселенид, или связь, представляющую собой олефин.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидных димерных ингибиторов одна или обе пептидные мономерные субъединицы имеют структуру, представленную в данном документе, например в табл. 3А-3I, или содержат аминокислотную последовательность, представленную в данном документе, например, как изложено в табл. 3А-3I, или при этом пептидный димерный ингибитор имеет структуру, представленную в данном документе, например в табл. F, или содержит аминокислотную последовательность, представленную в данном документе, например, как изложено в табл. 3F.

Согласно конкретным вариантам осуществления каждый R¹ независимо представляет собой связь (например, ковалентную связь) или выбран из водорода, С₁-С₆алкила, С₆-С₁₂арила, С₆-С₁₂арила, С₁-С₆алкила, С₁-С₂₀алканоила, и при этом предусматривает пегилированные варианты исключительно или в качестве спейсеров между любыми из вышеизложенных. Согласно конкретным вариантам осуществления N-конец каждой субъединицы включает фрагмент, выбранный из водорода, С₁-С₆алкила, С₆-С₁₂арила, С₆-С₁₂арила, С₁-С₆алкила, С₁-С₂₀алканоила, и при этом предусматривает пегилированные варианты исключительно или в качестве спейсеров между любыми из вышеизложенных.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, имеющих любую из различных формул, изложенных в данном документе, каждый R¹ (или N-концевой фрагмент) выбран из метила, ацетила, формила, бензоила, трифторацетила, изовалерила, изобутирила, октанила и конъюгированных амидов лауриновой кислоты, гексадекановой кислоты и γ -Glu-гексадекановой кислоты.

Согласно конкретным вариантам осуществления каждый R² (или N-концевой фрагмент) независимо представляет собой связь (например, ковалентную связь) или выбран из ОН или NH₂.

Согласно конкретным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, имеющих любую из различных формул, изложенных в данном документе, каждый X содержит или образован 7-35 аминокислотными остатками, 8-35 аминокислотными остатками, 9-35 аминокислотными остатками, 10-35 аминокислотными остатками, 7-25 аминокислотными остатками, 8-25 аминокислотными остатками, 9-25 аминокислотными остатками, 10-25 аминокислотными остатками, 7-18 аминокислотными остатками, 8-18 аминокислотными остатками, 9-18 аминокислотными остатками или 10-18 аминокислотными остатками.

Согласно конкретным вариантам осуществления один или оба X содержат или состоят из последовательности любой из формул, описанных в данном документе. Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, в том числе димеров, или формул, изложенных в данном документе, X не содержит или не образован аминокислотной последовательностью, изложенной в опубликованной заявке на выдачу патента США № US 2013/0029907. Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, в том числе димеров, или формул, изложенных в данном документе, X не содержит или не состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в опубликованной патентной заявке США № US 2013/0172272.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных ингибиторов по настоящему изобретению (как мономеров, так и димеров), содержащих Cys в положении X4 и Cys в положении X9, Cys в положении X4 и Cys в положении X9, связаны дисульфидным мостиком.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных ингибиторов по настоящему изобретению каждый X7 и каждый X11 одновременно не представляют собой W.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных ингибиторов по настоящему изобретению каждый X7 и каждый X11 одновременно представляют собой W.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных ингибиторов по настоящему изобретению каждый X7 и каждый X11 одновременно представляют собой W, X10 представляет собой Y, и X4 и X9 одновременно представляют собой С.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере два цистеиновых остатка пептидного димерного ингибитора связаны дисульфидным мостиком, либо внутримолекулярным, либо межмолекулярным.

Согласно конкретным вариантам осуществления любой из двух или обеих мономерных субъединиц (например, Ix, Ia-It, в допустимых случаях), присутствующих в пептидном димерном ингибиторе, X4 и X9 одновременно представляют собой Cys.

Согласно конкретным вариантам осуществления любой из двух или обеих мономерных субъединиц (например, Ix, Ia-It, в допустимых случаях), присутствующих в пептидном димерном ингибиторе, X7 и X11 одновременно представляют собой W.

Согласно конкретным вариантам осуществления любой из двух или обеих мономерных субъединиц (например, Ia-It, в допустимых случаях), присутствующих в пептидном димерном ингибиторе, X7 и X11 одновременно представляют собой W, X10 представляет собой Y, X4 и X9 одновременно представляют собой W, X10 представляет собой Y, X4 и X9 одновременно представляют собой W.

собой Cys.

Согласно конкретным вариантам осуществления любой из двух или обеих мономерных субъединиц (например, Ia-It, в допустимых случаях), присутствующих в пептидном димерном ингибиторе, X15 представляет собой Gly или Ser.

Согласно конкретным вариантам осуществления любой из двух или обеих мономерных субъединиц (например, Ia-It, в допустимых случаях), присутствующих в пептидном димерном ингибиторе, X16 представляет собой AEA или AEP.

Согласно конкретным вариантам осуществления любой из двух или обеих мономерных субъединиц (например, Ia-It, в допустимых случаях), присутствующих в пептидном димерном ингибиторе, X10 представляет собой Tug или Phe, или аналог Tug или Phe.

Согласно конкретным вариантам осуществления любой из двух или обеих мономерных субъединиц (например, Ia-It, в допустимых случаях), присутствующих в пептидном димерном ингибиторе, X11 представляет собой Trp.

Согласно конкретным вариантам осуществления любого из пептидных димерных ингибиторов, описанных в данном документе, любой из двух или оба R¹ представляют собой водород.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных димерных ингибиторов по настоящему изобретению линкерный фрагмент (L) представляет собой любой из линкеров, описанных или представленных в табл. 2A или 2B. Согласно определенным вариантам осуществления L представляет собой лизинный линкер, диэтиленгликолевый линкер, линкер на основе иминодиуксусной кислоты (IDA), линкер на основе β-Ala-иминодиуксусной кислоты (β-Ala-IDA) или PEG-линкер.

Согласно различным вариантам осуществления любого из пептидных димерных ингибиторов каждый из пептидных мономерных субъединиц прикреплен к линкерному фрагменту посредством своего N-конца, C-конца или внутреннего аминокислотного остатка.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных димерных ингибиторов N-конец каждой пептидной мономерной субъединицы соединен линкерным фрагментом.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных димерных ингибиторов C-конец каждой пептидной мономерной субъединицы соединен при помощи линкерного фрагмента.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных димерных ингибиторов каждая пептидная мономерная субъединица соединена при помощи линкерного фрагмента, связанного с внутренней аминокислотой.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидных димерных ингибиторов линкерный фрагмент представляет собой диэтиленгликолевый линкер, линкер на основе иминодиуксусной кислоты (IDA), линкер на основе β-Ala-иминодиуксусной кислоты (β-Ala-IDA) или PEG-линкер.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидных димерных ингибиторов одна или обе пептидные мономерные субъединицы имеют структуру, представленную в любой таблице в разделе Примеры или содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой таблице в разделе Примеры.

Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, в том числе димеров, или формул, изложенных в данном документе, X не содержит или не образован аминокислотной последовательностью, изложенной в опубликованной заявке на выдачу патента США № US 2013/0029907. Согласно определенным вариантам осуществления любого из пептидных ингибиторов, в том числе димеров, или формул, изложенных в данном документе, X не содержит или не состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в опубликованной патентной заявке США № US 2013/0172272.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидных ингибиторов по настоящему изобретению каждый X7 и каждый X11 одновременно представляют собой W, X10 представляет собой Y, и X4 и X9 одновременно представляют собой Pep.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере два цистеиновых остатка пептидного димерного ингибитора связаны дисульфидным мостиком, либо внутримолекулярным, либо межмолекулярным.

Конъюгаты и биополимеры на основе пептидных ингибиторов.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению, в том числе как мономеры, так и димеры, содержат один или более конъюгированных химических заместителей, таких как липофильные заместители и полимерные фрагменты, которые могут обозначаться в данном документе как удлиняющие период полужизни фрагменты. Не желая быть связанным какой-либо определенной теорией, полагают, что липофильные заместители в крови соединяются с альбумином, тем самым защищая пептидный ингибитор от ферментативного расщепления, и увеличивая, таким образом, его период полужизни. Кроме того, считается, что полимерные фрагменты увеличивают период полужизни и снижают клиренс в крови.

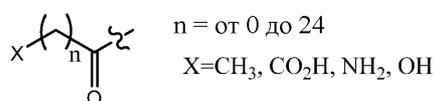
Согласно дополнительным вариантам осуществления любые пептидные ингибиторы, например пептиды формул (Va)-(Vh), дополнительно содержат линкерный фрагмент, присоединенный к аминокис-

лотному остатку, присутствующему в ингибиторе, например, линкерный фрагмент может связываться с боковой цепью любой аминокислоты пептидного ингибитора, с N-концевой аминокислотой пептидного ингибитора или с C-концевой аминокислотой пептидного ингибитора.

Согласно дополнительным вариантам осуществления любые пептидные ингибиторы, например пептиды формул (Va)-(Vh), дополнительно содержат удлиняющий период полужизни фрагмент, присоединенный к аминокислотному остатку, присутствующему в ингибиторе, например, удлиняющий период полужизни фрагмент может связываться с боковой цепью любой аминокислоты пептидного ингибитора, с N-концевой аминокислотой пептидного ингибитора или с C-концевой аминокислотой пептидного ингибитора.

Согласно дополнительным вариантам осуществления любые пептидные ингибиторы, например пептиды формул (Va)-(Vh), дополнительно содержат удлиняющий период полужизни фрагмент, присоединенный к линкерному фрагменту, который присоединен к аминокислотному остатку, присутствующему в ингибиторе, например, удлиняющий период полужизни фрагмент может связываться с линкерным фрагментом, который связан с боковой цепью любой аминокислоты пептидного ингибитора, с N-концевой аминокислотой пептидного ингибитора или с C-концевой аминокислотой пептидного ингибитора.

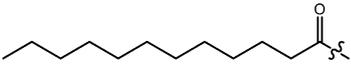
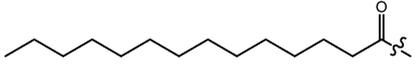
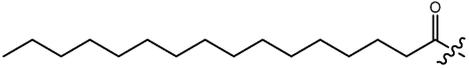
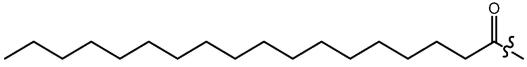
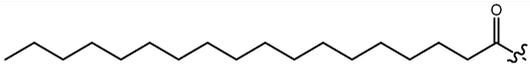
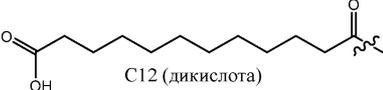
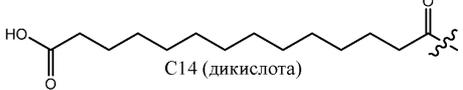
Согласно конкретным вариантам осуществления аналог IL-23R содержит удлиняющий период полужизни фрагмент, имеющий структуру, представленную ниже, где $n=0-24$ или $n=14-24$

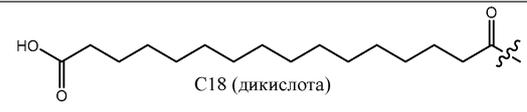
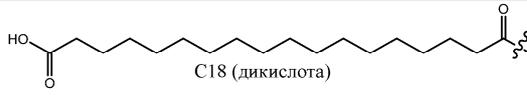
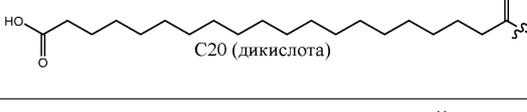


Согласно определенным вариантам осуществления аналог IL-23R по настоящему изобретению содержит удлиняющий период полужизни фрагмент, представленный в табл. 7.

Таблица 7

Иллюстративные удлиняющие период полужизни фрагменты

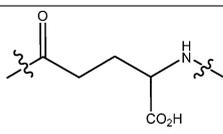
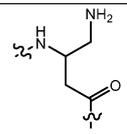
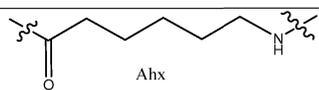
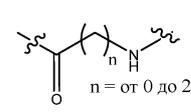
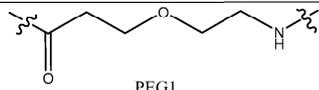
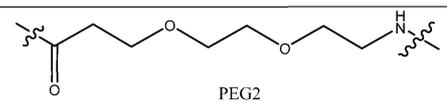
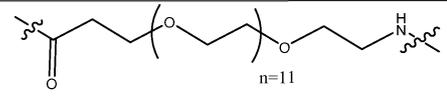
№	Удлиняющие период полужизни фрагменты
C1	 C12 (лауриновая кислота)
C2	 C14 (миристиновая кислота)
C3	 C16 (пальмовая или пальмитиновая кислота)
C4	 C18 (стеариновая кислота)
C5	 C20
C6	 C12 (дискислота)
C7	 C14 (дискислота)

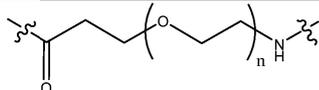
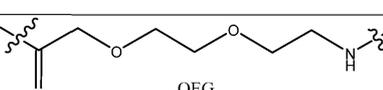
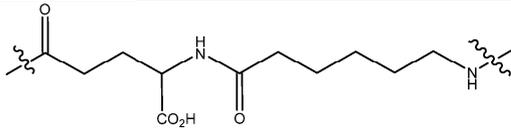
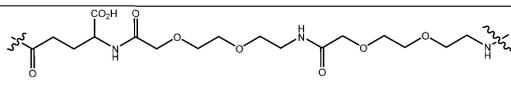
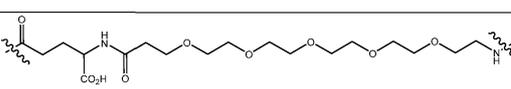
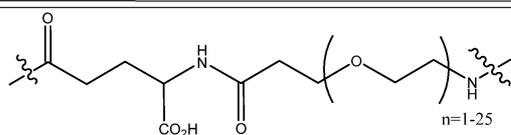
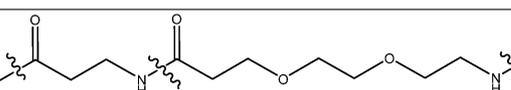
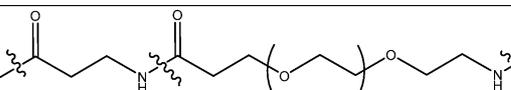
C8	 C18 (дикислота)
C9	 C18 (дикислота)
C10	 C20 (дикислота)

Согласно определенным вариантам осуществления удлиняющий период полужизни фрагмент связывается непосредственно с пептидным ингибитором, в то время как согласно другим вариантам осуществления удлиняющий период полужизни фрагмент связывается с пептидным ингибитором посредством линкерного фрагмента, например любого из таковых, описанных в табл. 6 или 8.

Таблица 8

Иллюстративные линкерные фрагменты

№	Линкерный фрагмент
L1	 IsoGlu
L2	 Dapa
L3	 Ahx
L4	Липидные линкеры:  n = от 0 до 24
L5	 PEG1
L6	 PEG2
L7	 n=11

	PEG11 (40 атомов) также известен как PEG12
L8	 <p style="text-align: center;">n = от 0 до 24</p> <p style="text-align: center;">Линкеры на основе PEG</p>
L9	 <p style="text-align: center;">OEG</p>
L10	 <p style="text-align: center;">IsoGlu-Ahx</p>
L11	 <p style="text-align: center;">IsoGlu-OEG-OEG</p>
L12	 <p style="text-align: center;">IsoGlu-PEG5</p>
L13	 <p style="text-align: center;">n=1-25</p> <p style="text-align: center;">IsoGlu-PEGn</p>
L14	 <p style="text-align: center;">βAla-PEG2</p>
L15	 <p style="text-align: center;">n=11</p> <p style="text-align: center;">βAla-PEG11 (40 атомов)</p>

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению содержит любые линкерные фрагменты, представленные в табл. 8, и любые фрагменты, удлиняющие период полужизни, представленные в табл. 7, в том числе любые из следующих комбинаций, представленных в табл. 9а.

Иллюстративные комбинации линкерных фрагментов и удлиняющих период полужизни фрагментов в пептидных ингибиторах

Линкер	Удлиняющий период полужизни	Линкер	Удлиняющий период полужизни	Линкер	Удлиняющий период полужизни
	фрагмент		фрагмент		фрагмент
L1	C1	L1	C2	L1	C3
L2	C1	L2	C2	L2	C3
L3	C1	L3	C2	L3	C3
L4	C1	L4	C2	L4	C3
L5	C1	L5	C2	L5	C3
L6	C1	L6	C2	L6	C3
L7	C1	L7	C2	L7	C3
L8	C1	L8	C2	L8	C3
L9	C1	L9	C2	L9	C3
L10	C1	L10	C2	L10	C3
L11	C1	L11	C2	L11	C3
L12	C1	L12	C2	L12	C3
L13	C1	L13	C2	L13	C3
L14	C1	L14	C2	L14	C3
L15	C1	L15	C2	L15	C3
Линкер	Удлиняющий период полужизни фрагмент	Линкер	Удлиняющий период полужизни фрагмент	Линкер	Удлиняющий период полужизни фрагмент
L1	C4	L1	C5	L1	C6
L2	C4	L2	C5	L2	C6
L3	C4	L3	C5	L3	C6
L4	C4	L4	C5	L4	C6
L5	C4	L5	C5	L5	C6
L6	C4	L6	C5	L6	C6
L7	C4	L7	C5	L7	C6
L8	C4	L8	C5	L8	C6
L9	C4	L9	C5	L9	C6
L10	C4	L10	C5	L10	C6
L11	C4	L11	C5	L11	C6
L12	C4	L12	C5	L12	C6
L13	C4	L13	C5	L13	C6
L14	C4	L14	C5	L14	C6
L15	C4	L15	C5	L15	C6

Линкер	Удлиняющий	Линкер	Удлиняющий	Линкер	Удлиняющий
	период полужизни фрагмент		период полужизни фрагмент		период полужизни фрагмент
L1	C7	L1	C8	L1	C9
L2	C7	L2	C8	L2	C9
L3	C7	L3	C8	L3	C9
L4	C7	L4	C8	L4	C9
L5	C7	L5	C8	L5	C9
L6	C7	L6	C8	L6	C9
L7	C7	L7	C8	L7	C9
L8	C7	L8	C8	L8	C9
L9	C7	L9	C8	L9	C9
L10	C7	L10	C8	L10	C9
L11	C7	L11	C8	L11	C9
L12	C7	L12	C8	L12	C9
L13	C7	L13	C8	L13	C9
L14	C7	L14	C8	L14	C9
L15	C7	L15	C8	L15	C9
Линкер	Удлиняющий период полужизни фрагмент	Линкер	Удлиняющий период полужизни фрагмент	Линкер	Удлиняющий период полужизни фрагмент
L1	C10	L6	C10	L11	C10
L2	C10	L7	C10	L12	C10
L3	C10	L8	C10	L13	C10
L4	C10	L9	C10	L14	C10
L5	C10	L10	C10	L15	C10

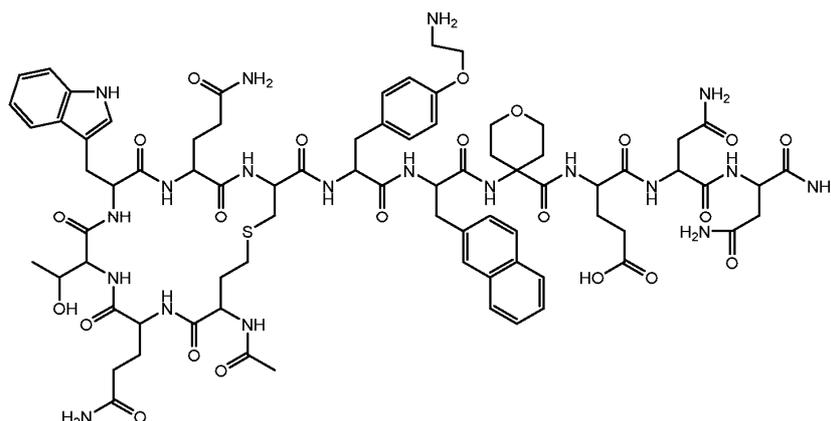
Согласно некоторым вариантам осуществления может существовать несколько линкеров, присутствующих между пептидом, конъюгированным фрагментом, например удлиняющим период полужизни фрагментом, например, как описано в табл. 9б.

Таблица 9б

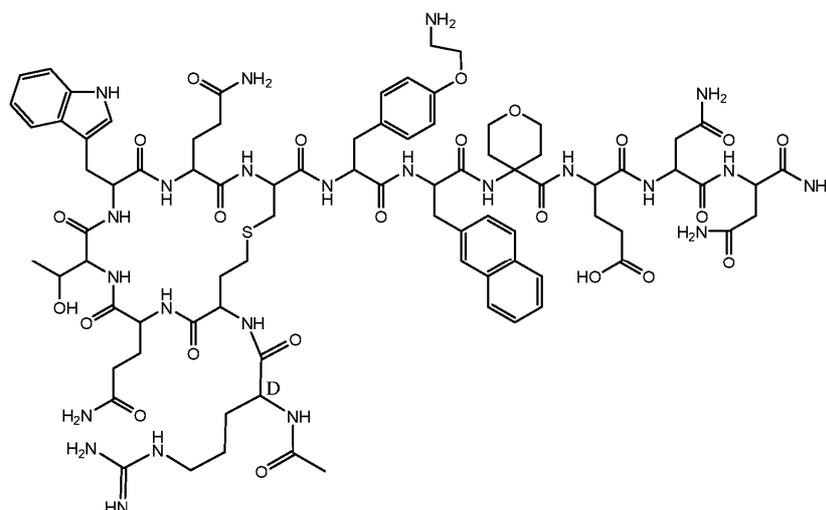
Иллюстративные комбинации линкерных фрагментов и удлиняющих период полужизни фрагментов в пептидных ингибиторах

Линкер	Удлиняющий период полужизни фрагмент	Линкер	Удлиняющий период полужизни фрагмент
L1-L2	C10	L1-L2	C8
L2-L5-L3	C10	L2-L5-L3	C8
L3-L8	C10	L3-L8	C8
L1-L2-L3	C10	L1-L2-L3	C8
L5-L3-L3-L3	C10	L5-L3-L3-L3	C8

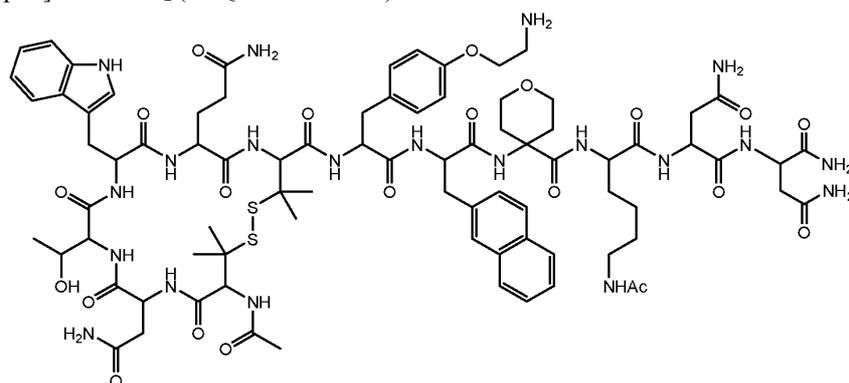
Ниже показаны иллюстративные примеры пептидных ингибиторов по настоящему изобретению, которые включают таковые, имеющие конъюгаты линкера и/или удлиняющего период полужизни фрагмента. Все аминокислоты представляют собой L-аминокислоты, если не указано иное. Настоящее изобретение также включает формы солей любых из этих пептидных ингибиторов, в том числе без ограничений их ацетатных солей.



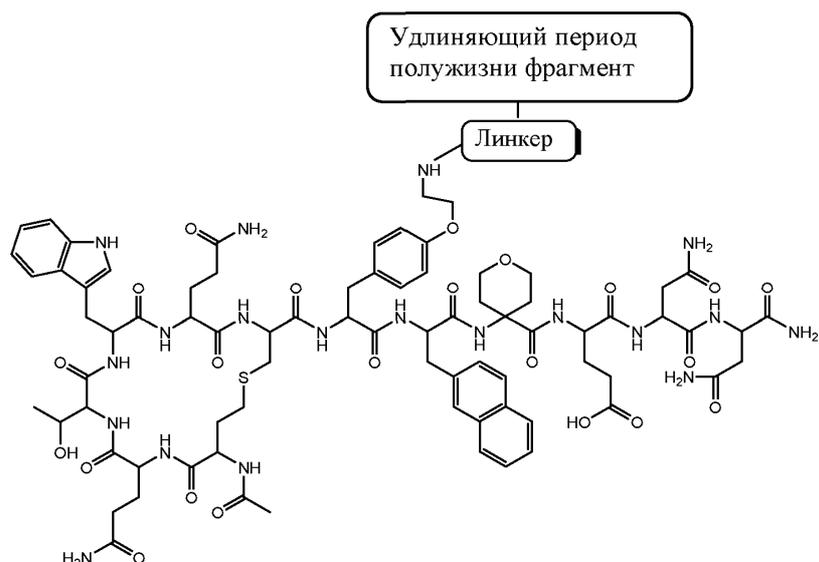
Пример 1. Цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетра-
гидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1290)



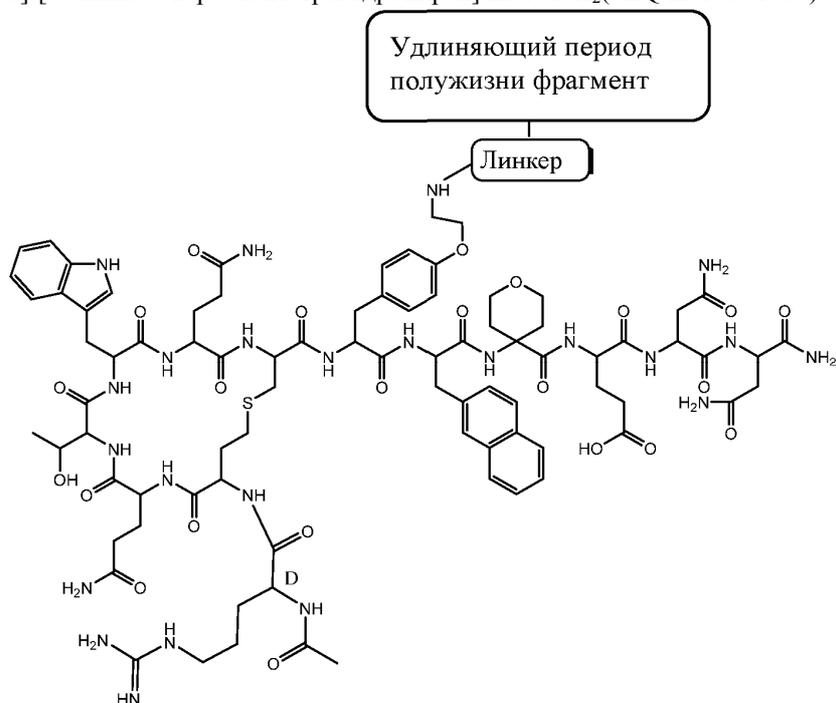
Пример 1а. Ас-[(D)-Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбок-
ситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1415)



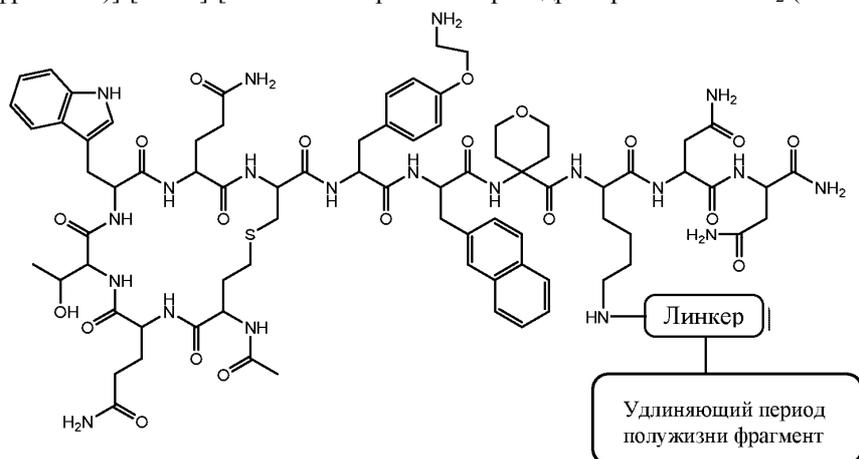
Пример 2. Ас-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидро-
пиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1185)



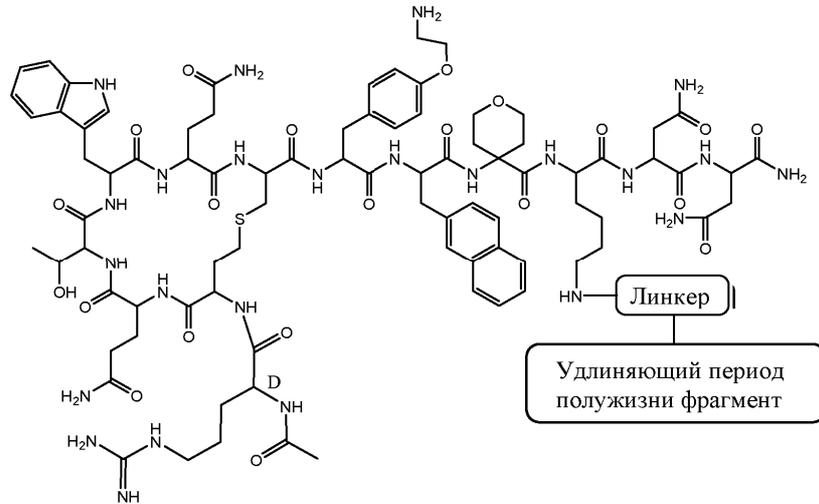
Пример 3. Цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)-(линкер-удлиняющий период полужизни фрагмент)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1467)



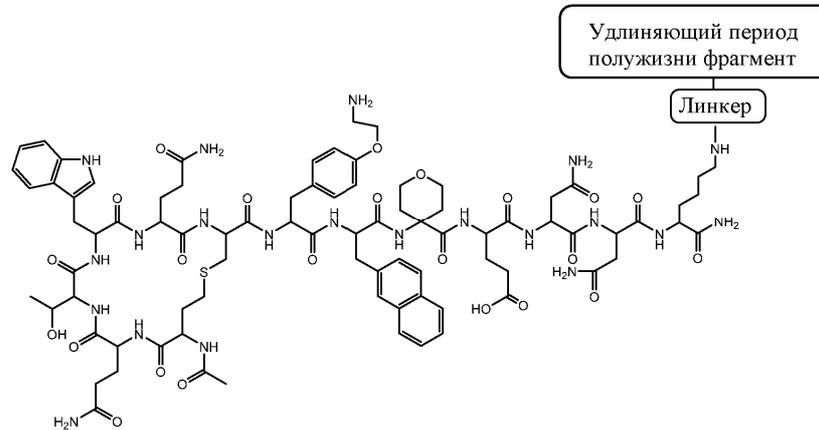
Пример 3а. Ас-(D-Arg)цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)-(линкер-удлиняющий период полужизни фрагмент)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1468)



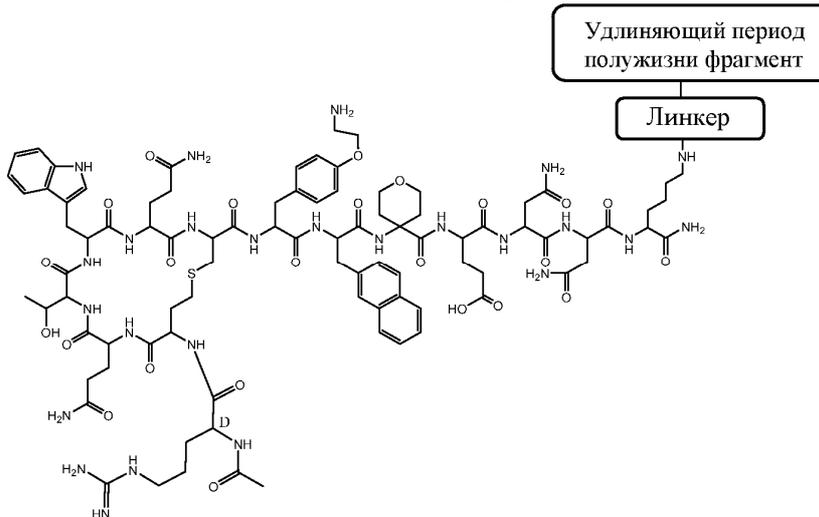
Пример 4. Цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(линкер-удлиняющий период полужизни фрагмент)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1469)



Пример 4а. Ac-[(D)-Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(линкер-удлиняющий период полужизни фрагмент)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1470)



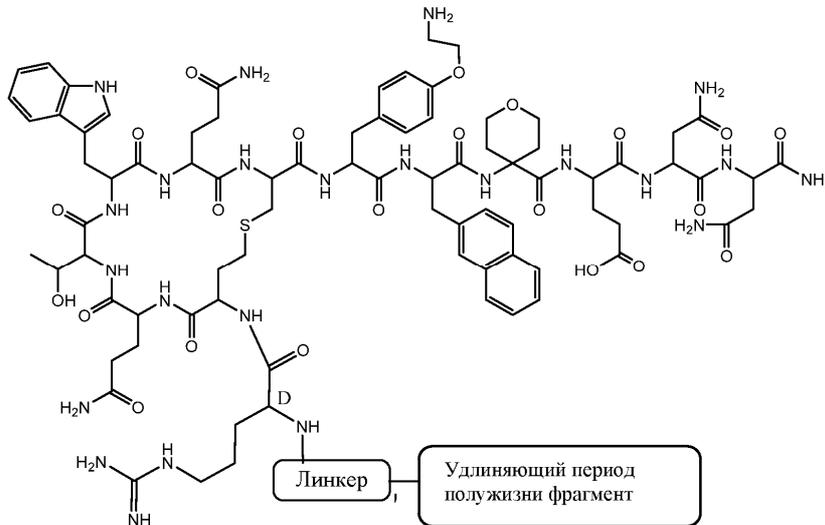
Пример 5. Цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-[Lys(линкер-удлиняющий период полужизни фрагмент)]-NH₂ (SEQ ID NO: 14713)



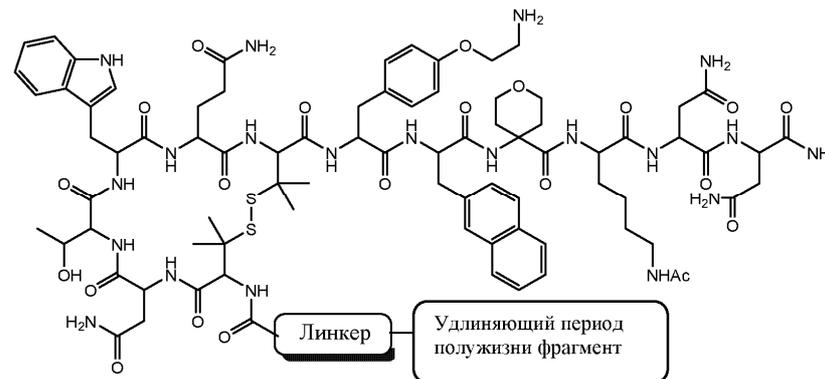
Пример 5а. Ac[(D)-Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-[Lys(линкер-удлиняющий период полужизни фрагмент)]-NH₂ (SEQ ID NO: 1472)



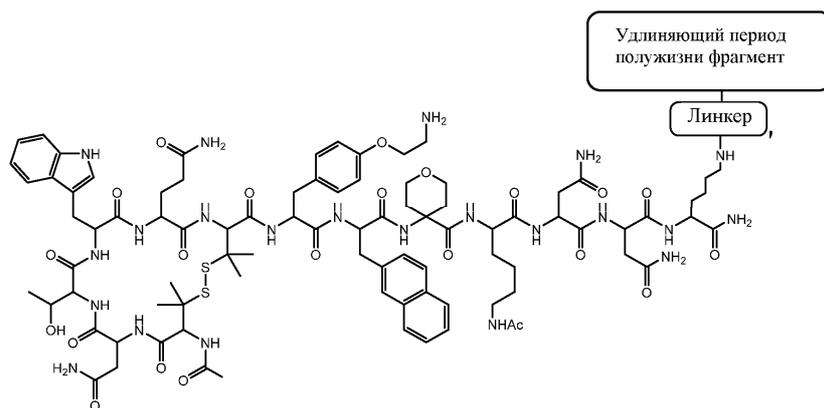
Пример 6. [Удлиняющий период полужизни фрагмент-линкер]-[цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1473)



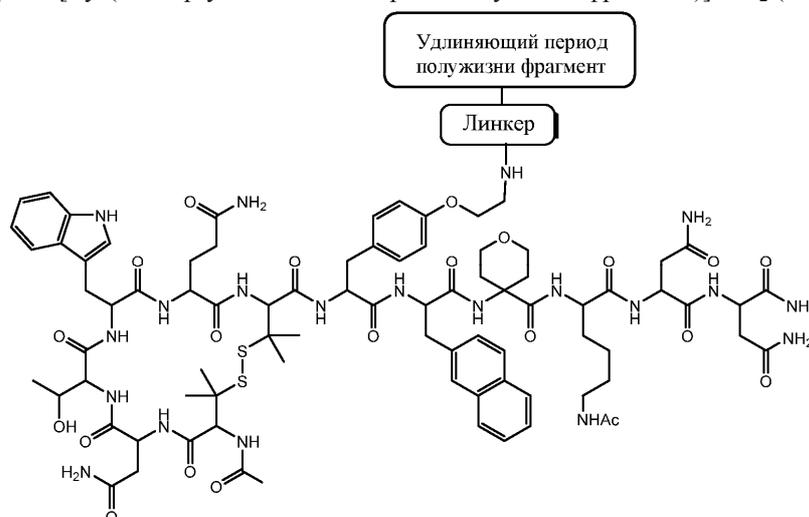
Пример 6а. [Удлиняющий период полужизни фрагмент-линкер]-[(D)-Arg]-[цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1474)



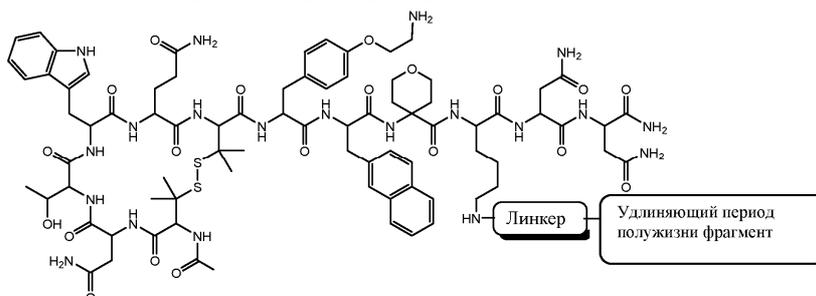
Пример 7. [Удлиняющий период полужизни фрагмент-линкер]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(аминоэтокси)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1475)



Пример 8. Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-[Lys(линкер-удлиняющий период полужизни фрагмент)]-NH₂ (SEQ ID NO: 1476)



Пример 9. Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(аминоэтокси)]-(линкер-удлиняющий период полужизни фрагмент)-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1477)



Пример 10. Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(линкер-удлиняющий период полужизни фрагмент)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1478).

Согласно определенным вариантам осуществления период полужизни пептидного ингибитора по настоящему изобретению, который включает конъюгированный химический заместитель, т.е. удлиняющий период полужизни фрагмент, составляет по меньшей мере 100%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 400% или по меньшей мере 500% от периода полужизни того же самого пептидного ингибитора, но без конъюгированного химического заместителя. Согласно определенным вариантам осуществления липофильные заместители и/или полимерные фрагменты усиливают проницаемость пептидного ингибитора через эпителий и/или его удержание в собственной пластинке. Согласно определенным вариантам осуществления проницаемость через эпителий и/или удержание в собственной пластинке пептидного ингибитора по настоящему изобретению, который включает конъюгированный химический заместитель, составляет по меньшей мере 100%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 400% или по меньшей мере 500% от периода полужизни того же самого пептидного ингибитора, но без конъюгированного химического заместителя.

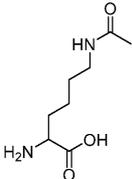
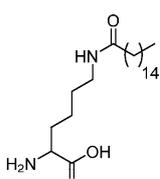
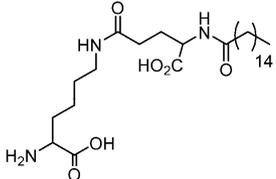
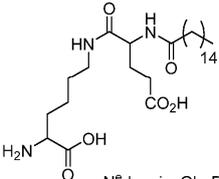
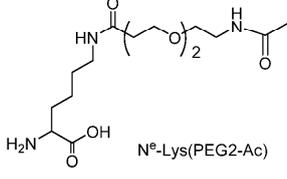
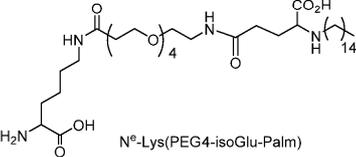
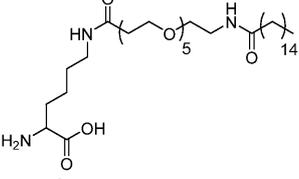
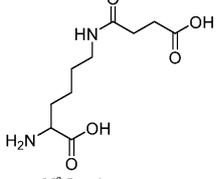
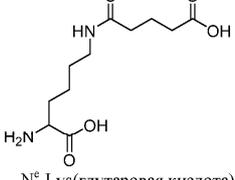
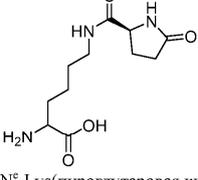
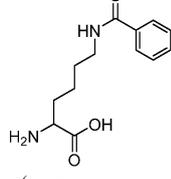
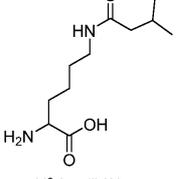
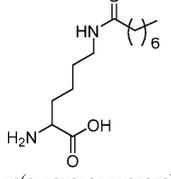
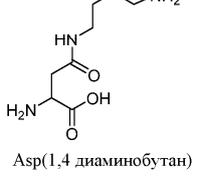
Согласно одному варианту осуществления боковая цепь одного или более аминокислотных остатков (например, остатков Lys) в пептидном ингибиторе по настоящему изобретению конъюгирована (например, ковалентно соединена) с липофильным заместителем. Липофильный заместитель может быть ковалентно связан с атомом в боковой цепи аминокислоты или альтернативно может быть конъюгирован с боковой цепью аминокислоты при помощи одного или более спейсеров. Спейсер, при наличии, может обеспечивать промежуток между пептидным аналогом и липофильным заместителем. Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор содержит любые конъюгированные фрагменты, представленные в табл. 2-5.

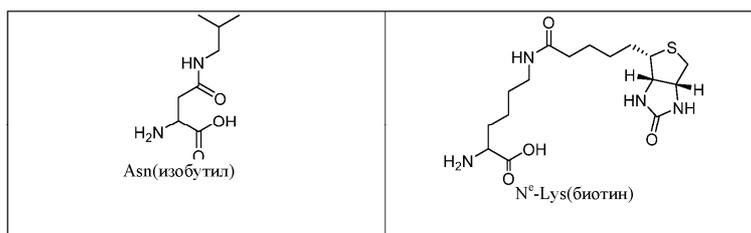
Согласно определенным вариантам осуществления липофильный заместитель может содержать углеводородную цепь, имеющую от 4 до 30 С-атомов, например по меньшей мере 8 или 12 С-атомов, предпочтительно 24 С-атома или менее, или 20 С-атомов или менее. Углеводородная цепь может быть линейной или разветвленной и может быть насыщенной или ненасыщенной. Согласно определенным вариантам осуществления углеводородная цепь замещена фрагментом, который образует часть связи с боковой цепью аминокислоты или спейсером, например ацильной группой, сульфонильной группой, N-атомом, O-атомом или S-атомом. Согласно некоторым вариантам осуществления углеводородная цепь замещена ацильной группой, и, соответственно, углеводородная цепь может образовывать часть алканольной группы, например пальмитоила, капроила, лауроила, миристоила или стеароила.

Липофильный заместитель может быть конъюгирован с боковой цепью любой аминокислоты в пептидном ингибиторе по настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления боковая цепь аминокислоты включает карбокси-, гидроксильную, тиольную, амидную или аминокислотную группу для образования сложного эфира, сложного сульфонила, сложного тиоэфира, амида или сульфонила со спейсером или липофильным заместителем. Например, липофильный заместитель может быть конъюгирован с Asn, Asp, Glu, Gln, His, Lys, Arg, Ser, Thr, Tyr, Trp, Cys или Dbu, Drg или Orn. Согласно определенным вариантам осуществления липофильный заместитель конъюгирован с Lys. Аминокислота, представленная в виде Lys в любой из формул, представленных в данном документе, может быть замещена, например, Dbu, Drg или Orn, если добавлен липофильный заместитель.

Согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть модифицированы, например, с целью повышения устойчивости, повышения проницаемости или повышения характеристик, подобных лекарствам, посредством конъюгации химического фрагмента с боковой цепью одной или более аминокислот в пептиде. Например, N(эпсилон) N(эпсилон) лизина, β-карбоксил аспарагиновой или γ-карбоксил глутаминовой кислоты может быть соответствующим образом функционализирован. Таким образом, для получения модифицированного пептида аминокислота в пептиде может быть соответствующим образом модифицирована. Кроме того, согласно некоторым примерам, боковая цепь ацилирована при помощи ацилирующего органического соединения, выбранного из группы, включающей трифторпентил, ацетил, октонил, бутил, пентил, гексил, пальмитил, трифторметилмасляную, циклопентанкарбоновую, циклопропилуксусную, 4-фторбензойную, 4-фторфенилуксусную, 3-фенилпропионовую, тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновую, янтарную кислоты, глутаровую кислоту или желчные кислоты. Специалисту в данной области будет понятно, что несколько конъюгатов может быть связано, например PEG4, isoglu и их комбинациями. Специалисту в данной области следует принять во внимание, что аминокислота в пептиде может быть изостерически заменена, например Lys может быть заменена Dap, Dab, α-MeLys или Orn. Примеры модифицированных остатков в пептиде представлены в табл. 1B.

Примеры модифицированного лизина, Asp и Asn в пептиде

 <p>N^ε-Lys(Ac)</p>	 <p>N^ε-Lys(Palm)</p>
 <p>N^ε-Lys-gamaGlu-Palm</p>	 <p>N^ε-Lys-isoGlu-Palm</p>
 <p>N^ε-Lys(PEG2-Ac)</p>	 <p>N^ε-Lys(PEG4-isoGlu-Palm)</p>
 <p>N^ε-Lys(PEG)₅-Palm</p>	 <p>N^ε-Lys(янтарная кислота)</p>
 <p>N^ε-Lys(глутаровая кислота)</p>	 <p>N^ε-Lys(пироглутаровая кислота)</p>
 <p>N^ε-Lys(пироглутаровая кислота)</p>	 <p>N^ε-Lys(IVA)</p>
 <p>N^ε-Lys(октановая кислота)</p>	 <p>Asp(1,4 диаминобутан)</p>



Согласно дополнительным вариантам осуществления настоящего изобретения, альтернативно или дополнительно, боковая цепь одного или более аминокислотных остатков в пептидном ингибиторе по настоящему изобретению конъюгирована с полимерным фрагментом, например, с целью повышения растворимости и/или периода полужизни *in vivo* (например, в плазме) и/или биодоступности. Такие модификации также известны с целью снижения клиренса (например, почечного клиренса) терапевтических белков и пептидов.

Как используется в данном документе, "полиэтиленгликоль" или "PEG" представляет собой полиэфирное соединение общей формулы $\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$. PEG также известны как полиэтиленоксиды (PEO) или полиоксиэтилены (POE), в зависимости от их молекулярного веса PEO, PEE или POG, как используется в данном документе, относится к олигомеру или полимеру этиленоксида. Три названия в химическом отношении являются синонимами, однако PEG, как правило, обозначал олигомеры и полимеры с молекулярной массой менее 20000 Да, PEO - полимеры с молекулярной массой более 20000 Да и POE - полимер с любой молекулярной массой. PEG и PEO представляют собой жидкости или легкоплавкие твердые вещества в зависимости от значений их молекулярного веса. По всему настоящему раскрытию 3 названия используются взаимозаменяемо. PEG получают полимеризацией этиленоксида, и они коммерчески доступны в широком диапазоне значений молекулярного веса от 300 до 10000000 Да. Несмотря на то, что PEG и PEO с различными значениями молекулярного веса находят применение в различных областях и характеризуются различными физическими свойствами (например, вязкостью) вследствие эффектов длины цепей, их химические свойства практически идентичны. Полимерный фрагмент является предпочтительно водорастворимым (амфифильным или гидрофильным), нетоксичным и фармацевтически инертным. Подходящие полимерные фрагменты включают полиэтиленгликоли (PEG), гомо- или сополимеры PEG, монометилзамещенный полимер PEG (mPEG) или полиоксиэтиленглицерин (POG). См., например, *Int. J. Hematology* 68:1 (1998); *Bioconjugate Chem.* 6:150 (1995); и *Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Sys.* 9:249 (1992). Также охвачены PEG, которые получают с целью увеличения периода полужизни, например, моноактивированные полиалкиленоксиды с концевыми алкоксигруппами (POA), такие как полиэтиленгликоли с одной концевой метоксигруппой (mPEG); также рассматриваются бис-активированные полиэтиленоксиды (гликоли) или другие PEG-производные. Подходящие полимеры существенно различаются по весу, варьируя от приблизительно 200 Да до приблизительно 40000 Да или от приблизительно 200 Да до приблизительно 60000 Да, их обычно выбирают для целей настоящего изобретения. Согласно определенным вариантам осуществления используют PEG, имеющие значения молекулярного веса от 200 до 2000 или от 200 до 500. Также могут быть использованы различные формы PEG в зависимости от инициатора, используемого для процесса полимеризации - распространенным инициатором является монофункциональный метиловый эфир-PEG или метоксиполи(этиленгликоль), сокращенно mPEG.

Также доступны PEG с более низким молекулярным весом в виде чистых олигомеров, обозначаемых как монодисперсные, однородные или дискретные. Их используют согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения.

Также доступны PEG с различными геометрическими параметрами: разветвленные PEG имеют от трех до десяти цепей PEG, исходящих из центральной ядерной группы; звездообразные PEG имеют от 10 до 100 цепей PEG, исходящих из центральной ядерной группы; и гребенчатые PEG имеют несколько цепей PEG, обычно привитых на полимерный каркас. PEG также могут быть линейными. Числа, которые часто включают в названия PEG, указывают на значения их среднего молекулярного веса (например, PEG с $n=9$ должен иметь средний молекулярный вес примерно 400 Да и обозначаться PEG 400).

Как используется в данном документе, "пегилирование" представляет собой процесс ковалентного связывания структуры PEG с пептидным ингибитором по настоящему изобретению, который далее обозначается как "пегилированный пептидный ингибитор". Согласно определенным вариантам осуществления PEG пегилированной боковой цепи представляет собой PEG с молекулярным весом от приблизительно 200 до приблизительно 40000. Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер пептида формулы I, формулы I' или формулы I'' является пегилированным. Согласно определенным вариантам осуществления PEG пегилированного спейсера представляет собой PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG9, PEG10 или PEG11. Согласно определенным вариантам осуществления PEG пегилированного спейсера представляет собой PEG3 или PEG8.

Другие подходящие полимерные фрагменты включают полиаминокислоты, такие как полилизин, полиаспарагиновая кислота и полиглутаминовая кислота (см., например, Gombotz, et al. (1995), *Bioconju-*

gate Chem., vol. 6: 332-351; Hudecz, et al. (1992), Bioconjugate Chem., vol. 3, 49-57 и Tsukada, et al. (1984), J. Natl. Cancer Inst, vol. 73: 721-729. Полимерный фрагмент может быть линейным или разветвленным. Согласно некоторым вариантам осуществления он имеет молекулярный вес 500-40000 Да, например 500-10000 Да, 1000-5000 Да, 10000-20000 Да или 20000-40000 Да.

Согласно некоторым вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению может содержать два или более таких полимерных фрагментов, в случае чего суммарный молекулярный вес всех таких фрагментов будет, как правило, находиться в диапазонах, представленных выше.

Согласно некоторым вариантам осуществления полимерный фрагмент связан (ковалентной связью) с amino-, карбоксильной или тиольной группой боковой цепи аминокислоты. Определенными примерами являются тиольная группа остатков Cys и ϵ -аминогруппа остатков Lys, также могут быть включены карбоксильные группы остатков Asp и Glu.

Специалисту будет известно о подходящих методиках, которые могут быть использованы для выполнения реакции связывания. Например, фрагмент PEG, несущий метоксигруппу, может быть связан с тиольной группой Cys малеимидной связью при помощи реагентов, коммерчески доступных от Nektar Therapeutics AL. Для получения более подробной информации о подходящей химической структуре см. также WO 2008/101017 и ссылки, упомянутые выше. Малеимид-функционализированный PEG также может быть конъюгирован с сульфгидрильной группой боковой цепи остатка Cys.

Как используется в данном документе, окисление дисульфидной связи может происходить в одностадийном или двухстадийном процессе. Как используется в данном документе, для одностадийного окисления во время сборки часто используется тритильная защитная группа, обеспечивая снятие защиты во время расщепления с последующим окислением раствора. Если требуется вторая дисульфидная связь, можно выбрать естественное или избирательное окисление. Для избирательного окисления, требующего ортогональные защитные группы, в качестве защитных групп для цистеина используют Acm и тритил. Расщепление приводит к удалению одной защитной пары цистеина, обеспечивая окисление этой пары. Затем выполняют вторую стадию окислительного снятия защиты защищенной цистеином группы Acm. Для естественного окисления для всех цистеинов используют тритильную защитную группу, обеспечивая естественный фолдинг пептида. Специалисту будет известно о подходящих методиках, которые могут быть использованы для выполнения стадии окисления.

Несколько химических фрагментов, в том числе поли(этилен)гликоль, реагируют с функциональными группами, присутствующими в двадцати встречающихся в природе аминокислотах, такими как, например, ϵ -аминогруппа в лизиновых аминокислотных остатках, тиол, присутствующий в цистеиновых аминокислотных остатках, или боковыми цепями других нуклеофильных аминокислот. Если в пептидном ингибиторе реагирует несколько встречающихся в природе аминокислот, эти неспецифические химические реакции приводят к образованию конечного пептидного ингибитора, который содержит много изомеров пептидов, конъюгированных с одной или более поли(этилен)гликолевыми цепями в различных положениях в пептидном ингибиторе.

Одно преимущество определенных вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в способности добавлять один или более химических фрагментов (таких как PEG) включением одной неприродной аминокислоты или более неприродных аминокислот, которые обладают уникальными функциональными группами, которые реагируют с активированным PEG посредством химической структуры, которая не вступает в реакцию с встречающимися в природе аминокислотами, присутствующими в пептидном ингибиторе. Например, азидные и алкиновые группы не вступают в реакцию со всеми встречающимися в природе функциональными группами белка. Таким образом, неприродная аминокислота может быть включена в один или более специфических сайтов в пептидном ингибиторе, в которых PEG или другая модификация является предпочтительной без нежелательных неспецифических реакций. Согласно определенным вариантам осуществления определенная химическая структура, участвующая в реакции, приводит к образованию устойчивой ковалентной связи между цепью PEG и пептидным ингибитором. Кроме того, такие реакции могут быть проведены в мягких водных условиях, которые не являются разрушительными для большинства пептидов. Согласно определенным вариантам осуществления остаток неприродной аминокислоты представляет собой АНА.

Химические фрагменты, соединенные с природными аминокислотами, ограничены числом и областью применения. В отличие от этого химические фрагменты, соединенные с неприродными аминокислотами, могут использовать значительно больший спектр применимых химических структур для связывания химического фрагмента с целевой молекулой. Фактически любая целевая молекула, в том числе любой белок (или его часть), который включает неприродную аминокислоту, например не встречающуюся в природе аминокислоту, содержащую реакционноспособный участок или боковую цепь, к которой можно присоединить химический фрагмент, такой как альдегид- или кетодериватизированную аминокислоту, может выполнять роль субстрата для присоединения химического фрагмента.

Различные химические фрагменты могут быть соединены или связаны с конкретной молекулой при помощи различных способов, известных в данной области. Ряд таких способов описан в патенте США № 8568706. В качестве иллюстративного примера азидные фрагменты могут быть применимы при конъю-

югировании химических фрагментов, таких как PEG или другие, описанные в данном документе. Азидный фрагмент выполняет роль реакционноспособной группы и отсутствует в большинстве встречающихся в природе соединений (таким образом, он не вступает в реакцию с нативными аминокислотами из встречающихся в природе соединений). Азиды также подвергаются избирательному связыванию с ограниченным числом участников реакции, также азиды являются небольшими и их можно вводить в биологические образцы без изменения значительным образом размера молекулы. Одной реакцией, которая обеспечивает включение или введение азидов в молекулы, является опосредованное медью циклоприсоединение [3+2] азидов по Хьюсгену. Данная реакция может быть использована для избирательного пегилирования пептидных ингибиторов. (Tornøe et al., *J. Org. Chem.* 67: 3057, 2002; Rostovtsev et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* 41: 596, 2002; и Wang et al., *J. Am. Chem. Soc.* 125: 3192, 2003, Speers et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4686).

Иллюстративные пептидные ингибиторы и пептидные димерные ингибиторы и способы их получения.

Таким образом, в настоящем изобретении предусматривают различные варианты пептидных ингибиторов, которые связываются или ассоциируются с IL-23 с препятствием или блокированием связывания между IL-23 и IL-23R.

Иллюстративные пептидные ингибиторы и пептидные димерные ингибиторы по настоящему изобретению представлены в табл. 3A-3H, 4A, 4B, 5A-5C, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 и представляют аминокислотную последовательность выбранных мономерных пептидных ингибиторов и пептидных димерных ингибиторов, а также указывают линкерный фрагмент, присутствующий в пептидных димерных ингибиторах. Согласно протоколам, рассматриваемым в данном документе, было синтезировано и циклизировано несколько пептидных ингибиторов и пептидных димерных ингибиторов, представленных в прилагаемых таблицах. В табл. E3A-E3H, E4A, E4B, E5A-E5C, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14 или E15 представлены значения IC₅₀ для выбранных мономерных пептидных ингибиторов и пептидных димерных ингибиторов при подавлении связывания IL-23 с IL-23R или при подавлении передачи сигнала IL-23, определенные измерением изменений уровней фосфо-STAT3, как описано в прилагаемых примерах. Иллюстративные пептидные ингибиторы по настоящему изобретению показаны в формулах (V) и в табл. 2-5, в которых предусмотрена аминокислотная последовательность выбранных пептидных ингибиторов. Эти пептидные ингибиторы представляют собой ацетатные соли.

Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть синтезированы при помощи любых методик, которые известны специалистам в данной области. Согласно определенным вариантам осуществления мономерные субъединицы синтезируют, очищают и димеризуют при помощи методик, описанных в прилагаемых примерах. Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения пептидного ингибитора (или его мономерной субъединицы) по настоящему изобретению, предусматривающий химический синтез пептида, содержащего пептид, состоящего из пептида или состоящего фактически из пептида, который имеет аминокислотную последовательность, описанную в данном документе, в том числе без ограничений любую из аминокислотных последовательностей, изложенных в любой из формул I, II, III, IV, V или VI или таблицах в данном документе. Согласно другим вариантам осуществления пептид синтезируют рекомбинантным путем, а не синтезируют химическим путем. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор представляет собой димер, и способ предусматривает синтез обеих мономерных субъединиц пептидного димерного ингибитора и затем димеризацию двух мономерных субъединиц с получением пептидного димерного ингибитора. Согласно различным вариантам осуществления димеризацию выполняют любым из различных способов, описанных в данном документе. Согласно конкретным вариантам осуществления способы получения пептидного ингибитора (или его мономерной субъединицы) дополнительно предусматривают циклизацию пептидного ингибитора (или его мономерной субъединицы) после его синтеза. Согласно конкретным вариантам осуществления циклизацию выполняют любым из различных способов, описанных в данном документе. Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения пептидного ингибитора (или его мономерной субъединицы) по настоящему изобретению, предусматривающий введение внутримолекулярной связи, например дисульфидной, амидной или тиоэфирной связи, между двумя аминокислотными остатками в пептиде, содержащем пептид, состоящем из пептида или состоящем фактически из пептида, который имеет аминокислотную последовательность, описанную в данном документе, в том числе без ограничений любую из аминокислотных последовательностей, изложенных в любой из формул I, II, III, IV, V или VI или в прилагаемых примерах, таблицах или перечне последовательностей.

Согласно связанным вариантам осуществления настоящее изобретение включает полинуклеотиды, которые кодируют полипептид, имеющий последовательность, изложенную в любой из формул I, II, III, IV, V или VI или в прилагаемых примерах, таблицах или перечне последовательностей.

Кроме того, настоящее изобретение включает векторы, например векторы экспрессии, содержащие полинуклеотид по настоящему изобретению.

Способы лечения

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает способы по-

давления связывания IL-23 с IL-23R в клетке, предусматривающие контакт IL-23 с пептидным ингибитором по настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления клетка представляет собой клетку млекопитающего. Согласно конкретным вариантам осуществления способ осуществляют *in vitro* или *in vivo*. Подавление связывания может быть определено с помощью ряда стандартных экспериментальных методов и анализов, известных в уровне техники.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает способы подавления передачи сигнала IL-23 клеткой, предусматривающие контакт IL-23 с пептидным ингибитором по настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления клетка представляет собой клетку млекопитающего. Согласно конкретным вариантам осуществления способ осуществляют *in vitro* или *in vivo*. Согласно конкретным вариантам осуществления подавление передачи сигнала IL-23 может быть определено измерением изменений уровней фосфо-STAT3 в клетке.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает способы лечения субъекта, страдающего состоянием или симптомом, ассоциированными с IL-23 или IL-23R (например, с активацией пути передачи сигнала IL-23/IL-23R), причем способ предусматривает введение субъекту пептидного ингибитора по настоящему изобретению. Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения субъекта, страдающего состоянием или симптомом, характеризующимся несоответствующей, слабо регулируемой или повышенной активностью или передачей сигнала IL-23 или IL-23R, предусматривающий введение индивиду пептидного ингибитора по настоящему изобретению в количестве, достаточном для подавления (частично или полностью) связывания IL-23 с IL-23R у субъекта. Согласно конкретным вариантам осуществления подавление связывания IL-23 с IL-23R происходит в определенных органах или тканях субъекта, например желудке, тонком кишечнике, толстом кишечнике/толстой кишке, слизистой оболочке кишечника, собственной пластинке, пейеровых бляшках, мезентериальных лимфатических узлах или лимфатических протоках.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы настоящего изобретения предусматривают введение пептидного ингибитора по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом. Согласно конкретным вариантам осуществления субъекту, нуждающемуся в этом, поставлен диагноз или для него определен риск развития заболевания или нарушения, ассоциированного с IL-23/IL-23R. Согласно конкретным вариантам осуществления субъектом является млекопитающее.

Согласно определенным вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное воспаление или связанные заболевания или нарушения, такие как рассеянный склероз, астма, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника (IBD), IBD юношеского возраста, IBD взрослых, болезнь Крона, саркоидоз, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит (аксиальный спондилоартрит), псориаз или псориаз. Согласно конкретным вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой псориаз (например, бляшечный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, пустулезный псориаз, ладонно-подошвенный пустулез, вульгарный псориаз или эритродермический псориаз), атопический дерматит, эктопическое акне, язвенный колит, болезнь Крона, целиакию (глютеновую болезнь), энтеропатию, ассоциированную с типами серонегативной артропатии, микроскопический колит, коллагенозный колит, эозинофильный гастроэнтерит/эзофагит, колит, ассоциированный с лучевой терапией или химиотерапией, колит, ассоциированный с нарушениями врожденного иммунитета, как в случае недостаточности адгезии лейкоцитов 1 типа, хроническую гранулематозную болезнь, гликогеноз 1b типа, синдром Германски-Пудлака, синдром Чедиака-Хигаши, синдром Вискотта-Олдрича, паучит, приобретенный в результате проктоколэктомии и илеоанального анастомоза, рак желудочно-кишечного тракта, панкреатит, инсулинзависимый сахарный диабет, мастит, холецистит, холангит, первичный билиарный цирроз, вирус-ассоциированную энтеропатию, перихолангит, хронический бронхит, хронический синусит, астму, увеит или реакцию "трансплантат против хозяина".

Согласно определенным связанным вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает способ избирательного подавления передачи сигнала IL-23 или IL-23R (или связывания IL-23 с IL-23R) у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту пептидного ингибитора по настоящему изобретению. Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение включает способ избирательного подавления передачи сигнала IL-23 или IL-23R (или связывания IL-23 с IL-23R) в GI тракте субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту пептидного ингибитора по настоящему изобретению пероральным способом. Согласно конкретным вариантам осуществления концентрация вводимого пептидного ингибитора в тканях GI (например, тонком кишечнике или толстой кишке) по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз или по меньшей мере в 100 раз больше, чем концентрация в крови. Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение включает способ избирательного подавления передачи сигнала IL-23 или IL-23R (или связывания IL-23 с IL-23R) в GI тракте субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту пептидного ингибитора, при этом пептидный ингибитор не блокирует взаимодействие между IL-6 и IL-6R или не антагонизирует путь передачи сигнала IL-12. Согласно дополнительному связанному варианту осуществления настоящее изобретение включает способ подавления воспаления GI и/или инфильтрации нейтрофилов в GI, предусматривающий введение субъекту, нуждающе-

муся в этом, пептидного ингибитора по настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам осуществления способы настоящего изобретения предусматривают введение пептидного ингибитора по настоящему изобретению (например, первого терапевтического средства) субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации со вторым терапевтическим средством. Согласно определенным вариантам осуществления второе терапевтическое средство вводят субъекту до введения и/или одновременно с введением и/или после введения пептидного ингибитора субъекту. Согласно конкретным вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой противовоспалительное средство. Согласно определенным вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой нестероидное противовоспалительное средство, стероидное или иммуномодулирующее средство. Согласно другому варианту осуществления способ предусматривает введение субъекту третьего терапевтического средства. Согласно определенным вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой антитело, которое связывается с IL-23 или IL-23R.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидный ингибитор или фармацевтическая композиция, содержащая пептидный ингибитор, суспендированы в матрице с замедленным высвобождением. Матрица с замедленным высвобождением, как используется в данном документе, представляет собой матрицу, выполненную из материалов, обычно полимеров, которые расщепляются ферментативным или кислотно-основным гидролизом или растворением. При введении в организм на матрицу действуют ферменты и жидкости организма. Матрица с замедленным высвобождением предпочтительно выбрана из биосовместимых материалов, таких как липосомы, полилактиды (полимолочная кислота), полигликолид (полимер гликолевой кислоты), сополимеры полилактида и гликолида (сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты), полиангидриды, сложные поли(орто)эфиры, полипептиды, гиалуроновая кислота, коллаген, хондроитинсульфат, карбоновые кислоты, жирные кислоты, фосфолипиды, полисахариды, нуклеиновые кислоты, полиаминокислоты, аминокислоты, такие как фенилаланин, тирозин, изолейцин, полинуклеотиды, поливинилпропилен, поливинилпирролидон и силикон. Один вариант осуществления биоразлагаемой матрицы представляет собой матрицу из одного из полилактида, полигликолида или сополимера полилактида и гликолида (сополимеров молочной кислоты и гликолевой кислоты).

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие один или более пептидных ингибиторов по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель. Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель относится к нетоксичному твердому, полутвердому или жидкому наполнителю, разбавителю, инкапсулирующему материалу или вспомогательному составу любого типа. Предупреждение воздействия микроорганизмов можно обеспечивать включением различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включение изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т.п.

Согласно определенным вариантам осуществления композиции вводят перорально, парентерально, интрацестерально, интравагинально, интраперитонеально, ректально, местно (в виде порошков, мазей, капель, суппозиторий или трансдермального пластыря), путем ингаляции (например, интраназальный спрей), через глаза (например, интраокулярно) или трансбуккально. Термин "парентеральный", как используется в данном документе, относится к способам введения, которые включают внутривенную, внутримышечную, интраперитонеальную, интрастермальную, подкожную, внутрикожную и внутрисуставную инъекцию и инфузию. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления композиции составляют для доставки любым из этих способов введения.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции для парентеральных инъекций включают фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии или стерильные порошки для разбавления в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях непосредственно перед применением. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или сред для лекарственного средства включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.), карбоксиметилцеллюлозу и их подходящие смеси, β -циклодекстрин, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, применением материалов для покрытия, таких как лецитин, сохранением предпочтительного размера частиц в случае дисперсий и применением поверхностно-активных веществ. Эти композиции также могут содержать вспомогательные средства, такие как консервант, увлажняющие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть достигнуто включением средств, которые замедляют всасывание, таких как алюминия моностеарат и желатин.

Инъекционные депо-формы включают таковые, полученные при образовании микроинкапсулируемых матриц пептидного ингибитора в одном или более биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид, сложные поли(орто)эфиры, поли(ангидриды) и (поли)гликоли, такие как PEG. В зависимости от отношения пептида к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать скорость высвобождения пептидного ингибитора. Инъекционные депо-составы также полу-

чают захватом пептидного ингибитора в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Инъекционные составы можно стерилизовать, например, фильтрацией через удерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением.

Местное введение включает введение на кожу или слизистые оболочки, в том числе поверхности легкого и глаза. Композиции для местного легочного введения, в том числе композиции для ингаляции и интраназальные композиции, могут включать растворы и суспензии в водных и неводных составах и могут быть получены в виде сухого порошка, который может находиться под давлением или не находиться под давлением. В порошковых композициях, не находящихся под давлением, активный ингредиент может представлять собой мелкодисперсную форму, может применяться в смеси с крупноразмерным фармацевтически приемлемым инертным носителем, содержащим частицы размера, например, до 100 мкм в диаметре включительно. Подходящие инертные носители включают сахара, такие как лактоза.

Альтернативно, композиция может находиться под давлением и содержать сжатый газ, такой как азот или сжиженный газ-пропеллент. Среда сжиженного пропеллента и фактически вся композиция может быть такой, что активный ингредиент не растворяется в ней до какой-либо достаточной степени. Композиция, находящаяся под давлением, может также содержать поверхностно-активное средство, такое как жидкое или твердое неионогенное поверхностно-активное средство, или может представлять собой твердое анионное поверхностно-активное средство. Предпочтительно использовать твердое анионное поверхностно-активное средство в форме натриевой соли.

Дополнительной формой местного введения является применение в области глаза. Пептидный ингибитор по настоящему изобретению может быть доставлен в фармацевтически приемлемой офтальмологической среде, так, чтобы пептидный ингибитор оставался в контакте с поверхностью глаз в течение достаточного периода времени, чтобы обеспечить проникновение пептидного ингибитора в роговичные и внутренние области глаза, такие как, например, передняя камера, задняя камера, стекловидное тело, водянистая влага, стекловидная влага, роговица, радужка/цилиарная зона, хрусталик, сосудистая оболочка/сетчатка и склера. Фармацевтически приемлемой офтальмологической средой может являться, например, мазь, растительное масло или инкапсулирующий материал.

Альтернативно, пептидные ингибиторы по настоящему изобретению можно вводить непосредственно в стекловидную или водянистую влагу.

Композиции для ректального или вагинального введения включают суппозитории, которые могут быть получены смешиванием пептидных ингибиторов по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, и, таким образом, растворяются в полости прямой кишки или влагалища и высвобождают активное соединение.

Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению также можно вводить в липосомах или других носителях на основе липидов. Как известно в данной области, липосомы, как правило, происходят из фосфолипидов или других липидных веществ. Липосомы образуются при помощи одно- или многослойных гидратированных жидких кристаллов, которые диспергированы в водной среде. Можно использовать любой нетоксичный, физиологически приемлемый и метаболизируемый липид, способный образовывать липосомы. Настоящие композиции в липосомной форме могут содержать, помимо пептидного ингибитора по настоящему изобретению, стабилизаторы, консерванты, наполнители и т.п. Согласно определенным вариантам осуществления липиды включают фосфолипиды, в том числе фосфатидилхолины (лецитины) и серины, как природные, так и синтетические. В данной области известны способы образования липосом.

Фармацевтические композиции, подлежащие применению в настоящем изобретении, подходящие для парентерального введения, могут включать стерильные водные растворы и/или суспензии пептидных ингибиторов, полученные изотоническими по отношению к крови реципиента, как правило, при помощи хлорида натрия, глицерина, глюкозы, маннита, сорбита и т.п.

Согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении предусматривают фармацевтическую композицию для пероральной доставки. Композиции и пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть получены для перорального введения в соответствии с любым из способов, методик и/или с помощью средств доставки, описанных в данном документе. Кроме того, специалисту в данной области следует принять во внимание, что пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть модифицированы или интегрированы в систему или средство доставки, которые не раскрыты в данном документе, несмотря на то, что являются хорошо известными в данной области и совместимыми для применения при пероральной доставке пептидов.

Согласно определенным вариантам осуществления составы для перорального введения могут содержать вспомогательные средства (например, резорцины и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленолеиловый эфир и н-гексадецилполиэтиленовый эфир) для искусств-

венного повышения проницаемости стенок кишечника и/или ферментативные ингибиторы (например, ингибиторы трипсина поджелудочной железы, диизопропилфторфосфат (DFF) или тразилол) для подавления ферментативного расщепления. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор в твердой лекарственной форме для перорального введения может быть смешан по меньшей мере с одной добавкой, такой как сахароза, лактоза, целлюлоза, маннит, трегалоза, раффиноза, мальтит, декстран, крахмалы, агар, альгинаты, хитины, хитозаны, пектины, трагакантовая камедь, аравийская камедь, желатин, коллаген, казеин, альбумин, синтетический или полусинтетический полимер или глицерид. Эти лекарственные формы также могут содержать другой(другие) тип(типы) добавок, например неактивный разбавитель, смазывающее средство, такое как стеарат магния, парабен, консервант, такой как сорбиновая кислота, аскорбиновая кислота, α -токоферол, антиоксиданты, такие как цистеин, разрыхлители, связующие вещества, загустители, буферные средства, средства для регулирования значения pH, подсластители, вкусовые вещества и ароматизаторы.

Согласно конкретным вариантам осуществления лекарственные формы или стандартные дозы для перорального применения, совместимые с пептидными ингибиторами по настоящему изобретению, могут включать смесь из пептидного ингибитора и нелекарственных компонентов или наполнителей, а также другие непригодные для повторного использования материалы, которые можно рассматривать либо в качестве ингредиента, либо упаковки. Композиции для перорального применения могут включать по меньшей мере одну из жидких, твердых и полутвердых лекарственных форм. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена лекарственная форма для перорального применения, содержащая эффективное количество пептидного ингибитора, при этом лекарственная форма включает по меньшей мере одно из пилюли, таблетки, капсулы, геля, пасты, напитка, сиропа, мази и суппозитория. Согласно некоторым примерам представлена лекарственная форма для перорального применения, которая разработана и направлена на достижение замедленного высвобождения пептидного ингибитора в тонком кишечнике и/или толстой кишке субъекта.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция для перорального применения, содержащая пептидный ингибитор по настоящему изобретению, содержит кишечнорастворимую оболочку, которая разработана с целью замедления высвобождения пептидного ингибитора в тонком кишечнике. Согласно, по меньшей мере, некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, которая в фармацевтическом составе с замедленным высвобождением содержит пептидный ингибитор по настоящему изобретению и ингибитор протеазы, такой как аprotинин. Согласно некоторым примерам фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат кишечнорастворимую оболочку, которая растворима в желудочном соке при pH приблизительно 5,0 или выше. Согласно по меньшей мере одному варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая кишечнорастворимую оболочку, содержащую полимер, имеющий диссоциируемые карбоксильные группы, такой как производные целлюлозы, в том числе гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, целлюлозы ацетатфталат и целлюлозы ацетаттримеллитат и подобные производные целлюлозы, а также другие углеводные полимеры.

Согласно одному варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая пептидный ингибитор по настоящему изобретению в кишечнорастворимой оболочке, при этом кишечнорастворимая оболочка разработана с целью защиты и высвобождения фармацевтической композиции контролируемым образом в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта и для избежания системных побочных эффектов. Помимо кишечнорастворимых оболочек, пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть инкапсулированы, покрыты, заключены или иным образом связаны с любой совместимой системой или компонентом для пероральной доставки лекарственных препаратов. Например, согласно некоторым вариантам осуществления представлен пептидный ингибитор по настоящему изобретению в системе липидного носителя, включающей по меньшей мере одно из полимерных гидрогелей, наночастиц, микросфер, мицелл и других липидных систем.

Для преодоления пептидного расщепления в тонком кишечнике в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусматривают систему носителя на основе гидрогелевого полимера, в который включен пептидный ингибитор по настоящему изобретению, при этом гидрогелевый полимер защищает пептидный ингибитор от протеолиза в тонком кишечнике и/или толстой кишке. Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут дополнительно быть составлены для совместимого применения с системой носителя, которая разработана с целью повышения кинетики растворения и усиления всасывания пептида в кишечнике. Эти способы включают применение липосом, мицелл и наночастиц для повышения проницаемости пептидов в GI тракте.

Для получения фармацевтического средства для пероральной доставки также можно сочетать различные биовосприимчивые системы с одним или более пептидными ингибиторами по настоящему изобретению. Для получения терапевтического средства для перорального введения согласно некоторым вариантам осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению используют в комбинации с биовосприимчивой системой, такой как гидрогели и мукоадгезивные полимеры с группами, обеспечивающими образование водородных связей (например, PEG, поли(метакриловая)кислота [PMAA], целлюло-

лоза, Eudragit®, хитозан и альгинат). Другие варианты осуществления включают способ оптимизации или увеличения времени удержания препарата для пептидного ингибитора, раскрытого в данном документе, при этом поверхность пептидного ингибитора модифицируют с включением мукоадгезивных свойств посредством водородных связей, полимеров со связанными муцинами и/или гидрофобных взаимодействий. Эти модифицированные пептидные молекулы могут характеризоваться повышенным временем удержания препарата в субъекте согласно предпочтительному признаку настоящего изобретения. Кроме того, целевые мукоадгезивные системы могут специфически связываться с рецепторами на поверхностях энтероцитов и М-клеток, при этом дополнительно повышается поглощение частиц, содержащих пептидный ингибитор.

Другие варианты осуществления включают способ пероральной доставки пептидного ингибитора по настоящему изобретению, при этом пептидный ингибитор вводят субъекту в комбинации с усилителями проницаемости, которые способствуют транспорту пептидов через слизистую оболочку кишечника путем усиления парацеллюлярной или трансцеллюлярной проницаемости. Различные усилители проницаемости и способы пероральной доставки терапевтических средств описаны в Brayden, D.J., Mrsny, R.J., 2011. Oral peptide delivery: prioritizing the leading technologies. *Ther. Delivery* 2 (12), 1567-1573.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции и составы по настоящему изобретению содержат пептидный ингибитор по настоящему изобретению и один или более усилителей проницаемости. Примеры усилителей всасываемости могут включать, например, соли желчных кислот, жирные кислоты, поверхностно-активные вещества (анионные, катионные и неионные), хелаторы, Zonular OT, сложные эфиры, циклодекстрины, декстрансульфаты, азон, краун-эфиры, EDTA, сложные эфиры сахарозы и фосфатидилхолин. Хотя усилители всасываемости сами по себе обычно не являются носителями, они также в значительной степени связаны с другими носителями для улучшения пероральной биодоступности при транспортировке пептидов и белков через слизистую оболочку кишечника. Такие вещества можно добавлять к составу в качестве наполнителей или включать для образования неспецифических взаимодействий с предполагаемым пептидным ингибитором.

Диетические компоненты и/или другие встречающиеся в природе вещества, подтвержденные как усиливающие проницаемость в плотном соединении и общепризнанные в качестве безопасных (GRAS), включают, например, аглицериды, ацилкарнитины, соли желчных кислот и жирные кислоты средней цепи. Соли натрия жирных кислот средней цепи (MCFAS) также предполагались как усилители проницаемости. Наиболее подробно изученная MCFAS представляет собой каприновокислый натрий, соль каприновой кислоты, которая содержит 2-3% жирных кислот в жирной фракции молока. В настоящее время каприновокислый натрий главным образом применяют в качестве наполнителя в составе для суппозитория (Doktacillin™) для улучшения ректального всасывания ампициллина. Свойства проницаемости другого диетического MCFAS, каприлата натрия (8-углерод), были представлены *in vitro* ниже по сравнению с каприновокислым натрием. Каприлат натрия и пептидное лекарственное средство составляли в смеси с другими наполнителями в масле с образованием масляной суспензии (OS), которая усиливает проницаемость (Tuvia, S. et al., *Pharmaceutical Research*, Vol. 31, No. 8, pp. 2010-2021 (2014).

Например, согласно одному варианту осуществления усилитель проницаемости комбинируют с пептидным ингибитором, при этом усилитель проницаемости содержит по меньшей мере одно из жирной кислоты средней цепи, длинноцепочечной жирной кислоты, соли желчных кислот, амфифильного поверхностно-активного вещества и хелатирующего средства. Согласно определенным вариантам осуществления соли жирных кислот средней цепи способствуют всасыванию путем повышения парацеллюлярной проницаемости эпителия кишечника. Согласно одному варианту осуществления усилитель проницаемости, содержащий N-[гидроксibenзоил]амино]каприлат натрия, применяют для образования слабой нековалентной ассоциации с пептидным ингибитором по настоящему изобретению, при этом усилитель проницаемости способствует мембранному транспорту и дополнительной диссоциации при достижении кровотока. Согласно другому варианту осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению конъюгирован с олигоаргинином, тем самым повышая клеточную проницаемость пептида в различные типы клеток. Кроме того, согласно по меньшей мере одному варианту осуществления представлена нековалентная связь между пептидным ингибитором по настоящему изобретению и усилителем проницаемости, выбранным из группы, включающей циклодекстрин (CD) и дендримеры, при этом усилитель проницаемости уменьшает агрегацию пептидов и повышает устойчивость и растворимость молекулы пептидного ингибитора.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция или состав содержат пептидный ингибитор по настоящему изобретению и усилители переходной проницаемости (TPE). Усилители проницаемости и TPE можно применять для улучшения пероральной биодоступности или пептидного ингибитора. Один пример TPE, который можно использовать, представляет собой состав масляной суспензии, которая диспергирует порошок, содержащий каприлат натрия и терапевтическое средство (Tuvia, S. et al., *Pharmaceutical Research*, Vol. 31, No. 8, pp. 2010-2021 (2014).

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции и составы могут включать пептидный ингибитор по настоящему изобретению и один или более усилителей всасываемо-

сти, ингибиторов ферментов или адгезивных полимеров из слизистой оболочки.

Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению составлены в среду для лекарственного средства, такую как, например, эмульсии, липосомы, микро-сферы или наночастицы.

Согласно другим вариантам осуществления по настоящему изобретению предусмотрен способ лечения субъекта пептидным ингибитором по настоящему изобретению, имеющим увеличенный период полужизни. Согласно одному аспекту настоящее изобретение предусматривает пептидный ингибитор, имеющий период полужизни, по меньшей мере, от нескольких часов до одного дня *in vitro* или *in vivo* (например, при введении субъекту-человеку), достаточный для введения в дозе терапевтически эффективного количества раз в день (q.d.) или два раза в день (b.i.d.). Согласно другому варианту осуществления пептидный ингибитор имеет период полужизни, составляющий три дня или больше, достаточный для введения в дозе терапевтически эффективного количества раз в неделю (q.w.). Кроме того, согласно другому варианту осуществления пептидный ингибитор имеет период полужизни, составляющий восемь дней или больше, достаточный для введения в дозе терапевтически эффективного количества два раза в месяц (b.i.w.) или раз в месяц. Согласно другому варианту осуществления пептидный ингибитор дериватизирован или модифицирован таким образом, что он имеет более длительный период полужизни по сравнению с недериватизированным или немодифицированным пептидным ингибитором. Согласно другому варианту осуществления для увеличения периода полужизни в сыворотке пептидный ингибитор содержит одну или более химических модификаций.

При применении по меньшей мере в одном из видов лечения или систем доставки, описанных в данном документе, пептидный ингибитор по настоящему изобретению можно использовать в очищенной форме или, в случае, если такие формы существуют, в форме фармацевтически приемлемой соли.

Общее ежедневное количество пептидных ингибиторов и композиций по настоящему изобретению может быть определено лечащим врачом в рамках медицинской оценки. Конкретный уровень терапевтически эффективной дозы для какого-либо определенного субъекта будет зависеть от нескольких факторов, в том числе а) нарушения, подлежащего лечению, и тяжести нарушения; б) активности конкретного применяемого соединения; в) конкретной применяемой композиции, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола и рациона пациента; г) времени введения, пути введения и скорости экскреции конкретного применяемого пептидного ингибитора; д) длительности лечения; е) лекарственных средств, применяемых в комбинации или совместно с конкретным применяемым пептидным ингибитором, и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

Согласно конкретным вариантам осуществления общая ежедневная доза пептидных ингибиторов по настоящему изобретению, предназначенная для введения хозяину-человеку или другому млекопитающему в виде однократных или разделенных доз, может быть в количестве, составляющем, например, от 0,0001 до 300 мг/кг веса тела или от 1 до 300 мг/кг веса тела ежедневно.

Неинвазивное выявление кишечного воспаления.

Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению можно применять для выявления, оценки и постановки диагноза кишечного воспаления при помощи микро-РЕТ визуализации, при этом пептидный ингибитор метят хелатирующей группой или детектируемой меткой, в качестве части неинвазивной диагностической процедуры. Согласно одному варианту осуществления пептидный ингибитор конъюгирован с бифункциональным хелатором. Согласно другому варианту осуществления пептидный ингибитор является меченым радиоактивным изотопом. Меченый пептидный ингибитор затем вводят субъекту перорально или ректально. Согласно одному варианту осуществления меченый пептидный ингибитор включают в питьевую воду. После поглощения пептидного ингибитора микро-РЕТ визуализацию можно использовать для визуализации воспаления по всему кишечнику и пищеварительному тракту субъекта.

Идентификация пептидных ингибиторов, которые подавляют передачу сигнала IL-23.

Как описано в данном документе, согласно определенным вариантам осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению преимущественно связываются с человеческим IL-23R и/или крысиным IL-23R по сравнению с мышинным IL-23R. Мышиный IL-23R содержит дополнительные аминокислоты по сравнению с человеческим IL-23R или крысиным IL-23R в области, соответствующей от приблизительно аминокислотного остатка 315 до приблизительно аминокислотного остатка 340 белка мышинного IL23R, например аминокислотной области NWQPWSSPFVHQTSQETGKR (см., например, фиг. 4). Согласно конкретным вариантам осуществления пептидные ингибиторы связываются с областью человеческого IL-23R, соответствующей от приблизительно 230 аминокислоты до приблизительно 370 аминокислотного остатка.

Настоящее изобретение предусматривает новый способ идентификации ингибитора (например, пептидного ингибитора) IL-23R, основанный на идентификации средства (например, пептида), которое преимущественно связывается с человеческим IL-23R или крысиным IL-23R по сравнению мышинным IL-23R. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает: (а) определение степени связывания кандидатного средства с полипептидом человеческого IL-23R или полипептидом крысиного IL-23R; (б) определение степени связывания кандидатного средства с полипептидом мышинного IL-23R; и (в) сравнение определенной степени связывания с полипептидом человеческого IL-23R или поли-

пептидом крысиного IL-23R с определенной степенью связывания с полипептидом мышинового IL-23R, при этом, если определенная степень связывания с полипептидом человеческого IL-23R или полипептидом крысиного IL-23R больше, чем степень связывания с полипептидом мышинового IL-23R, то кандидатное соединение является ингибитором IL-23R. Согласно конкретным вариантам осуществления кандидатное соединение идентифицируют в качестве ингибитора IL-23R, если определенная степень связывания с полипептидом человеческого IL-23R или полипептидом крысиного IL-23R по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 500 раз или по меньшей мере в 1000 раз больше определенной степени связывания с полипептидом мышинового IL-23R. Согласно конкретным вариантам осуществления кандидатное соединение представляет собой пептид. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид представляет собой пептид одной из формул, описанных в данном документе. Согласно конкретным вариантам осуществления полипептид человеческого IL-23R или полипептид крысиного IL-23R содержит или образован соответственно белком человеческого IL-23R полной длины или белком крысиного IL-23R полной длины. Согласно другим вариантам осуществления полипептид человеческого IL-23R представляет собой фрагмент белка человеческого IL-23R полной длины, содержащий 8 или более аминокислотных остатков в области человеческого IL-23R от приблизительно 230 аминокислотного остатка до приблизительно 370 аминокислотного остатка. Согласно другим вариантам осуществления полипептид крысиного IL-23R представляет собой фрагмент белка крысиного IL-23R полной длины, содержащий 8 или более аминокислотных остатков в области крысиного IL-23R от приблизительно 245 аминокислотного остатка до приблизительно 385 аминокислотного остатка.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение предусматривает новый способ идентификации ингибитора (например, пептидного ингибитора) IL-23R, основанный на идентификации средства, которое связывается с областью человеческого IL-23R или крысиного IL-23R, которая нарушена в мышинном IL-23R присутствием дополнительных аминокислот от приблизительно аминокислотного остатка 315 до приблизительно аминокислотного остатка 340 белка мышинового IL-23R, например аминокислотной области NWQPWSSPFVHQTSQETGKR (см., например, фиг. 4). Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает: (а) определение степени связывания кандидатного средства с фрагментом полипептида человеческого IL-23R, который находится в пределах от приблизительно 230 аминокислотного остатка до приблизительно 370 аминокислотного остатка, или фрагментом полипептида крысиного IL-23R, который находится в пределах от приблизительно 245 аминокислотного остатка до приблизительно 385 аминокислотного остатка; (b) определение степени связывания кандидатного средства с отрицательным контролем (например, пептидом, несвязанным с человеческим IL-23R или крысиным IL-23R, представляющим собой отрицательный контроль); и (с) сравнение определенной степени связывания с фрагментом полипептида человеческого IL-23R или фрагментом полипептида крысиного IL-23R с определенной степенью связывания с отрицательным контролем, при этом, если определенная степень связывания с полипептидным фрагментом человеческого IL-23R или полипептидным фрагментом крысиного IL-23R больше, чем степень связывания с отрицательным контролем, то кандидатное соединение является ингибитором IL-23R. Согласно конкретным вариантам осуществления кандидатное соединение идентифицируют в качестве ингибитора IL-23R, если определенная степень связывания с полипептидным фрагментом человеческого IL-23R или полипептидным фрагментом крысиного IL-23R по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 500 раз или по меньшей мере в 1000 раз больше определенной степени связывания с отрицательным контролем. Согласно конкретным вариантам осуществления кандидатное соединение представляет собой пептид. Согласно конкретным вариантам осуществления пептид представляет собой пептид одной из формул, описанных в данном документе. Согласно конкретным вариантам осуществления фрагмент человеческого IL-23R включает по меньшей мере 8, по меньшей мере 12, по меньшей мере 20, по меньшей мере 50 или по меньшей мере 100 или все аминокислотные остатки в пределах области человеческого IL-23R от приблизительно 230 аминокислотного остатка до приблизительно 370 аминокислотного остатка. Согласно другим вариантам осуществления фрагмент полипептида крысиного IL-23R включает по меньшей мере 8, по меньшей мере 12, по меньшей мере 20, по меньшей мере 50 или по меньшей мере 100 или все аминокислотные остатки в пределах области крысиного IL-23R от приблизительно 245 аминокислотного остатка до приблизительно 385 аминокислотного остатка.

В уровне техники известны способы определения связывания кандидатного соединения с полипептидом IL-23, и они включают без ограничений *in vitro* анализы и анализы клеточного связывания, в том числе описанные в данном документе. Например, меченое кандидатное соединение можно инкубировать с полученным рекомбинантным путем полипептидом IL-23R или отрицательным контролем, связанным с твердой подложкой, при условиях и в течение времени, достаточных для обеспечения связывания, и после чего связывание определяют измерением количества метки, ассоциированной со связанным поли-

пептидом IL-23R.

Неинвазивное выявление кишечного воспаления.

Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению можно применять для выявления, оценки и постановки диагноза кишечного воспаления при помощи микро-РЕТ визуализации, при этом пептидный ингибитор метят хелатирующей группой или детектируемой меткой, в качестве части неинвазивной диагностической процедуры. Согласно одному варианту осуществления пептидный ингибитор конъюгирован с бифункциональным хелатором. Согласно другому варианту осуществления пептидный ингибитор является меченым радиоактивным изотопом. Меченый пептидный ингибитор затем вводят субъекту перорально или ректально. Согласно одному варианту осуществления меченый пептидный ингибитор включают в питьевую воду. После поглощения пептидного ингибитора микро-РЕТ визуализацию можно использовать для визуализации воспаления по всему кишечнику и пищеварительному тракту субъекта.

Животные модели IBD.

Настоящее изобретение включает модели заболеваний у животных, в том числе воспалительные заболевания и нарушения, такие как воспалительные заболевания кишечника, например болезнь Крона и колит. Как описано в прилагаемых примерах, были разработаны несколько животных моделей воспалительных заболеваний и нарушений.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение включает способ оценки способности кандидатного соединения подавлять воспалительное заболевание или нарушение или уменьшать их тяжесть, предусматривающий:

(a) введение крысе количества декстрансульфата натрия (DSS), достаточного для индуцирования IBD;

(b) введение крысе некоторого количества кандидатного соединения и

(c) измерение степени проявления симптомов IBD, присутствующих у крысы после введения DSS и кандидатного соединения;

при этом, если степень проявления симптомов IBD, измеренная на стадии (c), значительно ниже, чем степень проявления, измеренная у контрольной крысы, которой вводили такое количество DSS и либо некоторое количество контрольного соединения, либо контроль без пептида (например, контроль, представляющий собой среду для лекарственного средства), то кандидатное соединение подавляет воспалительное заболевание или нарушение или уменьшает их тяжесть.

Согласно определенным вариантам осуществления крысе вводят DSS в течение приблизительно 5-12 дней, например приблизительно 9 дней. Согласно конкретным вариантам осуществления крысе вводят DSS, обеспечивая крысе неограниченный доступ к питьевой воде, содержащей DSS, например от приблизительно 1% до приблизительно 10% DSS, от приблизительно 2 до приблизительно 5% DSS или приблизительно 3% DSS. Согласно конкретным вариантам осуществления крысе вводят тестируемое соединение в количестве, составляющем от приблизительно 5 до приблизительно 100 мг/кг, или от приблизительно 10 до приблизительно 50 мг/кг, или приблизительно 20 мг/кг, или приблизительно 30 мг/кг. Согласно конкретным вариантам осуществления крысе вводят тестируемое соединение перорально, например с питьевой водой. Согласно определенным вариантам осуществления анализ DSS проводят, как описано в прилагаемых примерах.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение включает способ оценки способности кандидатного соединения подавлять воспалительное заболевание или нарушение или уменьшать их тяжесть, предусматривающий:

(a) введение крысе количества 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты (TNBS), достаточного для индуцирования IBD;

(b) введение крысе некоторого количества кандидатного соединения и

(c) измерения степени проявления симптомов IBD, присутствующих у крысы после введения TNBS и кандидатного соединения;

при этом, если степень проявления симптомов IBD, измеренная на стадии (c), значительно ниже, чем степень проявления, измеренная у контрольной крысы, которой вводили такое количество TNBS и либо некоторое количество контрольного соединения, либо контроль без пептида (например, контроль, представляющий собой среду для лекарственного средства), то кандидатное соединение подавляет воспалительное заболевание или нарушение или уменьшает их тяжесть.

Согласно определенным вариантам осуществления животным вводят от приблизительно 10 до приблизительно 200 мг/кг TNBS, например приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 30 мг/кг, приблизительно 40 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 60 мг/кг, приблизительно 70 мг/кг, приблизительно 80 мг/кг, приблизительно 90 мг/кг, приблизительно 100 мг/кг, приблизительно 120 мг/кг, приблизительно 150 мг/кг или приблизительно 200 мг/кг TNBS. Согласно определенным вариантам осуществления TNBS содержится в спирте, например в 45-50% этаноле. Согласно конкретным вариантам осуществления TNBS вводят ректально. Согласно конкретным вариантам осуществления крысе вводят тестируемое соединение в количестве, составляющем от приблизительно 5 до приблизительно 100 мг/кг, или от приблизительно 10 до приблизительно 50 мг/кг, или приблизительно 20 мг/кг, или приблизительно 30 мг/кг. Согласно конкретным вариантам осуществления крысе вводят

тестируемое соединение перорально, например, с питьевой водой. Согласно определенным вариантам осуществления анализ TNBS проводят, как описано в прилагаемых примерах.

Согласно конкретным вариантам осуществления симптома IBD оценивают непосредственно после введения DSS или TNBS и кандидатного соединения (или тестируемого соединения или не вводят соединение) или позже, например через приблизительно 3 дня, 5 дней или 9 дней после исходного введения DSS или TNBS и кандидатного соединения (или тестируемого соединения, или без соединения). Согласно конкретным вариантам осуществления оцененные симптомы IBD включают одно или более из процентной потери веса тела, консистенции стула, количественного показателя гемокульт-теста и отношения веса толстой кишки к длине толстой кишки. Согласно определенным вариантам осуществления симптома IBD оценивают при помощи показателя индекса активности заболевания (DAI) и/или отношения веса толстой кишки к длине толстой кишки, при этом показатель DAI образован оценками трех параметров, включающих процентную потерю веса тела, консистенцию стула и количественный показатель гемокульт-теста, и может достигать максимум трех единиц.

Согласно определенным вариантам осуществления в качестве препарата сравнения или положительного контроля используют нейтрализующее антители к IL-23p19.

Согласно определенным вариантам осуществления для оценки степени воспалительного ответа животных наблюдают, например ежедневно, в отношении клинических признаков, которые включали процентную потерю веса тела и признаки жидкого стула или диареи. Через некоторый период времени после введения DSS или TNBS (например, 5 дней, 6 дней или 7 дней) крыс выводили из эксперимента и фиксировали длину всей их толстой кишки и вес толстой кишки от слепой кишки до прямой кишки. Тяжесть колита может быть оценена патологоанатомом, не имеющим информации о видах обработки. Помимо толщины стенок толстой кишки общее повреждение толстой кишки можно оценить по шкале от 0 до 4 согласно табл. 19 ниже, а гистопатологические показатели определяли на основе приведенных ниже параметров (табл. 20 и 21).

Согласно определенным вариантам осуществления симптома IBD оценивали в трех группах крыс, по меньшей мере по 3 животных в каждой группе, например по шесть животных в каждой группе, при этом три группы включают среду для лекарственного средства, DSS или TNBS и DSS или TNBS с положительным контролем (например, сульфасалазином, вводимым в количестве, составляющем 100 мг/кг PO, QD).

Примеры

Пример 1. Синтез пептидных мономеров.

Пептидные мономеры по настоящему изобретению синтезировали при помощи методик твердофазного синтеза Меррифилда на многоканальном синтезаторе Symphony от Protein Technology. Пептиды собирали при помощи HBTU (О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурионийгексафторфосфата), в условиях связывания с диизопропилэтиламином (DIEA). Для связываний некоторых аминокислот использовали условия с РуАОР (гексафторфосфатом (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония) и DIEA. Амидную смолу MBHA Ринка (100-200 меш, 0,57 ммоль/г) использовали для пептидов с С-концевыми амидами и предварительно загруженную смолу Ванга с N- α -Fmoc-защищенной аминокислотой использовали для пептида с С-концевыми кислотами. Связывающие реагенты (предварительно смешанные HBTU и DIEA) получали в концентрации, составляющей 100 ммоль. Аналогично получали растворы аминокислот в концентрации, составляющей 100 ммоль. Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению идентифицировали на основании результатов оптимизации клинической биохимии и/или фагового дисплея и подвергали скринингу с целью идентификации таковых с лучшими связывающими и/или подавляющими свойствами.

Сборка.

Пептиды собирали с использованием общепринятых протоколов для Symphony. Пептидные последовательности собирали следующим образом. Смолу (250 мг, 0,14 ммоль) в каждом реакционном флаконе промывали дважды с помощью 4 мл DMF с последующей обработкой 2,5 мл 20% 4-метилпиперидина (снятие защиты Fmoc) в течение 10 мин. Затем смолу фильтровали и промывали дважды с помощью DMF (4 мл) и повторно обрабатывали N-метилпиперидином в течение дополнительных 30 мин. Смолу повторно промывали трижды с помощью DMF (4 мл) с последующим добавлением 2,5 мл аминокислоты и 2,5 мл смеси HBTU-DIEA. Через 45 мин многократных встряхиваний смолу фильтровали и промывали трижды с помощью DMF (по 4 мл каждый раз). Для типичного пептида согласно настоящему изобретению проводили двойное связывание. После завершения реакции связывания смолу промывали трижды с помощью DMF (по 4 мл каждый раз) перед тем, как приступить к связыванию следующей аминокислоты.

Реакция метатезиса с замыканием кольца с получением олефинов.

Смолу (100 мкмоль) промывали с помощью 2 мл DCM (3×1 мин) и затем с помощью 2 мл DCE (3×1 мин) перед обработкой раствором 2 мл 6 мМ раствора катализатора Граббса первого поколения в DCE (4,94 мг мл⁻¹; 20 мол.% по отношению к заместителю смолы). Перед сливом раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи (12 ч) в атмосфере азота. Перед сушкой и отщеплением смолу про-

мывали трижды с помощью DMF (по 4 мл каждый раз); DCM (4 мл).

Отщепление.

После завершения пептидной сборки пептид отщепляли от смолы путем обработки отщепляющим реагентом, таким как реагент К (82,5% трифторуксусной кислоты, 5% воды, 5% тиоанизола, 5% фенола, 2,5% 1,2-этандитиола). Отщепляющий реагент мог успешно отщеплять пептид от смолы, а также оставшихся защитных групп боковой цепи.

Отщепленные пептиды осаждали в холодном диэтиловом эфире с последующими двумя промывками этиловым эфиром. Фильтрат выливали и добавляли вторую аликвоту холодного эфира, процедуру повторяли. Неочищенный пептид растворяли в растворе ацетонитрил:вода (7:3 с 1% TFA) и фильтровали. Перед очисткой качество линейного пептида затем проверяли при помощи масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-MS) (Micromass/Waters ZQ).

Образование дисульфидной связи посредством окисления.

Пептид, содержащий свободный тиол (например, diPen), собирали на амидной смоле MBHA Ринка после общей процедуры Fmoc-SPPS. Пептид отщепляли от смолы путем обработки отщепляющим реагентом (90% трифторуксусной кислоты, 5% воды, 2,5% 1,2-этандитиола, 2,5% триизопропилсилана). Отщепленные пептиды осаждали в холодном диэтиловом эфире с последующими двумя промывками этиловым эфиром. Фильтрат выливали и добавляли вторую аликвоту холодного эфира, процедуру повторяли. Неочищенный пептид растворяли в растворе ацетонитрил:вода (7:3 с 1% TFA) и фильтровали с получением необходимого неокисленного пептида, неочищенного пептида.

Неочищенный отщепленный пептид с X4 и X9, имеющий либо Cys, Pen, hCys, (D)Pen, (D)Cys, либо (D)hCys, растворяли в 20 мл смеси вода:ацетонитрил. Затем по каплям при перемешивании добавляли насыщенный йод в уксусной кислоте до тех пор, пока сохранялся желтый цвет. Раствор перемешивали в течение 15 мин и реакцию контролировали при помощи аналитической HPLC и LCMS. По завершению реакции добавляли твердую аскорбиновую кислоту до тех пор, пока раствор не становился прозрачным. Затем смесь растворителей очищали при помощи сначала разбавления водой и затем загрузки в аппарат для обращенно-фазовой HPLC (подложка Luna C18, 10 мкм, 100 Å, подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA, градиент начинался с 5% В и изменялся до 50% В в течение 60 мин при скорости потока 15 мл/мин). Фракции, содержащие чистый продукт, затем высушивали сублимацией на лиофилизаторе.

Образование лактамной связи.

100 мг неочищенного, отщепленного пептида (примерн. 0,12 ммоль) растворяли в 100 мл безводного дихлорметана. Добавляли HOBt (1-гидроксисбензотриазолгидрат) (0,24 ммоль, 2 экв.) с последующим DIEA (N,N-диизопропилэтиламин) (1,2 ммоль, 10 экв.) и TBTU (O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторборат) (0,24 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи и с последующим HPLC реакции. После завершения реакции дихлорметан выпаривали и разбавляли водой и ацетонитрилом и затем загружали в аппарат для обращенно-фазовой HPLC (подложка Luna C18, 10 мкм, 100 Å, подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA, градиент начинался с 5% В и изменялся до 50% В в течение 60 мин при скорости потока 15 мл/мин). Фракции, содержащие чистый продукт, затем высушивали сублимацией на лиофилизаторе.

Образование триазольной связи.

Очищенный пептид, содержащий алкины и азиды соответствующих аминокислот, перемешивали при комнатной температуре в смеси фосфат/MeOH (2:1) при pH 7,4 (1 мг на 2 мл). Добавляли CuSO₄·5 H₂O (10 экв.) и аскорбат натрия (10 экв.) и смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 36 ч. MeOH удаляли и раствор подкисляли до pH 3 смесью 1% TPA:вода. Затем раствор фильтровали перед загрузкой для HPLC для очистки пептидов.

Образование тиоэфирной связи.

Пептид, содержащий свободный тиол (например, Cys) и hSer(OTBDMS), собирали на амидной смоле MBHA Ринка после общей процедуры Fmoc-SPPS. Хлорирование осуществляли путем обработки смолы с помощью PPh₃ (10 экв.) и Cl₃CCN (10 экв.) в DCM в течение 2 ч. Пептид отщепляли от смолы путем обработки отщепляющим реагентом (90% трифторуксусной кислоты, 5% воды, 2,5% 1,2-этандитиола, 2,5% триизопропилсилана). Отщепленные пептиды осаждали в холодном диэтиловом эфире с последующими двумя промывками этиловым эфиром. Фильтрат выливали и добавляли вторую аликвоту холодного эфира, процедуру повторяли. Неочищенный пептид растворяли в растворе ацетонитрил:вода (7:3 с 1% TFA) и фильтровали с получением необходимого нециклического неочищенного пептида.

Неочищенный пептид, имеющий свободный тиол (например, Cys, Pen, hCys, (D)Pen, (D)Cys или (D)hCys) и алкилгалогенид (hSer(Cl)) либо в положениях X4 и X9, либо в положениях X9 и X4, растворяли в 0,1M TRIS буфере, pH 8,5. Обеспечивали возможность прохождения циклизации в течение ночи при RT. Затем смесь растворителей очищали при помощи сначала двукратного разбавления водой и затем загрузки в аппарат для обращенно-фазовой HPLC (подложка Luna C18, 10 мкм, 100 Å, подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA, градиент начинался с 5% В и изменялся до 50% В в течение 60 мин при скорости потока 15 мл/мин). Фракции,

содержащие чистый продукт, затем высушивали сублимацией на лиофилизаторе.

Образование связи, представляющей собой селеноэфир.

Неочищенный пептид, содержащий тиол-защищенную селенсодержащую аминокислоту и алкилгалогенид в X4 и X9, растворяли в 0,1М натрий-фосфатном буфере, pH 5,5, содержащем DTT (40 экв.). Обеспечивали возможность прохождения циклизации в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем раствор разбавляли двукратно водой и конечный циклизированный пептид очищали при помощи RP-HPLC с получением селеноэфира.

Образование связи, представляющей собой диселенид.

Предшественник диселенида растворяли в растворе 0,1М фосфатного буфера, pH 6,0 и изопропанола, содержащего DTT (40 экв.), и реакционную смесь инкубировали при 37°C. Через 20 ч к реакционной смеси добавляли дополнительное количество DTT (10 экв.). В общем через 32 ч реакционную смесь для циклизации затем разбавляли двукратно водой и конечный циклизированный пептид очищали при помощи RP-HPLC с получением диселенида.

Очистка.

Аналитическую обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC) проводили на колонке Gemini C18 (4,6 мм × 250 мм) (Phenomenex). Полупрепаративную обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Gemini 10 мкм C18 (22 мм × 250 мм) (Phenomenex) или на колонке Jupiter 10 мкм, 300 Å C18 (21,2 мм × 250 мм) (Phenomenex). Разделения достигали при помощи линейных градиентов буфера В в А (подвижная фаза А: вода, содержащая 0,15% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA), при скорости потока 1 мл/мин (аналитическая) и 15 мл/мин (препаративная). Разделения достигали при помощи линейных градиентов буфера В в А (подвижная фаза А: вода, содержащая 0,15% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA), при скорости потока 1 мл/мин (аналитическая) и 15 мл/мин (препаративная).

Линкерная активация и димеризация.

Пептидные мономерные субъединицы связывали с получением пептидных димерных ингибиторов, как описано ниже.

Маломасштабная процедура активации линкера на основе DIG.

5 мл NMP добавляли в стеклянный флакон, содержащий диацид IDA (304,2 мг, 1 ммоль), N-гидроксисукцинимид (NHS, 253,2 мг, 2,2 экв., 2,2 ммоль) и магнитную мешалку. Смесь перемешивали при комнатной температуре до полного растворения твердых исходных материалов. Затем к смеси добавляли N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC, 453,9 мг, 2,2 экв., 2,2 ммоль). В течение 10 мин появлялся осадок и реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали с удалением осажденной дициклогексилмочевины (DCU). Активированный линкер хранили в закрытом флаконе до применения для димеризации. Номинальная концентрация активированного линкера составляла примерно 0,20М.

Для димеризации с использованием PEG-линкеров стадия предварительной активации не предусматривалась. Использовали коммерчески доступные предварительно активированные бифункциональные PEG-линкеры.

Процедура димеризации. 2 мл безводного DMF добавляли во флакон, содержащий пептидныйномер (0,1 ммоль). pH пептида доводила до 8-9 при помощи DIEA. К раствору мономера затем добавляли активированный линкер (IDA или PEG13, PEG 25) (0,48 экв. по отношению к мономеру, 0,048 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Завершение реакции димеризации контролировали при помощи аналитической HPLC. Время завершения реакции димеризации варьировало в зависимости от линкера. После завершения реакции пептид осаждали в холодном эфире и центрифугировали. Надосадочную жидкость, представляющую собой слой эфира, отбрасывали. Стадию осаждения повторяли дважды. Затем неочищенный димер очищали при помощи обращенно-фазовой HPLC (подложка Luna C18, 10 мкм, 100 Å, подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA, градиент 15% В и изменение до 45% В в течение 60 мин, скорость потока 15 мл/мин). Фракции, содержащие чистый продукт, затем высушивали сублимацией на лиофилизаторе.

Пример 2. Характеристики подавления пептидом связывания интерлейкина-23 с рецептором интерлейкина-23.

Проводили оптимизацию пептидов для идентификации пептидных ингибиторов передачи сигнала IL-23, которые были активны при низких концентрациях (например, IC₅₀ <10 нМ), при этом они характеризовались устойчивостью в желудочно-кишечном (GI) тракте. Тестировали определенные пептиды для идентификации пептидов, которые подавляют связывание IL-23 с человеческим IL-23R и подавляют функциональную активность IL-23/IL-23R, как описано ниже. Тестируемые пептиды включали пептиды, содержащие ряд различных химических структур для циклизации, в том числе, например, циклические амиды (циклизация при помощи боковых цепей), пептиды, содержащие дисульфидную связь, например, между двумя остатками Pen, и пептиды, содержащие тиоэфирную связь. Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают без ограничений пептиды, имеющие любую из структур, описан-

ных в данном документе. Кроме того, пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают таковые, имеющие одинаковую аминокислотную последовательность пептидов или структур, описанных в данном документе, без необходимости наличия одинаковых или любых N- или C-концевых "блокирующих" групп, таких как Ac или NH₂.

Ниже описаны анализы, выполняемые для определения активности пептидов, и результаты этих анализов представлены в табл. E3A-E3H, E4A и E4B, E5A-E5C, E6, E7 и E8. ELISA для человека означает анализ конкурентного связывания IL23-IL23R, описанный ниже, ELISA для крысы означает анализ ELISA конкурентного связывания крысиного IL-23R, описанный ниже, и pStat3 при помощи HTRF означает клеточный анализ IL-23R-pSTAT3 в клетках DB, описанный ниже. Пептиды, описанные в табл. E3B-E3E, циклизировали посредством дисульфидного мостика, образованного между двумя цистеиновыми остатками в этих пептидах. Пептиды, описанные в табл. E3F, димеризовали посредством линкерного фрагмента или при участии внутренних цистеиновых фрагментов, как указано. Пептиды, описанные в табл. E4A и E4B, циклизировали посредством двух остатков Pen, присутствующих в каждом из этих пептидов. Пептиды, описанные в табл. E5A, циклизировали посредством тиоэфирной связи между указанными аминокислотными остатками. В табл. E5B представлена иллюстративная структура, описывающая циклизацию с образованием тиоэфирной связи, которая указана в таблице термином "цикло" с циклической областью, заключенной в скобки, непосредственно после. Мономерные субъединицы пептидных димеров, представленные в табл. E5C, циклизировали, как указано термином "цикло", и связывали друг с другом посредством указанного линкера. Пептиды, представленные в табл. E6, циклизировали посредством реакции метатезиса с замыканием кольца из указанных остатков. В табл. E7 представлены две иллюстративные структуры, описывающие циклизацию при помощи боковых цепей посредством циклических амидов, и пептиды в данной таблице циклизировали, как указано с учетом термина "цикло". В табл. E8 представлены пептиды, циклизированные посредством цистеинового остатка и остатка Pen.

Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают как циклизированную форму пептидов, представленную в данном документе, так и нециклизованные формы. У некоторых пептидов присутствует остаток Abu, если указано, в то время как согласно другим вариантам осуществления, связанных с нециклизованной формой, Abu может обозначаться как hSer(Cl) или остаток homoSer.

ELISA конкурентного связывания IL23-IL23R.

Планшет Immulon® 4HBX покрывали 50 нг/лунка IL23R_huFc и инкубировали в течение ночи при 4°C. Лунки промывали четыре раза с помощью PBST, блокировали с помощью PBS, содержащего 3% снятого молока, в течение 1 ч при комнатной температуре и повторно промывали четыре раза с помощью PBST. В каждую лунку добавляли серийные разведения тестируемых пептидов и IL-23 в конечной концентрации 2 нМ, разбавленные в аналитическом буфере (PBS, содержащий 1% снятого молока), и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. После промывания лунок связанный IL-23 выявляли путем инкубирования с 50 нг/лунка поликлональных антител козы к p40 (R&D Systems, №AF309), разведенных в аналитическом буфере, в течение 1 ч при комнатной температуре. Лунки повторно промывали четыре раза с помощью PBST. Затем добавляли вторичные антитела, конъюгированные с HRP антитела осли к IgG козы, (Jackson ImmunoResearch Laboratories, № 705-035-147), разбавленные 1:5000 в аналитическом буфере, и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. В конце планшет промывали, как указано выше. Сигналы визуализировали при помощи однокомпонентного мембранного субстрата HRP на основе TMB, гасили 2M серной кислотой и считывали спектрофотометрически при 450 нм. Значения IC₅₀ для различных тестируемых пептидов, определенные на основании этих данных, представлены в табл. E3A-E3H, E4A и E4B, E5A-E5C, E6, E7 и E8.

ELISA конкурентного связывания крысиного IL-23R.

Планшет для анализа покрывали 300 нг/лунка крысиного IL-23R_huFc и инкубировали в течение ночи при 4°C. Лунки промывали, блокировали и промывали повторно. В каждую лунку добавляли серийные разведения тестируемых пептидов и IL-23 в конечной концентрации 7 нМ и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. После промывания лунок связанный IL-23 выявляли при помощи поликлональных антител козы к p40 с применением затем конъюгированных с HRP антител осли к IgG козы. Сигналы визуализировали при помощи однокомпонентного мембранного субстрата HRP на основе TMB и гасили 2M серной кислотой. Значения IC₅₀ для различных тестируемых пептидов, определенные на основании этих данных, представлены в табл. E3G, E3H, E4A, E4B, E5B, E5C и E8.

Клеточный анализ IL23R-pSTAT3 в клетках DB.

IL-23 играет главную роль в поддержании и сохранении дифференцировки Th17 *in vivo*. Считается, что данный процесс опосредован преимущественно передатчиком сигнала и активатором транскрипции 3 (STAT3), при этом фосфорилирование STAT3 (с образованием pSTAT3) приводит к повышению экспрессии RORC и провоспалительного IL-17. Данным клеточным анализом проверяются уровни pSTAT3 в IL-23R-экспрессирующих клетках DB при стимуляции IL-23 в присутствии тестируемых соединений. Клетки DB (ATCC, № CRL-2289), культивируемые в среде RPMI-1640 (ATCC, № 30-2001), дополненной 10% FBS и 1% глутамина, высевали по 5 × 10⁵ клеток/лунка в 96-луночном планшете для культур тканей. В каждую лунку добавляли серийные разведения тестируемых пептидов и IL-23 в конечной концен-

трации 0,5 нМ и инкубировали в течение 30 мин при 37°C в увлажненном инкубаторе в среде 5% CO₂. Изменения уровней фосфо-STAT3 в клеточных лизатах выявляли при помощи набора для клеточного анализа pSTAT3 при помощи HTRF Cisbio в соответствии с протоколом изготовителя по дупланшетному анализу. Значения IC₅₀, определенные на основании этих данных, представлены в табл. E3E, E3G, E3H, E4A, E4B, E5B, E5C и E8 в виде абсолютных значений или в пределах диапазонов. При отсутствии данных их не определяли.

Таблица E3A

Иллюстративные нециклические пептиды и их активности

SEQ ID NO:	Последовательность	ELISA IL23R / IL23 в нмолях (IC50)
1	Ac-[Aib]-[Aib]-TWQDYWLY-[Aib]-R-NH ₂	> 100000
2	Ac-CAMTWQDYWLYGRC-NH ₂	7200
3	Ac-[Aib]-[Aib]-TWQDYWLYGR-NH ₂	> 100000
4	Ac-AMTWQDYWLYGRK-NH ₂	4100
5	Ac-CAMTWQDYWLYGRCK-NH ₂	8500
6	Ac-KAMTWQDYWLYGR-NH ₂	5600
7	Ac-KCAMTWQDYWLYGRC-NH ₂	10600
8	Ac-AMTWAibDYWLYGR-NH ₂	> 37500
9	Ac-AMTWQDYWLYGR-NH ₂	6100
10	Цикло-[AMTWQDYWLYGR]	Не активен
11	Hy-AATWQDYWLYGR-OH	7785
12	Hy-AMAWQDYWLYGR-OH	24225
13	Hy-AMTAQDYWLYGR-OH	Нет данных
14	Hy-AMTWADYWLYGR-OH	6248
15	Hy-AMTWQAYWLYGR-OH	9589

Таблица E3B

Иллюстративные пептиды, содержащие мотив CXXXXC (SEQ ID NO: 1479) с IC₅₀ >1 мкМ, при ELISA сравнительного связывания IL23-IL23R

SEQ ID NO:	Последовательность
87	Hy-CSDWECYWHIFG-NH ₂
88	Hy-CETWECYWHSFS-NH ₂
89	Hy-CQSWECYWHYYG-NH ₂
90	Hy-CSDWRCYWHVFG-NH ₂
91	Hy-CHTWVCYWHEFS-NH ₂
92	Hy-CTDWVCYWHEYS-NH ₂
93	Hy-CQTWVCYWHTYG-NH ₂
94	Hy-CGNWECYWHVYG-NH ₂
95	Hy-CKDWKCYWHIYG-NH ₂
96	Hy-CRTWVCYWHVFG-NH ₂
97	Hy-CAD-[1-Nal]-VCYWHTFG-NH ₂
98	Hy-CAD-[2-Nal]-VCYWHTFG-NH ₂
99	Hy-CAD-[1-BIP]-VCYWHTFG-NH ₂
100	Hy-CAD-[Tic]-VCYWHTFG-NH ₂
101	Hy-CAD-[βhW]-VCYWHTFG-NH ₂
102	Hy-CADWVCY-[1-BIP]-HTFG-NH ₂
103	Hy-CADWVCY-[Tic]-HTFG-NH ₂
104	Hy-CADWVCY-[βhW]-HTFG-NH ₂
105	Hy-CADWVCYAHTFG-NH ₂
106	Hy-ACDWVCYWHTFG-NH ₂
107	Hy-ACDWCCYWCTFG-NH ₂
108	Hy-AADWCAYWCTFG-NH ₂
109	Hy-CADWCCYWCTFG-NH ₂

110	Hy-CADWCCYWCTFG-NH ₂
111	Hy-CADWCCYWCTFG-NH ₂
112	Hy-CADWVCYWHTF-NH ₂
113	Hy-CADWVCYWHT-NH ₂
114	Hy-CADWVCYW-NH ₂
115	Hy-[β-Ala]-SCADWVCYWHTFG-OH
116	Ac-[(D)Lys]-SCADWVCYWHTFG-OH
117	Ac-[(D)Lys]-[β-Ala]-CADWVCYWHTFG-OH
118	Hy-[AEA]-CADWVCYWHTFG-OH
119	Ac-[(D)Lys]-CADWVCYWHTFG-OH
120	Ac-CKDWVCYWHTFG-OH
121	Ac-CADWKVCYWHTFG-OH
122	Ac-CADWVCYWKTFG-OH
123	Ac-CADWVCYWHKFG-OH
124	Ac-CADWVCYWHTKG-OH
125	Ac-CADWVCYWHTF-[(D)Lys]-OH
126	Ac-CADWVCYWHTFG-NH ₂
127	Hy-CADWVCY-[1-Nal]-HTF-OH
128	Hy-CADWVCY-[1-Nal]-HT-[N-Me-Phe]-NH ₂
129	Hy-CADWVCY-[1-Nal]-H-[Sarc]-F-OH
130	Hy-CADWVCY-[1-Nal]-[N-Me-His]-TF-OH
131	Hy-CADWVCYWHTFGK-OH
132	Hy-C-[Sarc]-DWVCY-[1-Nal]-HTF-OH
133	Hy-CAD-[N-Me-Trp]-VCY-[1-Nal]-HTF-OH
134	Hy-CADW-[Sarc]-CY-[1-Nal]-HTF-OH
135	Hy-CADWVCY-[1-Nal]-HT-[(D)Phe]-OH
136	Hy-CADWVCY-[1-Nal]-HTF-[Sarc]-OH
137	Ac-CATWVCYWHTFG-NH ₂
138	Ac-CADWECYWHTFG-NH ₂
139	Ac-CADWVCYWHRCGWGWC-NH ₂
140	Ac-CADWVCY-[1-Nal]-H-[(D)Ala]-FG-NH ₂
141	Ac-CADWVCY-[1-Nal]-H-[Aib]-FG-NH ₂
142	Ac-CADWVCY-[1-Nal]-H-[b-Ala]-FG-NH ₂
143	Ac-CADWVCY-[1-Nal]-FTFG-NH ₂
144	Ac-CADWVCY-[1-Nal]-[(D)Ala]-TFG-NH ₂
145	Ac-CADWVCY-[1-Nal]-H-[Aib]-[(D)Phe]-G-NH ₂
146	Ac-CADWVCY-[1-Nal]-HTF-[Aib]-NH ₂
147	Ac-CADWVCY-[1-Nal]-[N-Me-His]-[(D)Ala]-F-[Aib]-NH ₂
148	Ac-CADWVCY-[1-Nal]-H-[AEP]-G-NH ₂
149	Ac-CADWVCYW-[N-MeHis]-TFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂
150	Ac-CADWVCY-[Aic]-HTFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂
151	Ac-CADWVCY-[Bip]-HTFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂
152	Ac-CQTWQCYW-[N-MeArg]-ENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
153	Ac-CQTWQCYWR-[N-MeArg]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
154	Ac-CQTWQCYWR-[N-MeLys]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
155	Ac-CQTWQCYWR-[Sarc]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
156	Ac-CQTWQCYWR-[(D)Glu]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
157	Ac-CQTWQCYW-[(D)Arg]-ENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
158	Ac-CQTWQCYW-[(D)Arg]-[(D)Glu]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂
159	Ac-CQTWQCYW-[N-MeGlu]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]
160	Ac-CADWVC-NH ₂
161	Ac-CRDWQCYW-[N-MeArg]-KFG-[AEP]-[(D)-Lys]-NH ₂
162	Ac-CRDWQCYWR-[(D)Lys]-FG-[AEP]-[(D)-Lys]-NH ₂
163	Ac-CRDWQCYW-[(D)Arg]-KFG-[AEP]-[(D)-Lys]-NH ₂
164	Ac-CRDWQCYW-[(D)Arg]-[(D)Lys]-FG-[AEP]-[(D)-Lys]-NH ₂
165	Ac-CQTWQCYW-[N-MeArg]-ENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂

Иллюстративные пептиды, содержащие мотив CXXXXC (SEQ ID NO: 1479) с IC₅₀ от 500 до 1000 нМ, при ELISA сравнительного связывания IL23-IL23R

SEQ ID NO:	Последовательность
166	Hy-CTDWKCYWHEFG-NH ₂
167	Hy-CRTWTCYWHVYG-NH ₂
168	Hy-CPNWECYWHRFG-NH ₂
169	Hy-CADWVCYWHTFG-NH ₂
170	Hy-CADWMCYWHEYG-NH ₂
171	Hy-CTTWKCYWHQYG-NH ₂
172	Hy-CSNWECYWHHYG-NH ₂
173	Hy-CSDWVCYWHVYG-NH ₂
174	Hy-CDTWKCYWHRQS-NH ₂
175	Hy-CADWVCY-[1-Nal]-HTFG-NH ₂
176	Hy-CADWVCY-[2-Nal]-HTFG-NH ₂
177	Hy-CADWVCYWHTFG-NH ₂
178	Ac-CADWVCYWHTFG-[(D)Lys]-OH
179	Ac-CADWVCYWHTFGAP-[(D)Lys]-OH
180	Ac-CTDWKCYWHTFG-NH ₂
181	Ac-CRDWVCYWHTFG-NH ₂
182	Ac-CADWVCYWHEFG-NH ₂
183	Ac-CADWVCYWHFHQLRDA-NH ₂
184	Ac-CADWVCYWHEHSERVG-NH ₂
185	Ac-CADWVCYWHNHSEGS-NH ₂
186	Ac-CADWVCYWHRSTGGQH-NH ₂
187	Ac-[(D)Lys]-CRDWQCY-[1-Nal]-HTH-[Sarc]-[AEP]-[(D)Arg]-NH ₂
188	Ac-TQFDCRTWECYWHTFG-NH ₂
189	Ac-GGVECNDWQCYWHTFG-NH ₂
190	Ac-REGTCSTWKCYWHTFG-NH ₂
191	Ac-DTPRCRTWECYWHTFG-NH ₂
192	Ac-GGECENWECYWHTFG-NH ₂
193	Ac-GDHKCSSWECYWHTFG-NH ₂
194	Ac-GSVHCMTWECYWHTFG-NH ₂
195	Ac-CADWVCY-[1-Nal]-VTFG-NH ₂
196	Ac-CADWVCYW-[(D)His]-TFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂

Иллюстративные пептиды, содержащие мотив CXXXXC (SEQ ID NO: 1479) с IC₅₀ >500 нМ, при ELISA сравнительного связывания IL23-IL23R

SEQ ID NO:	Последовательность
197	Hy-CRDWQCYWHKFG-NH ₂
198	Hy-CSNWVCYWHTYG-NH ₂

199	Ac-CADWVCYWHTFG-[β-Ala]-[(D)Lys]-OH
200	Ac-CADWVCYWHTFG-[AEA]-[(D)Lys]-OH
201	Ac-CADWVCYWHTFG-OH
202	Ac-CADWVCYWHTFG-[AEP]-[(D)Arg]-OH
203	Ac-CADWVCYWHTFG-[AEP]-K-OH
204	Ac-CADWVCYWHTFG-[Gaba]-[(D)Lys]-OH
205	Ac-CADWVCYWHTFG-[капроновая]-[(D)Lys]-OH
206	Ac-CADWVCYWHTFG-[(PEG)2]-[(D)-Lys]-OH
207	Ac-CADWVCYWHTFGP-[(D)Lys]-OH
208	Ac-CADWVCYWHTFG-[Azt]-[(D)-Lys]-OH
209	Ac-CADWVCYWHTFGA-[(D)Lys]-OH
210	Ac-CADWVCYWHTFGAP-[(D)Lys]-OH
211	Ac-CADWVCYWHTFGA[Azt]-[(D)Lys]-OH
212	Ac-CADWVCYWHTFGAA[(D)Lys]-OH
213	Ac-CRDWQCYWHKFG-[AEP]-[(D)Lys]-OH
214	Ac-CATWQCYWHEYG-NH ₂
215	Ac-CKTWTCYWHEFG-NH ₂
216	Ac-CTTWTCYWHQYG-NH ₂
217	Ac-CRTWECYWHEFG-NH ₂
218	Ac-CRTWQCYWHEYG-NH ₂
219	Ac-CQTWQCYWRENG-NH ₂
220	Ac-CRTWECYWHEYG-NH ₂
221	Ac-CTTWECYWHEYG-NH ₂
222	Ac-CRTWECYWHEQS-NH ₂
223	Ac-CTTWECYWHQFG-NH ₂
224	Ac-CTTWECYWHEFG-NH ₂
225	Ac-CQTWECYWHLYG-NH ₂
226	Ac-CEDWKCYWHKYG-NH ₂
227	Ac-CTDWVCYWHTFG-NH ₂
228	Ac-CADWVCYWHTYG-NH ₂

229	Ac-CADWVCYWHRHADRVK-NH ₂
230	Ac-CADWVCYWHTFGER-NH ₂
231	Ac-CADWVCYWHTHGER-NH ₂
232	Ac-DTPRCRTWECYWHTFG-NH ₂
233	Ac-CQWVCYWRENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
234	Ac-CQWQCYWRENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
235	Ac-CQWQCYWRTNG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
236	Ac-CQWQCYWRKNG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
237	Ac-CQWQCYWRRNG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
238	Ac-CQWQCYWR-[Dapa]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
239	Ac-CQWQCYWR-[Om]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
240	Ac-CRTWQCYWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
241	Ac-CQWQCYWRENG-[AEA]-[(D)Arg]-NH ₂
242	Ac-CQWQCYWRENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
243	Ac-CQDWQCYWRENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
244	Ac-CQWQCYWRENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
245	Ac-CQWQCYWRTNG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
246	Ac-CQWVCYWRENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
247	Ac-CQWQCYWRKNG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂
248	Ac-CQWQCYW-[Cav]-ENG-NH ₂
249	Ac-CQWQCYW-[Cpa]-ENG-NH ₂
250	Ac-CQWQCYWLENG-NH ₂
251	Ac-CQWQCYW[-hLeu]-ENG-NH ₂
252	Ac-CQWQCYWR-[K-Ac]-NG-NH ₂
253	Hy-CRTWQCYWRKFG-NH ₂

Таблица E3E
IC₅₀ иллюстративных пептидов, содержащих мотив CXXXXC (SEQ ID NO: 1479), и их активности

SEQ ID NO:	Последовательность	ELISA IL23R / IL23 в нМ	pStat3 при помощи HTRF в нМольях
169	Hy-CADWVCYWHTFG-NH ₂	****	****
178	Ac-CADWVCYWHTFG-[(D)Lys]-OH	****	****
210	Ac-CADWVCYWHTFGAP-[(D)Lys]-OH	****	не

			определено
211	Ac-CADWVCYWHTFGA[Azt]-[(D)Lys]-OH	****	не определено
180	Ac-CTDWKCYWHTFG-NH ₂	****	****
196	Ac-CADWVCYW-[(D)His]-TFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	****	****
281	DIG-димеризация при участии N-концевого лизина (Ac-KMTWQDYWLYGR-NH ₂) ₂	*****	*****
284	DIG-димеризация при участии C-концевого лизина (Ac-AMTWQDYWLYGK-NH ₂) ₂	*****	*****

* <10 нМ; ** 10-25 нМ; *** 25-100 нМ; **** 100-1000 нМ; ***** 1000-10000 нМ.

Таблица E3F

IC₅₀ иллюстративных пептидных димеров

SEQ ID NO:	Линкерный фрагмент	Последовательность	ELISA человеческого IL23R/IL23 (нМ)
277	окисленный димер при участии цистеина	(Hy-FPTWEWYWCNRD-NH ₂) ₂	*****
278	окисленный димер при участии цистеина	(Hy-ALTWEFYWLCRE-NH ₂) ₂	> 10000
291	DIG при участии лизина	(Hy-[βAla]SCADWVCYWHTFG-OH) ₂ DIG	> 10000
292	DIG при участии лизина	(Ac-[(D)Lys]-SCADWVCYWHTFG-OH) ₂ DIG	> 10000
293	DIG при участии лизина	(Ac-(D)Lys-[βAla]-CADWVCYWHTFG-OH) ₂ DIG	> 10000
294	DIG при участии лизина	(Hy-AEA-CADWVCYWHTFG-OH) ₂ DIG	> 10000
295	DIG при участии лизина	(Ac-[(D)Lys]-CADWVCYWHTFG-OH) ₂ DIG	> 10000
296	DIG при участии	(Ac-CKDWVCYWHTFG-OH) ₂ DIG	> 10000

	лизина		
297	DIG при участии лизина	(Ac-CADWKCYWHTFG-OH) ₂ DIG	> 10000
298	DIG при участии лизина	(Ac-CADWVCYWKTFG-OH) ₂ DIG	
299	DIG при участии лизина	(Ac-CADWVCYWHKFG-OH) ₂ DIG	> 10000
300	DIG при участии лизина	(Ac-CADWVCYWHTKG-OH) ₂ DIG	*****
301	DIG при участии лизина	(Ac-CADWVCYWHTFDK-OH) ₂ DIG	> 10000
302	DIG при участии лизина	(Ac-CADWVCYWHTFGDK) ₂ DIG	*****
303	DIG при участии лизина	(Ac-CADWVCYWHTFG-[β-Ala]-[(D)Lys]-OH) ₂ DIG	***
304	DIG при участии лизина	(Ac-CADWVCYWHTFG-[AEA]-[(D)Lys]-OH) ₂ DIG	***
305	DIG при участии С-концевого лизина	(Hy-CADWVCYWHTFGK-OH) ₂ DIG	*****
306	PEG25 при участии лизина	(Hy-[βAla]-SCADWVCYWHTFG-OH) ₂ PEG25	
307	PEG25 при участии лизина	(Ac-[(D)Lys]-SCADWVCYWHTFG-OH) ₂	
308	PEG25 при участии лизина	(Ac-(D)Lys)-[βAla]-CADWVCYWHTFG-OH) ₂	
309	PEG25 при участии лизина	(Hy-[AEA]-CADWVCYWHTFG-OH) ₂	
310	PEG25 при участии лизина	(Ac-[(D)Lys]-CADWVCYWHTFG-OH) ₂	
311	PEG25 при участии лизина	(Ac-CKDWVCYWHTFG-OH) ₂	
312	PEG25 при участии лизина	(Ac-CADWKCYWHTFG-OH) ₂	
313	PEG25 при участии лизина	(Ac-CADWVCYWKTFG-OH) ₂	
314	PEG25 при участии лизина	(Ac-CADWVCYWHKFG-OH) ₂	
315	PEG25 при участии лизина	(Ac-CADWVCYWHTKG-OH) ₂	
316	PEG25 при участии лизина	(Ac-CADWVCYWHTF-[(D)Lys]-OH) ₂	
317	PEG25 при участии лизина	(Ac-CADWVCYWHTFG-[(D)Lys]-OH) ₂	
318	PEG25 при участии лизина	(Ac-CADWVCYWHTFG-[bAla]-[(D)Lys]-OH) ₂	
319	PEG25 при участии лизина	(Ac-CADWVCYWHTFG-[AEA]-[(D)Lys]-OH) ₂	
320	PEG25 при участии С-концевого лизина	(Hy-CADWVCYWHTFGK-OH) ₂	

* <10 нМ; ** 10-25 нМ; *** 25-100 нМ; **** 100-1000 нМ; ***** 1000-10000 нМ.

Таблица E3G
IC₅₀ иллюстративных пептидов, содержащих мотив CXXWXCXXXXX-[(D)Lys] (SEQ ID NO: 1480)

SEQ ID NO:	Последовательность	ELISA человеческого IL23/IL23R (нМ)	ELISA IL23/IL23R крысы (нМ)	pStat3 при помощи HTRF (нМ)
16	Ac-CQDWQCYWR-[Cha]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	113		
17	Ac-CQTWQCYWR-[Ogl]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	206		
18	Ac-CQTWQCYWK-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	32		
19	Ac-CQTWQCYWH-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	49		59
20	Ac-CQTWQCYWRLFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	51		47
21	Ac-CQTWQCYW-[hArg]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	56		
22	Ac-CQTWQCYW-[Cit]-[Dap]-FG-[AEA]-	25		

	[(D)Lys]-NH ₂			
23	Ac-CQWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	39	62	14
24	Ac-CQWQCYWR-[Dap]-[Tic]-G-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	892	65	12
25	Ac-CQWQCY-[Tic]-[Om]-KFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
26	Ac-CQWQCYWR-[Dab]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	37		
27	Ac-CQWQCYW-[Om]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	79	276	37
28	Ac-CQWQCYWHENGA-[(D)Lys]-NH ₂	220		
29	Ac-CRTWQCYWRENGA-[(D)Lys]-NH ₂	102	86	17
30	Ac-CRTWQCYWREYGA-[(D)Lys]-NH ₂	78	80	8
31	Ac-C-[N-MeAla]-DWVWHTFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	183		
32	Ac-CADWVWYWRKFG-[βAla]-[(D)Lys]-NH ₂	57	33(1)	13
33	Ac-CADWVWYW-[Cit]-KFG-[β-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂	52		29
34	Ac-CADWVWYW-[Cit]-[Tle]-FG-[β-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂	518		
35	Ac-CADWVWYW-[Cit]-[Tba]-FG-[β-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂	153		
36	Ac-CADWVWYW-[Cit]-[Cha]-FG-[β-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂	223		
37	Ac-CADWVWY-[1-Nal]-[Cit]-VFG-[β-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂	79		22
38	Ac-CADWVWYW-[Cit]-VFG-[β-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂	124		
39	Ac-CADWVWYW-[Cit]-[Chg]-FG-[β-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
40	Ac-CADWVWYW-[Cit]-[βAla]-FG-[β-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂	2584		
41	Ac-CADWVWYW-[Tle]-[Tle]-FG-[β-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂	~30000		
42	Ac-CADWVWYW-[Tle]-KFG-[β-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂	199		
	NH ₂			
43	Ac-CQWQCYW-[(D)Ala]-VFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	232		
44	Ac-CQWQCYW-[βAla]-VFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	2207		
45	Ac-CQWQCYW-[(D)Leu]-VFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	188		
46	Ac-CQWQCYW-[(D)Phe]-VFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	848		
47	Ac-CQWQCYW-[(D)Asn]-VFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	61		
48	Ac-CQWQCYW-[(D)Thr]-VFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	3662		
49	Ac-CQWQCYW-[(D)Asp]-VFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	129		
50	Ac-CQWQCYW-[Cit]-[(D)Leu]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	709		
51	Ac-CQWQCYW-[Cit]-[(D)Phe]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	1304		
52	Ac-CQWQCYW-[Cit]-[(D)Asn]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	269		
53	Ac-CQWQCYW-[Cit]-[(D)Thr]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	1214		
54	Ac-CQWQCYW-[Agp]-VNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	241		
55	Ac-CQWQCY-[α-MeTrp]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~6000		
56	Ac-CQWQCY-[α-MeTrp]-[Cit]-[hLeu]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~6000		
57	Ac-CQWQCYW-[Cit]-VNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	73		
58	Ac-CQWQCYW-[Agp]-[Dap]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	38		
59	Ac-CQWQCYW-[Cit]-VF-[(D)Ala]-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	397		

60	Ac-CQWQCYW-[Cit]-VF-(D)Leu-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	444		
61	Ac-CQWQCYW-[Cit]-VF-(D)Phe-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	784		
62	Ac-CQWQCYW-[Cit]-VF-(D)Asn-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	93		
63	Ac-CQWQCYW-[Cit]-VF-(D)Thr-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	518		
64	Ac-CQWQCYW-[Cit]-VF-(D)Asp-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	551		
65	Ac-C-[N-MeArg]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	149	192	107
66	Ac-C-[N-MeQln]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	69	85	101
67	Ac-C-[Cit]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	50	76	107
68	Ac-CADWVCYW-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	382		
69	Ac-CADWVCY-[1-Nal]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	302		
70	Ac-CADWVCY-(D)Trp-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
71	Ac-CADWVCY-[hPhe]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~30000		
72	Ac-CADWVCY-[Bip]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
73	Ac-CADWVCY-[Phe(3,5-F ₂)]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~6000		
74	Ac-CADWVCY-[Phe(CONH ₂)]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~6000		
75	Ac-CADWVCY-[Phe(4-CF ₃)]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 1000		
76	Ac-CADWVCY-[Phe(2,4-Me ₂)]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	1525		
77	Ac-CMTWQCYWLYGR-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	398		
77	Hy-CMTWQCYWLYGR-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
78	Ac-CADWVCY-[βhTrp]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~6000		
79	Ac-CADWVCYW-[Orn]-[α-MeLeu]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~6000		
80	Ac-CADWVCYW-[Orn]-[β-спиро-pip]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	579		
81	Ac-CADWVCY-[4-фенилциклогексилаланин]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 3000		
82	Ac-CADWVCYW-[Orn]-[Aib]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	1085		
83	Ac-CADWVCYW-[Orn]-[диэтилGly]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~6000		
84	Ac-CADWVCY-[α-MePhe(4-F)]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
85	Ac-CQWQCY-[βhPhe]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
86	Ac-CQWQCY-[β(1-Nal)]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
321	Ac-CQWQCY-[βhTyr]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
322	Ac-CQWQCY-[βhPhe(4-F)]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
323	Ac-CQWQCY-[βNva(5-фенил)]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
324	Ac-CQWQCY-[Phe(3,4-Cl ₂)]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
325	Ac-CQWQCY-[Tqa]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000		
326	Ac-CQWQCYWR-[βhLeu]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	224		
327	Ac-CQWQCYWR-[Aib]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	1065		
328	Ac-CQWQCYWR-[βhAla]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	457		

329	Ac-CQWQCYWR-[βhVal]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	328		
330	Ac-CQWQCYWR-[β-спиро-pip]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	405		
331	Ac-CQWQCYWR-[βGlu]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	250		
332	Ac-CQWQCYW-[βhLeu]-VNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	311		
333	Ac-CQWQCYW-[βAib]-VNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	2903		
334	Ac-CQWQCYW-[βhAla]-VNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	355		
335	Ac-CQWQCYW-[βhVal]-VNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	501		
336	Ac-CQWQCYW-[β-спиро-pip]-VNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 6000		
337	Ac-CQWQCYW-[βhArg]-VNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	922		
338	Ac-MRTWQ-[MeCys]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	4251		
339	Ac-ACDWVCYWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	630		
340	Ac-SRTWQSYWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	2816		
341	Ac-CDWVCYWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	664		
342	Ac-ARTWQ-[MeCys]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	7571		
343	Ac-ARTWQAYWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	3194		
344	Ac-CQWQCYW-[hLeu]-EN-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	132		
345	Ac-CQWQCYW-[hLeu]-ENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	222		
346	Ac-CSTWECYWRVYG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	47		
347	Ac-C-[Orn]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	22	69	95
348	Ac-CQWQCYW-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	96		
349	Ac-C-[N-MeAsn]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	148		
350	Ac-C-[N-MeLys]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	80		
351	Ac-C-[Dab]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	23	51	99
352	Ac-CQWQCYW-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	710		
353	Ac-CSTWQCYW-[Orn]-[Dap]-YG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	371		
354	Ac-CSTWECYW-[Cit]-[Dap]-YG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	74		
355	Ac-CQWQCYW-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	4274		
356	Ac-CPTWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	422		
347	Ac-CSTWECYW-[Orn]-[Dab]-YG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	338		
358	Ac-CSTWECYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	48		
359	Ac-CLTWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	134		
360	Ac-CQWQCYF-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	1885		
461	Ac-CNTWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	21	79	96
362	Ac-C-[Dap]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	31		100
363	Ac-C-[N-Me-Ala]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	139		
364	Ac-CKTWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	40		
365	Ac-CQDWQCYWR-[Cha]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	113		
366	Ac-CQWQCYWR-[Ogl]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	206		
367	Ac-CQWQCYWK-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	32		
368	Ac-CQWQCYWH-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	49		59
369	Ac-CQWQCYWRLFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	51		47
370	Ac-CQWQCYW-[hArg]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	56		

IC₅₀ иллюстративных пептидов, содержащих мотив CXXWXCXXXX (SEQ ID NO: 1481)

SEQ ID NO:	Последовательность	ELISA человеческого IL23/IL23R (нМ)	ELISA крысинного IL23/IL23R (нМ)	pStat3 при помощи HTRF (нМ)
371	Ac-CSTWECYWRTFG-NH ₂	252		
372	Ac-CDSWECYWRTYG-NH ₂	366		
373	Ac-CSTWECYWHTYG-NH ₂	181	286	97
374	Ac-CKTWTCYWHTYG-NH ₂	381		
375	Ac-CRTWECYWHEYS-NH ₂	416		
376	Ac-CRTWTCYWHEYG-NH ₂	434		
377	Ac-CFTWQCYWHEYS-NH ₂	515		
378	Ac-CQTWQCYW-[3-Pal]-ENG-NH ₂	56	20	101
379	Ac-CQTWQC-NH ₂	> 30000		
380	Ac-CRTWQC-NH ₂	> 30000		
381	Ac-CADWVCY-NH ₂	> 30000		
382	Ac-CADWVCYW-NH ₂	> 30000		
383	Ac-CADWVCYWH-NH ₂	~30000		
384	Ac-CADWVCYWHT-NH ₂	4795		
385	Ac-CADWVCYWHTF-NH ₂	3277		
386	Ac-CMTWQCYWLYGR-NH ₂	613		
387	Ac-CRTWQCYWHEFG-NH ₂			
388	Ac-CRTWECYWHTFG-NH ₂			
389	Ac-CQTWQCYWHEFG-NH ₂			
390	Ac-CRTWQCYWQQFGGE-NH ₂	81		
391	Ac-CRSWQCYWLNFGPD-NH ₂	101		
392	Ac-CRTWQCYWLKMGDS-NH ₂	39		
393	Ac-CQTWQCYWIKRDQG-NH ₂	67		
394	Ac-CSTWQCYWLKHGGE-NH ₂	19	24	2
395	Ac-CSTWECYWSQRADQ-NH ₂	240		
396	Ac-CQTWECYWRTFGPS-NH ₂	58		
397	Ac-CRTWQCYWQEKGTD-NH ₂	118		
398	Ac-CQTWQCYWLDLGD-NH ₂	93		
399	Ac-CRTWQCYWTKFGSEP-NH ₂	87		57
340	Ac-CRSWQCYWNKFGADD-NH ₂	142		
341	Ac-CHTWQCYWLNFGDEE-NH ₂	323		
342	Ac-CRTWQCYWLNFGNEQ-NH ₂	127		
343	Ac-CRTWQCYWSEFGTGE-NH ₂	180	778	103
344	Ac-CRTWQCYWLRLGDEG-NH ₂	352	483	181
345	Ac-CHTWQCYWSTLGPEA-NH ₂	222		
346	Ac-CSTWQCYWSKQSGGS-NH ₂	133	204	89
347	Ac-CHTWQCYWLNNGTSQ-NH ₂	113		
348	Ac-CHTWQCYWRANDGRD-NH ₂	210		
349	Ac-SGCRTWQCYWHEFG-NH ₂	390		
350	Ac-NKCRTWQCYWHEYG-NH ₂	112		
351	Ac-SGCRTWECYWHEYG-NH ₂	257		
352	Ac-DACRTWECYWHKFG-NH ₂	165		
353	Ac-PECRTWECYWHKFG-NH ₂	197		
354	Ac-QVCQTWECYWREFG-NH ₂	145		
355	Ac-DRCVTWECYWREFG-NH ₂	217		
356	Ac-ADQCRTWQCYWHEFG-NH ₂	228		
357	Ac-KENCRTWECYWREFG-NH ₂	148		
358	Ac-VQECSTWQCYWRTFG-NH ₂	138		
359	Ac-GEECSTWQCYWRKFG-NH ₂	53		24
360	Ac-DGSCRTWQCYWHQFG-NH ₂	240		
361	Ac-NADCHSWECYWREFG-NH ₂	872		
362	Ac-ERNCSTWECYWRAFG-NH ₂	855		
363	Ac-RVGCSTWECYWREFG-NH ₂	417		

364	Ac-KANCRTWQCYWRKFE-NH ₂	412		
365	Ac-YEDCRTWQCYWENFG-NH ₂	280		
366	Ac-CQTWQCYWRNFGDS-NH ₂			
367	Ac-CQTWQCYWRNFESG-NH ₂			
368	Ac-CQDWQCYWREFGPG-NH ₂			
369	Ac-CQDWQCYWRSFGPQ-NH ₂			
370	Ac-CQTWQCYWRTLGPS-NH ₂			
371	Ac-CRTWQCYWQNFG-NH ₂	235		
372	Ac-CGTWQCYWRTFGPS-NH ₂	76		
373	Ac-CSTWQCYWHKFGNE-NH ₂	182		
374	Ac-CRTWECYWRTYGPS-NH ₂	116		
375	Ac-CRTWQCYWWENSQM-NH ₂	99		
376	Ac-CQTWQCYWREFGGG-NH ₂	165		
377	Ac-CQTWQCYWRTHGDR-NH ₂	83		
378	Ac-CRDWQCYWLSRP-NH ₂	330		
379	Ac-CQTWQCYW-[K(Palm)]-ENG-NH ₂	4880		
380	Ac-CQTWQCYW-[K(PEG8)]-ENG-NH ₂	153		
381	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-EQG-NH ₂	128		
382	Ac-CQTWQABUC-[(D)Tyr]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 30000		
383	Ac-CQTWQC-[(N-MeTyr)-W-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 30000		
384	Ac-CQTWQC-[Tic-OH]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 30000		
385	Ac-CQTWQCEW-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 30000		
386	Ac-CQTWQCTW-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 30000		
387	Ac-CQTWQC-[Cha]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂	~6000		
388	Ac-CQTWQCYW-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂	22	27	5
389	Ac-CQTWQCYW-[(D)Leu]-ENG-NH ₂	319		
390	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENG-[(D)Lys]-NH ₂	121		
391	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENG-OH	317		
392	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENE-NH ₂	222	1002	310
393	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENR-NH ₂	93		
394	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENF-NH ₂	82	182	69
395	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENP-NH ₂	253	114	31
396	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENQ-NH ₂	347		
397	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENL-NH ₂	45		
398	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-EEG-NH ₂	135	53	16
399	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ERG-NH ₂	647		
400	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-EPG-NH ₂	108	140	27
401	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ELG-NH ₂	158		
402	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ETG-NH ₂	818		
403	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-FNG-NH ₂	395		
404	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-PNG-NH ₂	4828		
405	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-NNG-NH ₂	89		26
406	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-LNG-NH ₂	78		
407	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-TNG-NH ₂	109		
408	Ac-CQTWQCYWFENG-NH ₂	185		
409	Ac-CQTWQCYWPENG-NH ₂	> 30000		
410	Ac-CQTWQCYWQENG-NH ₂	173		
411	Ac-CQTWQCYWTENG-NH ₂	114		
412	Ac-CQTWQCYWEENG-NH ₂	147		
413	Ac-CQTWFCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	1412		
414	Ac-CQTWPCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	2735		
415	Ac-CQTWNCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	1849		
416	Ac-CQTWRRCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	278		
417	Ac-CQWTTCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	114		
418	Ac-CQWECYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	164		
419	Ac-CQTGCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 10000		
420	Ac-CQTPQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 10000		
421	Ac-CQTNQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 10000		
422	Ac-CQTRQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 10000		
423	Ac-CQTTQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 10000		
424	Ac-CQTEQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 10000		
425	Ac-CQFWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	1152		
426	Ac-CQPWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 10000		
427	Ac-CQNWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	336		
428	Ac-CQRWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	469		
429	Ac-CQEWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	773		
450	Ac-CFTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	205		
451	Ac-CPTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	27412		

452	Ac-CNTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	61		
453	Ac-CGTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	167		
454	Ac-CTTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	59	28	10
455	Ac-CETWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	101		
456	Ac-CQTWQCYW-[N-MeLeu]-ENG-NH ₂	> 6000		
457	Ac-CQTWQCYW-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂	46	64	12
458	Ac-CQTWQCYW-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂	28	31	7
459	Ac-CQTWQC-[α -MePhe]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂	~30000		
460	Ac-CQTWQCYW-[Aib]-ENG-NH ₂	31	34	12
461	Ac-CQTWQC-[hTyr]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂	~6000		
462	Ac-CQTWQC-[Bip]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂	237		
463	Ac-CQTWQCYW-[Ogl]-ENG-NH ₂	66	163	76
464	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	19	32	3
465	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGG-NH ₂	61	140	24
466	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGP-NH ₂	97		
467	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGE-NH ₂	180		
468	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENG-(D)Glu-NH ₂	183		
469	Ac-CQTWQCY-[α -MePhe]-[hLeu]-ENG-NH ₂	~30000		
470	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGP-NH ₂	239		
471	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGG-NH ₂	362		
472	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGL-NH ₂	174		
473	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGF-NH ₂	131		
474	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGE-NH ₂	129		
475	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGN-NH ₂	66		23
476	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGT-NH ₂	160		
477	Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGR-NH ₂	> 10000		> 1000
478	Ac-PCQTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	97		
479	Ac-LCQTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	61	26	21
480	Ac-FCQTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	56	25	16
481	Ac-ECQTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂			
482	Ac-NCQTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂			
483	Ac-RCQTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂			
484	Ac-CQTWQCY-[2-Nal]-[hLeu]-ENG-NH ₂			
485	Ac-CQTWQCY-[1-Nal]-[hLeu]-ENG-NH ₂	18	37	6
486	Ac-CQTWQC-[2-Nal]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂	48	73	11
487	Ac-CQTWQC-[1-Nal]-[2-Nal]-[hLeu]-ENG-NH ₂	78	125	17
488	Ac-CQTWQC-[2-Nal]-[1-Nal]-[hLeu]-ENG-NH ₂	117		
489	Ac-CQTWQC-[Aic]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂	126		
490	Ac-CQTWQCHW-[hLeu]-ENG-NH ₂	~6000		
491	Ac-CQTWQCYH-[hLeu]-ENG-NH ₂	398		
492	Ac-CQTWQC-[Tyr(OMe)]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂	~30000		
493	Ac-CQTWQCY-[Bip]-[hLeu]-ENG-NH ₂	42	51	11
494	Ac-CQTWQCY-[Tyr(OMe)]-[hLeu]-ENG-NH ₂	998		
495	Ac-CQTWQCHH-[hLeu]-ENG-NH ₂	148		
496	Ac-CQTWQCY-[α -MeTrp]-[hLeu]-EQG-NH ₂	> 30000		
497	Ac-CQTW-[(K(PEG8))-CYWLENG-NH ₂	212		
498	Ac-CQTWQCYWZ-LNG-NH ₂	800		
499	Ac-CQTW-[K(PEG8)]CYW-[K(PEG8)]-ENG-NH ₂	753		
500	Ac-CQTW-[K(Palm)]-CYWLENG-NH ₂	~30000		
501	Ac-CQTWQCYW-[Orn]-[K(Palm)]-NG-NH ₂	> 6000		
502	Ac-Gly-[(D)Asn]-[(D)Glu]-[(D)Leu]-[(D)Trp]-[(D)Tyr]-[(D)Cys]-[(D)Gln]-[(D)Trp]-[(D)Thr]-[(D)Gln]-[(D)Cys]-NH ₂	> 30000		
503	Ac-CQTWQCYW-[(Orn)]-[K(Peg8)]-NG-NH ₂	169		
504	Ac-CRTWQCYWHEFG-NH ₂	166		
505	Ac-CRTWECYWHTEFG-NH ₂	333		
506	Ac-CQTWQCYWHEFG-NH ₂	169		
507	Ac-CQTWQCYWRNFGDS-NH ₂	96		
508	Ac-CQTWQCYWRNFGSG-NH ₂	315		
509	Ac-CQDWQCYWREFGPG-NH ₂	82		
510	Ac-CQDWQCYWRSFGPQ-NH ₂	117		
511	Ac-CQTWQCYWRTLGPSNH ₂	66		
512	Ac-CQTWQCYW-[(D)Pro]-ENG-NH ₂	> 30000		
513	Ac-CQTWQCYWELNG-NH ₂	79		
514	Ac-CQTWECYWELNG-NH ₂	154		
515	Ac-CQTWQCY-[(1-Nal)]-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂	22	67	13
516	Ac-CQTWQCY-[1-Nal]-[(D)Asn]-ENG-NH ₂	145		98

517	Ac-CQWQCYWLE-[K(Palm)]-G-NH ₂	> 6000		
518	Ac-CQWQCYWLEN-[K(Palm)]-NH ₂	2800		
519	Ac-CSTWECYWRFTG-NH ₂	252		
520	Ac-CDSWECYWRFTG-NH ₂	366		
521	Ac-CSTWECYWHTYG-NH ₂	181	286	97

Таблица E4A

IC₅₀ иллюстративных примеров димеров пептидов, содержащих мотив Ac-[Pen]-XXWX-[Pen]-XXXX (SEQ ID NO: 1482), и аналогов

SEQ ID NO:	Последовательность	ELISA для чело века (нМ)	ELISA для крысы (нМ)	pStat3 при помощи HTRF (нМ)
522	[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂] ₂ DIG	**		*
523	[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂] ₂ PEG25	*		**
524	[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α-Me-Leu]-QNN-NH ₂] ₂ DIG	**		**
525	[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α-Me-Leu]-QNN-NH ₂] ₂ PEG25	*		**
526	[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂] ₂ DIG	***		***
527	[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂] ₂ PEG25	**		***
528	[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-[D]Lys] ₂ DIG			*
529	[Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-[D]Lys] ₂ DIG			*
	NN-[D]Lys] ₂ DIG			
530	[Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-KNN-NH ₂] ₂ DIG		**	*
531	[Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]-[2-Nal]-K-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG		***	*
532	[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG		**	*
533	[Ac-[α-MeLys]-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG			****
534	[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG	*	**	*
535	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-KNN-NH ₂] ₂ DIG	*	**	*
536	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-KNN-NH ₂] ₂ DIG			*
537	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Ache]-KNN-NH ₂] ₂ DIG			*
538	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Acvc]-KNN-NH ₂] ₂ DIG	*	**	*
539	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-KNN-NH ₂] ₂ DIG			*
540	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-KNN-NH ₂] ₂ DIG			*
541	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-KNN-NH ₂] ₂ DIG			*
542	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Ache]-KNN-NH ₂] ₂ DIG			*
543	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Acvc]-KNN-NH ₂] ₂ DIG			*

544	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-KNN-NH ₂] ₂ DIG			*
545	[Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ IDA			*
546	[Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ [IDA- β Ala]			*

* <10 нМ; ** 10-25 нМ; *** 25-100 нМ; **** 100-1000 нМ; ***** 1000-10000 нМ.

Таблица Е4В

IC₅₀ иллюстративных пептидов, содержащих мотив Ac-[Pen]-XXWX-[Pen]-XXXX, и аналогов

SEQ ID NO:	Последовательность	ELISA для человека (нМ)	ELISA для крысы (нМ)	pStat3 при помощи HTRF (нМ)
547	Ac-[Pen]-RTWQ-[Pen]-YWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂	****	****	***
548	Ac-A-[Pen]-DWV-[Pen]-YWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂	> 30000		
549	Ac-[[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂	****		
550	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW [N-MeArg]-ENG-NH ₂	> 30000		
551	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂	****		
552	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[N-MeArg]-ENG-NH ₂	> 30000		
553	Ac-A-[Pen]-DWV-[Pen]-YW-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂	> 30000		
554	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂	***	****	**
555	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[(D)Asn]-ENG-NH ₂	*****		
556	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Y-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	***	****	*
557	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	***	****	**
558	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	****	****	**
559	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Y-[2-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂	***	****	**
560	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂	****	****	***
561	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Y-[1-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂	****	****	***
562	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		***
563	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		***
564	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-W-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	***	**
565	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	***	*
566	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[1-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	****	***
567	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[BIP]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	> 10000		
568	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(3,4-Cl ₂)-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
569	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(3,5-F ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
570	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-NH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		

571	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	> 10000		
572	Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(3,4-Cl ₂)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂	****		
573	Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-CN)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂	****		
574	Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(3,5-F ₂)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂	****		
575	Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-CH ₂ CO ₂ H)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂			
576	Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-CH ₂ COEt ₂)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂			
577	Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(пента-F)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂			
578	Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-CF ₃)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂			
579	Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂			
580	Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂			
581	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-K(ivDde)-NG-NH ₂	****		
582	янтарная кислота-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	***	*
583	глутаровая кислота-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	***	**
584	4-метилморфин-2,6-дион-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	***	**
585	пироглутаминовая кислота-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	***	*
586	изовалериановая кислота-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	***	**
587	галловая кислота-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
588	октановая кислота-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
589	4-бифенилуксусная кислота-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
590	4-фторфенилуксусная кислота-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	****	*
591	Hу-[Pen]-ADWV-[Pen]-YWHFG-NH ₂	> 6000		
592	Ac-[Pen]-GTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	**		*
593	Ac-[Pen]-TTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	**		*
594	Ac-[Pen]-STWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	**		*
595	Ac-[Pen]-[Dap]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	*	***	*
596	Ac-[Pen]-[α -MeOrn]-TWQ[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	****		
597	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	*		*
598	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	***	*
599	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	**	*
600	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	**		*
601	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENA-NH ₂	*	***	*
602	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*	*
603	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QNN-NH ₂	*	*	*

604	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂	*		*
605	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-Aib-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*		*
606	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂	*		*
607	Ac-[Pen]-Dap(Ac)TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]- ENG-NH ₂	**		*
608	Ac-[Pen]-[α-MeOrn(Ac)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]- ENG-NH ₂	****		
609	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]- [Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*		*
610	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]- [Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*		*
611	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]- ENG-NH ₂	**		*
612	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]- ENA-NH ₂	**		*
613	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]- [Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*		*
614	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-QNN- NH ₂	*		*
615	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂	**		*
616	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN- NH ₂	*		*
617	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ- NH ₂	*		*
618	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [Aib]-ENN-NH ₂			*
619	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[hLeu]-ENA-NH ₂			**
620	Ac-[Pen]-TTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
621	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂			*
622	Ac-[Pen]-TTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂			*
623	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂			*
624	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂			*
625	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
626	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂			*
627	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂			*
628	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂			*
629	Ac-[Pen]-Q ₁ TWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂			*
630	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [Aib]-ENN-NH ₂			*
631	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[hLeu]-ENA-NH ₂			*
632	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*	*
633	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂			*

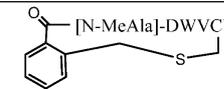
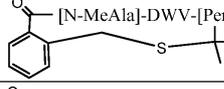
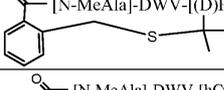
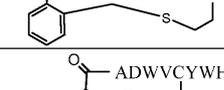
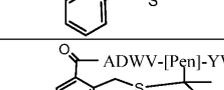
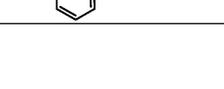
634	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂			*
635	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂			*
636	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂			*
637	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
638	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂			*
639	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-βAla]-NH ₂	**		*
640	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [hLeu]-[Lys(Ac)]-N-βAla]-NH ₂			*
641	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-βAla]-NH ₂			*
642	Ac-E-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
643	Ac-(D)Asp-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
644	Ac-R-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
645	Ac-(D)Arg-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
646	Ac-Phe-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
647	Ac-(D)Phe-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
648	Ac-[2-Nal]-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
649	Ac-T-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
650	Ac-L-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
651	Ac-(D)Gln-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
652	Ac-[(D)Asn]-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
653	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α- MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-[(D)Lys]-NH ₂			*
654	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)]- [2-Nal]-[α-MeVal]-KNN-NH ₂			*
655	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)]- [2-Nal]-K-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			***
656	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α- MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
657	Ac-[(D)Lys]-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]- [2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*****
658	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]- [α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	***		*
659	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]- [α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	**		*
670	Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[Phe(3,4- OMe ₂)]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			**
671	Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
672	Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]- [Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
673	Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Achc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
674	Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]- [Cit]-NN-NH ₂			
675	Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Achc]-[Cit]-NN-NH ₂			
676	Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-			

	аминоэтоксиглицил)-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂			
677	Ac-(D)Phe-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
678	Ac-(D)Phe-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
679	Ac-(D)Phe-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Cit]-NN-NH ₂			
680	Ac-(D)Phe-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-[Cit]-NN-NH ₂			
681	Ac-(D)Phe-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-ENN-NH ₂			
682	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
683	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-Lys(Ac)-NN-NH ₂			
684	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Achc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
685	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Acpc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
686	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
687	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
688	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
689	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
670	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Acpc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
671	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-			
	MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			

* <10 нМ; ** 10-25 нМ; *** 25-100 нМ; **** 100-1000 нМ; ***** 1000-10000 нМ.

Таблица E5A

IC₅₀ иллюстративных пептидных ингибиторов (тиоэферы)

SEQ ID NO:	Последовательность/структура	ELISA для человека (нМ)
672	 [N-MeAla]-DWV-C ₆ H ₄ -S-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	~6000
673	 [N-MeAla]-DWV-C ₆ H ₄ -S-C(CH ₃) ₃	> 30000
674	 [N-MeAla]-DWV-(D)Pen-C ₆ H ₄ -S-C(CH ₃) ₃	> 30000
675	 [N-MeAla]-DWV-[hCys]-C ₆ H ₄ -S-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	~6000
676	 ADWV-C ₆ H ₄ -S-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	~3000
677	 ADWV-C ₆ H ₄ -S-C(CH ₃) ₃	> 30000

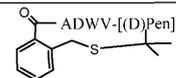
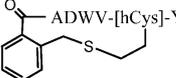
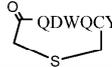
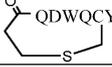
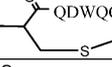
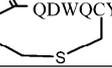
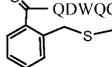
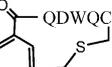
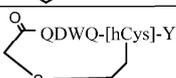
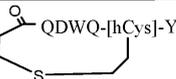
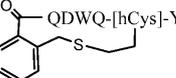
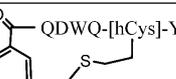
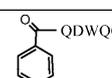
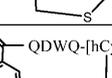
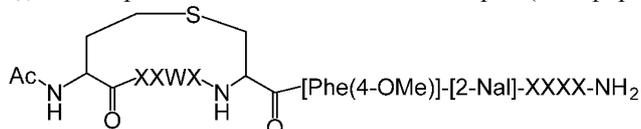
678		> 30000
679		~6000
680		> 6000
681		~30000
682		~6000
683		~6000
684		~30000
685		> 6000
686		> 6000
687		> 6000
688		> 6000
689		~30000
690		> 30000
691		> 30000

Таблица E5B

IC₅₀ иллюстративных пептидных ингибиторов (тиоэферы)Ас-цикло-[Abu]-XXWXC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-XXXX-NH₂ SEQ ID NO: 1483)

SEQ ID NO:	Последовательность	ELISA для человека (нМ)	ELISA для крысы (нМ)	pStat3 при помощи HTRF (нМ)
692	Ас-цикло-[Abu]RTWQC]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	***	****	***

693	Ас-цикло-[CRTWQ-[Abu]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	****	****	***
694	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	****	****	***
695	Ас-цикло-[[Abu]-RTWQ-[Pen]]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	*****		
696	Ас-цикло-[[Pen]-RTWQ-[Abu]]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	****		
697	Ас-цикло-[[[(D)Cys]-RTWQ-[Abu]]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	****		
698	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-YW-[Orn]-[Dap]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	****		
699	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂	***		**
700	Ас-цикло-[Abu]-QWQC-(D)Cys]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂	*****		
701	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂	*****		
702	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	***	****	*
703	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-YW-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂	**	***	*
704	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-Y-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	**	**	*
705	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	**	**	*
706	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeOrn]-ENG-NH ₂	**	***	*
707	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α-MeOrn]-ENG-NH ₂	***	***	*
708	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	**	***	*
709	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	**	**
710	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	**	***	**
711	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[1-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	***	**
712	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	**	*
713	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-YW-[α-MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	***	**
714	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[(D)Asn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	****	***
715	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-фенокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
716	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[hPhe(3,4-диметокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*****		
717	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[DMT]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*****		
718	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	***	*
719	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-Phe(3,4-Cl ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		***
720	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Pen]]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-	****	****	***

	ENG-NH ₂			
721	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]NG-NH ₂	***	****	***
722	Ас-цикло-[[Pen]-QWQ]-[Abu]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]NG-NH ₂			
723	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-OMe)]-[Trp(2,5,7-три-трет-бутил)]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 10000		
724	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-OMe)]-[Phe(4-О-аллил)]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	****		
725	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-OMe)]-[Tyr(3-tBu)]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	***	****	**
726	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-OMe)]-[Phe(4-tBu)]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	****		
727	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-OMe)]-[Phe(4-гуанидино)]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	****		
728	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-OMe)]-[Phe(Bzl)]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	****		
729	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Tyr(3-tBu)]-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 10000		
780	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-tBu)]-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	****		
781	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-гуанидино)]-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	***	***	***
782	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-(2-аминоэтокси)]-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	**	**	*
783	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-CO ₂ H)]-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	****		
784	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-фенокси)]-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	***	***	**
785	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-CN)]-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	***		***
786	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-Br)]-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	***	***	***
787	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-NH ₂)]-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	***	***	*
788	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-OMe)]-Phe(4-Me)-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	****		
789	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-OMe)]-[1-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	***	***	**
790	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	**	*
791	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α-MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	****	*
792	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Bip]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
793	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-Cha-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
794	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	***	**
795	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[4-пиридилаланин]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
796	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[β-homoTyr]-[2-Nal]-[α-MeLys]-	~10000		

	[Lys(Ac)]-NG-NH ₂			
797	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	**	*
798	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	***	***	
799	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[2-Nal]-QC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
800	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[1-Nal]-QC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
801	Ас-цикло-[[Abu]-QTYQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	~10000		
802	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂			
803	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NGGE-NH ₂	***		
804	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NGAE-NH ₂			
805	Ас-цикло-[[Abu]-STWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NGGE-NH ₂			
806	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NGGE-NH ₂			
807	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-Y-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NGGE-NH ₂			
808	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NS-NH ₂	**	**	*
809	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂	*	**	*
810	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	***	*
811	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-N ₃)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	***	**
812	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-QG-NH ₂	***	***	*
813	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-[Cit]-G-NH ₂			
814	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-VNG-NH ₂	***	***	*
815	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
816	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Orn]-[Dap]-NG-NH ₂	****		
817	Ас-цикло-[[Abu]-NTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	***	*
818	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Bip]-QC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	~10000		
819	Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Cha]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	***	*

820	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Chg]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***		
821	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Octgly]-QC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	> 10000		
822	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Octgly]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	~10000		
823	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[Octgly]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	~10000		
824	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NGE-NH ₂	***	***	*
825	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NAE-NH ₂	*	**	*
826	Ас-цикло-[[Abu]-STWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NGE-NH ₂	***	***	***
827	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NGE-NH ₂	****		
828	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-Y-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NGE-NH ₂	***		
829	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	*	*	*
830	Ас-цикло-[[Abu]-QTQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
831	Ас-цикло-[[Abu]-QTHQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
832	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[hPhe]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
833	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Glu(Bzl)]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
834	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Bip]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
835	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Tic]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
836	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
837	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Phe(3,4-Cl ₂)]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
838	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Phe(4-OMe)]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
839	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[От(бензил)]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
840	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[От(бензальдегид)]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂			
841	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[PheOCH ₂ CH ₂ NHAc]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂			
842	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂			

843	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[5-гидроксиTrp]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	~3000		
844	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[6-хлорTrp]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	**	**	*
845	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[N-MeTrp]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
846	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[1,2,3,4-тетрагидроногарман]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	****		
847	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Phe(4-CO ₂ H)]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
848	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Ph(4-CONH ₂)]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
849	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Ph(4-CONH ₂)]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
850	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Phe(3,4-OMe)]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	~3000		
851	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[α-MePhe]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	****		
852	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Phe(4-CF ₃)]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	~3000		
853	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Phe(4-tBu)]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 3000		
854	Ас-цикло-[[Abu]-QT-[Phe(2,4-Me ₂)]-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	****		
855	Ас-цикло-[[Abu]-Q ₂ WQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-DNG-NH ₂	*	**	*
856	Ас-цикло-[[Abu]-Q ₂ WQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-QNG-NH ₂	*		*
857	Ас-цикло-[[Abu]-Q ₂ WQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(бензойная кислота)]-NG-NH ₂	*		*
858	Ас-цикло-[[Abu]-Q ₂ WQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(янтарная кислота)]-NG-NH ₂	*	**	*
859	Ас-цикло-[[Abu]-Q ₂ WQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(глутаровая кислота)]-NG-NH ₂	*		*
860	Ас-цикло-[[Abu]-Q ₂ WQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(пироглутаминовая кислота)]-NG-NH ₂	*		*
861	Ас-цикло-[[Abu]-Q ₂ WQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(изовалериановая кислота)]-NG-NH ₂	*	**	*
862	Ас-цикло-[[Abu]-Q ₂ WQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Palm)]-NG-NH ₂	~3000		

863	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-Lys(PEG1)]-NG-NH ₂			
864	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-Lys(PEG2)]-NG-NH ₂			
865	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Dap(бензойная кислота)]-NG-NH ₂			
866	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Dap(янтарная кислота)]-NG-NH ₂			
867	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Dap(глутаровая кислота)]-NG-NH ₂			
868	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Dap(пироглутаминовая кислота)]-NG-NH ₂	**		*
869	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-Dap(IVA)]-NG-NH ₂			
870	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Dap(PEG1)]-NG-NH ₂			
871	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Dap(PEG2)]-NG-NH ₂			
872	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Dap(PEG2-Ac)]-NG-NH ₂	**		**
873	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-Lys(Ac)]-NG-[AEA]-	*		*
	[(D)Lys]-NH ₂			
874	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-Lys(Ac)]-NG-[(D)Lys]-NH ₂	*		*
875	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-Lys(Ac)]-NG-[AEA]-NH ₂	*		*
876	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-Lys(Ac)]-QG-NH ₂	**		*
877	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-QNG-NH ₂	*	**	*
878	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂	*		*
879	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-1-Nal[Aib]-Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***		**
880	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-Lys(Ac)]-NA-NH ₂	*	**	*
881	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-KNG-NH ₂	*		*
882	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[Phe(4-CO ₂ H)]-[α-MeLys]-Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
883	Ас-цикло-[[Abu]-[Dap]-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[Phe(4-феноксид)]-[α-MeLys]-Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		
884	Ас-цикло-[[Abu]-DapTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[α-MeLys]-	****		

	[Lys(Ac)]-NG-NH ₂			
885	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-][α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	> 3000		
886	Ас-цикло-[[Abu]-DabTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-][hPhe]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	> 1000		
887	Ас-цикло-[[Abu]-DapTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-][Glu(Bzl)]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	> 3000		
888	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-]W-[α-Me-Orn]-ENG-NH ₂	**		*
889	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-]W-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*		*
890	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-]W-[α-Me-Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**		**
891	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-][2-Nal]-[α-Me-Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*		*
892	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-][2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	*	*
893	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-][2-Nal]-[Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**		**
894	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-]W-[Orn]-ENG-NH ₂	***		
895	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-]W-[Orn]-[Dap]-NG-NH ₂	****		
896	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-]W-[Orn]-[Dap(Ac)]-NG-NH ₂	****		
897	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-][2-Nal]-[Orn]-[Dap]-NG-NH ₂	***		***
898	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-][2-Nal]-[Orn]-[Dap(Ac)]-NG-NH ₂	***		
899	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-]W-[hLeu]-ENG-NH ₂	**		*
900	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксид)]-][2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]-][Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	*	*
901	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-]W-[α-Me-Leu]-ENG-NH ₂	*		*
902	Сукцинил-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-][2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	*	*
903	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-]W-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-[Dap]-G-NH ₂	*****		
904	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-]W-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-[6-амино-1,4-дiazepин-2,5-дион]-NH ₂	***		*
905	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-]W-Chg-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***		
906	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксид)]-][2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂	*	*	*
907	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-][Phe(4-CONH ₂)]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****		

908	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[Phe(3,4-ОМе ₂)-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	**	***	*
909	Ас-цикло-[[Abu]-[Dap]-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[Tic]-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	> 3000		
910	Ас-цикло-[[Abu]-DapTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[Phe(3,4-Cl ₂)]-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	***		
911	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENQ-NH ₂	*	*	*
912	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	*	*
913	Ас-цикло-[[Abu]-ТTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	*		*
914	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-Me-Gly(этил)]-Lys(Ас)]-NG-NH ₂	*		*
915	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	*	*	*
916	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-MeSer]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	*		*
917	Ас-цикло-[[Abu]-QТDapQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	> 3000		
918	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[Dap]-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	> 3000		
919	Ас-цикло-[[Abu]-QТRQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	> 3000		
920	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-R-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	> 3000		
921	Ас-цикло-[[Abu]-QТDapQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[Dap]-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	> 3000		
922	Ас-цикло-[[Abu]-QТDQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	> 3000		
923	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-D-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	> 3000		
924	Ас-цикло-[[Abu]-QТDQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-D-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	> 3000		
925	Ас-(D)Lys-[цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe(4-ОМе)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂	*	**	*
926	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-RNG-NH ₂	**		*
927	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Om]-NG-NH ₂	*		*
928	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-KNG-NH ₂	*		*
929	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-hRNG-NH ₂	*		*
930	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ас)]-N-[βAla]-NH ₂	*	*	*
931	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[Cit]-[Dap]-NG-NH ₂	**		*

932	Ас-цикло-[[Abu]-[α -Me-Orn]-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	***		**
933	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-NNG-NH ₂	*		*
934	Ас-цикло-[[Abu]-STWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-KNGGE-NH ₂	****		
935	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксид)])-[2-Nal]-[α -MeLys(Ас)]-ENQ-NH ₂	*	*	*
936	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксид)])-[2-Nal]-[α -MeLys(Ас)]-ENN-NH ₂	*	*	*
937	Ас-цикло-[[Abu]-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂			
938	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe(4-Me)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	*		*
939	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe(3-Me)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	**		*
940	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[hТур]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	*****		
941	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[α -MeTrp]-[α -MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	~3000		
942	Ас-цикло-[[Abu]-[α -MeSer]-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	***		**
943	Ас-цикло-[[Abu]-Q-[α -MeSer]-WQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	> 3000		
944	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[α -MePhe]-[α -MeLys]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	> 3000		
945	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-W-[Aib]-ENG-NH ₂	**		*
946	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂	*		*
947	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[Aib]-E-[Dap(Ас)]-G-NH ₂	**		*
948	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[Aib]-E-[Dab(Ас)]-G-NH ₂	*	*	*
949	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[Aib]-E-[Lys(Ас)]-G-NH ₂	**		*
950	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-W-[Aib]-ENN-NH ₂	**		*
951	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-ENN-NH ₂	*	*	*
952	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[Phe(3,4-OMe ₂)]-[Aib]-ENG-NH ₂	***		**
953	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[Phe(3,4-Cl ₂)]-[Aib]-ENN-NH ₂	***		*
954	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Cit]-NN-NH ₂	*	*	*
955	Ас-цикло-[[Abu]-Q-TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂	*	*	*

956	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-Me)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂	**		*
957	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(3,4-F ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂	***		**
958	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(3-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂	****		
959	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(2,4-Cl ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂	****		
960	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(3-Me)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂	**		*
961	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-Cl)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂	**		*
962	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-F)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂	****		
963	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(2,4-Cl ₂ , 4-OBz)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂	*****		
964	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-ENG-[(D)Lys]-NH ₂	***		**
965	Ас-Е-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	*	*
966	Ас-(D)Glu-[цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	*	*
967	Ас-Arg-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*		*
968	Ас-[(D)Arg]-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	*	*
969	Ас-F-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-	*	*	*
	MeLys]-ENN-NH ₂			
970	Ас-[(D)Phe]-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	*	*
971	Ас-[2-Nal]-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	**	*
972	Ас-Т-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	*	*
973	Ас-Leu-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	*	*
974	Ас-[(D)Gln]-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	*	*
975	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Acpc]-ENN-NH ₂			**
976	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Acbc]-ENN-NH ₂		*	*
977	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Achc]-ENN-NH ₂		*	*
978	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Acvc]-ENN-NH ₂		*	*
979	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбоксихиперидин]-ENN-NH ₂			*
980	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂	*	*	*

981	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ас)]-NG-NH ₂			*
982	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂			*
983	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-QNG-NH ₂			*
984	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-QN-[βAla]-NH ₂			*
985	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-QDG-NH ₂			***
986	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-цикло([Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-QD]-G-NH ₂			****
987	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-QN-[βAla]-NH ₂			*
988	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[1,2,3,4-тетрагидроноргарман]-[Aib]-QNG-NH ₂			
989	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[5-гидроксиTrp]-[Aib]-QNG-NH ₂			**
990	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-[Asn(изобутил)]-G-N-NH ₂			***
991	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ас)]-[Asp(1,4-диаминотетан)]-G-NH ₂			***
992	Ас-(D)Phe-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂			
993	Ас-[(D)Arg]-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂			

* <10 нМ; ** 10-25 нМ; *** 25-100 нМ; **** 100-1000 нМ; ***** >1000 нМ.

Таблица Е5С

IC₅₀ иллюстративных синтезированных пептидных димеров с тиоэфирной связью

SEQ ID NO:	Линкерный фрагмент	Последовательность	ELISA для человека (нМ)	ELISA для крысы (нМ)	pStat3 при помощи HTRF (нМ)
994	DIG при участии (D)Lys	[Ас-[(D)Lys]-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂] ₂ DIG	*	***	*
995	DIG при участии Phe[4-(2-аминоэтоксид)]	[Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-QNG-NH ₂] ₂ DIG	***		**
996	DIG при участии α-MeLys	[Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂] ₂	*	**	*

		DIG			
997	PEG25 при участии α -MeLys	[Ac-[(D)Lys]-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂] ₂ PEG25	*	**	*
998	DIG при участии (D)Lys	[Ac-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OBzl)]-W-[α -MeLys]-ENG-NH ₂] ₂ DIG			*
999	PEG25 при участии (D)Lys	[Ac-цикло-[[Abu]-QTWQC]-Y(Bzl)-W-[α -MeLys]-ENG-NH ₂] ₂ PEG25			*
	Alexa488-PEG4 при участии [D-Arg]	[D-Arg]-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-NH ₂			*

* <10 нМ; ** 10-25 нМ; *** 25-100 нМ; **** 100-1000 нМ; ***** >1000 нМ.

Таблица E5D

Иллюстративные тиоэфирные пептиды

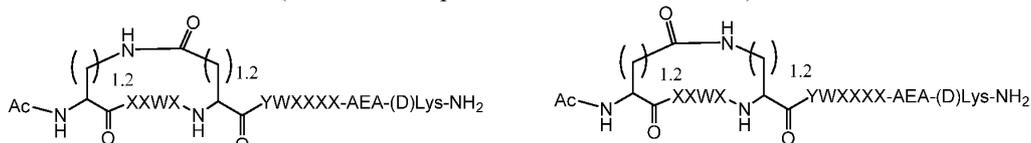
SEQ ID NO:	Последовательность	ELISA человеческого IL23R / IL23 ELISA (нМ)
993	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-NH ₂	*
1416	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-END-NH ₂	**
1417	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-EDN-NH ₂	***
1418	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-QTWEC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-NH ₂	**
1419	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-ETWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-NH ₂	**
1420	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-EDD-NH ₂	***
1421	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-QTWEC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-END-NH ₂	**
1422	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-ETWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[тетрагидропиран-A]-END-NH ₂	**
1423	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-QTWEC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-EDN-NH ₂	***
1424	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-ETWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-EDN-NH ₂	***
1425	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-ETWEC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-NH ₂	**
993	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-OH	**
1416	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-END-OH	***
1426	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-EDN-OH	***
1425	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]-QTWEC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-OH	**
1427	Ac-[D-Arg]-цикло-[[Abu]ETWQC]-[Phe(4-2ae)]-[2-Nal]-[THP]-ENN-OH	**

* <1 нМ; ** 1-10 нМ; *** 10-100 нМ.

IC₅₀ пептидных ингибиторов (реакция метатезиса с замыканием кольца)

SEQ ID NO:	Последовательность/структура	ELISA для человека (нМ)
1000		~ 20000
1001		~30000
1002		*****
1003		*****
1004		*****
1005		****
1006		****
1007		****
1008		****

* <10 нМ; ** 10-25 нМ; *** 25-100 нМ; **** 100-1000 нМ; ***** 1000-10000 нМ.

IC₅₀ иллюстративных пептидов, содержащих циклические амиды (циклизация при помощи боковых цепей)

SEQ ID NO:1484

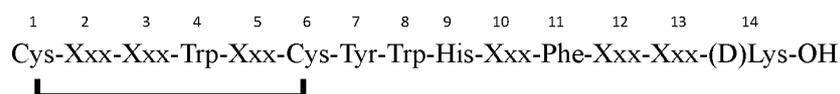
SEQ ID NO:	Последовательность	ELISA для человека (нМ)
1009	Ac-цикло-[[Dap]-QWQE]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~6000
1010	Ac-цикло-[EQWQ-[Dab]]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 6000
1011	Ac-цикло-[EQWQ-[Dap]]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~6000
1012	Ac-цикло-[[Dab]QWQE]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~3000
1013	Ac-цикло-[[Dap]-QWQ-(D)Asp]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000
1014	Ac-цикло-[[Dap]-QWQD]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 30000
1015	Ac-цикло-[[DQWQ-[Dab]]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~6000
1016	Ac-цикло-[[Dab]QWQD]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 6000
1017	Ac-цикло-[[Dab]-QWQ-(D)Asp]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~6000
1018	Ac-цикло-[[D)Asp]-QWQ-(D)Dab]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~1400
1019	Ac-цикло-[[D)Asp]-QWQ-(D)Dap]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	~3000

IC₅₀ иллюстративных пептидов, содержащих мотив Ac-[Pen]-XXWXXXXXX (SEQ ID NO: 1485), и аналогов с Ac-XXXWX-[Pen]-XXXX (SEQ ID NO: 1486)

SEQ ID NO:	Последовательность	ELISA для человека (нМ)	ELISA для крысы (нМ)	pStat3 при помощи HTRF (нМ)
1020	Ac-[Pen]-ADWVCYWHTFG-NH ₂	*****		
1021	Ac-CADWV-[Pen]-YWHTFG-NH ₂	*****		
1022	Ac-[(D)Pen]-ADWVCYWHTFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂	****	*****	****
1023	Ac-CADWV-[(D)Pen]-YWHTFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂	> 30000	*****	****
1024	Ac-[Pen]-RTWQCYWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂	****	****	****
1025	Ac-ACDWV-[Pen]-YWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂	*****		
1026	Ac-A-[Pen]-DWVCYWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂	****		
1027	Ac-A-[hCys]-DWV-[Pen]-YWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂	~30000		
1028	Ac-CQTWQ-[Pen]-YW-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂	****	****	
1029	Ac-CQTWQ-[Pen]-YW-[(D)Asn]-ENG-NH ₂	*****		

* <10 нМ; ** 10-25 нМ; *** 25-100 нМ; **** 100-1000 нМ; ***** 1000-10000 нМ.

Анализ SAR активностей тестируемых пептидных ингибиторов показал, что дисульфид CXXXXC (SEQ ID NO: 1479) ассоциирован с высокой активностью. Два остатка Trp и остаток Phe также ассоциированы с высокой активностью, однако считается, что эти аминокислоты можно легко обменять на подобные гомологи (например, 1-Nal вместо Trp и/или Phe вместо Tyr). Кроме того, данные позволяют предположить, что наличие одного или более основных остатков на С-конце ассоциировано с высокой активностью. Также His-9 можно заменить на Arg или другим гомологом и сохранить или повысить активность. На схеме ниже представлена одна иллюстративная консенсусная последовательность, представляющая определенные остатки, ассоциированные с высокой активностью.



(SEQ ID NO:275)

Пример 3. Устойчивость пептидных ингибиторов в растворе, имитирующем кишечный сок (SIF), растворе, имитирующем желудочный сок (SGF), и в окислительно-восстановительных условиях.

Для оценки устойчивости в желудке пептидных ингибиторов по настоящему изобретению исследования проводили в растворе, имитирующем кишечный сок (SIF), и растворе, имитирующем желудочный сок (SGF). Кроме того, проводили исследования для оценки устойчивости к окислительно-восстановительным реакциям пептидных ингибиторов по настоящему изобретению.

SIF получали добавлением 6,8 г дигидроортокалия фосфата и 10,0 г панкреатина к 1,0 л воды. После растворения pH доводили до 6,8 при помощи NaOH. Для тестируемых соединений вначале получали исходные растворы DMSO (2 мМ). Аликвоты растворов DMSO добавляли дозами в 6 отдельных пробирок, при этом каждая содержала 0,5 мл SIF, который предварительно нагревали до 37°C. Конечная концентрация тестируемого соединения составляла 20 мкМ. В течение эксперимента флаконы хранили в настольном Thermomixer®. В каждой временной точке (0, 5, 10, 20, 40, 60 или 360 мин или 24 ч) для завершения реакции в один флакон добавляли 1,0 мл ацетонитрила, содержащего 1% муравьиной кислоты. До конца эксперимента образцы хранили при 4°C. После отбора образца на момент конечной временной точки пробирки перемешивали и затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Аликвоты надосадочной жидкости удаляли, разбавляли 1:1 в дистиллированной воде, содержащей внутренний стандарт, и анализировали при помощи LCMS/MS. Процент, остающийся на момент каждой временной точки, рассчитывали на основании отношения отклика детектора, выраженного в виде площади пика, тестируемого соединения к внутреннему стандарту. Время в точке 0 приравнивали к 100%, а все более поздние временные точки рассчитывали относительно времени в точке 0. Периоды полужизни рассчиты-

вали, подгоняя уравнение экспоненциального спада первого порядка при помощи GraphPad. Устойчивость в анализах с SIF представлена в табл. E9 и E10.

SGF получали добавлением 20 мг NaCl, 32 мг пепсина свиньи (MP Biochemicals, каталог 02102599) и 70 мкл HCl к 10 мл воды (конечный pH 2). Аликвоты SGF (0,5 мл каждая) предварительно нагревали при 37°C. Для начала реакции 1 мкл маточного раствора пептидов (10 мМ в DMSO) добавляли к 0,5 мл SGF и тщательно смешивали, так что конечная концентрация пептида составляла 20 мкМ. Реакционные смеси инкубировали при 37°C при осторожном встряхивании. Для гашения реакции на момент каждой временной точки (0, 15, 30, 60 мин) удаляли 50 мкл аликвот и добавляли к 200 мкл ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты. До конца эксперимента образцы хранили при 4°C и центрифугировали при 10000 об/мин в течение 5 мин. Аликвоты надосадочной жидкости удаляли, разбавляли 1:1 в дистиллированной воде, содержащей внутренний стандарт, и анализировали при помощи LCMS/MS. Процент, остающийся на момент каждой временной точки, рассчитывали на основании отношения отклика детектора, выраженного в виде площади пика, тестируемого соединения к внутреннему стандарту. Время в точке 0 приравнивали к 100%, а все более поздние временные точки рассчитывали относительно времени в точке 0.

Периоды полужизни рассчитывали, подгоняя уравнение экспоненциального спада первого порядка при помощи GraphPad. Устойчивость в анализах с SGF представлена в табл. E9 и E10.

Таблица E9

Устойчивость иллюстративных пептидов, содержащих мотив Ac-[Pen]-XXWX-[Pen]-XXXX (SEQ ID NO: 1482), и аналогов в растворе, имитирующем кишечный сок (SIF), и растворе, имитирующем желудочный сок (SGF)

SEQ ID NO:	Последовательность	SGF t1/2 (мин.)	SIF t1/2 (мин.)
549	Ac-[[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂		*****§
1030	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YWN-Me-RENG-NH ₂		****§
551	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂		*****§
552	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[N-MeArg]-ENG-NH ₂		***
554	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂		**
1028	Ac-CQTWQ-[Pen]-YW-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂		*****
555	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[(D)Asn]-ENG-NH ₂		**
1029	Ac-CQTWQ-[Pen]-YW-[(D)Asn]-ENG-NH ₂		*****
556	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Y-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂		**
557	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	***	**
558	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂		**
559	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Y-[2-Nal]-[α-MeOrn]-ENG-NH ₂		**
560	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α-MeOrn]-ENG-NH ₂		**
561	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Y-[1-Nal]-[α-MeOrn]-ENG-NH ₂		**
1031	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[[Phe(4-OMe)](OMe)]-[2-Nal]-[α-MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂		*
563	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	*
1032	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-W-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂		*

565	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	*
566	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[1-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂		*
1033	янтарный ангидрид-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	*
585	пироглутаминовая кислота-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	*
1034	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
601	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENA-NH ₂	*	*
602	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	**	***
603	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QNN-NH ₂	*	*
604	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂	*	*
605	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-Aib-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	**	***
606	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂	*	*
607	Ac-[Pen]-Dap(Ac)WQ[Pen]-[Phe(4-(2-ацетиламиноэтокси))]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂	*	*
608	Ac-[Pen]-[α -MeOrn(Ac)]-WQ[Pen]-[Phe(4-(2-ацетиламиноэтокси))]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂	**	****
609	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-ацетиламиноэтокси))]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	*
610	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-ацетиламиноэтокси))]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
611	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-ацетиламиноэтокси))]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂	*	**
612	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-ацетиламиноэтокси))]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENA-NH ₂	*	*
613	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-ацетиламиноэтокси))]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
614	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-ацетиламиноэтокси))]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QNN-NH ₂	*	*
615	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-ацетиламиноэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂	*	*
616	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-ацетиламиноэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
617	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-ацетиламиноэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂	*	*
522	[Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂] ₂ DIG	****	*
618	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂	*	***
619	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[hLeu]-ENA-NH ₂	*****	*****
620	Ac-[Pen]-TWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
625	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	**
628	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH ₂	*	*
630	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂	*	***
631	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[hLeu]-ENA-NH ₂	*****	****
632	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
633	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH ₂	*	**
634	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂	*	*
636	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂	*	*
637	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
638	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂	*	*
639	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH ₂	*	*
640	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH ₂	*****	*****

641	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂	*****	*****
669	Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	**	*
534	[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG	**	*
1035	Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
676	Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокси))]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂	**	*
682	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	**	****
683	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-Lys(Ac)-NN-NH ₂	**	*
684	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Achc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
1036	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Acvc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
686	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
688	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
689	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	**
1037	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Acvc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	**	*
671	Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*
535	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-KNN-NH ₂] ₂ DIG	**	**
536	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-KNN-NH ₂] ₂ DIG	*	*
537	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Achc]-KNN-NH ₂] ₂ DIG	**	***
539	[Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-KNN-NH ₂] ₂ DIG	**	**

§ используемая матрица представляет собой 100-кратное разведение стандартной концентрации SIF.

* >360 мин; ** 180-360 мин; *** 120-180 мин; **** <60-120 мин; ***** <60 мин.

Таблица E10

Устойчивость иллюстративных пептидов, содержащих мотив тиозэфиров, и аналогов в растворе, имитирующем кишечный сок (SIF), и растворе, имитирующем желудочный сок (SGF).

SEQ ID NO:	Последовательность	SIF t1/2 (мин.)	SGF t1/2 (мин.)
692	Ac-цикло-[[Abu]RTWQC]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	*****	
694	Ac-цикло-[[Abu]QWQ]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	*****	
699	Ac-цикло-[[Abu]QWQ]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂	*****	не определено
700	Ac-цикло-[[Abu]QWQ-(D)Cys]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂	**** §	
701	Ac-цикло-[[Abu]QWQ-[Pen]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂	*****	
703	Ac-цикло-[[Abu]QWQ]-YW-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂	*****	
704	Ac-цикло-[[Abu]QWQ]-Y-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	*****	
702	Ac-цикло-[[Abu]QWQ]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	***	*****
706	Ac-цикло-[[Abu]QWQ]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeOm]-ENG-NH ₂	***	*****
707	Ac-цикло-[[Abu]QWQ]-[Phe(4-OMe)]-W-[α-MeOm]-ENG-NH ₂	**	*****
702	Ac-цикло-[[Abu]QWQ]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	**	*****
709	Ac-цикло-[[Abu]QWQ]-[Phe(4-OMe)]-W-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	*****

710	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	*	*****
711	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[1-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	*****
712	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	*****
713	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-YW-[α -MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	
714	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[(D)Asn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	
715	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-фенокси)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	
716	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[hPhe(3,4-диметокси)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	
717	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[DMT]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	
718	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	*****
719	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-Phe(3,4-Cl ₂)[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	
720	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ-[Pen]]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	**	***
721	Ас-цикло-[[Abu]-QWQ-[Pen]]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	***
782	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-W-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	*	***
790	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	*****
791	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	не определено
794	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	не определено
797	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****	*****
798	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	**	не определено
			лено
810	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	
815	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	
820	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Chg]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	
822	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Octgly]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*****	
823	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[Octgly]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****	
823	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[Octgly]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*****	
829	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂	*	*
857	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(бензойная кислота)]-NG-NH ₂	**	*
861	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(изовалериановая кислота)]-NG-NH ₂	*	*
876	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-QG-NH ₂	***	*****
877	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[Aib]-QNG-NH ₂	***	**
878	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂	*****	***
879	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-1-Nal[Aib]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	*
880	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂	****	*****
891	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α -Me-Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	**
892	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	*
893	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*****	
894	Ас-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-W-[Orn]-ENG-NH ₂	*****	

895	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-W-[Orn]-[Dap]-NG-NH ₂	*****	
896	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-W-[Orn]-[Dap(Ac)]-NG-NH ₂	*****	
897	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[Orn]-[Dap]-NG-NH ₂	*****	
898	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[Orn]-[Dap(Ac)]-NG-NH ₂	*****	
899	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂	*****	*****
900	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	**	*****
901	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-W-[α-Me-Leu]-ENG-NH ₂	*	**
902	Сукцинил-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	**
906	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂	****	*****
820	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Chg]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*	**
911	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-ENQ-NH ₂	**	**
912	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	**	**
913	Ас-цикло-[[Abu]-ТТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	**	**
914	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-Me-Gly(этил)] Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****	*****
915	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	***	****
916	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeSer]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	*****	***
925	Ас-(D)Lys-[цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe(4-OMe)]-2-Nal]-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂	****	*****
1039	[Ac-(D)Lys]-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂]; DIG : димеризация при	****	*****
	участии (D)Lys		
930	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂	*****	не определено
933	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-NNG-NH ₂	**	**
946	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂	****	****
955	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	***	*****
1040	[Ac-цикло-[[Abu]-QТWQC]-Y(Bzl)-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂]; PEG25 при участии [α-MeLys]	**	*****
965	Ас-Е-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	***
966	Ас-(D)Glu-[цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	****
967	Ас-Arg-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*****	***
1041	Ас-[(D)Arg]-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	**
969	Ас-F-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	****	***
970	Ас-[(D)Phe]-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	**	***
972	Ас-T-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	***
973	Ас-Leu-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	***
1042	Ас-[(D)Qln]-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂	*	***
975	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[Acpc]-ENN-NH ₂	*****	*
976	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[Acbc]-ENN-NH ₂	*****	****
1043	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[Acpc]-ENN-NH ₂	**	*
978	Ас-цикло-[[Abu]-QТWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-2-Nal]-[Acvc]-ENN-NH ₂	***	*

979	Ac-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[4-амино-4-карбоксиоперидин]-ENN-NH ₂]	*	*
972	Ac-Т-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂]	*	*

§ используемая матрица представляет собой 100-кратное разведение стандартной концентрации SIF.

* >360 мин; ** 180-360 мин; *** 120-180 мин; **** <60-120 мин; ***** <60 мин.

Для каждого тестируемого пептида анализ устойчивости в ДТТ проводили путем добавления 5 мкл 10 мМ маточного раствора пептида в DMSO к 1 мл 100 мМ Tris-Cl, pH 7,5 (конечная концентрация пептида составляет 50 мкМ). В момент времени 0 мин 5 мкл свежеразмороженного 100 мМ раствора ДТТ добавляли в пробирку для инкубирования, содержащую пептид, так что конечная концентрация ДТТ составляла 0,5 мМ. Реакционные смеси инкубировали при комнатной температуре. В различные временные точки до 120 мин включительно (20 мин, 40 мин, 80 мин, 120 мин) удаляли 50 мкл аликвот и реакцию гасили путем добавления 10 мкл 5М уксусной кислоты. Для измерения исчезновения родительского пептида гашенные образцы (30 мкл) анализировали при помощи обращенно-фазовой HPLC и УФ-поглощения при 220 нм. Оставшуюся часть окисленной фракции откладывали на графике в зависимости от времени и периоды полужизни рассчитывали путем подгонки к уравнению экспоненциального спада первого порядка при помощи Excel. Результаты этих исследований представлены в табл. E11. Все пептиды, имеющие период полужизни >120 мин, считаются устойчивыми.

Таблица E11

Устойчивость иллюстративных пептидов в анализе ДТТ

Последовательность	Устойчивость в ДТТ (мин.)
Ac-CRTWECYWHEFG-NH ₂	<10
Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂	*
Ac-CADWVWCYWHTFGA-[Azt]-[(D)Lys]-NH ₂	*
Ac-цикло-[[Abu]-RTWQC]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂	> 120
Ac-[[Pen]-QWQ-[Pen]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂	> 120
Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-YW-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂	> 120
Ac-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 120
Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 120
Ac-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂	> 120
Ac-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂	> 120
[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG	> 120

* 10-120 мин.

Пример 4. Перекрестная реактивность пептидных ингибиторов.

Аминокислоты внеклеточного домена человеческого IL-23R на 95%, 77% и 70% идентичны IL-23R макака-крабеда, крысиному IL-23R и мышинному IL-23R соответственно. Примечательно, что мышинный рецептор содержит вставку из 21 остатка, которые отсутствуют в человеческом, мышинном рецепторе, рецепторе шимпанзе, собачьем и коровьем рецепторе. Эти дополнительные аминокислоты расположены в области, где, как предполагается, человеческий IL-23R связывается с IL-23.

Для идентификации пептидных ингибиторов, которые перекрестно реагировали с молекулами, отличными от человеческого IL-23R, оценивали способность определенных пептидных ингибиторов подавлять человеческий IL-23R, IL-23R макака-крабеда, крысинный IL-23R и мышинный IL-23R при помощи анализа ELISA. Согласно наблюдению касательно различий последовательностей между человеческим IL-23R и мышинным IL-23R тестируемые пептидные антагонисты характеризовались отсутствием ингибиторных активностей или очень слабыми ингибиторными активностями при ELISA мышинного IL-23R (см. табл. E12). В отличие от этого протестируемые к настоящему времени антагонисты характеризовались сопоставимой активностью по отношению к крысиному рецептору и слегка сниженной активностью по отношению к рецептору макака-крабеда.

Ниже описаны различные биоанализы, проводимые для определения активности, перекрестной реактивности и селективности антагонистов IL-23R.

Анализ на селективность конкретных антагонистов IL-23R ELISA человеческого IL-12Rβ1.

Планшет для анализа покрывали 100 нг/лунка человеческого IL-12Rβ1_huFC и инкубировали в течение ночи при 4°C. Лунки промывали, блокировали и промывали повторно. В каждую лунку добавляли

серийные разведения тестируемых пептидов и IL-23 в конечной концентрации 2,5 нМ и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. После промывания лунок связанный IL-23 выявляли при помощи поликлональных антител козы к р40 с применением затем конъюгированных с HRP антител осли к IgG козы. Сигналы визуализировали при помощи однокомпонентного мембранного субстрата HRP на основе TMB и гасили 2М серной кислотой.

ELISA конкурентного связывания мышинового IL-23R.

Планшет для анализа покрывали 50 нг/лунка мышинового IL-23R_huFc и инкубировали в течение ночи при 4°C. Лунки промывали, блокировали и промывали повторно. В каждую лунку добавляли серийные разведения тестируемых пептидов и IL-23 в конечной концентрации 4 нМ и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. После промывания лунок связанный IL-23 выявляли при помощи поликлональных антител козы к р40 с применением затем конъюгированных с HRP антител осли к IgG козы. Сигналы визуализировали при помощи однокомпонентного мембранного субстрата HRP на основе TMB и гасили 2М серной кислотой.

ELISA конкурентного связывания крысиного IL-23R.

Планшет для анализа покрывали 300 нг/лунка крысиного IL-23R_huFc и инкубировали в течение ночи при 4°C. Лунки промывали, блокировали и промывали повторно. В каждую лунку добавляли серийные разведения тестируемых пептидов и IL-23 в конечной концентрации 7 нМ и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. После промывания лунок связанный IL-23 выявляли при помощи поликлональных антител козы к р40 с применением затем конъюгированных с HRP антител осли к IgG козы. Сигналы визуализировали при помощи однокомпонентного мембранного субстрата HRP на основе TMB и гасили 2М серной кислотой.

ELISA конкурентного связывания IL-23R макака-крабоведа.

Планшет для анализа покрывали 50 нг/лунка IL-23R_huFc макака-крабоведа и инкубировали в течение ночи при 4°C. Лунки промывали, блокировали и промывали повторно. В каждую лунку добавляли серийные разведения тестируемых пептидов и IL-23 в конечной концентрации 2 нМ и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. После промывания лунок связанный IL-23 выявляли при помощи поликлональных антител козы к р40 с применением затем конъюгированных с HRP антител осли к IgG козы. Сигналы визуализировали при помощи однокомпонентного мембранного субстрата HRP на основе TMB и гасили 2М серной кислотой.

Таблица E12

Перекрестная реактивность иллюстративных пептидных ингибиторов

Номер соед.	Активность человеческого IL-23R (нМ)		Перекрестная реактивность IL-23R грызунов и макака-крабоведа (нМ)		
	ELISA huIL23R IL23	Клеточный анализ pSTAT3 с помощью HTRF	ELISA IL23R IL23 мыши	ELISA IL23R IL23 крысы	ELISA IL23R IL23 макака-крабоведа
22	+	+	-	+	+
197	++	не определено	-	++	не определено
169	++	++	-	++	+
198	+++	+++	не определено	+++	+++
213	+++	+++	не определено	+++	не определено
219	+++	+++	не определено	+++	не определено
230	+++	+++	не определено	+++	не определено

+++ означает 0-250 нМ, ++ означает 251-1000 нМ, + означает 1001-10000 нМ, - означает >25000 нМ.

Пример 5. Анализ с NK-клетками.

Естественные клетки-киллеры (NK), очищенные от периферической крови человека от здоровых доноров посредством отрицательного отбора (Miltenyi Biotech, № по кат. 130-092-657), культивировали в полных средах (RPMI 1640, содержащая 10% FBS, L-глутамин и пенициллин-стрептомицин) в присутствии IL-2 (RnD, № по кат. 202-IL-010/CF) в дозе, составляющей 25 нг/мл. Через 7 дней клетки центрифугировали и ресуспендировали в полных средах по 1Е6 клеток/мл. Рекомбинантный IL-23 при предварительно определенных значениях от EC₅₀ до EC₇₅ и IL-18 (RnD, № по кат. B003-5) в дозе, составляющей 10 нг/мл, смешивали с различными концентрациями пептидов и добавляли к высеванным NK-клеткам по 1Е5 клеток на лунку. Через 20-24 ч в надосадочной жидкости количественно определяли IFN γ при помощи ELISA Quantikine (RnD, № по кат. DIF50).

IC₅₀ иллюстративных пептидных ингибиторов в первичной клеточной линии (анализ с НК-клетками)

Последовательность	Анализ с НК-клетками (нМ)
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-Y-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂ (SEQ ID NO: 704)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂ (SEQ ID NO: 705)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-W-[α-MeLys]-ENG-NH ₂ (SEQ ID NO: 259)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(изовалериановая кислота)]-NG-NH ₂ (SEQ ID NO: 443)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-QNG-NH ₂ (SEQ ID NO: 1487)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂ (SEQ ID NO: 447)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ (SEQ ID NO: 432)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[Phe(3,4-OMe ₂)]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ (SEQ ID NO: 908)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENQ-NH ₂ (SEQ ID NO: 437)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO: 912)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ (SEQ ID NO: 660)	*
[Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂] ₂ ; (SEQ ID NO: 258) DIG при участии α-MeLys	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Cit]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO: 665)	*
Ас-[(D)Phe]-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO: 970)	*
Ас-Т-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO: 972)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Acbs]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO: 253)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Acpe]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO: 975)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Achc]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO: 754)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO: 260)	*
Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-QN-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO: 1488)	*
Ас-(D)Phe-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO: 992)	*
Ас-[(D)Arg]-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO: 993)	*

* <25 нМ.

IC₅₀ иллюстративных пептидов, содержащих мотив Ac-[Pen]-XXWX-[Pen]-XXXX (SEQ ID NO: 1482), и аналогов (анализ с НК-клетками)

Последовательность	Анализ с НК-клетками (нМ)
Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:256)	*
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:255)	*
Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ (SEQ ID NO:639)	*
Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:532)	*
Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:257)	*
Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:669)	**
[Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-KNN-NH ₂] ₂ DIG (SEQ ID NO:530)	*
[Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-K-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG (SEQ ID NO:531)	*
[Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG (SEQ ID NO:532)	*
[Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG (SEQ ID NO:257)	*
Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Cit]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:679)	*
Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-ENN-NH ₂ (SEQ ID NO:681)	*
Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ (SEQ ID NO:682)	*
[Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-KNN-NH ₂] ₂ DIG (SEQ ID NO:535)	*

* <10пМ; ** 10-25нМ.

Пример 6. Характеристика пептидных ингибиторов при помощи биоанализов.

Активность, перекрестную реактивность и селективность определенных пептидных ингибиторов определяли при помощи различных биоанализов, разработанных для этой цели и описанных ниже.

Анализ спленоцитов крысы.

Новый разработанный анализ представлял собой анализ спленоцитов крысы. При помощи этого анализа исследовали уровни IL-17A в активированных спленоцитах крысы после стимуляции с помощью IL-23 в присутствии тестового соединения.

Вкратце, спленоциты, свежее выделенные из крысы, высевали в 96-луночные планшеты для культур тканей в полную среду, содержащую IL-1β. Серийные разведения тестируемых соединений распределяли в каждую лунку вместе с крысиным IL-23 в конечной концентрации, значения которой составляли EC₅₀-EC₈₀; затем планшеты инкубировали в течение 3 дней при 37°C в увлажненном инкубаторе в среде 5% CO₂. Изменения уровней IL-17A в образцах надосадочной жидкости выявляли при помощи ELISA.

Крысиная модель колита. 9 дней приема питьевой воды, содержащей 3% DSS.

В литературе существует доказательная база, подтверждающая патогенетическую роль передачи сигнала IL-23/IL-23R в животных моделях колита. Что касается лиганда IL-23, то это условие показывали в нескольких моделях, в том числе модели спонтанного колита на фоне IL-10^{-/-}, модели колита, обусловленного *Helicobacter hepaticus*, модели врожденного колита на фоне антител к CD40 и хронической модели на фоне переноса CD45RB^{high} CD4⁺ Т-клеток. Что касается рецептора IL-23, условие для развития колита показывали в острых моделях колита, индуцированного DSS или антителом к CD40, а также в хронической модели на фоне переноса CD45RB^{high} CD4⁺ Т-клеток. Поскольку определенные пептидные ингибиторы по настоящему изобретению не реагируют перекрестно с рецептором IL-23 от мыши, но распознают его от крысы, то была разработана крысиная модель IBD, соответствующая пути IL-23.

Согласно этой модели колит индуцировали у крыс SD через 9 дней после неограниченного доступа к питьевой воде, содержащей 3% DSS. Индекс активности заболевания (DAI) и отношение веса толстой кишки к длине толстой кишки сравнивали между тремя группами исследования (n=6 крыс/группу): среда для лекарственного средства, 3% DSS и 3% DSS с положительным контролем (сульфасалазин, вводимый в дозе, составляющей 100 мг/кг PO, QD). Показатель DAI состоял из оценок трех параметров, в том чис-

ле процентной потери веса тела, консистенции стула и количественного показателя гемокульт-теста, и мог достигать максимального значения, составляющего 3 единицы. Животные, подвергшиеся воздействию DSS, характеризовались значительно повышенным показателем DAI (по сравнению с контролем, представляющим собой среду для лекарственного средства) начиная с 4 дня, при этом значения DAI достигали пика, составляющего приблизительно 2,5, к концу исследования (9 день). Обработка крыс, подвергшихся воздействию DSS, положительным контролем (сульфасалазином) уменьшала показатель заболевания (по сравнению с DSS отдельно) с 5 дня. Различия, наблюдаемые в конечном отношении веса толстой кишки к длине толстой кишки, также были значимыми для животных с DSS-индуцированным заболеванием с обработкой сульфасалазином и без нее.

Активность и устойчивость *ex vivo*.

Для применения в дополнительных биологических исследованиях (показанных ниже) выбирали два пептида (соединение А и соединение В). Одно содержало тиоэфирную связь, и другое содержало дисульфидную связь между Pen- Pen. В данном документе представлены профили активности, селективности и устойчивости *ex vivo* двух соединений.

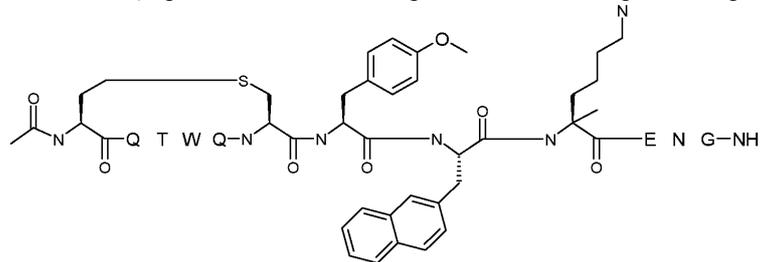
Анализ селективности пептидных ингибиторов включали ELISA человеческого IL-12Rb1 и изменение выработки IL-12 в активированных РНА РВМС человека, которые описаны вкратце ниже.

ELISA человеческого IL-12Rb1.

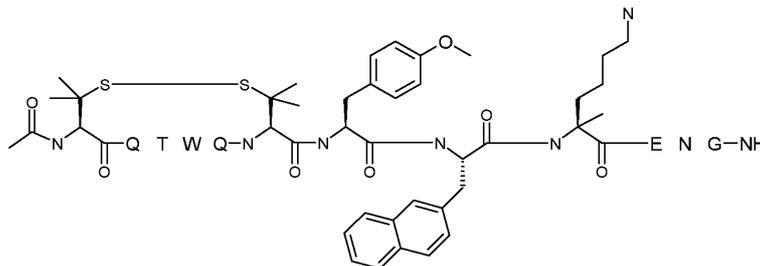
Планшет для анализа покрывали 100 нг/лунка человеческого IL-12Rb1_huFC и инкубировали в течение ночи при 4°C. Лунки промывали, блокировали и промывали повторно. В каждую лунку добавляли серийные разведения тестируемых пептидов и IL-23 в конечной концентрации 2,5 нМ и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. После промывания лунок связанный IL-23 выявляли при помощи поликлональных антител козы к р40 с применением затем конъюгированных с HRP антител ослика к IgG козы. Сигналы визуализировали при помощи однокомпонентного мембранного субстрата HRP на основе ТМВ и гасили 2М серной кислотой. Данные этих анализов представлены в данном документе.

Выработка IFN γ IL-12-активированными РНА РВМС человека.

При помощи данного анализа изучали способность антагонистов IL-23R нейтрализовать выработку белков IFN γ стимулированными IL-12 РВМС человека. Не ожидается, что пептидные ингибиторы IL-23R, специфические по отношению к пути IL-23/IL-23R, изменят уровни вырабатываемого IFN γ . В данном анализе тестировали соединение А и соединение В, а график, показывающий, что они не изменяют уровней вырабатываемого IFN γ при наибольших протестированных концентрациях, представлен на фиг. 2.



Соединение А (SEQ ID NO: 258)



Соединение В (SEQ ID NO: 282)

Активность *in vivo*.

Острый колит индуцировали путем вскармливания самок крыс линии Sprague Dawley 3% (вес./об.) DSS, растворенным в питьевой воде. В течение девяти дней, начиная с того же самого дня, что и DSS, перорально три раза в день в дозе, составляющей 20 мг/кг или 30 мг/кг, вводили соединения А и В. Соединение А также вводили интраперитонеально три раза в день в дозе, составляющей 30 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали нейтрализующее антитело к IL-23p19 и его вводили интраперитонеально в дозе, составляющей 4 мг/кг, в тот же самый день и на пятый день после начала DSS. Для количественной оценки колита в отношении клинической активности ежедневно для каждого животного определяли индекс активности заболевания (DAI) в виде среднего трех параметров: изменения веса тела (шкала 0-3), консистенция стула (шкала 0-3) и гемокульт-тест крови (шкала 0-3), как представлено в табл. E15. При вскрытии удаляли всю толстую кишку от слепой кишки до прямой кишки. Толстую киш-

ку измеряли по длине, промывали PBS для удаления кала, взвешивали и вскрывали продольно для определения показателя макроскопических изменений. Видимое повреждение толстой кишки оценивали по шкале от 0 до 3, как представлено в табл. E16.

В табл. E17 показано, что на 7 день лечение соединением А и В значительно улучшало показатели DAI по сравнению с группой, обработанной средой для лекарственного средства. На фиг. 1 представлены результаты измерений значений DAI с 7 дня. Кроме того, наблюдали значительное снижение отношений веса толстой кишки к длине толстой кишки и показателей макроскопических изменений толстой кишки (фиг. 3). Уменьшение воспаления, наблюдаемое в случае пептидов, доставляемых пероральным путем, было подобным эффектам, наблюдаемым при введении нейтрализующего моноклонального антитела к IL23p19. Результаты статистического анализа в отношении значимости сравнивали с группой, обработанной средой для лекарственного средства, и оценивали с использованием t-критерия Стьюдента (GraphPad Prism). Различия отмечали как значимые * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

Таблица E15

Оценивание индекса активности заболевания

Показатель	Процентное изменение веса тела	Консистенция стула	Показатель гемокульт-теста
0	Отсутствует	В норме	В норме
1	от 1 до 7	Полутвердая	Гваяковый+
2	от 8 до 15	Жидкая	Кровотечение +
3	> 15	Диарея	Кровотечение ++

Таблица E16

Оценивание общего морфологического повреждения толстой кишки

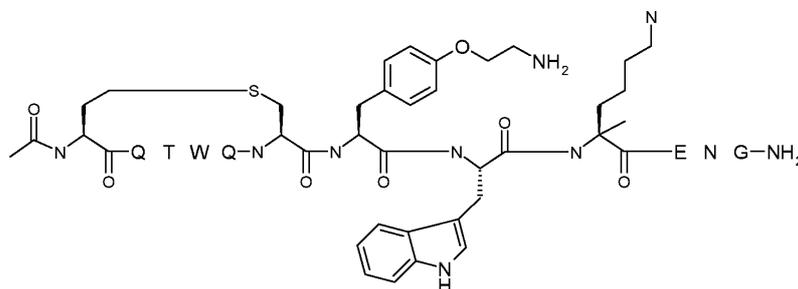
Показатель	Общая морфология
0	В норме
1	Покраснение
2	Покраснение, легкая отечность, небольшие изъязвления
3	Две или более кровоточащие язвы, воспаление, умеренные спайки
4	Сильное изъязвление, стеноз с расширениями, выраженные спайки

Показатели индекса активности заболевания и показатели отдельных параметров на 7 день, отношения веса к длине толстой кишки и показатели макроскопических изменений толстой кишки на 9 день

	7 день								9 день, вскрытие			
	Процентное изменение веса тела		Консистенция стула		Показатель гемокульт-теста		DAI		Вес/длина толстой кишки (г/см)		Показатель макроскопических изменений толстой кишки	
Группа	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
DSS отсутствующий	11,00	2,08***	0	0***	0	0****	0	0****	75,51	7,03**	не определено	не определено
3% DSS, среда для лекарственного средства	-6,39	1,11	2,00	0,58	1,50	0,50	1,72	0,45	124,36	17,11	1,00	1,00
mAb к IL23p19	-0,05	1,92***	1,00	0,58*	0,50	0,5*	0,67	0,43**	99,96	16,19*	0,00	0**
Соединение A, PO	3,18	2,09***	1,17	0,90	0,50	0,5*	0,56	0,46**	98,38	6,91*	0,00	0**
Соединение B, PO	0,13	1,24***	0,83	0,69*	0,67	0,47*	0,61	0,3***	97,36	9,32*	0,00	0**
Соединение A, IP	-0,50	1,88**	1,17	0,69	0,83	0,69	0,83	0,54*	104,32	12,45	0,33	0,47

Пример 7. Анализы *in vitro* и анализ на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

Анализы *in vitro* и SPR проводили для дополнительной характеристики иллюстративного соединения, соединения С



Ас-цикло-[Abu-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-W-[α-MeLys]-ENG-NH₂ (SEQ ID NO: 259)
Соединение С

Анализы, описанные в предыдущих примерах, проводили для демонстрации того, что соединение С является действенным, селективным и конкурентным ингибитором IL-23R, проявляющим действенное подавление IL-23-зависимого повышения экспрессии фосфор-STAT3 (pSTAT3) в клетках DB человека и выработки IFN γ в естественных клетках-киллерах периферической крови человека (PB NK). Кроме того, соединение С было селективным, показывающим слабое подавление при бесклеточном ELISA в отношении человеческого IL6R или IL-12-зависимой выработки IFN γ в PBMC. Данные представлены ниже в табл. E18A. Соединение С также перекрестно реагировало с IL-23R макака-крабоеда (IC₅₀ 7 нМ) и крысиным IL-23R (IC₅₀ 17 нМ) и подавляло IL-23-зависимую выработку IL-17A в спленоцитах крысы (IC₅₀ 130 нМ) (данные не представлены).

Таблица E18A

Характеристики *in vitro* соединения С

	IC50				KD	
	Анализ pSTAT3/клеток DB	Анализ IFN γ /первичных клеток PB NK	ELISA IL-6/IL-6R	Анализ IFN γ /IL-12 в клетках PBMC	Поверхность IL-23R	Поверхность IL-12R β 1
Соединение С	4 нМ	27 нМ	>100 мкМ	>100 мкМ	2,4 нМ	Отсутствует

Воздействие соединения С также было ограничено GI после перорального введения крысам в PO дозе, составляющей 20 мг/кг, при этом значения AUC составляли 355 мкг·ч/г для слизистой оболочки тонкого кишечника; 77 мкг·ч/г для слизистой оболочки толстой кишки и 0,3 мкг·ч/мл для плазмы, а вы-

ведение с калом составляло 40%.

Соединение С также было устойчивым в нескольких жидкостях и восстановительной среде GI с периодом полужизни в SIF, составляющим >24 ч; периодом полужизни в SGF, составляющим >24 ч; периодом полужизни в кишечном соке человека, составляющем 24 ч, и периодом полужизни при анализе DTT, составляющем >2 ч.

Эксперименты на основе SPR проводили при помощи инструмента Biacore 2000 и оптических биосенсоров T100, оснащенных сенсорными чипами Biacore CM4 и Xantec HC 1500m. Рекombинантный человеческий IL-23R_huFC (RnD) или рекombинантный человеческий IL-12Rβ1_huFC (RnD) или смесь из двух рецепторных субъединиц улавливали на поверхности антитела к человеческому IgG. В качестве анализа использовали рекombинантный человеческий IL-23 (Humanzyme) или соединение С. Сенсограммы SPR подгоняли к модели взаимодействия один к одному, при этом получали примерную оценку константы скорости ассоциации (k_{on}), константы скорости диссоциации (k_{off}) и константы диссоциации (K_D) комплексов, как представлено в табл. E11. Данные указывают на то, что соединение С не связывается с IL-12Rβ1, а связывается с IL-23R и смешанной поверхностью IL-12Rβ1 и IL-23R с подобной активностью, соответственно в концентрации, составляющей 2,42 нМ и 2,56 нМ. Эта аффинность в отношении IL-23R сопоставима с таковой IL-23. В отличие от этого аффинность IL-23 по отношению к смешанной поверхности примерно в 14 раз выше, чем таковая соединения С.

Таблица E18B

Характеристики связывания IL-23 и соединения С в отношении IL-12Rβ1, IL-23R или смешанного IL-12Rβ1 и IL-23R, определенные при помощи SPR

Поверхность	IL-23			Соединение С		
	k_a (M-1 c-1)	k_d (c-1)	K_D (нМ)	k_a (M-1 c-1)	k_d (c-1)	K_D (нМ)
IL-12Rβ1 huFC	5,01E+05	4,38E-04	0,87	Не связывается до 16,7 мкМ		
IL-23R huFC	7,82E+05	0,00132	1,69	1,37E+07	0,033	2,42
IL-12Rβ1_huFC/IL-23R huFC	6,31E+05	1,15E-04	0,18	1,59E+07	0,041	2,56

Пример 8. Эффективность антагонистов IL-23R при TNBS-индуцированном колите у крыс.

Для дополнительной оценки эффективности антагонистов IL-23R в животной модели заболевания острый колит индуцировали путем ректального введения на 0 день 7-недельным самкам крыс линии Sprague-Dawley 60 мг/кг 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты (TNBS) в 45-50% этаноле (TNBS/этанол). Соединение С (описанное в примере 7) вводили перорально три раза в день в дозе, составляющей 20 мг/кг или 6,7 мг/кг, и добавляли в питьевую воду соответственно в дозе, составляющей 0,6 мг/мл или 0,2 мг/мл, в течение 8 дней, начиная приблизительно за 24 ч (-1 день) до введения TNBS. В качестве препарата сравнения использовали нейтрализующее антитело к IL-23p19 и его вводили интраперитонеально в дозе, составляющей 4 мг/кг, на -1 день и повторно на 3 день. Все животные получали перорально PBS (pH 7,4) среду для лекарственного средства, которую использовали для составления соединения С. План исследования представлен на фиг. 5.

Для оценки степени воспалительного ответа животных наблюдали ежедневно в отношении клинических симптомов, которые включали процентную потерю веса тела и симптомы жидкого стула или диареи. Через шесть дней после введения TNBS крыс выводили из эксперимента и у каждого животного фиксировали полную длину толстой кишки и вес толстой кишки от слепой кишки до прямой кишки. Тяжесть колита оценивал патологоанатом, не имеющий информации о видах обработки. Помимо толщины стенок толстой кишки общее повреждение толстой кишки оценивали по шкале от 0 до 4 согласно табл. E19 ниже, а гистопатологические показатели определяли на основе приведенных ниже параметров (табл. E20 и E21).

Таблица E19

Определения показателей макроскопических изменений толстой кишки

Показатель	Общая морфология толстой кишки
0	В норме
1	Покраснение
2	Покраснение, легкая отечность, небольшие изъязвления
3	Две или более кровоточащие язвы, воспаление, умеренные спайки
4	Сильное изъязвление, стеноз с расширениями, выраженные спайки

Определения касательно гистопатологии

Параметр	Определение
Воспаление	Степень и тяжесть инфильтрации воспалительных клеток, локализованное и/или диффузное вовлечение полной толщины среза толстой кишки (трансмуральное). Воспалительные клетки включают полиморфноядерные лейкоциты (нейтрофилы), мононуклеарные клетки (макрофаги + лимфоциты), имеет место фиброплазия и неоваскуляризация.
Некроз слизистой оболочки	Некроз в слизистой оболочке с утратой поверхностного эпителия, кровоизлияниями и остатками разрушенных клеток, измеряемый в виде длины повреждения по отношению к общей длине среза толстой кишки, для определения % пораженной площади.
Утрата желез	% эпителиальной дегенерации крипт с поверхностным изъязвлением слизистой оболочки или без него.
Толщина толстой кишки	Средняя толщина толстой кишки, измеренная трансмурально (полная толщина) от поверхности слизистой оболочки до серозной оболочки.

Критерии оценивания

Показатель	Воспаление
0	Нормальная ткань, воспаление отсутствует
0,5	Крайне незначительные локализованные инфильтраты в поверхностном слое слизистой оболочки, затрагивающие <2% среза толстой кишки
1	Минимальная степень многоочаговых инфильтратов в слизистой оболочке, затрагивающих приблизительно 2-10% среза толстой кишки
2	Слабая степень многоочаговых инфильтратов в слизистой оболочке, подслизистой оболочке, наружной мышечной ленте и серозной оболочке, затрагивающих приблизительно 11-25% среза толстой кишки
3	Умеренная степень многоочаговых инфильтратов в слизистой оболочке, подслизистой оболочке, наружной мышечной ленте и серозной оболочке, затрагивающих приблизительно 26-50% среза толстой кишки
4	Выраженная степень многоочаговых и диффузных инфильтратов в слизистой оболочке, подслизистой оболочке, наружной мышечной ленте и серозной оболочке, затрагивающих приблизительно 51-75% среза толстой кишки
5	Высокая степень многоочаговых и диффузных инфильтратов в слизистой оболочке, подслизистой оболочке, наружной мышечной ленте и серозной оболочке, затрагивающих приблизительно >75% среза толстой кишки
Показатель	Некроз слизистой оболочки
0	Некроз отсутствует
0,5	Крайне незначительная и локализованная область, затрагивающая <2% всего среза толстой кишки
1	Минимальный от очаговых до многоочаговых областей, затрагивающих 2-10% всего среза толстой кишки
2	Незначительный от очаговых до многоочаговых областей, затрагивающих 11-25% всего среза толстой кишки
3	Умеренный от очаговых до многоочаговых областей, затрагивающих 26-50% всего среза толстой кишки
4	Выраженный от очаговых до многоочаговых областей, затрагивающих 51-75% всего среза толстой кишки

5	Сильный от очаговых до многоочаговых областей, затрагивающих >75% всего среза толстой кишки
---	---

Показатель	Утрата желез
0	Утраты нет, эпителий крипт и слизистая оболочка в норме
0,5	Крайне незначительная утрата, не превышающая 1-2% областей пораженной слизистой оболочки/железы
1	Минимальная, 1-10% областей пораженной слизистой оболочки/железы
2	Слабая, 11-25% областей пораженной слизистой оболочки/железы
3	Умеренная, 26-50% областей пораженной слизистой оболочки/железы
4	Выраженная, 51-75% областей пораженной слизистой оболочки/железы
5	Сильная, >75% областей пораженной слизистой оболочки/железы

Показатель	Толщина толстой кишки
0	В норме = <350 микрон или менее
0,5	Крайне незначительное утолщение = 351-400 микрон
1	Минимальное утолщение = 400-500 микрон
2	Слабое утолщение = 501-600 микрон
3	Умеренное утолщение = 601-700 микрон
4	Выраженное утолщение = 701-800 микрон
5	Сильное утолщение = >801 микрона

По сравнению с "имитационной" группой крысы, подвергнутые воздействию TNBS, испытывавшие острую потерю веса, характеризовались повышенной частотой возникновения жидкого стула и повышенным отношением веса к длине толстой кишки. Эти данные подтверждались макроскопическим исследованием толстой кишки, которое выявило слабое повреждение толстой кишки, характеризующееся покраснением, отеком и небольшими изъятиями. Лечение соединением С ослабляло эти изменения по сравнению с группой колита, вызванного TNBS. В высокой дозе соединение С было значительно эффективнее при снижении отношения веса к длине толстой кишки, уменьшении толщины стенок толстой кишки и, что более важно, обеспечении снижения показателей общей патологии толстой кишки до нормальных у 70% животных. Статистические значимости наблюдали при малой дозе во всех вышеизложенных признаках, кроме толщины стенок толстой кишки, хотя тенденция была очевидной. Уменьшение воспаления, наблюдаемое в случае перорально доставляемого соединения С, было подобным эффекту, наблюдаемому при введении нейтрализующего моноклонального антитела к IL-23p19 (фиг. 6).

Гистологическое исследование дистальных отделов толстой кишки, окрашенных H&E, показало, что большинство повреждений, наблюдаемых в группе среды для лекарственного средства, были трансмуральными, характеризовались некрозом, при этом воспалительные клетки располагались по всей толщине толстой кишки, наличием остатков некротических тканей на поверхности полости кишечника и слизистой оболочкой, лишенной крипт. У животных, получавших соединение С, как правило, проявлялись локализованные повреждения, ограниченные областями слизистой оболочки и подслизистой оболочки, при этом в тканях толстой кишки были видны потенциальные признаки заживления в местах некроза. В частности, у животных, получавших 160 мг/кг/день соединения С, проявлялось значительное снижение воспаления, некроза слизистой оболочки и толщины стенок толстой кишки, что способствовало значительному снижению общего гистологического показателя, сравнимого с таковым в контроле с антителом к IL-23p19 (фиг. 7).

Анализ концентраций в образцах, собранных через 1 ч после последней РО дозы, показал, что концентрации соединения С в плазме, выявляемые у всех животных, составляли $\leq 2X$ ниже IC_{75} соединений, которые определены в анализе спленоцитов крыс/клеточном анализе IL-17A или ELISA крысиного IL-23R, что указывало на то, что эффективность, наблюдаемая при пероральном лечении, была вероятнее всего благодаря его локальной активности в толстой кишке (см. фиг. 8). В совокупности эти данные подчеркивают защитный эффект антагониста IL-23R в развитии колита, вызванного TNBS.

Данные исследования показывают, что пептиды по настоящему изобретению являются действенными, селективными и эффективными при пероральном приеме пептидными антагонистами IL-23R, которые являются перспективными терапевтическими средствами для лечения IBD и других нарушений. Как показано в данном документе, настоящее изобретение предусматривает пептиды, которые представляют собой действенные блокаторы передачи сигнала IL-23/IL-23R в клеточной линии человека и первичных клетках человека; селективны в отношении IL-23R и не подавляют связывание с IL-6R или передачу сигнала через IL-12R; перекрестно-реактивны по отношению к гомологам крысы и макака-крабоведа, но не мыши, что делает возможным исследование in vivo с использованием этих видов; устой-

чивы к протеолитическим и восстановительным условиям в GI, что приводит к высоким уровням лекарственного средства в тканях кишечника и ограниченным концентрациям лекарственного средства в токе крови, обеспечивая потенциальные преимущества безопасности по сравнению с системно-вводимыми терапевтическими средствами; и эффективны и сопоставимы с моноклональным антителом к IL23p19 в ослаблении колита в крысиной модели TNBS-индуцированного колита, весьма вероятно в силу GI-ограниченной активности.

Пример 9. Характеристика иллюстративных антагонистов IL-23R *in vitro*.

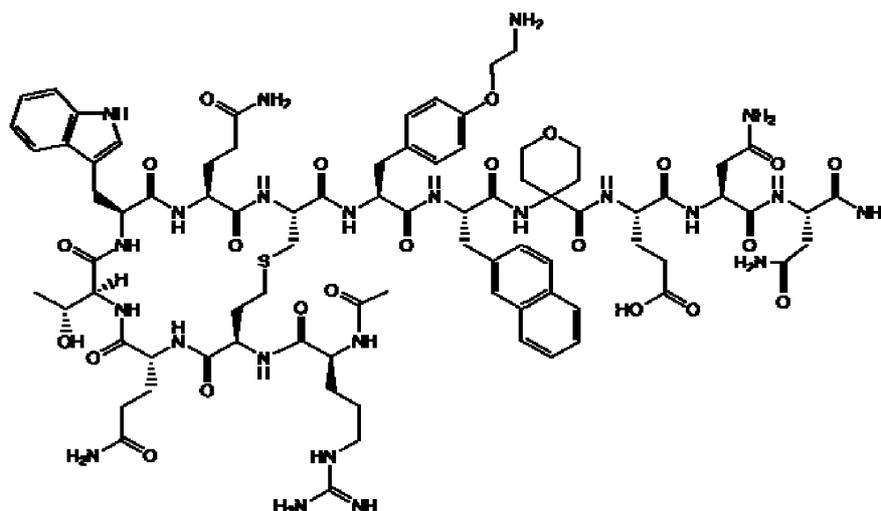
Для оценки свойств эффективности пептидного антагониста IL-23R под SEQ ID NO: 980 (пептид 980), 993 (пептид 993) и 1185 (пептид 1185) проводили эксперименты с определением активности, селективности и стабильности пептидов, как описано выше. В табл. E22 показаны значения IC₅₀ пептидов, определенные с помощью количественного ELISA для анализов конкурентного связывания IL-23/IL-23R (выполненного, как описано выше в примере 2), при связывании IL-23 и IL-23R человека (Hu), макака-крабеда (Суно) и крысы (крыса). Активность пептидов также измеряли с помощью анализа активности IL-23R, как описано выше. Значения IC₅₀ пептидов определяли при снижении уровня фосфо-STAT3 (pSTAT3) в DB-клетках человека при воздействии IL-23 (клетки Hu DB (pSTAT3); получены, как описано выше в примере 2); при снижении уровня IFN γ , вырабатываемого NK-клетками человека при воздействии IL-23 (клетки Hu NK; получены, как описано выше в примере 5); и при снижении уровня IL-17A, вырабатываемых активированными спленоцитами, при воздействии IL-23 ((селезенка)крысы; получена, как описано выше в примере 6). Селективность оценивали измерением IC₅₀ пептидов при подавлении взаимодействий IL-23/IL-12R β 1 (см. пример 4) или взаимодействий IL-6/IL-6R человека (см. пример 6). Стабильность пептидов определяли измерением периода полужизни пептидов, при воздействии раствора, имитирующего кишечный сок (SIF), раствора, имитирующего желудочный сок (SGF), или кишечного сока человека (SIF).

Таблица E22

Свойства иллюстративных пептидных антагонистов IL-23R

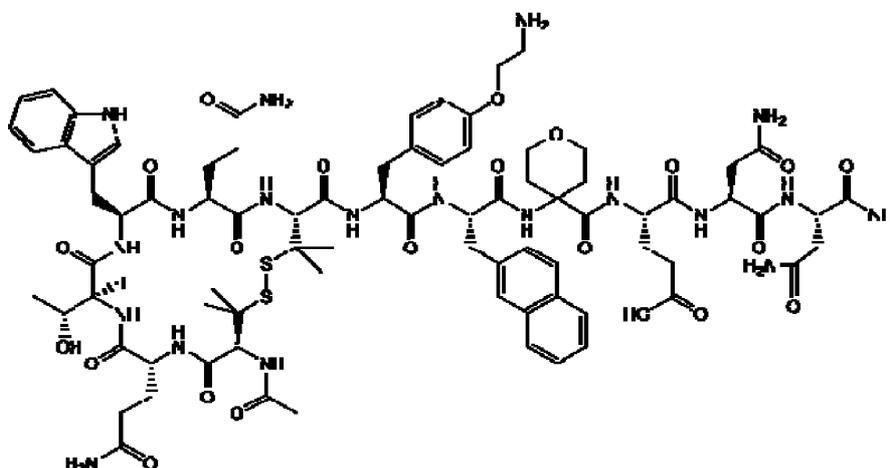
Пепт ид	ELISA (нМ)			Клеточный анализ (нМ)			Селективность (ELISA, нМ)		Стабильность (t _{1/2} , ч.)		
	Hu	Макак- крабед	Кры- са	Клет- ки Hu DB (pSTAT3)	Кле- тки Hu NK	Кры- са (сел- езен- ка)	IL-23/ IL-12R β 1	IL-6/ IL-6R	SIF	SG F	HI F
Пепт ид 993	2,0	2,0	2,0	0,6	2,2	18,3	> 100000	> 100000	12	6	24
Пепт ид 980	1	1,3	3	0,6	2,8	11,5	> 100000	> 100000	11	10	
Пепт ид 1185	2	3	3	2	3,9	35	> 100000	> 100000	33	12	24

Структура пептида 993 представлена ниже.



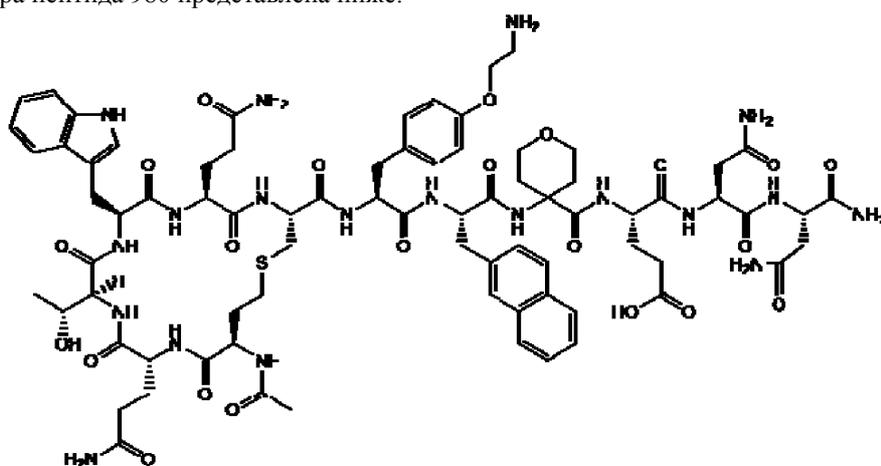
Ас-[(D)-Arg]-цикло[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 993).

Структура пептида 1185 представлена ниже.



Ас-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1185).

Структура пептида 980 представлена ниже.



Ас-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 980).

Результаты, обобщенные в табл. E22, указывают, что активность и селективность пептидов подавляет связывание IL-23/IL-23R по сравнению с взаимодействиями IL-23/IL-12Rβ1 или IL-6/IL-6R. Такое подавление подтверждалось в анализах клеточных культур, в которых измеряли IL-23R-зависимое, а именно фосфорилирование STAT3, получение IFN γ и получение IL-17A. Пептиды также определяли как характеризующиеся высокой степенью стабильности при воздействии раствора, имитирующего кишеч-

ный сок, раствора, имитирующего желудочный сок, или кишечного сока человека.

Данные, полученные в эксперименте с DB-клетками человека (pSTAT3), использовали для анализа Шильда (см. фиг. 17). Для анализа Шильда тестировали концентрации 0,3, 1, 3, 10, 30, 100 нМ пептида 993. Было определено, что угловой коэффициент Шильда составлял 1,068, указывая на то, что пептид 993 ведет себя как простой конкурентный антагонист. Анализ Шильда также проводили на пептиде со структурой SEQ ID NO: 1169, которая очень подобна структурам пептида 1185. Было определено, что угловой коэффициент Шильда составлял 0,91, указывая на то, что пептиды с похожей структурой, в том числе пептид 1185, вероятно, ведут себя как простой конкурентный антагонист. Анализ Шильда также проводили на пептиде под SEQ ID NO: 1211, который имеет структуру, подобную таковой пептида 980. Было определено, что угловой коэффициент Шильда составлял 0,76. Однако когда угловой коэффициент фиксировали на уровне 1, значение R^2 составляло 0,975. Эти данные подтверждают, что пептиды со сходной структурой, в том числе пептид 1185, могут вести себя как простой конкурентный антагонист.

Пример 10. фармакокинетика иллюстративных антагонистов IL-23R *in vivo*.

Фармакокинетические свойства образцов пептидов определяли *in vivo*. Крысам линии Sprague Dawley вводили пептид 993 в количестве, составляющем 10 мг/кг PO.

Одну дозу пептида 993 для перорального введения вводили нормальным самкам крыс линии Sprague Dawley (N=3 крысы на временную точку) либо с дозой питьевой воды, либо без нее, которая была предоставлена *ad libitum* (см. фиг. 11). После пероральной дозы определяли воздействие пептида 993 через 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 8 и 24 ч после введения дозы. Уровни пептида 993 также определяли в тонком кишечнике, толстой кишке, слизистой оболочке тонкого кишечника, слизистой оболочке толстой кишки, слизи тонкого кишечника, пейеровых бляшках и мезентериальных лимфатических узлах (MLN) через 1, 3, 6, 8 и 24 ч после введения дозы. Мочу и кал собирали через 6 и 24 ч для определения экскреции пептида 993. Образцы плазмы крови, фекалий и тканей хранили при $-80\pm 10^\circ\text{C}$ перед осуществлением анализа. В случае плазмы использовали 50 мкл образца для экстракции соединения с помощью способов осаждения белка с применением раствора для остановки реакции (MeOH:ACN w/0,1% уксусной кислоты, объем 50:50) с внутренним стандартом. В случае кала перед экстрагированием образцы гомогенизировали с помощью 0,1% уксусной кислоты в воде (соотношение вода:кал 4:1). Использовали 50 мкл гомогената кала для экстракции соединения с помощью способов осаждения белка с применением раствора для остановки реакции (MeOH:ACN w/0,1% уксусной кислоты, объем 50:50) с внутренним стандартом. В случае тканей, а именно толстой кишки или тонкого кишечника, перед экстрагированием образцы гомогенизировали с помощью 0,1% уксусной кислоты в воде (соотношение вода:ткань 3:1). Для ткани, а именно пейеровых бляшек и мезентериальных лимфатических узлов, перед экстрагированием образцы гомогенизировали с помощью 0,1% уксусной кислоты в воде (соотношение вода:ткань 20:1). Использовали 50 мкл гомогената ткани для экстракции соединения с помощью способов осаждения белка с применением раствора для остановки реакции (MeOH:ACN w/0,1% уксусной кислоты, объем 50:50) с внутренним стандартом. Осажденный белок удаляли с помощью фильтровального планшета и собранную надосадочную жидкость сушили и повторно растворяли. Процессированные образцы анализировали на масс-спектрометре AB/MDS Sciex API 4000. Положительно заряженные ионы контролировали в способе мониторинга множественных реакций (MRM). Количественную оценку проводили путем определения отношения площади пика.

Невыявляемые уровни пептида 993 наблюдали в плазме крови крыс через 0-24 ч после введения (см. фиг. 11A). В отличие от этого обнаруживаемые уровни пептида 993 присутствовали в пейеровых бляшках и тонком кишечнике в течение по меньшей мере 6 ч (см. фиг. 11B и 11C) и в течение по меньшей мере 8 ч в толстой кишке после введения дозы (см. фиг. 11D). Уровни, превышающие 5% от общей вводимой дозы пептида 993, определяли в кале крысы через 24 ч после введения, что дополнительно указывает на то, что пептид 993 обладает высокой степенью стабильности при пероральном введении. В совокупности данные результаты свидетельствуют о том, что пептид 993 является стабильным при пероральном введении GI-ограниченным пептидом, который демонстрирует высокое содержание в GI и ограниченное системное распределение после перорального введения.

Крысам линии Sprague Dawley вводили пептид 1185 в количестве, составляющем 10 мг/кг PO. Одну дозу пептида 1185 для перорального введения вводили нормальным самкам крыс линии Sprague Dawley (N=3 крысы на временную точку). После пероральной дозы определяли воздействие пептида 1185 в образцах плазмы крови, взятых через 8 ч включительно после введения дозы. Мочу и кал собирали до нескольких часов для определения экскреции пептида 1185 (фиг. 18).

Крысам линии Sprague Dawley вводили пептид 980 в количестве, составляющем 10 мг/кг PO. Одну дозу пептида 980 для перорального введения вводили нормальным самкам крыс линии Sprague Dawley (N=3 крысы на временную точку). После пероральной дозы определяли воздействие пептида 980 в образцах плазмы крови, взятых через 8 ч включительно после введения дозы. Мочу и кал собирали до нескольких часов для определения экскреции пептида 980 (фиг. 19).

Пример 11. Профиль безопасности иллюстративных антагонистов IL-23R.

Характеризовали профили безопасности иллюстративных пептидных ингибиторов. Пептид 993 и пептид 1185 оценивали в группе безопасности, в которой анализировали связывание с группой из 44 ми-

шеней. Мишени включали рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), транспортеры, например транспортер дофамина (DAT), и ионные каналы. Для всех мишеней эти пептиды не проявляли активности, как определено при изменении (ингибиторной или стимулирующей) активности мишени более 25%. Протестированные в группе безопасности мишени перечислены в табл. E24. Для каждой мишени пептид 993 и пептид 1185 определяли как неактивный при концентрациях до 10 мкМ включительно. Профиль безопасности пептида 980 оценивали при тестировании соединений, выбранных из табл. E24. Для всех тестируемых соединений пептид 980 проявлял только умеренную активность в анализе с ацетилхолинэстеразой (33%), и, если не указано иное, не проявлял какой-либо активности, как определено при изменении активности мишени более 25%.

Таблица E24

Пептид 993 и пептид 1185 неактивны в группе безопасности

Группа из 44 мишеней		
A _{2A}	M ₃	5-HT ₃
альфа _{1A}	дельта ₂ (DOP)	Ca ²⁺ -канал (L-тип, участок дигидропиридина)
альфа _{2A}	каппа (KOP)	hERG (получение мембраны)
бета ₁	мио (MOP)	K _v -канал
бета ₂	5-HT _{1A}	Na ⁺ -канал (участок 2)
CB ₁	5-HT _{1B}	AR
CB ₂	5-HT _{2A}	GR
ССК ₁ (ССК _A)	5-HT _{2B}	Lck-киназа
D ₁	V _{1a}	COX ₁
D _{2S}	транспортер дофамина (DAT)	COX ₂
ET _A	транспортер норэпинефрина (NET)	ацетилхолинэстераза
H ₁	5-HT-транспортер (SERT)	MAO-A
H ₂	BZD (центральный)	PDE3A
M ₁	NMDA	PDE4D ₂
M ₂	αβ2 N-нейронный	

Пример 12. Эффекты иллюстративного пептидного ингибитора в крысиной модели острого колита.

Для оценки эффективности иллюстративного пептидного ингибитора пептида 1185 в животной модели заболевания острый колит индуцировали путем ректального введения на 0 день 7-недельным самкам крыс линии Sprague-Dawley 64 мг/кг TNBS в 50% этаноле. Пептид 1185 вводили перорально при 37 мг/кг/день (комбинированный РО и с питьевой водой), РО BID, с -1 дня по 7 день.

"Имитационную" группу, на которую не воздействовали посредством TNBS, и группу, обработанную посредством TNBS, которую обрабатывали средой для лекарственного средства, использовали как контрольные группы. В качестве препарата сравнения интраперитонеально вводили нейтрализующее антитело к IL-23p19 в дозе, составляющей 4 мг/кг, на -1 день и повторно на 3 день, и вводили преднизолон в дозе, составляющей 10 мг/день РО. Все животные получали воду перорально в качестве среды для лекарственного средства, которую использовали для составления пептида 993.

Как описано выше, животных наблюдали ежедневно в отношении клинических симптомов, которые включали процентную потерю веса тела и симптомы жидкого стула или диареи. Через шесть дней после введения TNBS крыс выводили из эксперимента и у каждого животного фиксировали полную длину толстой кишки и вес толстой кишки. Тяжесть колита оценивал патологоанатом. Помимо толщины стенок толстой кишки общее повреждение толстой кишки оценивали по шкале от 0 до 5 согласно табл. E29, а гистопатологические показатели определяли на основе параметров, перечисленных в табл. E30.

Обработка пептидом 1185 значительно снижала некоторые параметры заболевания, наблюдаемые на крысиной модели острого колита с TNBS. В то время как крысы в "имитационной" группе продолжали набирать вес во время исследования, крысы, на которых не воздействовали TNBS и обрабатывали опытной средой для лекарственного средства, теряли вес. Пероральная обработка преднизолоном или системная обработка антителом к IL-23p19 предупреждала потерю веса у крыс, подвергшихся воздействию TNBS. Обработка с помощью перорального введения пептида 1185 не приводила к значительному предупреждению потери веса у крыс, подвергнутых обработке TNBS (см. фиг. 13). Значительное снижение также наблюдали в соотношении веса толстой кишки к длине толстой кишки после обработки преднизолоном или антителом к IL-23p19 по сравнению с обработкой средой для лекарственного средства.

Пероральное введение пептида 1185 приводило к подобным снижениям соотношений веса толстой кишки к длине толстой кишки и показателей макроскопических изменений толстой кишки у крыс, подвергшихся воздействию TNBS. Повышенные показатели макроскопических изменений толстой кишки указывают на повышенную степень патологии толстой кишки. Показатель макроскопических изменений толстой кишки определяли при добавлении показателей, относящихся к спайкам, стриктурам, язвам и толщине стенки толстой кишки, все из которых значительно уменьшались при обработке преднизолоном, антителом к IL-23p19 или пептидом 1185 по сравнению с контролями, обработанными средой для лекарственного средства. Эти данные свидетельствуют о том, что пероральное введение пептида 1185 характеризуется сопоставимой эффективностью с системным введением моноклонального антитела к IL-23p19.

Изучали патологические особенности срезов тканей толстой кишки, взятых у крыс, в "имитационной" группе, группах с применением среды для лекарственного средства, антитела к IL-23p19 и пептида 1185. Воспаление слизистой оболочки, трансмуральное воспаление, утрату желез и эрозию оценивали в соответствии с критериями, перечисленными в табл. E29. Для всех этих признаков обработку антителом к IL-23p19 или преднизолоном обеспечивала снижение гистопатологических показателей, связанное с воздействием TNBS. Обработка пептидом 1185 не приводила к значительному снижению гистопатологических показателей.

Пример 13. Эффекты иллюстративного пептидного ингибитора в крысиной модели острого колита.

Для оценки эффективности иллюстративного пептидного ингибитора IL-23R пептида 993 в животной модели заболевания острый колит индуцировали путем ректального введения на 0 день 7-недельным самкам крыс линии Sprague-Dawley 64 мг/кг TNBS в 50% этаноле. Пептид 993 вводили перорально два раза в день в количестве, составляющем 10 мг/кг, всего 42 мг/кг в день, в течение 8 дней, начиная приблизительно за 24 ч (-1 день) до введения TNBS. "Имитационную" группу, на которую не воздействовали посредством TNBS, и группу, обработанную посредством TNBS, которую обрабатывали средой для лекарственного средства, использовали как контрольные группы. Все животные получали воду перорально в качестве среды для лекарственного средства, которую использовали для составления пептида 993.

Как описано выше, животных наблюдали ежедневно в отношении клинических симптомов, которые включали процентную потерю веса тела и симптомы жидкого стула или диареи. Через шесть дней после введения TNBS крыс выводили из эксперимента и у каждого животного фиксировали полную длину толстой кишки и вес толстой кишки. Тяжесть колита оценивал патологоанатом. Помимо толщины стенок толстой кишки общее повреждение толстой кишки оценивали по шкале от 0 до 5 согласно табл. E29, а гистопатологические показатели определяли на основе параметров, перечисленных в табл. E30.

Обработка пептидом 993 значительно снижала все параметры заболевания, наблюдаемые на крысиной модели острого колита с TNBS. В то время как крысы в "имитационной" группе продолжали набирать вес во время исследования, крысы, на которых не воздействовали TNBS и обрабатывали опытной средой для лекарственного средства, теряли вес. Обработка с помощью перорального введения пептида 993 также привела к предупреждению потери веса у крыс, подвергнутых обработке TNBS (см. фиг. 12). Кроме того, значительное снижение также наблюдали в соотношении веса толстой кишки к длине толстой кишки после обработки с помощью перорального введения пептида 993. Повышенные показатели макроскопических изменений толстой кишки указывают на повышенную степень патологии толстой кишки и значительно снижались при обработке пептидом 993 по сравнению с контролями, обработанными средой для лекарственного средства. Пероральное введение пептида 993 характеризуется сопоставимой эффективностью с системным введением моноклонального антитела к IL-23p19, которое служило в качестве положительного контроля. Гистопатологические показатели значительно снижались в образцах толстой кишки крыс, обработанных пептидом 993, по сравнению с группой, обработанной средой для лекарственного средства.

Пример 14. Эффекты иллюстративного пептидного ингибитора в крысиной модели острого колита.

Для оценки эффективности иллюстративного пептидного ингибитора IL-23R пептида 980 в животной модели заболевания острый колит индуцировали путем ректального введения на 0 день 7-недельным самкам крыс линии Sprague-Dawley 64 мг/кг TNBS в 50% этаноле. Пептид 980 вводили перорально 37 мг/кг/день (комбинированный PO и с питьевой водой), PO BID, с -1 дня по 7 день. "Имитационную" группу, на которую не воздействовали посредством TNBS, и группу, обработанную посредством TNBS, которую обрабатывали средой для лекарственного средства, использовали как контрольные группы. Все животные получали PBS перорально в качестве среды для лекарственного средства, которую использовали для составления пептида 980.

Как описано выше, животных наблюдали ежедневно в отношении клинических симптомов, которые включали процентную потерю веса тела и симптомы жидкого стула или диареи. Через шесть дней после введения TNBS крыс выводили из эксперимента и у каждого животного фиксировали полную длину толстой кишки и вес толстой кишки. Тяжесть колита оценивал патологоанатом. Помимо толщины стенок толстой кишки общее повреждение толстой кишки оценивали по шкале от 0 до 5 согласно табл. E29, а гистопатологические показатели определяли на основе параметров, перечисленных в табл. E30. Обработка пептидом 980 значительно снижала все параметры заболевания, наблюдаемые на крысиной модели

острого колита с TNBS.

Обработка с помощью перорального введения пептида 980 приводила к предупреждению потери веса у крыс, подвергнутых обработке TNBS (см. фиг. 14). Кроме того, значительное снижение также наблюдали в отношении веса толстой кишки к длине толстой кишки после обработки с помощью перорального введения пептида 980. Повышенный показатель макроскопических изменений толстой кишки указывает на повышенную степень патологии толстой кишки и значительно снижались при обработке пептидом 980 по сравнению с контролями, обработанными средой для лекарственного средства (см. фиг. 14).

Изучали патологические особенности срезов тканей толстой кишки, взятых у крыс, в "имитационной" группе, группах с применением среды для лекарственного средства и пептида 980. Воспаление слизистой оболочки, трансмуральное воспаление, утрату желез и эрозию (см. фиг. 14D) оценивали в соответствии с критериями, перечисленными в табл. E30. Сумма гистопатологических показателей значительно снижалась при обработке пептидом 980 по сравнению со средой для лекарственного средства.

Пример 15. Уровни биомаркеров после обработки пептидными ингибиторами в крысиной модели острого колита.

Уровни воспалительных маркеров изучали в образцах толстой кишки. Образцы тканей дистальных отделов толстой кишки, предназначенные для анализа экспрессии белков, после сбора подвергали быстрой заморозке. Для экстрагирования белков образцы оттаивали, взвешивали и гомогенизировали в буфере для экстракции (PBS, pH 7,2, дополненный ингибитором протеазы, 3× объем:вес). Гомогенаты центрифугировали при 13 тыс. об/мин, 4°C, в течение 15 мин, всего два раза с удалением дебриса. Образцы надосадочной жидкости хранили в нескольких аликвотах при -80°C и последовательно использовали в анализе экспрессии белков на ELISA. Общее содержание белка в каждом образце количественно определяли с помощью анализа BCA. Экспрессию белков MPO, IL-1 β , IL-6, IL-17A и IL-22 в образцах дистальных отделов толстой кишки анализировали с применением коммерчески доступных наборов для крыс ELISA.

Обработка пептидом 993 обеспечивала снижение уровней воспалительных маркеров, присутствующих в толстой кишке. Определяющие заболевание (MPO, IL-6 и IL-1 β) и направленные на IL-23 биомаркеры (IL-22 и IL-17A) снижались при обработке пептидом 993 по сравнению с контролями, обработанными средой для лекарственного средства (см. фиг. 15). Эти данные свидетельствуют о том, что введение пептида 993 в количествах, которые могут обеспечить уменьшение патологии *in vivo*, также снижает уровни биомаркеров, присутствующих в толстой кишке, которые связаны с активностью IL-23R. Обработка пептидом 980 обеспечивала уменьшение уровней MPO и IL-22 по сравнению с контролями, обработанными средой для лекарственного средства (см. фиг. 16). Обработка тестируемой дозой пептида 1185 не приводила к значительному снижению уровней MPO, IL-22 или IL-17A.

Таблица E29

Показатель макроскопических изменений толстой кишки	
Параметры показателя, относящегося к толстой кишке:	
значения для каждого животного суммировали для получения показателя, относящегося к толстой кишке (максимальное значение = 12).	
Спайки:	
нет = 0	
минимальные = 1	
с участием нескольких кишечных петель = 2	
Стриктуры:	
нет = 0	
минимальные = 1	
слабые = 2	
сильные с проксимальной дилатацией = 3	
Язвы:	
отсутствуют	
очаговая гиперемия, без язв = 1	
язва без значительного воспаления (гиперемия и утолщение стенки кишечника = 2)	
изъязвление 1- \leq 3 см = 3	
изъязвление 3- <6 см = 4	
изъязвление \geq 6 см = 5	
Толщина стенки:	
Толщина стенки:	
менее 1 мм = 0	
1-3 мм = 1	
> 3 мм = 2	

Гистопатология - показатель воспаления слизистой оболочки/подслизистого воспаления

Показатель воспаления слизистой/подслизистой оболочек
Степени макрофагальных, лимфоцитарных, нейтрофильных и других воспалительных инфильтратов присваивали показатели тяжести в соответствии со следующими критериями:
0= нормальная
1= минимальное, большая фокальная область с MNIC и нейтрофилами или минимальная диффузия, отсутствие разделения желез, может быть в основном в областях подслизистого отека или брыжейки
2= слабое, диффузия слабая, или многоочаговая, захватывающая 11-25% слизистой оболочки с незначительным очаговыми или многоочаговым разделением желез, без разделения в большинстве областей
3= умеренное, 26-50% слизистой оболочки поражены с очаговым или многоочаговым разделением желез воспалительным клеточным инфильтратом от минимального до слабого, слабее в остальных областях слизистой оболочки, с некоторыми областями без разделения желез, вызванного воспалением
4= выраженное, 51-75% слизистой оболочки поражены с очаговым или многоочаговым разделением желез воспалительным клеточным инфильтратом от минимального до слабого, от минимального до слабого в остальных областях слизистой оболочки, но во всех железах присутствует некоторая степень разделения инфильтратом
5= сильное, 76-100% слизистой оболочки поражены с областями разделения желез воспалительным клеточным инфильтратом от умеренного до выраженного, от минимального до умеренного в остальных областях слизистой оболочки

Таблица Е30б

Показатель толщины слизистой оболочки
Толщину слизистой оболочки оценивали в толстой кишке в нетангенциальной области среза, который лучше отражал общую толщину слизистой оболочки. Этот параметр указывает на удлинение желез и гиперплазию слизистой оболочки. Показатель гиперплазии определяли следующим образом.
- =Слизистая оболочка отсутствует
0= нормальная
1= минимальная, 5-10% толще, чем контрольная слизистая оболочка
2= слабая, 11-25% толще, чем контрольная слизистая оболочка
3= умеренная, 26-50% толще, чем контрольная слизистая оболочка
4= выраженная, 51-75% толще, чем контрольная слизистая оболочка

Показатель толщины слизистой оболочки.

Таблица E30c

Трансмуральное воспаление
Присутствие воспалительных клеточных инфильтратов в мышечном слое слизистой оболочки и повышенное количество фибробластов/фиброцитов с перпендикулярно расположенными кровеносными сосудами (грануляционная ткань), возможно, распространяется на серозную оболочку.
0 = нормальное
1 = минимальное, 5-10% инфильтрации
2 = слабое, 11-25% инфильтрации
3 = умеренное, 26-50% инфильтрации
4 = выраженное, 51-75% инфильтрации
5 = сильное, инфильтраты достигают серозной оболочки и брыжейки

Таблица E30d

Показатель утраты желез
Утрату эпителиальных крипт и остальной эпителиальной железы оценивали по приблизительному проценту пораженной слизистой оболочки следующим образом:
0 = нет
1 = минимальное, 1-10% пораженной слизистой оболочки
2 = слабое, 11-25% пораженной слизистой оболочки
3 = умеренное, 26-50% пораженной слизистой оболочки
4 = выраженное, 51-75% пораженной слизистой оболочки
5 = сильное, 76-100% пораженной слизистой оболочки

Таблица E30e

Показатель эрозии
Утрату поверхностного эпителия оценивали по приблизительному проценту пораженной слизистой оболочки следующим образом
0 = нет
1 = минимальное, 1-10% пораженной слизистой оболочки
2 = слабое, 11-25% пораженной слизистой оболочки
3 = умеренное, 26-50% пораженной слизистой оболочки
4 = выраженное, 51-75% пораженной слизистой оболочки
5 = сильное, 76-100% пораженной слизистой оболочки

Таблица E30f

Сумма гистопатологических показателей
Рассчитывали сумму показателей воспаления, утраты желез, эрозии и трансмурального воспаления.

Пример 16. Характеристика дополнительного подавления пептидом связывания интерлейкина-23 с рецептором интерлейкина-23.

Проводили оптимизацию пептидов для идентификации дополнительных пептидных ингибиторов передачи сигнала IL-23, которые были активны при низких концентрациях (например, IC₅₀ <10 нМ), при этом они характеризовались устойчивостью в желудочно-кишечном (GI) тракте. Тестировали определенные пептиды для идентификации пептидов, которые подавляют связывание IL-23 с человеческим IL-23R и подавляют функциональную активность IL-23/IL-23R, как описано ниже. Тестируемые пептиды включали пептиды, содержащие ряд различных химических структур для циклизации, в том числе, на-

пример, пептиды, содержащие дисульфидную связь, например между двумя остатками Pen, и пептиды, содержащие тиоэфирную связь. Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают без ограничений пептиды, имеющие любую из структур, описанных в данном документе. Кроме того, пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают таковые, имеющие одинаковую аминокислотную последовательность пептидов или структур, описанных в данном документе, без необходимости наличия одинаковых или любых N- или C-концевых "блокирующих" групп, таких как Ac или NH₂.

Выполняли анализы, выполняемые для определения активности пептидов, как описано выше в примере 2. ELISA для человека означает анализ конкурентного связывания IL23-IL23R, ELISA для крысы означает анализ ELISA конкурентного связывания крысиного IL-23R, и pStat3 при помощи HTRF означает клеточный анализ IL-23R-pSTAT3 в клетках DB. Пептиды, изображенные в табл. E31, циклизировали посредством дисульфидного мостика, образованного между двумя остатками в этих пептидах. Пептиды, описанные в табл. E32, циклизировали посредством тиоэфирной связи между указанными аминокислотными остатками. в табл. E32 представлена иллюстративная структура, описывающая циклизацию с образованием тиоэфирной связи, которая также может быть указана в таблице термином "цикло" с циклической областью, заключенной в скобки, непосредственно после.

Таблица E31

Иллюстративные пептиды, содержащие мотив Ac-[Pen]-XXWX-[Pen]-XXXX (SEQ ID NO: 1482), и аналоги

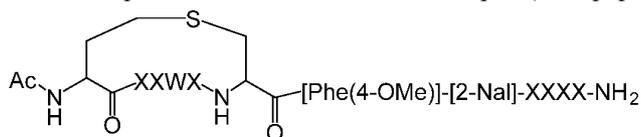
SEQ ID NO:	Последовательность	ELISA для человека (нМ)	ELISA для крысы (нМ)	pStat3 при помощи HTRF (нМ)
1115	[Palm]-[isoGlu]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			**
1116	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-isoGlu-Palm)]-NN-NH ₂			*
1117	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂		**	*
1118	[Октанил]-[IsoGlu]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂		**	*
1119	[Октанил]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂		**	*
1120	[Palm]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
1121	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-октанил)]-NN-NH ₂		**	*
1122	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-Palm)]-NN-NH ₂			*
1123	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-(PEG4-Palm)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			***
1124	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-(PEG4-лаурил)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			**
1125	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-Palm)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
1126	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-лаурил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
1127	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-(PEG4-IsoGlu-Palm)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			***
1128	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-(PEG4-IsoGlu-лаурил)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			***
1129	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-IsoGlu-Palm)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂		**	*

1130	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-a-Me-K(PEG4-IsoGlu-лаурил)-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
1131	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(IVA)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂		**	*
1132	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(биотин)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	**	*
1133	Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH ₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(октанил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂		**	*
1134	Ac-[Pen]-[Lys(IVA)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂		**	*
1135	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(IVA)]-N-NH ₂			*
1136	Ac-[Pen]-[Lys(биотин)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂		**	*
1137	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(биотин)]-N-NH ₂			**
1138	Ac-[Pen]-[Lys(октанил)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			**
1139	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(октанил)]-N-NH ₂			**
1140	Ac-[Pen]-[Lys(Palm)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			> 1000
1141	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-Lys(Palm)]-N-NH ₂			> 1000
1142	Ac-[Pen]-[Lys(PEG8)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			**
1143	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(PEG8)]-N-NH ₂			**
1144	Ac-[Pen]-K(Peg11-Palm)TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			**
1145	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Peg11-palm)]-N-NH ₂			**
1146	Ac-[Pen]-[Cit]-TW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂		*	*
1147	Ac-[Pen]-[Lys(Ac)]-TW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂		**	*
1148	Ac-[Pen]-NT-[Phe(3,4-OCH ₃) ₂]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			~1000
1149	Ac-[Pen]-NT-[Phe(2,4-CH ₃) ₂]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			***

1150	Ac-[Pen]-NT-[Phe(3-CH ₃)]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			***
1151	Ac-[Pen]-NT-[Phe(4-CH ₃)]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			***
1152	Ac[(D)Arg]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂	*	*	*
1153	Ac-[(D)Tyr]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂	*	*	*
1154	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-QN-NH ₂			*
1155	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Ac)]-N-NH ₂			*
1156	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[Lys(Ac)]-NH ₂			*
1157	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-QQ-NH ₂		**	*
1158	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-Q-[βAla]-NH ₂		**	*
1159	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[Cit]-NH ₂			*
1160	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-NNH ₂		**	*
1161	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-Q-NH ₂			*
1162	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-[Lys(Ac)]-NH ₂			**
1163	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Ac)]-[Cit]-NH ₂			**
1164	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-QN-[βAla]-NH ₂	*	*	*
1165	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-E-[Cit]-Q-NH ₂			*
1166	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-CitNCitNH ₂		*	*
1167	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Cit]-Q-[Cit]-NH ₂			*
1168	Ac-[Pen]-[Cit]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂		*	*

1169	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			
1170	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-QNN-NH ₂		*	*
1171	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-ENQ-NH ₂		**	*
1172	Ac-[Pen]-GPWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			> 1000
1173	Ac-[Pen]-PGWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			~1000
1174	Ac-[Pen]-NTWN-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			**
1175	Ac-[Pen]-NSWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
1176	Ac-[Pen]-N-[Aib]-WQ-[Pen]-[Phe[4-(2- аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			> 1000
1177	Ac-[Pen]-NTW-[Aib]-[Pen]-[Phe[4-(2- аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]N-[Aib]- NH ₂			**
1178	Ac-[Pen]-QTW-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2- аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂		*	*
1179	Ac-[Pen]-[Lys(Ac)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]NNNH ₂			*
1180	Ac-[Pen]-QVWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			*
1181	Ac-[Pen]-NT-[2-Nal]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2- аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			**
1182	Ac-[Pen]-NT-[1-Nal]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2- аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂			**
1183	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*	*
1184	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*	*
1185	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]- [Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*	*
1186	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂	*	*	*
1187	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂	*	*	*

1188	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]- [Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂	*	*	*
1189	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-LN-NH ₂			*
1190	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-GN-NH ₂			*
1191	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-SN-NH ₂		**	*
1192	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Aib]-N-NH ₂			*
1193	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-FN-NH ₂			*
1194	Ac-[Pen]-NTW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2- аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*	*
1195	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Tic]-[βAla]-NH ₂			***
1196	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[nLeu]-[βAla]-NH ₂			*
1197	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-G-[βAla]-NH ₂			*
1198	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-R-[βAla]-NH ₂			*
1199	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-W-[βAla]-NH ₂			**
1200	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-S-[βAla]-NH ₂			*
1201	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-L-[βAla]-NH ₂			*
1202	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[AIB]-[βAla]-NH ₂			*
1203	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[N-MeAla]-[βAla]-NH ₂			***
1204	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[2-Nap]-[βAla]-NH ₂		**	*
1205	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]- [2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-F-[βAla]-NH ₂		**	*
1206	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2- аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4- карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]NN-NH ₂			*

IC₅₀ иллюстративных пептидных ингибиторов (тиоэферы)Ас-цикло-[[Abu]-XXWXC]-[Phe(4-Ome)]-[2-Nal]-XXX-NH₂ (SEQ ID NO: 1483)

SEQ ID NO:	Последовательность	ELISA для человека (нМ)	ELISA для крысы (нМ)	pStat3 при помощи HTRF (нМ)
1269	Биотин-[PEG4]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂	ТВС	*	*
1270	Ас-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	ТВС	*	*
1271	Ас-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	ТВС	*	*
1272	Ас-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*	*	*
1273	Ас-Е-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂			
1274	Ас-[(D)Asp]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂			
1275	Ас-R-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂	*	*	*
1276	Ас-[(D)Arg]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-	ТВС	*	*

	ENN-NH ₂			
1277	Ac-F-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂			*
1278	Ac-[(D)Phe]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂			
1279	Ac-[2-Nal]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂			*
1280	Ac-T-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂			*
1281	Ac-L-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂			*
1282	Ac-[(D)Gln]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂	ТВС	*	*
1283	Ac-[(D)Asn]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂		*	*
1284	Ac-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)-(PEG4-Alexa488)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂			*
1285	[Alexa488]-[PEG4]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂	*	*	*
1286	[Alexa647]-[PEG4]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂	*		ТВС
1287	[Alexa-647]-[PEG4]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*		
1288	[Alexa647]-[PEG12]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*		
1289	[Alexa488]-[PEG4]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*		*

* <10 нМ; ** >10 и <100 нМ; *** >100 и <1000 нМ.

Пример 17. Устойчивость дополнительных пептидных ингибиторов в растворе, имитирующем кишечный сок (SIF), растворе, имитирующем желудочный сок (SGF), и в окислительно-восстановительных условиях.

Для оценки устойчивости в желудке дополнительных пептидных ингибиторов по настоящему изобретению исследования проводили в растворе, имитирующем кишечный сок (SIF), и растворе, имитирующем желудочный сок (SGF). Кроме того, проводили исследования для оценки устойчивости к окислительно-восстановительным реакциям дополнительных пептидных ингибиторов по настоящему изобретению.

Тиоэферы и diPen

SEQ ID NO:	Последовательность	SIF t1/2 (мин.)	SGF t1/2 (мин.)
1269	Биотин-[PEG4]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂	> 90	> 180
1270	Ас-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂	> 180	> 180
1271	Ас-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂	> 180	<180
1272	Ас-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂	> 180, > 180	> 180 > 180
1119	[Октанил]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂	> 180	> 180
1120	[Palm]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂	> 180	> 10
1284	Ас-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-(PEG4-Alexa488)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂	> 180	> 90
12385	[Alexa488]-[PEG4]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂	> 180	> 180
1286	[Alexa647]-[PEG4]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂	> 180	> 180
1152	Ас[(D)Arg]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-N-[βAla]-NH ₂	> 180	> 180
1153	Ас-[(D)Tyr]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-N-[βAla]-NH ₂	> 180	> 180
1164	Ас-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-QN-[βAla]-NH ₂	Устойчивые	> 180
1183	Ас-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂	> 180, > 180	> 180, > 180
1185	Ас-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂	> 180, > 180	> 180, > 180
1186	Ас-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ас)]-N-[βAla]-NH ₂	Устойчивые	> 180
1188	Ас-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]-N-[βAla]-NH ₂	> 180	> 180
1194	Ас-[Pen]-NTW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂	> 180	> 180
1206	Ас-[(D)Arg]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]NNNH ₂	> 180	> 180
1289	[Alexa488]-[PEG4]-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ас)]-NN-NH ₂	> 180	> 180

> 90 = меньше или равно 180 мин и больше 90 мин; >45 мин = меньше или равно 90 мин и больше 45 мин; >10 = меньше или равно 45 мин и больше 10 мин; <10 = меньше 10 мин.

Пример 18. Анализ с НК-клетками.

Естественные клетки-киллеры (НК), очищенные от периферической крови человека от здоровых доноров посредством отрицательного отбора (Miltenyi Biotec, № по кат. 130-092-657), культивировали в полных средах (RPMI 1640, содержащая 10% FBS, L-глутамин и пенициллин-стрептомицин) в присутствии IL-2 (RnD, № по кат. 202-IL-010/CF) в дозе, составляющей 25 нг/мл. Через 7 дней клетки центрифугировали и ресуспендировали в полных средах по 1Е6 клеток/мл. Рекомбинантный IL-23 при предвари-

тельно определенной значениях от EC₅₀ до EC₇₅ и IL-18 (RnD, № по кат. В003-5) в дозе, составляющей 10 нг/мл, смешивали с различными концентрациями пептидов и добавляли к высеванным НК-клеткам по 1Е5 клеток на лунку. Через 20-24 ч в надосадочной жидкости количественно определяли IFN γ при помощи ELISA Quantikine (RnD, № по кат. DIF50). Результаты показаны в табл. Е34. Несколько результатов, показанных для одного пептида, являются отдельными анализами.

Таблица Е34

Анализ первичных клеток (тиоэферы и diPen)

SEQ ID NO:	Последовательность	Анализ с НК-клетками (нМ)
1270	Ac-цикло[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*, *, *
1271	Ac-[(D)Arg]-цикло[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*, **, **
1286	[Alexa647]-[PEG4]-цикло[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH ₂	**, *
1152	Ac[(D)Arg]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH ₂	**
1164	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-QN-[β Ala]-NH ₂	**
1178	Ac-[Pen]-QW-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	**
1183	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*
1185	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*
1186	Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH ₂	*
1194	Ac-[Pen]-NTW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂	*

Все из вышеизложенных патентов США, опубликованных заявок на выдачу патентов США, заявок на выдачу патентов США, иностранных патентов, иностранных заявок на выдачу патентов и не относящихся к патентам публикаций, упоминаемых в данном описании и/или приведенных в информационном листке заявки, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Исходя из вышеизложенного, следует принять во внимание, что несмотря на то, что конкретные варианты осуществления настоящего изобретения были описаны в данном документе для целей иллюстрации, различные модификации могут быть выполнены без отступления от сути и объема настоящего изобретения.

Соответственно, настоящее изобретение не ограничено, кроме как прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль содержит любую из следующих последовательностей:

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:602);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:632);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βeta-Ala]-NH₂ (SEQ ID NO:639);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:666);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:668);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:669);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-Me-Lys]-[Lys(изовалериановая кислота)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO:861);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-QNG-NH₂ (SEQ ID NO:877);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH₂ (SEQ ID NO:880);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-(ацетиламиноэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-Me-Lys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO:900);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-Me-Lys]-ENQ-NH₂ (SEQ ID NO:911);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-Me-Lys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:912);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO:915);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-Me-Leu]-[Cit]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:954);

Ac-(D)Phe-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-Me-Lys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:970);

Ac-T-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-Me-Lys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:972);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[acbc]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:976);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:980);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-Me-Leu]-QNG-NH₂ (SEQ ID NO:983);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-Me-Leu]-QN(βAla)-NH₂ (SEQ ID NO:984);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-Me-Leu]-QDG-NH₂ (SEQ ID NO:985);

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-QN(βAla)-NH₂ (SEQ ID NO:987);

Ac-(D)Phe-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:992);

Ac-(D)Arg-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:993);

Ac-[Abu]-QWQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[асрс]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1043);

Ac-[Abu]-QWQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[ачс]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1047);

Ac-(D)Phe-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-ОМе)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Сit]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1048);

Ac-(D)Phe-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-ОМе)]-[2-Nal]-[Асс]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1049);

Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(CONH₂)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1050);

[Palm]-[isoGlu]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NNNH₂ (SEQ ID NO:1115);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-isoGlu-Palm)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1116);

Ac-[Pen]-QWQC-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1117);

[октанил]-[IsoGlu]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1118);

[октанил]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1119);

[Palm]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1120);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-октанил)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1121);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-Palm)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1122);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)-(PEG4-Palm)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1123);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)-(PEG4-лаурил)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1124);

Ac-[Pen]-QWQC-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-Palm)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1125);

Ac-[Pen]-QWQC-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-лаурил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1126);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)-(PEG4-IsoGlu-Palm)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1127);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)-(PEG4-IsoGlu-лаурил)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1128);

Ac-[Pen]-QWQC-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-IsoGlu-Palm)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1129);

Ac-[Pen]-QWQC-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-IsoGlu-лаурил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1130);

Ac-[Pen]-QWQC-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(IVA)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1131);

Ac-[Pen]-QWQC-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(биотин)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1132);

Ac-[Pen]-QWQC-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(октанил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1133);

Ac-[Pen]-[Lys(IVA)]-TWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1134);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(IVA)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1135);

Ac-[Pen]-[Lys(биотин)]-TWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1136);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(биотин)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1137);

Ac-[Pen]-[Lys(октанил)]-TWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-
[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1138);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-
[Lys(октанил)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1139);

Ac-[Pen]-[Lys(Palm)]-TWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-
NN-NH₂ (SEQ ID NO:1140);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-Lys(Palm)-
N-NH₂ (SEQ ID NO:1141);

Ac-[Pen]-[Lys(PEG8)]-TWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-
NN-NH₂ (SEQ ID NO:1142);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(PEG8)]-
N-NH₂ (SEQ ID NO:1143);

Ac-[Pen]-K(Peg11-Palm)TWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-
NN-NH₂ (SEQ ID NO:1144);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Peg11-
palm)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1145);

Ac-[Pen]-[Cit]-TW-[Cit]-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-
NH₂ (SEQ ID NO:1146);

Ac-[Pen]-[Lys(Ac)]-TW-[Cit]-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-
NN-NH₂ (SEQ ID NO:1147);

Ac-[Pen]-NT-[Phe(3,4-OCH₃)₂]-Q-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-
[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1148);

Ac-[Pen]-NT-[Phe(2,4-CH₃)₂]-Q-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-
[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1149);

Ac-[Pen]-NT-[Phe(3-CH₃)]-Q-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-
NN-NH₂ (SEQ ID NO:1150);

Ac-[Pen]-NT-[Phe(4-CH₃)]-Q-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-
NN-NH₂ (SEQ ID NO:1151);

Ac(D)Arg-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-
[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1152);

Ac-(D)Tyr-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-
[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1153);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-QN-NH₂
(SEQ ID NO:1154);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Ac)]-N-
NH₂ (SEQ ID NO:1155);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[Lys(Ac)]-
NH₂ (SEQ ID NO:1156);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-QQ-NH₂
(SEQ ID NO:1157);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-Q-[βAla]-
NH₂ (SEQ ID NO:1158);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[Cit]-NH₂
(SEQ ID NO:1159);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-NNH₂
(SEQ ID NO:1160);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-Q-NH₂
(SEQ ID NO:1161);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-
[Lys(Ac)]-NH₂ (SEQ ID NO:1162);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Ac)]-
[Cit]-NH₂ (SEQ ID NO:1163);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-QN-[βAla]-NH₂ (SEQ
ID NO:1164);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-E-[Cit]-Q-NH₂ (SEQ ID
NO:1165);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Cit]-N-[Cit]-NH₂ (SEQ ID NO:1166);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Cit]-Q-[Cit]-NH₂ (SEQ ID NO:1167);

Ac-[Pen]-[Cit]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1168);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1169);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-QNN-NH₂ (SEQ ID NO:1170);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-ENQ-NH₂ (SEQ ID NO:1171);

Ac-[Pen]-GPWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1172);

Ac-[Pen]-PGWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1173);

Ac-[Pen]-NTWN-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1174);

Ac-[Pen]-NSWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1175);

Ac-[Pen]-N-[Aib]-WQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1176);

Ac-[Pen]-NTW-[Aib]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]N-[Aib]-NH₂ (SEQ ID NO:1177);

Ac-[Pen]-QTW-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1178);

Ac-[Pen]-[Lys(Ac)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]NNNH₂ (SEQ ID NO:1179);

Ac-[Pen]-QVWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1180);

Ac-[Pen]-NT-[2-Nal]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1181);

Ac-[Pen]-NT-[1-Nal]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1182);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1183);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1184);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1185);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1186);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1187);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1188);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-LN-NH₂ (SEQ ID NO:1189);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-GN-NH₂ (SEQ ID NO:1190);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-SN-NH₂ (SEQ ID NO:1191);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Aib]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1192);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-FN-NH₂ (SEQ ID NO:1193);

Ac-[Pen]-NTW-[Cit]-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1194);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Tic]-[βAla]-
NH₂ (SEQ ID NO:1195);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[nLeu]-
[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1196);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-G-[βAla]-
NH₂ (SEQ ID NO:1197);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-R-[βAla]-
NH₂ (SEQ ID NO:1198);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-W-[βAla]-
NH₂ (SEQ ID NO:1199);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-S-[βAla]-
NH₂ (SEQ ID NO:1200);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-L-[βAla]-
NH₂ (SEQ ID NO:1201);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[AIB]-
[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1202);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[N-MeAla]-
[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1203);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[2-Nap]-
[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1204);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-F-[βAla]-
NH₂ (SEQ ID NO:1205);

Ac-(D)Arg-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]N₃NH₂ (SEQ ID NO:1206);

биотин-[PEG4]-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1269);

Ac-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1270);

Ac-(D)Arg-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1271);

Ac-(D)Arg-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1272);

Ac-E-(D)Arg-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1273);

Ac-(D)Asp-[D)Arg]-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1274);

Ac-R-(D)Arg-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1275);

Ac-(D)Arg-[D)Arg]-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1276);

Ac-F-(D)Arg-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1277);

Ac-(D)Phe-[D)Arg]-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1278);

Ac-[2-Nal]-[D)Arg]-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1279);

Ac-T-(D)Arg-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1280);

Ac-L-(D)Arg-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1281);

Ac-(D)Gln-[D)Arg]-[Abu]-Q₂WQC-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-
карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1282);

Ac-(D)Asn)-(D)Arg]-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1283);
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)-(PEG4-Alexa488)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1284);
 [Alexa488]-[PEG4]-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1285);
 [Alexa647]-[PEG4]-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1286);
 [Alexa-647]-[PEG4]-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1287);
 [Alexa647]-[PEG12]-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1288); или
 [Alexa488]-[PEG4]-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1289).

или их фармацевтически приемлемую соль, где пептидный ингибитор является циклированным посредством тиоэфирной связи между Abu и C или дисульфидной связи между двумя остатками Pen, где пептидный ингибитор подавляет связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23, и где 2-Nal представляет собой L-2-нафтилаланин, Abu представляет собой 2-аминонафталиновую кислоту, α-Me-Lys представляет собой α-метил-L-лизин, α-Me-Leu представляет собой α-метил-L-лейцин, α-Me-Ser представляет собой α-метил-L-серин, α-Me-Val представляет собой α-метил-L-валин, Aсhс представляет собой 1-аминоциклогексанкарбоновую кислоту, Асвс представляет собой 1-аминоциклопентанкарбоновую кислоту, Асрс представляет собой 1-аминоциклопропилкарбоновую кислоту, Асбс представляет собой 1-аминоциклобутанкарбоновую кислоту, Аib представляет собой 2-аминоизомаляновую кислоту, Pen представляет собой L-пеницилламин, и Dar представляет собой L-диаминопропионовую кислоту.

2. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой

Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-Me-Lys]-Lys(изовалериановая кислота)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO:861);
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-QNG-NH₂ (SEQ ID NO:877);
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-Lys(Ac)]-NA-NH₂ (SEQ ID NO:880);
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[α-Me-Lys(Ac)]-Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO:900);
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-Me-Lys]-ENQ-NH₂ (SEQ ID NO:911);
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-Me-Lys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:912);
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO:915);
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-Me-Leu]-Cit]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:954);
 Ac-(D)Phe]-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-Me-Lys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:970);
 Ac-T-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-Me-Lys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:972);
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[acbc]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:976);
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-Me-Leu]-QNG-NH₂ (SEQ ID NO:983);
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-Me-Leu]-QN(βAla)-NH₂ (SEQ ID NO:984);
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-Me-Leu]-QDG-NH₂ (SEQ ID NO:985); или
 Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-QN(βAla)-NH₂ (SEQ ID NO:987).

или их фармацевтически приемлемую соль, где пептидный ингибитор является циклированным посредством тиоэфирной связи между Abu и C.

3. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой

Ac-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[асrc]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1043);

Ac-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[ачсc]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1047) или

Ac-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 980);

или их фармацевтически приемлемую соль, где пептидный ингибитор является циклированным посредством тиоэфирной связи между Abu и C.

4. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой Ac-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[α-метил-L-лейцин]-QN-[β-Ala]-NH₂ (SEQ ID NO: 984) или его фармацевтически приемлемую соль, где пептидный ингибитор является циклированным посредством тиоэфирной связи между Abu и C.

5. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой Ac-(D)Phe-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 992) или его фармацевтически приемлемую соль, где пептидный ингибитор является циклированным посредством тиоэфирной связи между Abu и C.

6. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой Ac-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 993) или его фармацевтически приемлемую соль, где пептидный ингибитор является циклированным посредством тиоэфирной связи между Abu и C.

7. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой

[Palm]-[isoGlu]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NNNH₂ (SEQ ID NO: 1115);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-isoGlu-Palm)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1116);

Ac-[Pen]-QWQC-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1117);

[октанил]-[IsoGlu]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1118);

[октанил]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1119);

[Palm]-[PEG4]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1120);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-октанил)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1121);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(PEG4-Palm)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1122);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)-(PEG4-Palm)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1123);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)-(PEG4-лаурил)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1124);

Ac-[Pen]-QWQC-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-Palm)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1125);

Ac-[Pen]-QWQC-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-лаурил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1126);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)-(PEG4-IsoGlu-Palm)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1127);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)-(PEG4-IsoGlu-лаурил)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1128);

Ac-[Pen]-QWQC-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-IsoGlu-Palm)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1129);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(PEG4-IsoGlu-лаурил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1130);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(IVA)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1131);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(биотин)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1132);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(4-CONH₂)-[2-Nal]-[α-MeLys(октанил)]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1133);

Ac-[Pen]-[Lys(IVA)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1134);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(IVA)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1135);

Ac-[Pen]-[Lys(биотин)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1136);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(биотин)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1137);

Ac-[Pen]-[Lys(октанил)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1138);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(октанил)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1139);

Ac-[Pen]-[Lys(Palm)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1140);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Palm)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1141);

Ac-[Pen]-[Lys(PEG8)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1142);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(PEG8)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1143);

Ac-[Pen]-K(Peg11-Palm)TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1144);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Peg11-palm)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1145);

Ac-[Pen]-[Cit]-TW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1146);

Ac-[Pen]-[Lys(Ac)]-TW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1147);

Ac-[Pen]-NT-[Phe(3,4-OCH₃)₂]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1148);

Ac-[Pen]-NT-[Phe(2,4-CH₃)₂]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1149);

Ac-[Pen]-NT-[Phe(3-CH₃)]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1150);

Ac-[Pen]-NT-[Phe(4-CH₃)]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1151);

Ac-(D)Arg-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1152);

Ac-(D)Tyr-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1153);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-QN-NH₂ (SEQ ID NO:1154);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Ac)]-N-NH₂ (SEQ ID NO:1155);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[Lys(Ac)]-NH₂ (SEQ ID NO:1156);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-QQ-NH₂ (SEQ ID NO:1157);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-Q-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1158);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[Cit]-NH₂ (SEQ ID NO:1159);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-NNH₂ (SEQ ID NO:1160);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-Q-NH₂ (SEQ ID NO:1161);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Cit]-[Lys(Ac)]-NH₂ (SEQ ID NO:1162);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Lys(Ac)]-[Cit]-NH₂ (SEQ ID NO:1163);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-QN-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1164);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-E-[Cit]-Q-NH₂ (SEQ ID NO:1165);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Cit]-N-[Cit]-NH₂ (SEQ ID NO:1166);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Cit]-Q-[Cit]-NH₂ (SEQ ID NO:1167);

Ac-[Pen]-[Cit]-TWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1168);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1169);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-QNN-NH₂ (SEQ ID NO:1170);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-ENQ-NH₂ (SEQ ID NO:1171);

Ac-[Pen]-GPWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1172);

Ac-[Pen]-PGWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1173);

Ac-[Pen]-NTWN-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1174);

Ac-[Pen]-NSWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1175);

Ac-[Pen]-N-[Aib]-WQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1176);

Ac-[Pen]-NTW-[Aib]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]N-[Aib]-NH₂
(SEQ ID NO:1177);

Ac-[Pen]-QTW-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1178);

Ac-[Pen]-[Lys(Ac)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]NNNH₂
(SEQ ID NO:1179);

Ac-[Pen]-QVWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1180);

Ac-[Pen]-NT-[2-Nal]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1181);

Ac-[Pen]-NT-[1-Nal]-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1182);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1183);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1184);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1185);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂
(SEQ ID NO:1186);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂
(SEQ ID NO:1187);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂
(SEQ ID NO:1188);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-LN-NH₂
(SEQ ID NO:1189);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-GN-NH₂
(SEQ ID NO:1190);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-SN-NH₂
(SEQ ID NO:1191);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Aib]-N-NH₂
(SEQ ID NO:1192);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-FN-NH₂
(SEQ ID NO:1193);

Ac-[Pen]-NTW-[Cit]-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂
(SEQ ID NO:1194);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[Tic]-[βAla]-NH₂
(SEQ ID NO:1195);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[nLeu]-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1196);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-G-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1197);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-R-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1198);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-W-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1199);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-S-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1200);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-L-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1201);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[AIB]-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1202);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[N-MeAla]-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1203);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[2-Nap]-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1204);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-F-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1205);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]NNNH₂ (SEQ ID NO:1206);

биотин-[PEG4]-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1269);

Ac-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1270);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1271);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1272);

Ac-E-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1273);

Ac-[(D)Asp]-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1274);

Ac-R-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1275);

Ac-[(D)Arg]-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1276);

Ac-F-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1277);

Ac-[(D)Phe]-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1278);

Ac-[2-Nal]-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппы)]-2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1279);

Ac-T-(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1280);

Ac-L-(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1281);

Ac-(D)Gln]-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1282);

Ac-(D)Asn]-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1283);

Ac-[Abu]-QWQC-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-(PEG4-Alexa488)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1284);

[Alexa488]-[PEG4]-[Abu]-QWQC-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1285);

[Alexa647]-[PEG4]-[Abu]-QWQC-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1286);

[Alexa-647]-[PEG4]-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1287);

[Alexa647]-[PEG12]-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1288) или

[Alexa488]-[PEG4]-[(D)Arg]-[Abu]-QWQC-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1289),

или их фармацевтически приемлемую соль, где пептидный ингибитор является циклированным посредством дисульфидной связи между двумя остатками Pen.

8. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где пептидный ингибитор представляет собой одно из следующего:

Ac-[Pen]-QW-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1178);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1183);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1186);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1187);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1188);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-SN-NH₂ (SEQ ID NO:1191);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-FN-NH₂ (SEQ ID NO:1193);

Ac-[Pen]-NTW-[Cit]-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1194);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-G-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1197);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-R-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1198);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-S-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1200);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-[2-Nap]-[βAla]-NH₂(SEQ ID NO:1204) или

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-F-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO:1205);

или их фармацевтически приемлемую соль, где пептидный ингибитор является циклированным посредством дисульфидной связи между остатками Pen.

9. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой

Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокс))] -[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:602);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокс))] -[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:632);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокс))] -[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[β-Ala]-NH₂ (SEQ ID NO:639);

Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:666);

Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:668) или

Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:669);

или их фармацевтически приемлемую соль, где пептидный ингибитор является циклированным посредством дисульфидной связи между остатками Pen.

10. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п.4, где пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой

Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-[Cit]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1048);

Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Ache]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO:1049); или

Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1050);

или их фармацевтически приемлемую соль, где пептидный ингибитор является циклированным посредством дисульфидной связи между остатками Pen.

11. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-(2-аминоэтокс))] -[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO:1183)

или его фармацевтически приемлемую соль, где пептидный ингибитор является циклированным посредством дисульфидной связи между остатками Pen.

12. Применение пептидного ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 для лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита, болезни Крона, целиакии (глютеновой болезни), энтеропатии, ассоциированной с типами серонегативной артропатии, микроскопического колита, коллагенозного колита, эозинофильного гастроэнтерита, колита, ассоциированного с лучевой терапией или химиотерапией, колита, ассоциированного с нарушениями врожденного иммунитета, как в случае недостаточности адгезии лейкоцитов 1 типа, хронической гранулематозной болезни, гликогеноза 1b типа, синдрома Германски-Пудлака, синдрома Чедиака-Хигаси и синдрома Вискотта-Олдрича, паучита, приобретенного в результате проктоколэктомии и илеоанального анастомоза, рака желудочно-кишечного тракта, панкреатита, инсулинзависимого сахарного диабета, мастита, холецистита, холангита, перихолангита, хронического бронхита, хронического синусита, астмы, псориаза, псориазического артрита или реакции "трансплантат против хозяина" у субъекта.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль по п.1.

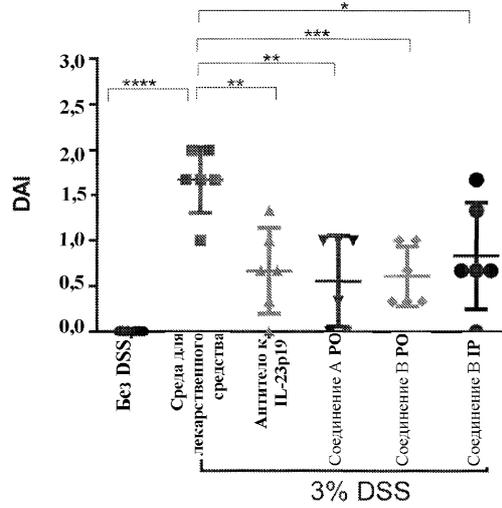
14. Применение фармацевтической композиции по п.13 для лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита, болезни Крона, целиакии (глютеновой болезни), энтеропатии, ассоциированной с типами серонегативной артропатии, микроскопического колита, коллагенозного колита, эозинофильного гастроэнтерита, колита, ассоциированного с лучевой терапией или химиотерапией, колита, ассоциированного с нарушениями врожденного иммунитета, как в случае недостаточности адгезии лейкоцитов 1 типа, хронической гранулематозной болезни, гликогеноза 1b типа, синдрома Германски-Пудлака, синдрома Чедиака-Хигаси и синдрома Вискотта-Олдрича, паучита, приобретенного в результате проктоколэктомии и илеоанального анастомоза, рака желудочно-кишечного тракта, панкреатита, инсулинзависимого сахарного диабета, мастита, холецистита, холангита, перихолангита, хронического бронхита, хронического синусита, астмы, псориаза, псориазического артрита или реакции "трансплантат против хозяина" у субъекта.

15. Применение по п.14, где фармацевтическую композицию составляют для введения посредством перорального, парентерального, внутривенного, перитонеального, внутривенного, подкожного, внутримышечного, интратекального пути введения, с помощью ингаляции, вапоризации, распыления, посредством подъязычного, трансбуккального, парентерального, ректального, внутриглазного пути введения, с помощью ингаляции, местно, посредством вагинального или местного пути введения.

16. Применение по п.14 для лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного ко-

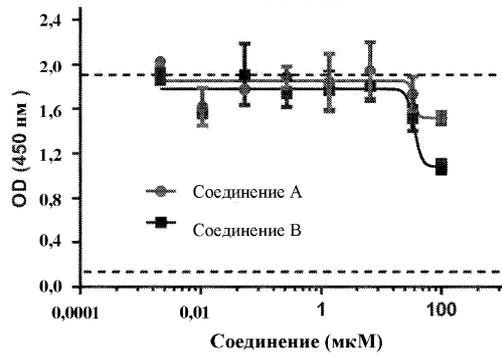
лита или болезни Крона, где фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально.

17. Применение по п.14 для лечения псориаза, где фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально, местно, парентерально, внутривенно, подкожно или перитонеально.

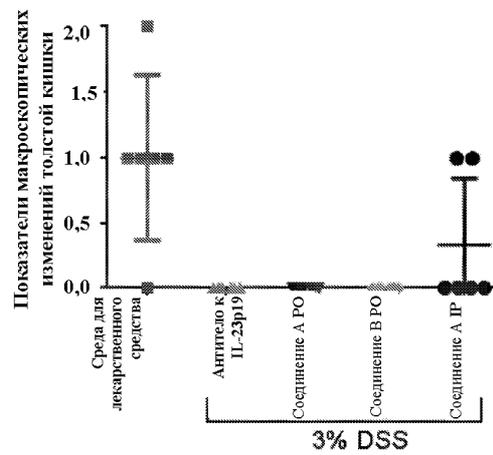


Фиг. 1

Стимуляция с помощью IL-12
высвобождения IFN_{γ} из PBMS
человека



Фиг. 2



Фиг. 3А

0	Норма
1	Покраснение
2	Покраснение, легкая отечность, небольшие изъязвления
3	Две или более кровоточащие язвы, воспаление, умеренные спайки
4	Сильное изъязвление, стеноз с расширениями, выраженные спайки

Фиг. 3В

Предполагаемый участок связывания пептидом

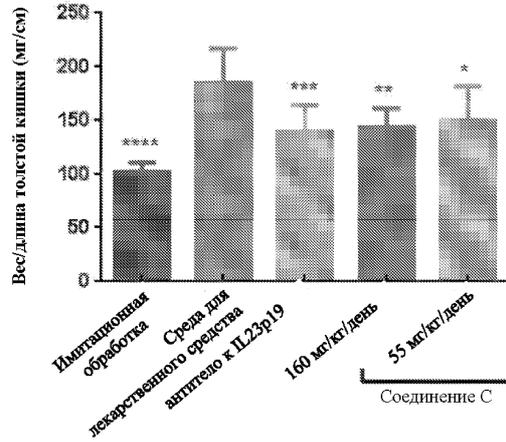
		10	20	30	
II.23R_человека		-----	-----	MNQVTIQWD	AVIALYILFSWC
II.23R_мышь		MKRREREMRGFYI	WDMSHLTQL	LHVVI	ALYVLFRWG
II.23R_крысы		MRREREMRGFYI	WDMSHVALQ	LHVVI	ALYVLFRWG
II.23R_шимпанзе		-----	-----	MNQVTIQWD	AVIALYILFSWC
II.23R_собаки		-----	-----	MNQVTIQWD	VVIALYIFFNWC
II.23R_коровы		-----	-----	MNQVTIHW	QVVI
		130	140	150	160
II.23R_человека		ICGKDISSGYP	PDIPDEVTCVI	YEYSGNMTCT	WNAAG
II.23R_мышь		ICGKDISSGHPP	DAPSNLTCVI	YEYSGNMTCT	WNTG
II.23R_крысы		ICGKDISSGYP	DAPSNMTCVI	YEYSGNMTCT	WNTG
II.23R_шимпанзе		ICGKDISSGYP	PDIPDEVTCVI	YEYSGNMTCT	WNAAG
II.23R_собаки		ICGKDISSGYP	PVDPDKVTCVI	YEYSGNMTCT	WNSG
II.23R_коровы		ICGKDISSGYP	PVDPDKVACVI	YEYSGNMTCT	WNPG
		260	270	280	290
II.23R_человека		WDSQTTIEKV	SCEMRYKATTN	QWNVKEFD	TNFTYV
II.23R_мышь		WKSKTMI	EKVFC	EMRYKATTN	QWVKEFDANFTYV
II.23R_крысы		WKSKTMI	TGKVFC	EMRYKATTN	QWNVKEFDTNFTYV
II.23R_шимпанзе		WDSQTTIEKV	SCEMRYKATTN	QWNVKEFD	TNFTYV
II.23R_собаки		WNSQTTIEKV	SCEMRKATTN	QWVKEFD	TNFTPYE
II.23R_коровы		WDSQTSIEKV	SCEMRYKATTN	QWNVKEFD	TNFTYV
		390	400	410	420
II.23R_человека		NRG-DIGLL	GMVFAVMSL	ISLIGIF	NRSFRIG
II.23R_мышь		NHQ-DIGLL	SGMVFLA	MLPIFSL	IGIFNRSLRIG
II.23R_крысы		NSQ-DIGLL	SGMVFLA	LLPIFSL	IGIFNRSLRIG
II.23R_шимпанзе		NRG-DIGLL	GMVFAVMSL	ISLIGIF	NRSLRIG
II.23R_собаки		NRQQDIGLL	GMVFAVMSL	ISLIGIF	NRSIRIG
II.23R_коровы		NRKQDIGLL	GMVFAVMSV	LSLIGIF	NRSLRIG
		520	530	540	
II.23R_человека		YTPDLNTG	YKPKQISN	FLPEGSHLS	NNNETTSLTLK
II.23R_мышь		YTPDLNTG	YKPKQVSN	VPPGGNLF	INRDERDPTSL
II.23R_крысы		YTPDLNTG	YKPKQVSN	VPEENHFI	INRDERDPTSL
II.23R_шимпанзе		YTPDLNTG	YKPKQISN	FLPEGSHLS	NNNETTSLTLK
II.23R_собаки		YTPDLNTG	YKPKQISN	FLTCGNHLS	KKDETSSTL
II.23R_коровы		YTPDLNTG	YKPKQISS	FLPCGNHLS	NDDETFASSL
		650	660	670	
II.23R_человека		ELPSIN	TYFPQNI	LESHFN	RISLLEK
II.23R_мышь		DLPSIN	SYFPQNV	LESHFS	RISLFQK
II.23R_крысы		DLPSIN	SYFPQNV	LESHFS	CGIPLLQK
II.23R_шимпанзе		ELPSIN	TYFPQNI	LESHFN	RISLLEK
II.23R_собаки		ELPSIN	SYFPQNI	LESHFN	RISLLEK
II.23R_коровы		ELPSIN	SYFPQNI	LESHFN	RISLLEK

40	50	60	70	80
HGGITNINCSGRHWVEPATIFKMGMNISLYCQAAIKNCQPRKLNFFYK	HGGITNINCSGRHWVEPATIFKMGMNISLYCQAAIKNCQPRKLNFFYK	HGGITNINCSGRHWVEPATIFKMGMNISLYCQAAIKNCQPRKLNFFYK	HGGITNINCSGRHWVEPATIFKMGMNISLYCQAAIKNCQPRKLNFFYK	HGGITNINCSGRHWVEPATIFKMGMNISLYCQAAIKNCQPRKLNFFYK
170	180	190	200	210
KPTYIDTKYVHVKSLETEEEQOYLSSYINISTDSLQGGKKYLVWV	KPTYIDTKYVHVKSLETEEEQOYLSSYINISTDSLQGGKKYLVWV	KPTYIDTKYVHVKSLETEEEQOYLSSYINISTDSLQGGKKYLVWV	KPTYIDTKYVHVKSLETEEEQOYLSSYINISTDSLQGGKKYLVWV	KPTYIDTKYVHVKSLETEEEQOYLSSYINISTDSLQGGKKYLVWV
300	310	320	330	340
QQSEFYLEPNIKYVFOVRCQETGKR	QQSEFYLEPNIKYVFOVRCQETGKR	QQSEFYLEPNIKYVFOVRCQETGKR	QQSEFYLEPNIKYVFOVRCQETGKR	QQSEFYLEPNIKYVFOVRCQETGKR
430	440	450	460	
KRRILLIPKWLIEDIPNMKNSVVKMLQENSELMNNSSEQVLYVD	KRRILLIPKWLIEDIPNMKNSVVKMLQENSELMNNSSEQVLYVD	KRRILLIPKWLIEDIPNMKNSVVKMLQENSELMNNSSEQVLYVD	KRRILLIPKWLIEDIPNMKNSVVKMLQENSELMNNSSEQVLYVD	KRRILLIPKWLIEDIPNMKNSVVKMLQENSELMNNSSEQVLYVD
550	560	570	580	590
PVDSLDSGHNPRLQKHPNFAPSVSSVNSLSNTIFLGEELSLILNQGEC	PVDSLDSGHNPRLQKHPNFAPSVSSVNSLSNTIFLGEELSLILNQGEC	PVDSLDSGHNPRLQKHPNFAPSVSSVNSLSNTIFLGEELSLILNQGEC	PVDSLDSGHNPRLQKHPNFAPSVSSVNSLSNTIFLGEELSLILNQGEC	PVDSLDSGHNPRLQKHPNFAPSVSSVNSLSNTIFLGEELSLILNQGEC
600	690	700	710	720
90	100	110	120	
NGIKERFQITRINKTARLWYKNFLEPHASMYCTAECPKHFQETL	NGFKLEFDITRINRRTARLWYKGFSEPHAYMHCTAECPCGHFQETL	NGFKERFHITRINRRTARVWYKGFSEPHASMYCTAECPCGRFQETL	NGIKERFQITRINKTARLWYKNFLEPHASMYCTAECPKHFQETL	NGIKERFQITRINKTARLWYKNFLEPHASMYCTAECPKHFQETL
220	230	240	250	
QAANA LCMEE SKQLQIHLDDIVIPSAV ISRAETINATVPKTIIV	QAVNS LCMENSQQLQVHLLDDIVIPSAI ISRAETINATVPKTIIV	QAVNS LCMENSQQLQVHLLDDIVIPSPS ISRAETINATVPKTIIV	QAANA LCMEE SKQLQIHLDDIVIPSAV ISRAETINATVPKTIIV	QAANA LCMEE SKQLQIHLDDIVIPSAI ISRAEDINTTIPKTIIV
340	350	360	370	380
QPWSS PF FHKTPETVPQVTSKAFQHDITWNSGLTVASISTCHLTSO	QPWSS PF VHQTSQTVSQVTAKS-SHEPQKMEHLSATIFRCHPASO	QPWSS PF VHQTPQASQVTSKP-PHEPQKLEHLTATIPKCHSTSO	QPWSS PF FHKTPETVPQVTSKAFQHDITWNSGLTVASISTCHLTSO	QPWSS PF FHKTAETVPQVTVKSEFQHDITQNSSELLIASIFKCHLTSO
470	480	490	500	510
PMITE IKEIFIPEHKPTDYKKE-NITGPLETRDYPQNSLFDNITVV	PVLTE ISEISPLEHKPTDYKCERLTGLLETRDQPLGMLSTSSSVV	PILTE ISEISPLEHKPTDYKCERLTGLLETRDQPLTTLSTSSSVV	PMITE IKEIFIPEHKPTDYKKE-NITGPLETRDYLQNSLFDNITVV	PVITE IEIFLPEEHKPTDYKAEKNITGPLETRDCLQNSLLINTVV
600	610	620	630	640
SSPDI QNSVEEETTMLLENDSPEETIPEQTLLPDEFVSCLGIVNE	NSLDI QNSRQEETSIVLQSSPSPEETIPEAQTLSPDEFVSCLAIGNE	NSLDI QNSRQEETSIVLQNSPSPEETIPEVQTLSPDEFVSCLAIGSE	SSPDI QNSVEEETTMLLENDSPEETIPEQTLLPDEFVSCLGIVNE	SPLDM QNSVEEETTMLLENASPEETIPEQTLLPDEFVSCLGIMNE
730	740	750	760	

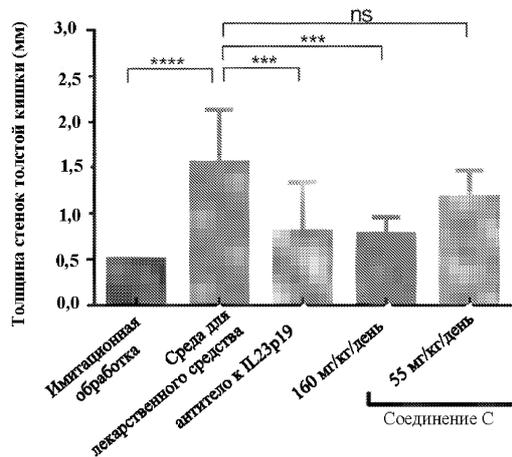
Фиг. 4

ID группы	ID эмбриона крысы линии SD	TNBS на 0 день	Опытный образец						АРІ в питьевой воде (мг/мл)	Окончание на 6 день	
			ID	Состав	Путь	Доза (мг/кг)	Кон. (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)			Частота
Группа 1	1-8	Иммунообработка	нет	PBS	PO	NA	NA	5	TID с -1 дня по 6 день	нет	1 ч. после утренней дозы
Группа 2	11-20	60 мг/кг	нет	PBS	PO	NA	NA	5	TID с -1 дня по 6 день	нет	1 ч. после утренней дозы
Группа 3	21-30	60 мг/кг	Мышечное антитело к IL-23p19	PBS	IP	4	2	2	с -1 дня по 6 день и PBS PO TID в количестве 5 мл/кг	нет	1 ч. после утренней дозы
Группа 4	31-40	60 мг/кг	Соединение С	PBS	PO	20	4	5	TID с -1 дня по 6 день	0,6	1 ч. после утренней дозы
Группа 5	41-50	60 мг/кг	Соединение С	PBS	PO	6,7	1,3	5	TID с -1 дня по 6 день	0,2	1 ч. после утренней дозы

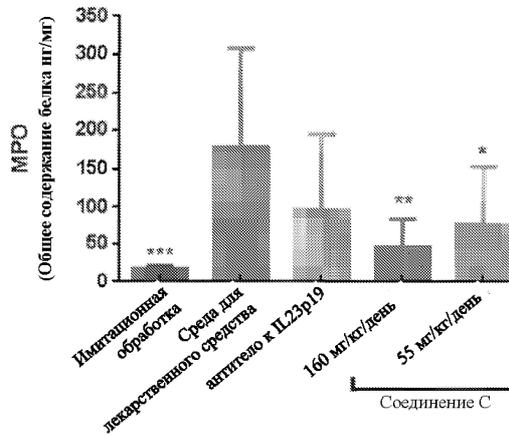
Фиг. 5



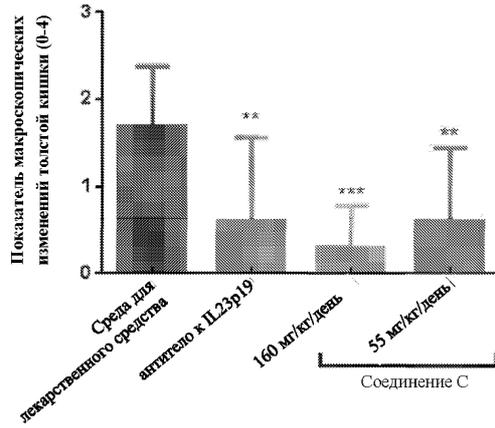
Фиг. 6А



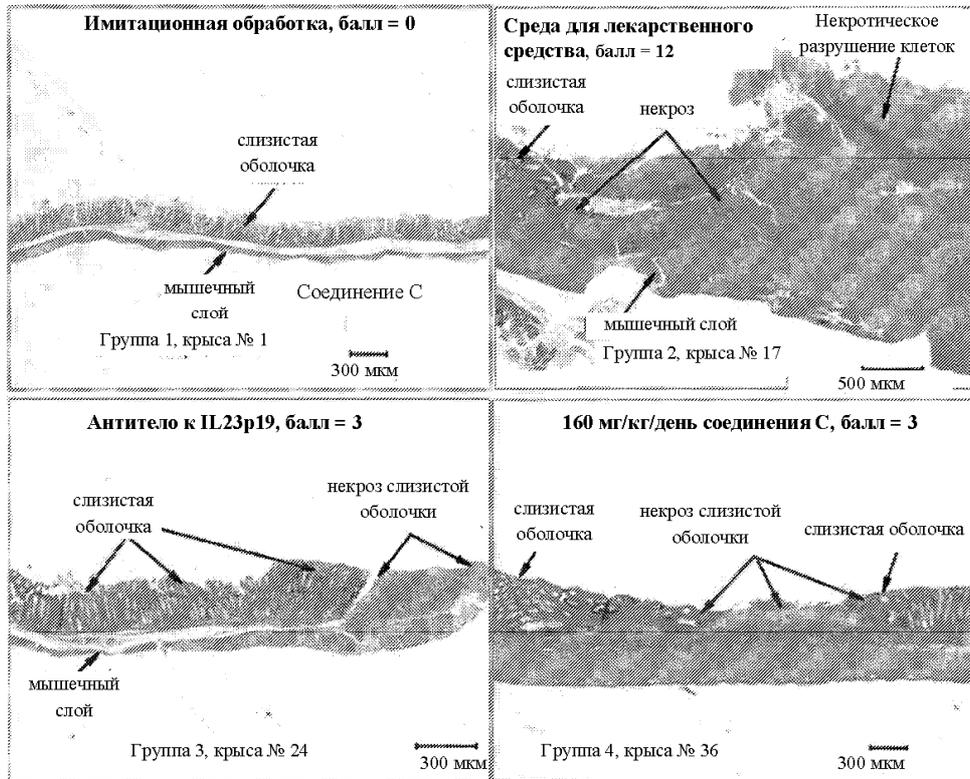
Фиг. 6B



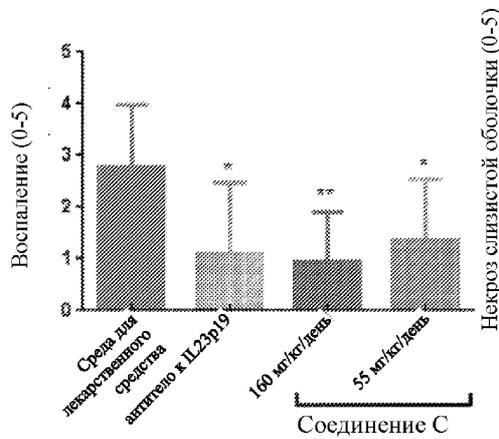
Фиг. 6С



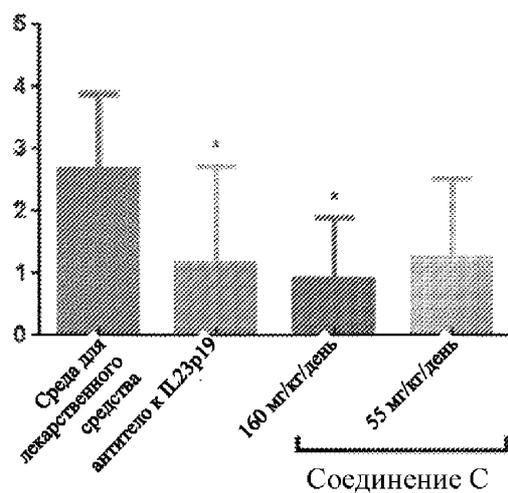
Фиг. 6D



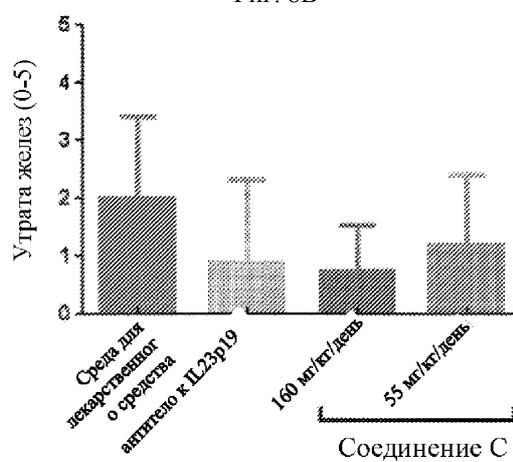
Фиг. 7



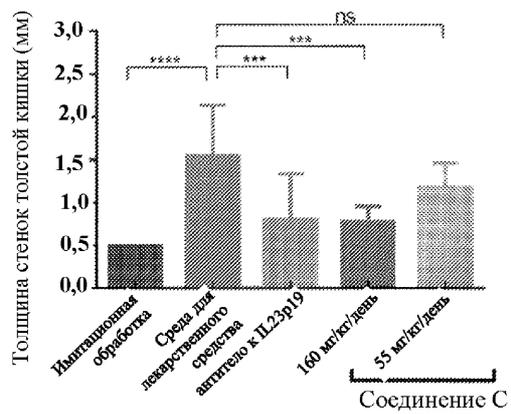
Фиг. 8A



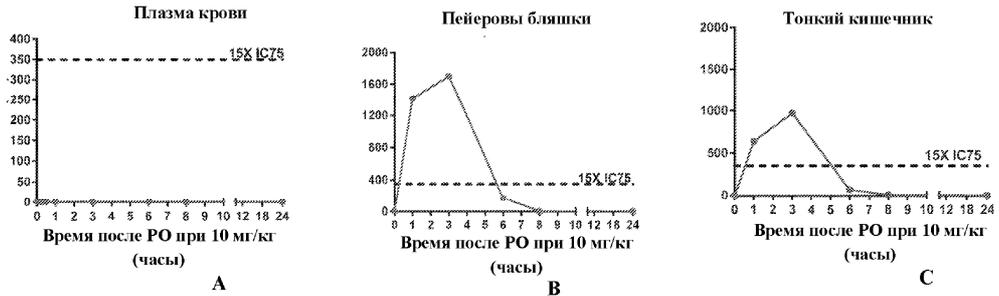
Фиг. 8В



Фиг. 8С

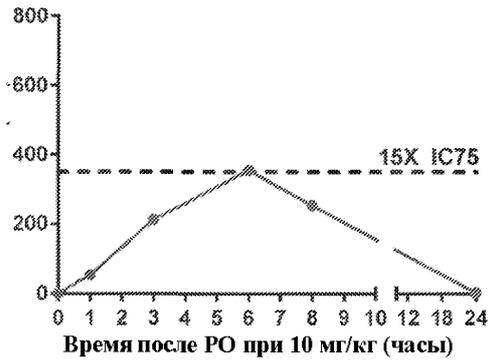


Фиг. 8D



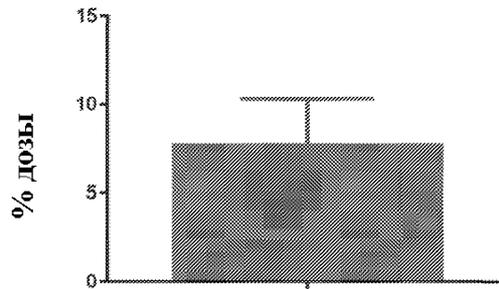
Фиг. 11А-С

Толстая кишка

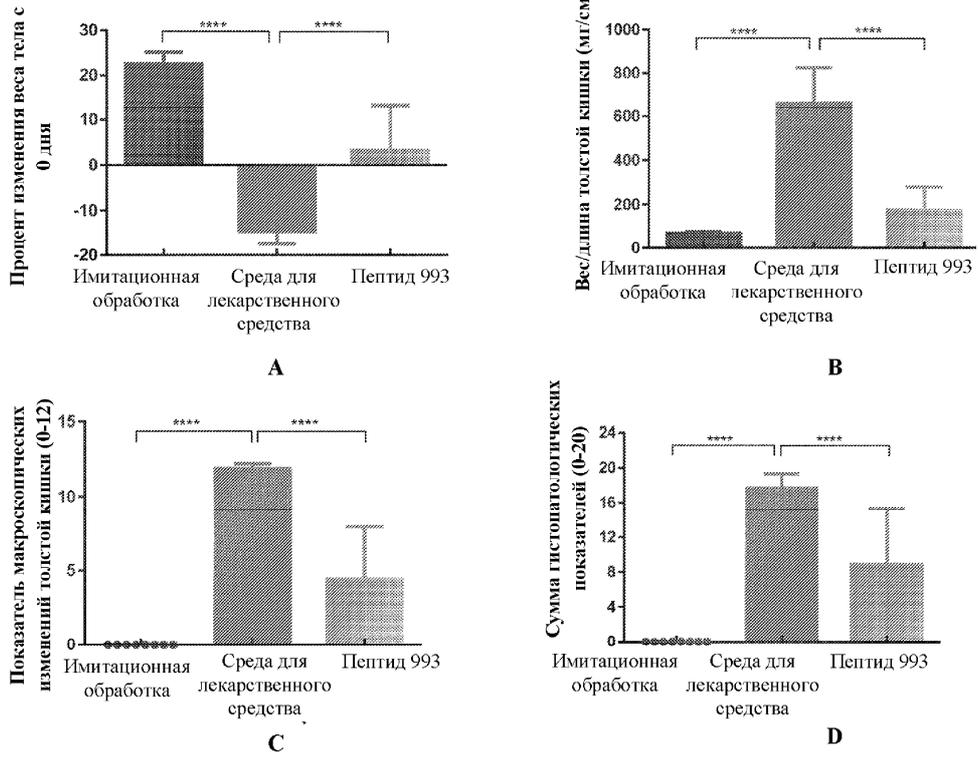


Фиг. 11D

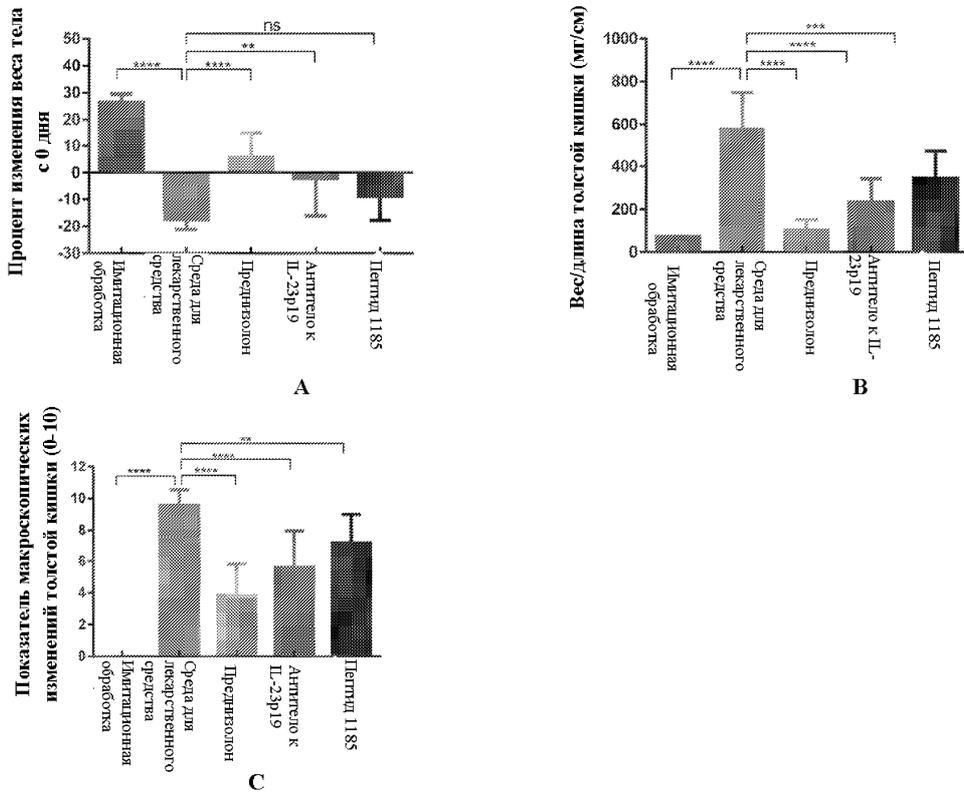
Кал через 24 часа



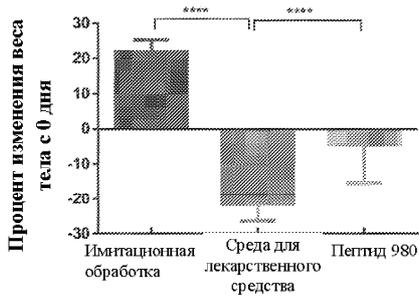
Фиг. 11E



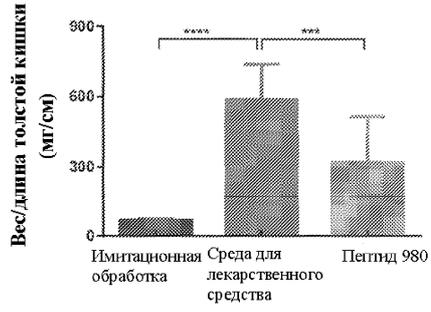
Фиг. 12A-D



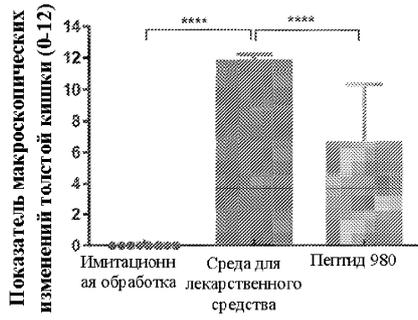
Фиг. 13A-C



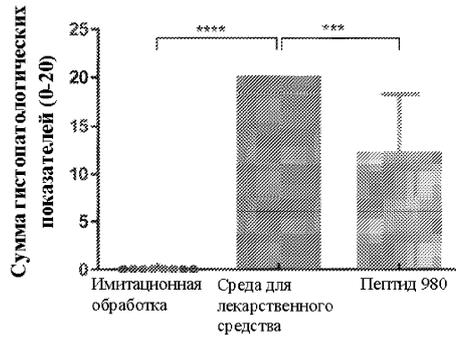
A



B

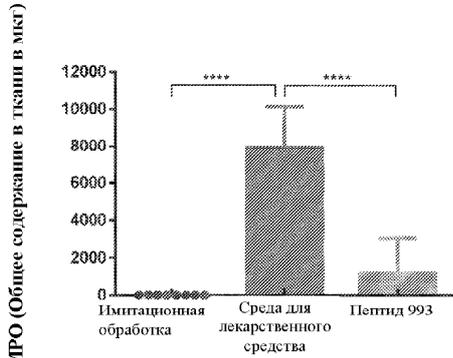


C

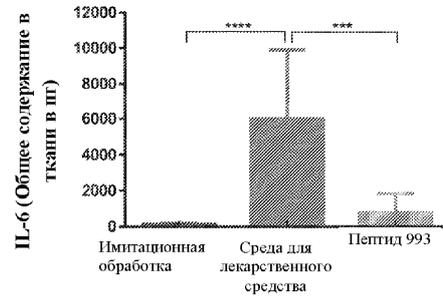


D

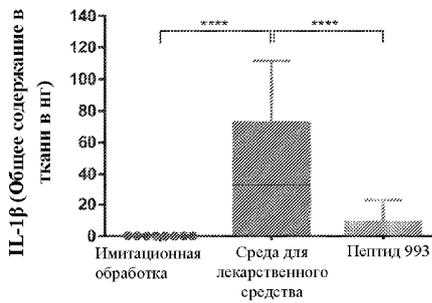
Фиг. 14A-D



A

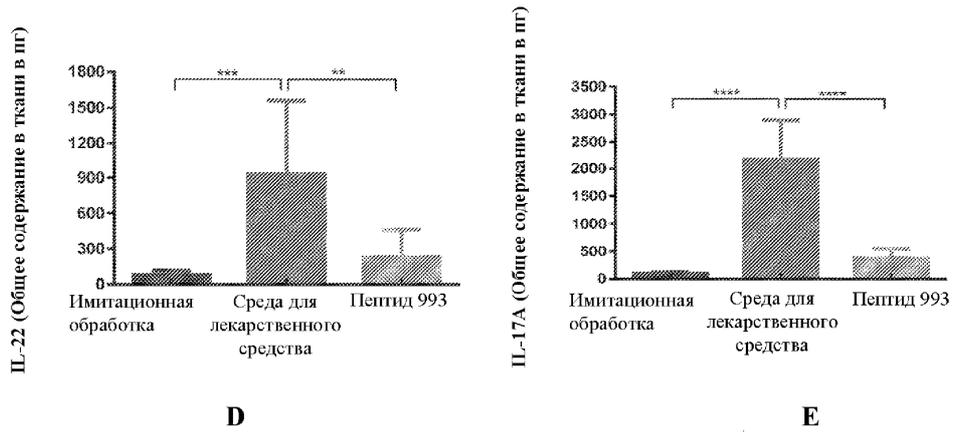


B

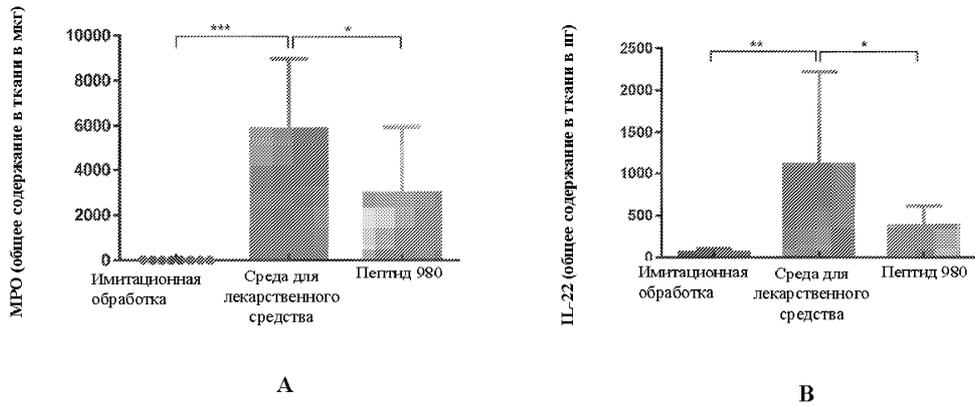


C

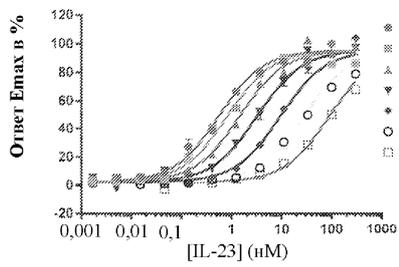
Фиг. 15A-C



Фиг. 15D-E

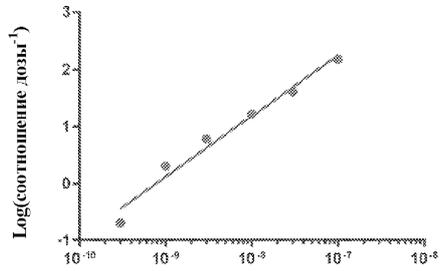


Фиг. 16A-B



Угловой коэффициент Шивльда	1,038
Угловой коэффициент Хилла	0,9718
EC50	0,5803
КВ	0,72 нМ

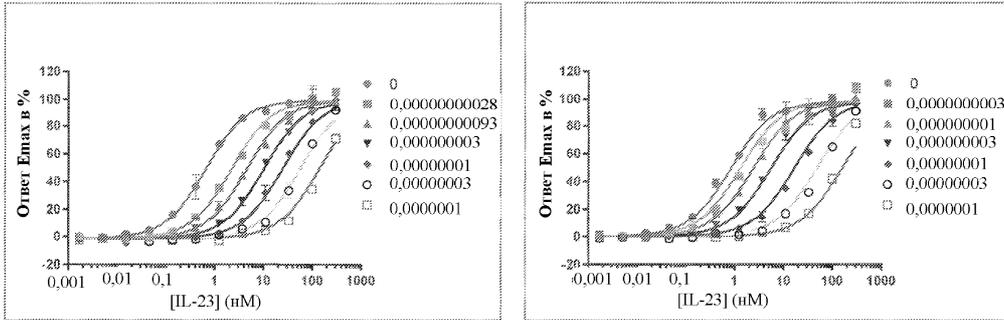
A



Угловой коэффициент	1,068
Отрезок Y при X=0	9,112

B

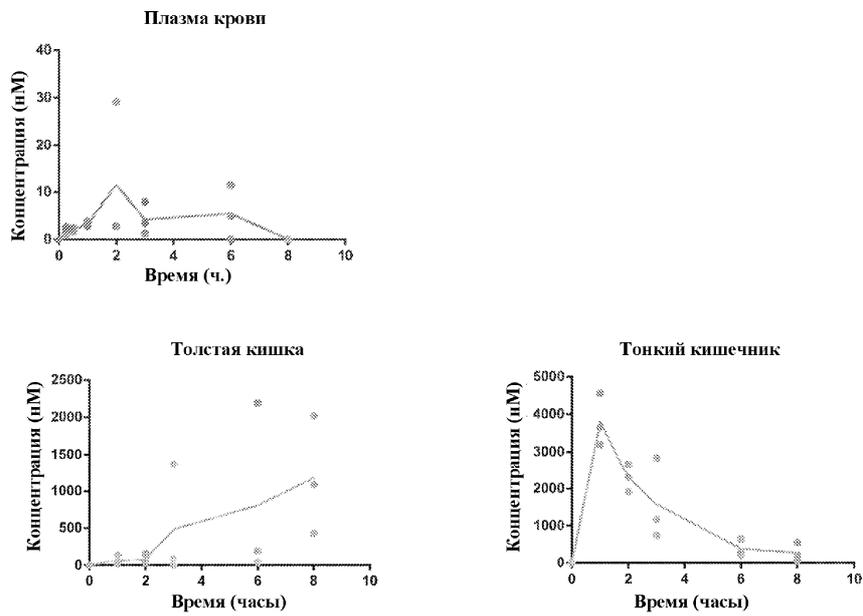
Фиг. 17A-B



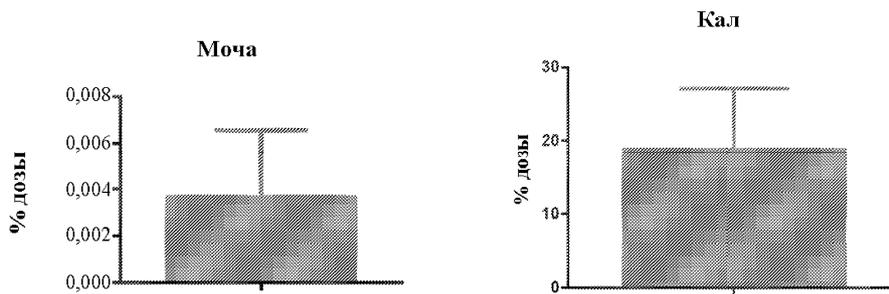
C

D

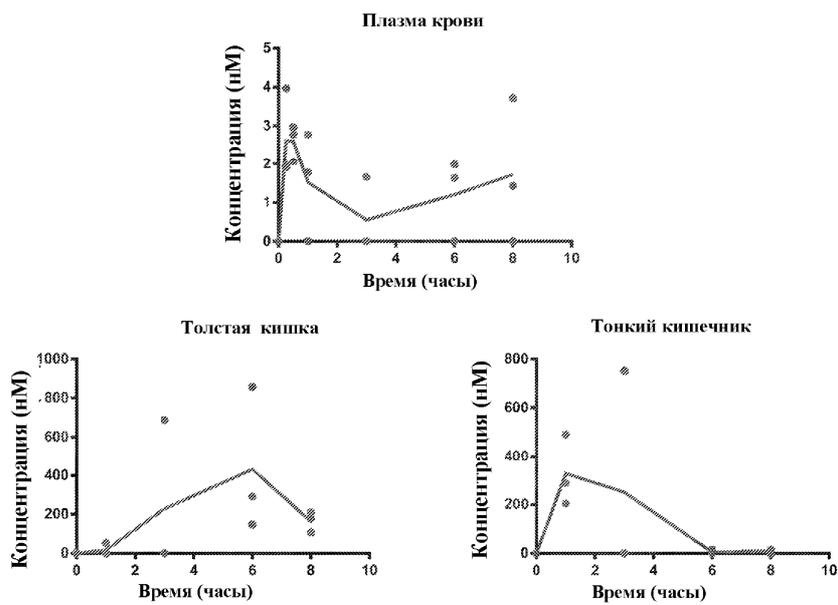
Фиг. 17C-D



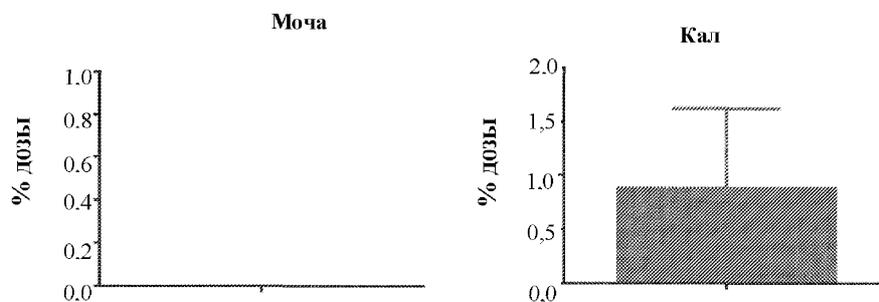
Фиг. 18А



Фиг. 18В



Фиг. 19А



Фиг. 19В

