

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035767**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.08.07**

(21) Номер заявки  
**201791249**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.12.07**

(51) Int. Cl. **C07K 14/705** (2006.01)  
**A61K 38/17** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

---

(54) **ПОЛУЧАЕМЫЕ ИЗ CD44v6 ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И СВЯЗАННЫХ С АНГИОГЕНЕЗОМ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

(31) **1421647.7**

(32) **2014.12.05**

(33) **GB**

(43) **2017.11.30**

(86) **PCT/EP2015/078892**

(87) **WO 2016/087680 2016.06.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АМКБЮР ГМБХ; РУПРЕХТ-КАРЛС-  
УНИВЕРЗИТЕТ (DE)**

(72) Изобретатель:  
**Матцке-Оги Александра (DE), Ориан-  
Руссо Вероник (FR), Хаберкорн Уве,  
Линднер Томас, Мир Вальтер (DE)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) **WO-A1-2014079914  
WO-A1-2014079943  
WO-A1-2014079940**

---

(57) Изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам лечения различных форм злокачественной опухоли и связанных с ангиогенезом заболеваний с использованием циклических пептидов.

---

**035767**

**B1**

**035767**  
**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам лечения форм злокачественной опухоли и связанных с ангиогенезом заболеваний.

### **Уровень техники, предшествующий изобретению**

Показано, что различные типы злокачественной опухоли участвуют, по меньшей мере частично, в сверхактивации рецепторных тирозинкиназ, таких как cMET и VEGFR. Злокачественные опухоли включают, например, колоректальный рак, рак молочной железы, рак печени и рак поджелудочной железы.

Обсуждалось, что CD44 играет роль, например, в зависимой от HGF и VEGF активации рецепторных тирозинкиназ, таких как cMET, RON и VEGFR (см. в числе прочего Ponta et al., Nature Reviews, (2003), 4, 33-45 и Tremmel et al., Blood, (2009), 25, 5236-5244), которые активируют последующие MAP-киназы, такие как Erk. Кроме того, показано, что происходит экспрессия формы альтернативного сплайсинга CD44, а именно CD44v6, при некоторых злокачественных опухолях, характеризующихся сверхактивацией рецепторных тирозинкиназ. Обсуждалось, что пептиды, способные блокировать опосредованную CD44v6 активацию рецепторных тирозинкиназ, являются потенциально пригодными для лечения таких злокачественных опухолей.

Однако существует постоянный интерес к фармацевтически активным средствам, которые обеспечивают лечение таких злокачественных опухолей.

Например, лечение рака поджелудочной железы, как правило, зависит от стадии злокачественной опухоли. Несмотря на то, что в настоящее время только локализованную злокачественную опухоль считают подходящей для хирургической операции, направленной на излечение, только приблизительно 20% случаев диагностируют как локализованное заболевание. Хирургическую операцию также можно проводить в паллиативных целях, если злокачественно новообразование является инвазирующим или давящим на двенадцатиперстную кишку или толстый кишечник. Дополнительные виды лечения включают радиационную терапию и паллиативную химиотерапию. В настоящее время химиотерапия включает лечение гемцитабином или способы комбинированного лечения гемцитабином, такие как гемцитабин/оксалиплатин или гемцитабин/цисплатин. Несмотря на активные научно-исследовательские работы, в настоящее время не существует доступного лечения, которое, как считают, обеспечивало бы длительное выживание без прогрессирования заболевания. Таким образом, в настоящее время рак поджелудочной железы является одним из злокачественных новообразований с наихудшим прогнозом из всех неоплазий. В частности, если метастазы распространяются по всему организму, например, в печень, брюшную полость и легкие, не существует эффективного лечения, которое бы позволило эффективно вызвать регрессию существующих метастазов.

Аналогичные проблемы существуют для других злокачественных опухолей, которые уже образовали метастазы. Для многих таких злокачественных опухолей паллиативная химиотерапия может являться единственным терапевтическим лечением.

Ангиогенез означает образование новых кровеносных сосудов из уже существующих сосудов. Хотя ангиогенез является в основном нормальным процессом во время роста и развития, он играет важную роль при злокачественных опухолях, т.к. новые кровеносные сосуды являются необходимыми для обеспечения растущей опухоли питательными веществами и кислородом. Опухоли индуцируют ангиогенез, секретируя различные факторы роста, такие как bFGF и VEGF, которые индуцируют пророст капилляров в опухоль. Таким образом, антиангиогенные реагенты приобретают все большее значение в лечении злокачественных опухолей.

Таким образом, существует необходимость в новых соединениях и способах, которые можно использовать для лечения злокачественных опухолей, таких как рак поджелудочной железы и рак печени, до метастазов, и когда уже произошло метастазирование. Также желательно, чтобы такие соединения действовали как антиангиогенные средства для предотвращения образования новых кровеносных сосудов, которые могут снабжать опухоль питательными веществами.

### **Задача и сущность изобретения**

Одной из задач настоящего изобретения является предоставление соединений и фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, пригодные в качестве лекарственных средств и для лечения злокачественной опухоли и связанных с ангиогенезом заболеваний, заболеваний из области офтальмологии, заболеваний, связанных с повышенным инвазивным потенциалом клеток, и воспалительных нарушений, в частности злокачественной опухоли и связанных с ангиогенезом заболеваний у человека до метастазированием и после него. Другой задачей является предоставление новых способов лечения злокачественной опухоли у человека до метастазирования и после него и лечения связанных с ангиогенезом заболеваний.

Эти и другие задачи, как они станут очевидны из последующего описания, являются предметом независимых пунктов формулы изобретения. Некоторые из предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения указаны в зависимых пунктах формулы изобретения.

Настоящее изобретение в некоторой степени основано на экспериментальных данных, описываемых ниже в настоящем описании, демонстрирующем, что циклические пептиды, описываемые в настоящем описании, способны блокировать активацию cMET и Erk. На основании этого такие пептиды также

ингибируют/снижают метастазирование и приводят к регрессу метастазов. CD44v6 также был вовлечен в другие злокачественные опухоли, такие как лимфома Ходжкина, колоректальный рак, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак желудка и рак молочной железы, вероятно, вследствие своей роли в зависимой от HGF активации рецепторных тирозинкиназ, таких как cMET, RON и VEGFR.

Эксперименты, описываемые ниже в настоящем описании, дополнительно демонстрируют, что такое соединение, содержащее циклический пептид, в качестве минимального требования содержащей пептидную последовательность R-W-N, аминокислоту X<sub>1</sub> и дополнительно X<sub>11</sub>, выбранные из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W или Y, способно блокировать образование метастазов на модели на животных злокачественной опухоли человека.

Как уже упоминалось выше, выявлено, что описываемые в настоящем описании пептиды являются эффективными для ингибирования метастазирования, если в циклический пептид входит трипептидная последовательность R-W-N. Неожиданно, для циклических пептидов демонстрируют высокую фармакологическую эффективность, как продемонстрировано в экспериментах, предоставленных в настоящем описании. Высокая фармакологическая активность являлась неожиданной, т.к. циклические пептиды характеризуются сравнительно жесткой структурой в цикле по сравнению с нециклическими пептидами. Вследствие этого, ожидалось, что менее гибкие циклические пептиды менее эффективно взаимодействуют с рецепторами. Однако было обнаружено, что дело обстоит иначе, как продемонстрировано в экспериментальном разделе ниже. Без намерения быть связанным конкретной теорией, также полагают, что циклическая структура описываемых пептидов снижает подверженность пептидов протеолитическому разрушению. Таким образом, чем выше количество пептида в крови, тем больше активного пептида является доступным для взаимодействия с рецептором. Это приводит к более высокому общему фармакологическому эффекту.

Существует два дополнительных признака, которые, как было выявлено, дополнительно повышают фармакологическую пригодность циклических пептидов, и, таким образом, являются в настоящее время особенно предпочтительными вариантами осуществления настоящего изобретения. Эти два признака улучшают фармакологическую активность описываемых циклических пептидов предпочтительно отдельно или даже более предпочтительно в комбинации.

Во-первых, циклические пептиды предпочтительно содержат по меньшей мере одну химическую связь между первой и второй аминокислотой, в частности двумя смежными аминокислотами, пептида, которая не является химической связью между N-концом первой аминокислоты и C-концом второй аминокислоты двух аминокислот, в частности двух смежных аминокислот.

Таким образом, предпочтительно, чтобы цикл или кольцо циклического пептида содержало не только химические связи между N-концевыми аминокислотными группами и C-концевыми карбоксильными группами аминокислот в цикле, но, например, между N-концевой аминокислотной группой и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты, C-концевой карбоксильной группой и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно аминокислотной группой боковой цепи аминокислоты, или между (по меньшей мере) двумя боковыми цепями аминокислот. Предпочтительно одна из указанных боковых цепей аминокислоты несет карбоксильную группу, тогда как боковая цепь аминокислоты несет аминокислотную группу. Таким образом, предпочтительно, чтобы химическая связь между двумя смежными аминокислотами включала боковую цепь аминокислоты по меньшей мере одной из указанных двух смежных аминокислот. Как правило, циклические пептиды содержат только классические пептидные связи, т.е. все аминокислоты, которые входят в состав цикла циклического пептида, соединены через C-концевую карбоксильную группу одной аминокислоты и N-концевую аминокислотную группу следующей или прилегающей аминокислоты. Однако по настоящему изобретению особенно предпочтительно, чтобы по меньшей мере одна химическая связь между двумя смежными аминокислотами в кольце не являлась классической пептидной связью. Особенно предпочтительно, чтобы химическая связь между двумя смежными аминокислотами включала боковую цепь аминокислоты одной из этих смежных аминокислот. Такая химическая связь образует циклическую пептидную структуру посредством по меньшей мере одной боковой цепи аминокислоты одной аминокислоты в пептидном цикле. Предполагают, что эти химические связи положительно влияют на фармакологическую активность по двум путям: (i) такой тип связи не встречается в белках или пептидах в природе, таким образом, опять же стандартные протеазы не являются активными по отношению к таким химическим связям и группам. Таким образом, протеолитическое расщепление снижется; (ii) такие химические связи, которые предпочтительно включают по меньшей мере одну боковую цепь аминокислоты, по-видимому, усиливают гибкость жесткой структуры циклических пептидов по сравнению с циклическими пептидами, содержащими только классические пептидные связи в структуре кольца. Это увеличивает число конформаций, доступных для взаимодействия лиганда и, таким образом, может приводить к улучшенному связыванию циклического пептида с рецептором по сравнению с циклическими пептидами только с химическими связями между N- и C-концами аминокислот в цикле. Однако повышенная фармакологическая активность циклических пептидов, содержащих такую химическую связь, являлась неожиданной, т.к. такие химические связи, которые не являются стандартными пептидными связями, дополнительно отличают пептид от природного пептида, который связывается с рецептором. Таким образом, предпочтительно циклические пептиды содержат

по меньшей мере одну химическую связь между двумя смежными аминокислотами, которая включает боковую цепь аминокислоты по меньшей мере одной из двух смежных аминокислот. Другими словами, по меньшей мере одна химическая связь между двумя смежными аминокислотами не образована между N-концевой аминогруппой одной из двух смежных аминокислот и C-концевой карбоксильной группой другой аминокислоты из двух смежных аминокислот. Предпочтительно циклический пептид содержит химическую связь между двумя смежными аминокислотами, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты и химической связи между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты пептида.

Альтернативно или дополнительно очень предпочтительно, чтобы циклические пептиды содержали по меньшей мере одну D-аминокислоту. Полагают, что присутствие по меньшей мере одной D-аминокислоты в циклических пептидах дополнительно понижает подверженность пептидов протеолитическому расщеплению, т.к. протеазы эволюционно не предназначены действовать на содержащие D-аминокислоты белки или пептиды. Это, в частности, подтверждают экспериментальными данными, предоставленными в настоящем описании ниже. Однако также в отношении этого признака фармакологическое ингибирующее действие являлось абсолютно неожиданным, т.к. присутствие D-аминокислоты дополнительно отличает пептид от природного пептида, который связывается с рецептором. Таким образом, количество пептида, которое является доступным для взаимодействия с рецептором, увеличивается. В частности, было продемонстрировано, что циклический пентапептид K-R-W-H-E, содержащий D-аминокислоту W (D3-alga1), является эффективным для ингибирования опосредованной CD44v6 активации пути передачи сигналов Met. Таким образом, D-аминокислота не понижает ингибирующее действие пептидов. Фактически D3-alga1 даже обладает более высоким ингибирующим действием в анализе заживления ран, результаты которого приведены в примерах и на фиг. 5. "D-аминокислота" представляет собой термин хорошо понятный специалисту. Как правило, все аминокислоты, получаемые из природных белков, являются L-конфигурации. D-аминокислоты также встречаются в природе, особенно в качестве компонентов определенных пептидных антибиотиков, в стенках определенных микроорганизмов и до некоторой степени также у млекопитающих, включая *Homo sapiens*. L- и D-преобразование конфигурации аминокислот не относится к оптической активности самой аминокислоты, а относится к оптической активности изомера глицеральдегида, из которого теоретически можно синтезировать аминокислоту (D-глицеральдегид является правовращающим; L-глицеральдегид является левовращающим).

В особенно предпочтительном варианте осуществления циклический пептид содержит химическую связь между двумя смежными аминокислотами пептида, которая не является химической связью между N-концом первой аминокислоты и C-концом второй аминокислоты двух смежных аминокислот, предпочтительно химическая связь между двумя смежными аминокислотами включает боковую цепь аминокислоты по меньшей мере одной из указанных двух смежных аминокислот и по меньшей мере одну D-аминокислоту. Экспериментальные данные, предоставленные в настоящем описании ниже, наглядно демонстрируют, что сочетание этих двух признаков в циклическом пептиде приводит даже к более повышенной фармакологической активности, что являлось совершенно неожиданным и удивительным, т.к. эти циклические пептиды отличаются по многим аспектам от природного пептида, который связывается с рецептором.

В наиболее предпочтительном в настоящее время варианте осуществления соединение содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), химическую связь между N-концевой аминогруппой K и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты E, и где W представляет собой D-аминокислоту (D3-alga1, см. фиг. 9).

В другом наиболее предпочтительном в настоящее время варианте осуществления соединение содержит пептид, который содержит аминокислотную последовательность, как проиллюстрировано в SEQ ID NO: 35, и содержит химическую связь между N-концевой аминогруппой K и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты E, такую как alga2 (фиг. 12).

В настоящее время наиболее предпочтительным является соединение по изобретению, где пептид содержит аминокислотную последовательность, как проиллюстрировано в SEQ ID NO: 36, и содержит химическую связь между N-концевой аминогруппой аминокислоты K и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты E, где аминокислота H представляет собой D-аминокислоту, такую как D6-alga3 (см. фиг. 10).

В настоящее время наиболее предпочтительным является соединение по изобретению, где пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34) и содержит химическую связь между аминогруппой боковой цепи аминокислоты K и C-концевой карбоксильной группой аминокислоты E, где аминокислота R представляет собой D-аминокислоту, такую как D2-epa11 (см. фиг. 11).

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению, содержащему циклический пептид, содержащий, по меньшей мере:

(а) аминокислоту X<sub>1</sub>, выбранную из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, дополнительно

(b) аминокислотную последовательность R-W-H и дополнительно

(c) аминокислоту  $X_{11}$ , выбранную из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, или его пептидомиметик, или

циклический пептид, содержащий, по меньшей мере, аминокислотную последовательность  $X_1$ - $X_2$ - $X_3$ - $X_4$ - $X_5$ - $X_6$ - $X_7$ -R-W-H- $X_{11}$ - $X_{12}$ - $X_{13}$ - $X_{14}$ , где аминокислота  $X_1$  выбрана из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, где аминокислоты  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ ,  $X_{11}$ ,  $X_{12}$ ,  $X_{13}$  и  $X_{14}$  независимо выбраны из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, и где  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ ,  $X_{12}$ ,  $X_{13}$  и  $X_{14}$  необязательно присутствуют в аминокислотной последовательности, или его пептидомиметик.

Предпочтительно настоящее изобретение относится к соединению, содержащему циклический пептид, содержащий, по меньшей мере:

(a) аминокислоту  $X_1$ , выбранную из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, дополнительно

(b) аминокислотную последовательность R-W-H и дополнительно

(c) аминокислоту  $X_{11}$ , выбранную из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, или его пептидомиметик, или

циклический пептид, содержащий, по меньшей мере, аминокислотную последовательность  $X_1$ - $X_2$ - $X_3$ - $X_4$ - $X_5$ - $X_6$ - $X_7$ -R-W-H- $X_{11}$ - $X_{12}$ - $X_{13}$ - $X_{14}$ , где аминокислота  $X_1$  выбрана из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, где аминокислоты  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ ,  $X_{11}$ ,  $X_{12}$ ,  $X_{13}$  и  $X_{14}$  независимо выбраны из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, и где  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ ,  $X_{12}$ ,  $X_{13}$ , и  $X_{14}$  необязательно присутствуют в аминокислотной последовательности, или его пептидомиметик. Соединение, содержащее химическую связь между двумя смежными аминокислотами циклического пептида, которая не является химической связью между N-концом первой аминокислоты и C-концом второй аминокислоты двух смежных аминокислот.

Предпочтительно настоящее изобретение относится к соединению, содержащему циклический пептид, содержащий, по меньшей мере:

(a) аминокислоту  $X_1$ , выбранную из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, дополнительно

(b) аминокислотную последовательность R-W-H и дополнительно

(c) аминокислоту  $X_{11}$ , выбранную из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, или его пептидомиметик, или

циклический пептид, содержащий, по меньшей мере, аминокислотную последовательность  $X_1$ - $X_2$ - $X_3$ - $X_4$ - $X_5$ - $X_6$ - $X_7$ -R-W-H- $X_{11}$ - $X_{12}$ - $X_{13}$ - $X_{14}$ , где аминокислота  $X_1$  выбран из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, где аминокислоты  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ ,  $X_{11}$ ,  $X_{12}$ ,  $X_{13}$ , и  $X_{14}$  независимо выбраны из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, и где  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ ,  $X_{12}$ ,  $X_{13}$ , и  $X_{14}$  необязательно присутствуют в аминокислотной последовательности, или его пептидомиметик, содержащий химическую связь между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты и представителем, выбранным из группы, состоящей из C-конца, N-конца и боковой цепи аминокислоты второй или второй смежной аминокислоты.

Необязательно в соединении по настоящему изобретению аминокислота  $X_1$  представляет собой аминокислоту, содержащую группу  $\text{NH}_2$  в боковой цепи аминокислоты, такой как K, R, N или Q,  $X_2$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с отрицательно заряженными боковыми цепями, такими как E или D, или аминокислот с неполярными боковыми цепями, такими как A, V, L или I,  $X_3$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с группой  $\text{NH}_2$  в боковой цепи аминокислоты, такой как K, R, N или Q, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, такими как A, V, L или I,  $X_4$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с неполярными или незаряженными боковыми цепями и структурами ароматических колец, таких как F, W или Y, и аминокислот с полярными боковыми цепями, такими как A, V, L или I,  $X_5$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с неполярными или незаряженными боковыми цепями и структурами ароматических колец, таких как F, W или Y, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, так как A, V, L или I,  $X_6$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из G и аминокислоты с неполярными боковыми цепями, так как A, V, L или I,  $X_7$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с группой  $\text{NH}_2$  в боковой цепи аминокислоты, такой как K, R, N или Q, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I,  $X_{11}$  выбран из группы, состоящей из аминокислот с отрицательно заряженными боковыми цепями, таких как E или D, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I,  $X_{12}$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из G и аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I,  $X_{13}$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с неполярными или незаряженными боковыми цепями и структурами ароматических колец, таких как F, W или Y, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I, и  $X_{14}$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с





тельно К, где  $X_2$  присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот Е и D, где  $X_3$  присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот К, R, N и Q, где  $X_4$  присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот F, W и Y, где  $X_5$  присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот F, W и Y, где  $X_6$  присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот G, A, V, L и I, где  $X_7$  присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот К, R, N и Q, где  $X_{11}$  присутствует и необязательно представляет собой Е или D, где  $X_{12}$  присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот G, A, V, L и I, где  $X_{13}$  присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот F, W и Y, и где  $X_{14}$  присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот К, R, N и Q, или его пептидомиметик.

В более предпочтительном варианте осуществления в соединении по изобретению  $X_1$  выбран из группы, состоящей из К, R, N и Q, предпочтительно К,  $X_2$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот Е и D,  $X_3$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот К, R, N и Q,  $X_4$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот F, W и Y,  $X_5$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот F, W и Y,  $X_6$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот G, A, V, L и I,  $X_7$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот К, R, N и Q,  $X_{11}$  представляет собой D или Е,  $X_{12}$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот G, A, V, L и I,  $X_{13}$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот F, W и Y, и  $X_{14}$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот К, R, N и Q.

Даже в более предпочтительном варианте осуществления изобретения  $X_1$  представляет собой К,  $X_2$ , если присутствует, представляет собой Е,  $X_3$ , если присутствует, представляет собой Q,  $X_4$ , если присутствует, представляет собой W,  $X_5$ , если присутствует, представляет собой F,  $X_6$ , если присутствует, представляет собой G,  $X_7$ , если присутствует, представляет собой N,  $X_{11}$  представляет собой Е,  $X_{12}$ , если присутствует, представляет собой G,  $X_{13}$ , если присутствует, представляет собой Y, и  $X_{14}$ , если присутствует, представляет собой R.

В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение содержит циклический пептид, который содержит, по меньшей мере, аминокислотную последовательность  $X_1$ - $X_6$ - $X_7$ -R-W-N- $X_{11}$ , где аминокислота  $X_1$  выбрана из группы, состоящей из аминокислот К, R, N, или Q, предпочтительно  $X_1$  представляет собой аминокислоту К, где аминокислота  $X_6$  необязательно присутствует и выбрана из группы, состоящей из аминокислот G, A, V, L и I, предпочтительно  $X_6$  представляет собой аминокислоту G, где  $X_7$  необязательно присутствует и выбран из группы, состоящей из аминокислот К, R, N и Q, предпочтительно  $X_7$  представляет собой N, и где  $X_{11}$  представляет собой аминокислоту D или Е, предпочтительно  $X_{11}$  представляет собой аминокислоту Е, или его пептидомиметик, соединение, содержащее химическую связь между двумя смежными аминокислотами циклического пептида, которая не является химической связью между N-концом первой аминокислоты и C-концом второй аминокислоты двух смежных аминокислот, или циклический пептид, содержащий химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты и химической связью между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты циклического пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты циклического пептида.

В другом очень предпочтительном варианте осуществления циклический пептид содержит, необязательно состоит из аминокислотной последовательности K-R-W-N-E (SEQ ID NO: 34), K-N-R-W-N-E (SEQ ID NO: 35), K-G-N-R-W-N-E (SEQ ID NO: 36) или его пептидомиметика. Дополнительно предпочтительно пептид по изобретению не содержит аминокислотную последовательность N-R-W-N-E (SEQ ID NO: 2), аминокислотную последовательность K-R-W-N-E и модификацию DOTA, аминокислотную последовательность K-G-N-R-W-N-E-G, аминокислотную последовательность K-E-Q-W-F-G-N-R-W-N-E-G-Y-R (SEQ ID NO: 6) или полипептид, содержащий 6 мономеров, или его пептидомиметик.

Необязательно циклический пептид или его пептидомиметик содержит модификацию. Необязательно модификация содержит аминокислоту, производное аминокислоты, липофильную модификацию или ароматическую гидрофобную модификацию, необязательно модификация содержит фенилуксусную кислоту или 3-индолуксусную кислоту. Примеры липофильных модификаций представляют собой жирные кислоты, изопреноиды, стеролы, фосфолипиды, ацилирование жирными кислотами, присоединение гликозилфосфатидинозитольного (GPI) якоря или присоединение пальмитата, миристиолирование, изопренилирование или пренилирование, такое как с использованием фарнезилных или геранилгеранильных групп. В предпочтительном варианте осуществления модификация не является DOTA или миристиоильной группой. Модификация может представлять собой присоединение к кругу/кольцу пептида или к боковой цепи аминокислоты. Также возможно модифицировать боковую цепь аминокислоты или боковые цепи аминокислоты, которые входят в состав цикла/кольца циклического пептида. В частности, боковую цепь аминокислоты, которая входит в состав кольца циклического пептида, т.е. является частью кольца - после образования цикла/кольца, можно модифицировать и/или усекать.

"Модифицированный" следует понимать в соответствии с его общим значением в области белковой химии, и он означает химическое присоединение другой химической группы. Путем модификации до-

полнительную химическую группу ковалентно присоединяют к соответствующей части пептида. Положение модификации пептида не ограничено. Кроме того, в пептиде или даже в боковой цепи аминокислоты может присутствовать более одной модификации.

"Усеченный" означает, что боковую цепь аминокислоты можно укорачивать относительно нормальной боковой цепи аминокислоты.

В особенно предпочтительном варианте осуществления соединение по изобретению содержит химическую связь между двумя смежными аминокислотами пептида, которая не является химической связью между N-концом первой аминокислоты и C-концом второй аминокислоты двух смежных аминокислот.

"Прилежащий" в контексте настоящего изобретения означает, что аминокислоты располагаются рядом друг с другом, в частности, после образования цикла циклического пептида. Таким образом, термин "прилежащий" включает то, что две аминокислоты располагаются рядом друг с другом, когда цикл циклического пептида является закрытым. Первая аминокислота может быть смежной на стороне N-конца или C-конца со второй аминокислотой. Однако предпочтительно, чтобы химическая связь по меньшей мере между двумя смежными аминокислотами не являлась пептидной связью, а, например, включала, по меньшей мере, боковую цепь аминокислоты одной из двух смежных аминокислот. В предпочтительном варианте осуществления химическая связь, которая не является химической связью между N-концом первой аминокислоты и C-концом второй аминокислоты двух смежных аминокислот, образует цикл циклического пептида. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанная первая и указанная вторая аминокислота являются N-концевыми и C-концевыми аминокислотами пептида, соответственно, до того как образуется цикл циклического пептида. После образования цикла циклического пептида указанная первая и вторая аминокислоты являются смежными друг с другом. Более предпочтительно химическая связь между двумя смежными аминокислотами включает боковую цепь аминокислоты по меньшей мере одной из указанных двух смежных аминокислот. Перед тем как пептид становится циклическим, первая из двух смежных аминокислот находится со стороны N-конца центрального мотива RWH аминокислотной последовательности, и вторая смежная аминокислота находится со стороны C-конца этого центрального мотива последовательности. Число аминокислот, которые содержатся между двумя смежными аминокислотами и центральным мотивом RWH последовательности, является переменным на стороне N- или C-конца мотива RWH и дополнительно объясняется в настоящем описании ниже. "Включает" по отношению к химической связи между двумя смежными аминокислотами при участии по меньшей мере одной боковой цепи аминокислоты означает, что по меньшей мере один атом боковой цепи аминокислоты участвует в ковалентной связи, которая локализована между двумя смежными аминокислотами в образованном цикле циклического пептида. Из контекста также становится ясно, что термин "химическая связь" не означает, что между двумя смежными аминокислотами существует обязательно только одна химическая связь. Как правило, термин "химическая связь" следует понимать в соответствии с его значением в данной области химии, и предпочтительно он представляет собой ковалентную атомную связь. Химическая связь в отношении того, как цикл пептида образуется, относится к химической связи, которая фактически соединяет две аминокислоты: она может представлять собой химическую связь между N-концевой аминогруппой первой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты цикла, химическую связь между C-концевой карбоксильной группой первой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты или химическую связь между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты пептида. Таким образом, химическая связь, описываемая в настоящем описании, образует цикл, таким образом, что две аминокислоты, которые обозначают как "смежные аминокислоты", становятся смежными. Циклический пептид по изобретению также может содержать более одной химической связи между двумя смежными аминокислотами циклического пептида, которая не является химической связью между N-концом первой аминокислоты и C-концом второй аминокислоты двух смежных аминокислот.

В предпочтительном варианте осуществления циклический пептид содержит химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты и химической связью между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты пептида.

Как обсуждается, предпочтительной является химическая связь между аминогруппой N-конца ( $\alpha$ ) и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты (положение  $\beta$  в случае аминокислоты D и положение  $\gamma$  в случае аминокислоты E). Также предпочтительной является химическая связь между аминогруппой боковой цепи аминокислоты и карбоксильной группой C-конца. Греческие буквы используют для обозначения атомов аминокислоты, а также боковых цепей аминокислоты, которые задействованы в химической связи между аминокислотами, которые образуют цикл, такими как две смежные аминокислоты, где первый атом боковой цепи обозначают как  $\alpha$ , второй -  $\beta$ , третий -  $\gamma$ , четвертый -  $\delta$ , пятый -  $\epsilon$  и т.д. "Цикл" или "кольцо" пептида представляет собой кольцо или цикл, образованный пептидным остовом и при наличии боковой цепи, или боковыми цепями аминокислоты, или одной или более группами  $\text{CH}_2$ ,

которые участвуют в химической связи, которая образует кольцо или цикл пептида. Это проиллюстрировано на фиг. 9. В качестве этапа циклизации в основном подразумевают последнюю химическую реакцию, которая приводит к химической связи, которая окончательно замыкает кольцо/цикл. "В цикле" включают все атомы, которые участвуют в образовании цикла. Они могут представлять собой пептидный остов и одну или более боковых цепей аминокислот или одну или более групп  $\text{CH}_2$ . Как правило, термин не включает боковые цепи аминокислоты, которые не связаны с другой аминокислотой или другой боковой цепью аминокислоты пептида таким образом, что они участвуют в цикле, но присоединены к пептидному остову, как обычно в природных пептидах и белках.

Высокую биологическую активность циклических пептидов, содержащих химическую связь между N- или C-концом и боковой цепью аминокислоты, подтверждают соединениями, которые тестируют в примерах, такими как приведены на фиг. 1, 2 и 9-14. В частности, химическая связь, в которой участвует аминогруппа N-конца и карбоксильная группа аминокислот E и D, является предпочтительной для образования цикла. Циклические пептиды, содержащие по меньшей мере одну химическую связь в цикле, которая не образована между N- и C-концом, а образована между C- или N-концом первой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты или между двумя боковыми цепями аминокислот, являются предпочтительными. Как уже объясняется выше, хорошая фармакологическая активность являлась неожиданной, т.к. эти пептиды по изобретению существенно отличаются по своей структуре от природного пептида, который связывается с рецептором. Полагают, что причиной этого является то, что, с одной стороны, пептиды являются особенно стабильными и менее подвержены протеолитическому расщеплению и, с другой стороны, не содержат сравнительно жесткую структуру пептидного остова, но предполагают, что они взаимодействуют более адаптировано и эффективно с рецептором, чем циклический пептид, где все аминокислоты соединены стандартными пептидными связями.

В более предпочтительном варианте осуществления циклический пептид содержит химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты, предпочтительно E или D, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и аминогруппой боковой цепи аминокислоты, предпочтительно K, R, N или Q, и химической связи между аминогруппой боковой цепи аминокислоты первой аминокислоты пептида, предпочтительно K, R, N или Q, и карбоксильной группы боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты пептида, предпочтительно E или D. Альтернативно, циклический пептид соединения по изобретению содержит химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепи аминокислоты, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты и химической связи между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты двух смежных аминокислот циклического пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты двух смежных аминокислот пептида. Альтернативно, циклический пептид содержит химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой первой аминокислоты и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты, предпочтительно являющейся E или D, химической связи между C-концевой карбоксильной группой первой аминокислоты и аминогруппой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты, предпочтительно являющейся K, R, N или Q, и химической связи между аминогруппой боковой цепи аминокислоты первой аминокислоты циклического пептида, предпочтительно являющейся K, R, N или Q, и карбоксильной группы боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты циклического пептида, предпочтительно являющейся E или D.

В особенно предпочтительном варианте осуществления пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 35) или K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 36) и содержит химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, необязательно карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, необязательно аминогруппой боковой цепи аминокислоты, и химической связи между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты пептида, необязательно между карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты первой аминокислоты и аминогруппой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты.

В особенно предпочтительном варианте осуществления пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 35) или K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 36) и содержит химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, необязательно карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, необязательно аминогруппой боковой цепи аминокислоты и химической связи между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты пептида, необязательно между карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты первой аминокислоты и аминогруппой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты, где пептид содержит по меньшей мере одну D-аминокислоту.

Даже в более предпочтительном варианте осуществления соединение по изобретению содержит циклический пептид, где пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34) и содержит химическую связь между N-концевой аминогруппой первой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно между N-концевой аминогруппой первой аминокислоты, предпочтительно аминокислота K, и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты, необязательно E. Предпочтительно боковая цепь аминокислоты представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из аминокислот E, D, K, R, N и Q.

Даже в более предпочтительном варианте осуществления соединение содержит пептид, который содержит аминокислотную последовательность, как проиллюстрировано в SEQ ID NO: 35, и содержит химическую связь между N-концевой аминогруппой первой аминокислоты, предпочтительно аминокислоты K, и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты, предпочтительно аминокислоты E, такой как alga2 (фиг. 12).

Даже в более предпочтительном варианте осуществления соединения содержит пептид, который содержит аминокислотную последовательность, как проиллюстрировано в SEQ ID NO: 36, и содержит химическую связь между N-концевой аминогруппой первой аминокислоты, предпочтительно аминокислоты K, и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно карбоксильной группы боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты, предпочтительно аминокислоты E.

Даже в более предпочтительном варианте осуществления соединения содержит пептид, который содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34) и содержит химическую связь между боковой цепью аминокислоты, предпочтительно аминогруппой боковой цепи аминокислоты, первой аминокислоты, предпочтительно аминокислоты K, и C-концевой карбоксильной группой второй аминокислоты, предпочтительно E.

В другом предпочтительном варианте осуществления химическая связь включает карбоксильную группу боковой цепи аминокислоты E или D, и/или химическая связь включает аминогруппу боковой цепи аминокислоты любой из аминокислот K, R, N или Q. Необязательно боковую цепь аминокислоты подвергают модификации или усечению.

В частности, предпочтительными являются также соединения, где циклический пептид в цикле содержит по меньшей мере одну группу  $\text{CH}_2$ , предпочтительно две группы  $\text{CH}_2$  или более.

В особенно предпочтительном варианте осуществления соединения содержит по меньшей мере одну D-аминокислоту, альтернативно, по меньшей мере одна аминокислота циклического пептида представляет собой D-аминокислоту, необязательно, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 аминокислот циклического пептида представляют собой D-аминокислоты. В одном из предпочтительных вариантов осуществления в соединении по меньшей мере одна аминокислота аминокислотной последовательности K-R-W-H, K-R-W-H-E или R-W-H представляет собой D-аминокислоту, предпочтительно H, R и/или W представляет собой D-аминокислоту, наиболее предпочтительно W, или R, или H.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 35) или K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 36), содержащую химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой первой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, необязательно карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты, второй аминокислоты, химической связи между C-концевой карбоксильной группой первой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, необязательно аминогруппой боковой цепи аминокислоты, второй аминокислоты и химической связи между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты пептида, необязательно между карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты первой аминокислоты и аминогруппой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты, где по меньшей мере одна аминокислота представляет собой D-аминокислоту, предпочтительно по меньшей мере одна аминокислота аминокислотной последовательности R-W-H представляет собой D-аминокислоту.

В настоящее время даже более предпочтительным является соединение по изобретению, где пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), содержащую химическую связь между N-концевой аминогруппой первой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты, более предпочтительно между N-концевой аминогруппой K и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты E, где по меньшей мере одна аминокислота представляет собой D-аминокислоту, предпочтительно по меньшей мере одна аминокислота аминокислотной последовательности R-W-H представляет собой D-аминокислоту, более предпочтительно W представляет собой D-аминокислоту.

В настоящее время наиболее предпочтительным является соединение по изобретению, где пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), содержащую химическую связь между N-концевой аминогруппой K и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты E, и где W представляет собой D-аминокислоту, такую как D3-alga1 (см. фиг. 9).

В настоящее время наиболее предпочтительным является соединение по изобретению, где пептид содержит аминокислотную последовательность, как проиллюстрировано в SEQ ID NO: 35, и содержит химическую связь между N-концевой аминогруппой первой аминокислоты, предпочтительно аминокис-

лоты К, и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты, второй аминокислоты, предпочтительно аминокислоты Е, где по меньшей мере одна аминокислота представляет собой D-аминокислоту.

В настоящее время наиболее предпочтительным является соединение по изобретению, где пептид содержит аминокислотную последовательность, как проиллюстрировано в SEQ ID NO: 36, и содержит химическую связь между N-концевой аминогруппой первой аминокислоты, предпочтительно аминокислота К, и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты, второй аминокислоты, предпочтительно аминокислоты Е, где аминокислота Н представляет собой D-аминокислоту, такую как D6-alga3 (см. фиг. 10).

В настоящее время наиболее предпочтительным является соединение по изобретению, где пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34) и содержит химическую связь между боковой цепью аминокислоты, предпочтительно аминогруппой боковой цепи аминокислоты, первой аминокислоты, предпочтительно аминокислоты К, и С-концевой карбоксильной группой второй аминокислоты, предпочтительно аминокислоты Е, где аминокислота R представляет собой D-аминокислоту, такую как D2-epal1 (см. фиг. 11).

Соединение по любому из предшествующих пунктов, где пептид выбран из группы, состоящей из пептида, содержащего аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), содержащую химическую связь между N-концевой аминогруппой аминокислоты К и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты Е, и где аминокислота W представляет собой D-аминокислоту, такую как D3alga1, пептида, содержащего аминокислотную последовательность, как проиллюстрировано в SEQ ID NO: 35, содержащую химическую связь между N-концевой аминогруппой аминокислоты К и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты Е, такую как alga2, пептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, содержащую химическую связь между N-концевой аминогруппой аминокислоты К и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты Е, где аминокислота Н представляет собой D-аминокислоту, такую как D6-alga3, и пептида, содержащего аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), содержащую химическую связь между аминогруппой боковой цепи аминокислоты К и С-концевой карбоксильной группой аминокислоты Е, где аминокислота R представляет собой D-аминокислоту, такую как D2-epal1.

Также предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Необязательно соединение или фармацевтическую композицию формулируют для внутривенного, перорального, назального или подкожного введения.

Также предоставлено соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению для применения в качестве лекарственного средства. Также предоставлено использование соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению для производства лекарственного средства для терапии любого из перечисленных ниже в настоящем описании заболеваний.

В предпочтительном варианте осуществления соединения или фармацевтическая композиция по изобретению предназначена для применения для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из злокачественной опухоли, связанного с ангиогенезом заболевания, заболевания из области офтальмологии, заболеваний, связанных с повышенным инвазивным потенциалом клеток, и воспалительных нарушений у человека. Предпочтительно злокачественная опухоль представляет собой метастазирующую злокачественную опухоль. "Метастазирующая злокачественная опухоль" представляет собой злокачественную опухоль, которая может образовывать или часто образует метастазы. Метастазирующую злокачественную опухоль, которая уже распространилась из той части организма, где она началась, т.е. первичного очага, в другие части организма, также обозначают как метастатическую злокачественную опухоль. Когда злокачественные клетки отрываются от опухоли, они могут путешествовать в другие области организма через кровоток или лимфатическую систему. Затем такие злокачественные клетки могут образовывать новые опухоли в других областях организма.

В другом предпочтительном варианте осуществления заболевание выбрано из группы, состоящей из эстрогенового рецепторзависимого рака молочной железы, эстрогенового рецепторнезависимого рака молочной железы, гормонального рецепторзависимого рака предстательной железы, гормонального рецепторнезависимого рака предстательной железы, злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли почки, рака толстого кишечника, семейного аденоматозного полипоза (FAP), колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака пищевода, рака желудка, злокачественной опухоли мочеполовой системы, злокачественной опухоли желудочно-кишечного тракта, рака матки, рака яичника, астроцитомы, глиомы, рака кожи, плоскоклеточной карциномы, кератоакантомы, болезни Боуэна, Т-клеточной лимфомы кожи, меланомы, базально-клеточной карциномы, актинического кератоза; икhtiоза; акне, обыкновенных угрей, сарком, саркомы Капоши, остеосаркомы, рака головы и шеи, мелкоклеточной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, лейкоза, лимфом и/или других злокачественных опухолей клеток крови, синдрома резистентности к тиреоидным гормонам, диабета, талассемии, цирроза, протозойной инфекции, ревматоидного артрита, ревматоидного спондилита, всех форм ревматизма, остеоартрита, подагрического артрита, рассеянного склероза, инсулинозависимого сахарного диабета, инсулиннезависимого диабета, астмы, ринита, увеита, эритематозной волчанки,

язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, хронической диареи, псориаза, атопического дерматита, заболевания костей, фибропролиферативных нарушений, атеросклероза, апластической анемии, синдрома Ди Георга, болезни Грейвса, эпилепсии, эпилептического статуса, болезни Альцгеймера, депрессии, шизофрении, шизоаффективного расстройства, мании, инсульта, психотических симптомов, не соответствующих настроению, биполярного расстройства, аффективного расстройства, менингита, миодистрофии, рассеянного склероза, тревожного возбуждения, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности, реперфузионного повреждения, диабетической ретинопатии, связанной с возрастом дегенерации желтого пятна, аллергических болезней, например, астмы, вследствие увеличения эозинофильных гранулоцитов, отторжения трансплантата сердца и ожирения у человека.

Предпочтительно для указанной злокачественной опухоли демонстрируют экспрессию CD44v6.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанную злокачественную опухоль можно классифицировать как стадию III или стадию IV в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп системы определения стадии злокачественной опухоли Американского объединенного комитета по изучению рака. Более предпочтительно указанную злокачественную опухоль можно классифицировать как стадию IV в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп системы определения стадии злокачественной опухоли Американского объединенного комитета по изучению рака.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанная злокачественная опухоль представляет собой метастазирующую злокачественную опухоль, выбранную из группы, состоящей из метастазирующих форм лимфомы Ходжкина, колоректального рака, рака шейки матки, рака легких, рака кожи, такого как плоскоклеточный рак или базально-клеточная карцинома, рака головы и шеи, рака желудка, рака поджелудочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи и рака молочной железы. В другом более предпочтительном варианте осуществления изобретения указанная злокачественная опухоль представляет собой метастазирующую злокачественную опухоль, выбранную из группы, состоящей из метастазирующих форм лимфомы Ходжкина, колоректального рака, рака шейки матки, рака легких, рака кожи, такого как плоскоклеточный рак или базально-клеточная карцинома, рака головы и шеи, рака желудка, рака поджелудочной железы и рака молочной железы, где указанную метастазирующую злокачественную опухоль можно классифицировать как стадию IV в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп системы определения стадии злокачественной опухоли Американского объединенного комитета по изучению рака, и где для указанной злокачественной опухоли демонстрируют экспрессию CD44v6.

Предпочтительные злокачественные опухоли могут представлять собой метастазирующие формы лимфом Ходжкина, колоректального рака, рака шейки матки, рака головы и шеи, рака желудка, рака поджелудочной железы и рака молочной железы, что касается этих видов злокачественной опухоли, то была продемонстрирована экспрессия CD44v6. В предпочтительном варианте осуществления соединения и фармацевтическая композиция по изобретению предназначены для применения для лечения злокачественных опухолей, когда уже образовались метастазы, таких как метастазирующие формы лимфомы Ходжкина, колоректального рака, рака шейки матки, рака головы и шеи, рака желудка, рака поджелудочной железы и рака молочной железы у человека.

Специалисту в данной области будет понятно, что любое соединение, которое обеспечивает те же аминокислоты или, по меньшей мере, некоторую общую конфигурацию циклического пептида, как циклические пептиды, описываемые в настоящем описании, также будет являться эффективным не только в профилактике образования метастазов, а также в удалении уже образовавшихся метастазов в злокачественных опухолях, таких как лимфома Ходжкина, колоректальный рак, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак желудка, рак поджелудочной железы и рак молочной железы, а также связанных с ангиогенезом заболеваний, заболеваний из области офтальмологии, заболеваний, связанных с повышенным инвазивным потенциалом клеток, и воспалительных нарушений.

Таким образом, изобретение в некоторых вариантах осуществления предусматривает использование пептидомиметиков любого из циклических пептидов, описываемых в настоящем описании. Эти пептидомиметики предпочтительно содержат те же аминокислоты, но измененный остов, который обеспечивает ту же общую конфигурацию пептидомиметика, как сам циклический пептид, но который, например, является более устойчивым к протеазному расщеплению. Предпочтительные пептидомиметики представляют собой, например, изостерические пептоиды, которые содержат поли-N-замещенные глицины в пептидной связи остова.

Настоящее изобретение также рассматривает дополнительные модифицированные формы циклических пептидов и пептидомиметики, описываемые в настоящем описании. Такие модифицированные циклические пептиды или пептидомиметики могут содержать, например, химически или ферментативно присоединенные модификации, которые делают пептиды более стабильными, например, по отношению к протеазному расщеплению, что позволяет представлять пептиды или пептидомиметики в виде фармацевтически приемлемых солей, или которые, например, улучшают биологические свойства циклических пептидов или пептидомиметиков, такие как время полужизни. Иллюстративные модификации включают аминокислоты, производные аминокислот и ароматическогидрофобные модификации, необязательно

фенилуксусную кислоту или 3-индолуксусную кислоту. В предпочтительном варианте осуществления модификация не является DOTA или миристоильной группой.

Дополнительные модификации пептидов известны специалисту. Такие модифицированные циклические пептиды или пептидомиметики, как правило, обозначают в контексте настоящего изобретения как соединения или пептидные соединения. Эти соединения или соединения циклического пептида можно формулировать для перорального введения, например, путем ингаляции, для назального введения или введения посредством инъекции, такой как внутривенное или подкожное введение.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение также относится к соединениям и фармацевтическим композициям для применения для лечения злокачественных опухолей, когда уже образовались метастазы, таких как метастазирующие формы лимфомы Ходжкина, колоректального рака, рака шейки матки, рака головы и шеи, рака желудка, рака поджелудочной железы и рака молочной железы у человека, где эти фармацевтические композиции содержат соединения/пептидные соединения, как описано выше. Эти фармацевтические композиции могут содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты и соединения, и фармацевтические композиции можно формулировать для перорального введения, такого как путем ингаляции, назального введения или введения посредством инъекции.

Изобретение также относится к способам лечения злокачественной опухоли, связанного с ангиогенезом заболевания, заболевания из области офтальмологии, заболеваний, связанных с повышенным инвазивным потенциалом клеток, и воспалительных нарушений у человека. Кроме того, изобретение относится к способам лечения злокачественных опухолей, когда уже образовались метастазы, таких как метастазирующие формы лимфомы Ходжкина, колоректального рака, рака шейки матки, рака головы и шеи, рака желудка, рака поджелудочной железы и рака молочной железы у нуждающегося в этом человека путем введения циклических пептидов, их пептидомиметиков или их модифицированных форм, т.е. соединений в соответствии с настоящим изобретением или фармацевтических композиций, содержащих соединения в соответствии с настоящим изобретением нуждающегося в этом человеку.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением, т.е. циклические пептиды, их пептидомиметики или их модифицированные формы, фармацевтические композиции по настоящему изобретению и способы в соответствии с настоящим изобретением предназначены для лечения злокачественных опухолей, когда уже образовались метастазы и может уже распространились в организме. Такие злокачественные опухоли также обозначают как метастазирующие злокачественные опухоли.

Метастазирующие злокачественные опухоли по изобретению включают метастазирующие формы злокачественных опухолей, при которых наблюдали экспрессию CD44v6 в тканях злокачественной опухоли или можно наблюдать экспрессию CD44v6 при соответствующем тестировании, например, с использованием антител против CD44v6. Метастазирующие злокачественные опухоли по изобретению включают метастазирующие формы лимфомы Ходжкина, колоректального рака, рака шейки матки, рака головы и шеи, рака желудка, рака поджелудочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи и рака молочной железы и другие формы злокачественной опухоли, указанной выше и в формуле изобретения.

Такие метастазирующие формы злокачественной опухоли различных злокачественных опухолей, таких как лимфома Ходжкина, колоректальный рак, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак желудка, рак поджелудочной железы и рак молочной железы, можно идентифицировать в соответствии с TNM Anatomic Stage/Prognostic Group System of the Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer (7<sup>th</sup> edition, 2010, Springer).

Метастазирующие злокачественные опухоли по изобретению, как правило, классифицируют как злокачественная опухоль на стадии IV в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп, в частности, если M указано как 1. В Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer (7<sup>th</sup> edition, 2010, Springer) описана TNM система анатомических/прогностических групп и при каких условиях считают, что злокачественная опухоль является, например, на стадии I, II, III и IV, для различных злокачественных опухолей, указанных в настоящем описании, и, таким образом, она включена посредством ссылки ниже.

Например, в особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям по настоящему изобретению, т.е. циклическим пептидам, предпочтительно содержащим D2-epal1, D6-alga3, Alga2, Alga1 и D3-alga1, их пептидомиметикам или их модифицированным формам, фармацевтическим композициям, описываемым ниже в настоящем описании, и способам, описываемым ниже в настоящем описании, лечения рака молочной железы или колоректального рака у являющегося человеком индивидуума, у которого рак молочной железы или колоректальный рак можно классифицировать как стадию IV в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп злокачественной опухоли Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer (7<sup>th</sup> edition, 2010, Springer, см. стр. 145-166 для колоректального рака и стр. 347-378 для рака молочной железы).

Следует понимать, что для всех аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения, т.е. соединений, циклических пептидов, фармацевтических композиций и способов, как описано в настоящем описании, всегда предпочтительным является использование циклических пептидов, как описано в настоящем описании, для лечения метастазирующих злокачественных опухолей у человека и, в частности, для лечения метастазирующих злокачественных опухолей, которые классифицируют как стадию IV

в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп злокачественной опухоли Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer (7<sup>th</sup> edition, 2010, Springer).

В особенно предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция по изобретению содержит циклический пептид, содержащий аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34) и содержащий химическую связь между N-концевой аминогруппой аминокислоты K и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты E, где аминокислота W представляет собой D-аминокислоту, такую как D3-alga1 (см. фиг. 9), и фармацевтически приемлемый носитель, необязательно, формулируемый для внутривенного, перорального, назального или подкожного введения, предпочтительно для формулирования для внутривенного введения. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение также относится к циклическому пептиду, содержащему аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), содержащую химическую связь между N-концевой аминогруппой K и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты E, где W представляет собой D-аминокислоту, такую как D3-alga1 (см. фиг. 9), для применения в качестве лекарственного средства. Предпочтительно этот конкретный циклический пептид предназначен для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из злокачественной опухоли, связанного с ангиогенезом заболевания, заболевания из области офтальмологии, заболеваний, связанных с повышенным инвазивным потенциалом клеток, и воспалительных нарушений у человека, более предпочтительно для применения в лечении злокачественной опухоли, предпочтительно метастазирующей злокачественной опухоли и более предпочтительно метастазирующей злокачественной опухоли, которая уже образовала метастазы.

В особенно предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция по изобретению содержит циклический пептид, содержащий аминокислотную последовательность, как проиллюстрировано в SEQ ID NO: 35, и химическую связь между N-концевой аминогруппой аминокислоты K и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты E, такой как Alga2 (см. фиг. 12), и фармацевтически приемлемый носитель, необязательно, формулируемый для внутривенного, перорального, назального или подкожного введения, предпочтительно формулируемый для внутривенного введения. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение также относится к циклическому пептиду, содержащему аминокислотную последовательность, как проиллюстрировано в SEQ ID NO: 35, и химическую связь между N-концевой аминогруппой K и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты E, такой как Alga2 (см. фиг. 12), для применения в качестве лекарственного средства. Предпочтительно этот конкретный циклический пептид предназначен для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из злокачественной опухоли, связанного с ангиогенезом заболевания, заболевания из области офтальмологии, заболеваний, связанных с повышенным инвазивным потенциалом клеток, и воспалительных нарушений у человека, более предпочтительно для применения в лечении злокачественной опухоли, предпочтительно метастазирующей злокачественной опухоли и более предпочтительно метастазирующей злокачественной опухоли, которая уже образовала метастазы.

В особенно предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция по изобретению содержит циклический пептид, содержащий аминокислотную последовательность, как проиллюстрировано в SEQ ID NO: 36, и химическую связь между N-концевой аминогруппой аминокислоты K и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты E, где аминокислота H представляет собой D-аминокислоту, такую как D6-alga3 (см. фиг. 10), и фармацевтически приемлемый носитель, необязательно, формулируемый для внутривенного, перорального, назального или подкожного введения, предпочтительно формулируемый для внутривенного введения. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение также относится к циклическому пептиду, содержащему аминокислотную последовательность, как проиллюстрировано в SEQ ID NO: 36, и химическую связь между N-концевой аминогруппой аминокислоты K и карбоксильной группой аминокислоты E, где аминокислота H представляет собой D-аминокислоту, такую как D6-alga3 (см. фиг. 10), для применения в качестве лекарственного средства. Предпочтительно этот конкретный циклический пептид предназначен для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из злокачественной опухоли, связанного с ангиогенезом заболевания, заболевания из области офтальмологии, заболеваний, связанных с повышенным инвазивным потенциалом клеток, и воспалительных нарушений у человека, более предпочтительно для применения в лечении злокачественной опухоли, предпочтительно метастазирующей злокачественной опухоли и более предпочтительно метастазирующей злокачественной опухоли, которая уже образовала метастазы.

В особенно предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция по изобретению содержит циклический пептид, содержащий аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34) и химическую связь между аминогруппой боковой цепи аминокислоты K и C-концевой карбоксильной группой аминокислоты E, где аминокислота R представляет собой D-аминокислоту, такую как D2-epal1 (см. фиг. 11), и фармацевтически приемлемый носитель, необязательно, формулируемый для внутривенного, перорального, назального или подкожного введения, предпочтительно формулируемый для внутривенного введения. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение также относится к циклическому пептиду, содержащему аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34) и химическую связь между аминогруппой боковой цепи аминокислоты K и C-концевой карбоксильной группой аминокислоты E, где аминокислота R представляет собой D-

аминокислоту, такую как D2-epal1 (см. фиг. 11) для применения в качестве лекарственного средства. Предпочтительно этот конкретный циклический пептид предназначен для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из злокачественной опухоли, связанного с ангиогенезом заболевания, заболевания из области офтальмологии, заболеваний, связанных с повышенным инвазивным потенциалом клеток, и воспалительных нарушений у человека, более предпочтительно для применения в лечении злокачественной опухоли, предпочтительно метастазирующей злокачественной опухоли и более предпочтительно метастазирующей злокачественной опухоли, которая уже образовала метастазы.

Условные обозначения к фигурам.

Фиг. 1 - предоставлена информация о структуре циклических пептидов по настоящему изобретению. Также продемонстрирована структура пентапептида K-R-W-H-E и возможные сокращенные обозначения в зависимости от типа химических связей, которые использовали в способе получения на этапе циклизации. Например, первый слог дает химическую группу со стороны N-конца трипептида R-W-H, который участвует в циклизации: "al" ( $\alpha$ ) означает N-концевую аминогруппу и "ep" ( $\epsilon$ ) аминогруппу боковой цепи аминокислоты K. Буква греческого алфавита, таким образом, означает положение в боковой цепи аминокислоты, где происходит реакция. Буквы греческого алфавита широко используют для нумерации атомов углерода боковых цепей аминокислоты, начиная от атома углерода  $\alpha$ , который является атомом углерода в пептидном остове. Второй слог дает химическую группу, которая участвует в циклизации на участке C-конца трипептида R-W-H: "al" ( $\alpha$ ) означает C-концевую карбоксильную группу и "ga" ( $\gamma$ ) карбоксильную группу боковой цепи аминокислоты E. Номер в сокращенных обозначениях указывает на длину пептида в соответствии со списком, приведенным на фиг. 1.

Фиг. 2 - иллюстративные циклические пептиды по настоящему изобретению, в частности внимание акцентировано на модифицированных пептидах.

Фиг. 3 - циклический, состоящий из 5 мономеров CD44v6 (alga1, см. фиг. 1) и циклический, состоящий из 5 мономеров CD44v6, содержащий D-аминокислоту в положении 3 (D3-alga1, см. фиг. 1 и 9), блокируют активацию c-Met и Erk. A: alga1; B: D3-alga1. В первом ряду показан статус активации Met, ниже нагрузка контролем общего белка Met. В третьем ряду показан статус активации Erk, последующей мишени каскада реакций Met, ниже приведено общее количество белка Erk. "Ctrl пептид"=контрольный пептид N-A-A-A-E.

Фиг. 4 - циклический, состоящий из 5 мономеров CD44v6, содержащий D-аминокислоту в положении 1, 2 и 3 соответственно (D1-alga1, D2-alga1, D3-alga1), блокирует активацию c-Met и Erk. В первом ряду представлен статус активации Met, ниже нагрузка контролем общего белка Met. В третьем ряду представлен статус активации Erk, последующая мишень каскада реакций Met, ниже приведено общее количество белка Erk. "Ctrl пептид"=контрольный пептид N-A-A-A-E.

Фиг. 5 - A: анализ заживление ран. B: Количественная оценка анализа заживления ран с использованием компьютерной программы Image J. "Ctrl pep"=контрольный пептид N-A-A-A-E.

Фиг. 6 - параллельное сравнение состоящего из 14 мономеров CD44v6 человека (V6 14MER), alga1 и D3-alga1 в отношении их эффекта на ингибирование роста опухоли и ингибирования метастазов опухоли. A: Ингибирование роста опухоли. Столбиковая диаграмма, отражающая средний объем опухоли для каждой группы лечения. Статическую значимость рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента: \*\*\* $p < 0,001$ . B: Ингибирование распространения метастазов в печень. Столбиковая диаграмма, отражающая среднее число опухолей с метастазами для каждой группы лечения. Статическую значимость рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента: \*\*\* $p < 0,001$ . "Ctrl pep"=контрольный пептид N-A-A-A-E.

Фиг. 7 - параллельное сравнение состоящего из 14 мономеров CD44v6 человека (V6 14MER), alga1 и D3-alga1 в отношении их эффекта на регрессию уже верифицированных метастазов. A: Ингибирование роста опухоли. Столбиковая диаграмма, отражающая средний объем опухоли для каждой группы лечения. Статическую значимость рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента: \*\*\* $p < 0,001$ . B: Регрессия верифицированных метастазов в печени. Столбиковая диаграмма, отражающая среднее число опухолей с метастазами для каждой группы лечения. Статическую значимость рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента: \*\*\* $p < 0,001$ . "Ctrl pep"=контрольный пептид N-A-A-A-E.

Фиг. 8 - сравнение накопления опухоли состоящего из v6 14 мономеров линейного пептида и alga1 и D3-alga1 после мечения  $^{68}\text{Ga}$  с использованием визуализации PET. На каждом изображении представлен коронарный вид ксенотрансплантата опухоли клеток L3.6pl по сравнению с почками (слева, почки, виды как два темных пятна, ксенотрансплантат справа для состоящего из 14 мономеров v6, слева для alga1 и D3-alga1) по сравнению с мочевым пузырем (в середине мочевого пузырь виден как одно темное пятно, ксенотрансплантат справа мочевого пузыря для состоящего из 14 мономеров v6, слева мочевого пузыря для alga1 и D3-alga1), и отдельно в виде ксенотрансплантата (справа).

Фиг. 9 - структура D3-alga1 (см. фиг. 1, циклический K-R-W-H-E, где циклизация происходит через N-концевую аминогруппу и карбоксильную группу в боковой цепи аминокислоты E, и где W представляет собой D-аминокислоту).

Фиг. 10 - структура D6-alga3 (cy[aKGNRWHEg]), где циклизация происходит через N-концевую

аминогруппу К и карбоксильную группу в боковой цепи аминокислоты Е, и где Н представляет собой D-аминокислоту).

Фиг. 11 - структура D2-epal1 (cy[eKRWHEa]g, где циклизация происходит через аминогруппу в боковой цепи аминокислоты К и С-концевую карбоксильную группу Е, и где R представляет собой D-аминокислоту).

Фиг. 12 - структура alga2 (cy[aKNRWHEg], где циклизация происходит через N-концевую аминогруппу К и карбоксильную группу в боковой цепи аминокислоты Е).

Фиг. 13 - список предпочтительных содержащих D-аминокислоту циклических пептидов по изобретению, которые содержат по меньшей мере одну непептидную связь между двумя смежными аминокислотами в цикле. Информацию о последовательности следует читать так, как указано ниже: часть в квадратных скобках означает две смежные аминокислоты, которые соединены посредством химической связи, которая не является пептидной связью. Буквы греческого алфавита дают дополнительную информацию о химической связи между двумя смежными аминокислотами. Например, [εKγE] в последовательности D2-arga1 означают, что циклические пептиды содержат связь между аминогруппой в ε-положении в боковой цепи аминокислоты лизина (К) и карбоксильной группой в γ-положении в боковой цепи аминокислоты глутаминовой кислоты (Е) (см. фиг. 1). "Cy" означает, что пептид представляет собой циклический пептид. В круглых скобках приведена аминокислотная последовательность циклического пептида. Здесь строчные буквы указывают на то, что аминокислота представляет собой D-аминокислоту, при этом заглавные буквы указывают на L-аминокислоту. Таким образом, D2-arga1 содержит D-аминокислоту аргинин (R). В отношении указанного названия пептидов D означает, что, по меньшей мере, содержится одна D-аминокислота. Фигура после буквы "D" означает положение D-аминокислоты в последовательности, начиная с первой К со стороны N-конца мотива R-W-H, т.к. аминокислота в положении 1. Первый слог второй части названия означает химическую группу со стороны N-конца последовательности центрального мотива R-W-H, которая участвует в химической связи, которая не является пептидной связью: "al" (α) означает N-концевую аминогруппу, и "ep" (ε) аминогруппу боковой цепи аминокислоты К. Таким образом, буква греческого алфавита в положении в боковой цепи аминокислоты, где происходит реакция циклизации, и которая участвует в химической связи, которая не является пептидной связью. Вторым слогом означает химическую группу, которая участвует в циклизации на С-концевом участке трипептида R-W-H: "al" (α), т.к. второй слог назначает С-концевую карбоксильную группу, и "ga" (γ) карбоксильную группу боковой цепи аминокислоты Е. Цифра в сокращенных обозначениях указывает длину пептида в соответствии со списком, как также указано на фиг. 1. Таким образом, "1" означает "5" мономеров как минимальную длину пептида, "2" означает 6 мономеров, "3" означает 7 мономеров и т.д.

Фиг. 14 - список циклических пептидов, не содержащих D-аминокислоту. Названия и последовательности указаны, как в условных обозначениях к фиг. 13.

Фиг. 15 - результаты анализа заживления ран в соответствии с примером 9, где тестируют эффективность блокирования указанных пептидов.

### Подробное описание изобретения

Перед подробным описанием изобретения в отношении некоторых из его предпочтительных вариантов осуществления приводятся следующие ниже общие определения.

Настоящее изобретение, как иллюстративно описано в следующей ниже части, можно подходящим образом осуществлять в отсутствие любого элемента или элементов, ограничения или ограничений, не описываемых конкретно в настоящем описании.

Настоящее изобретение описано в отношении конкретных вариантов осуществления и со ссылкой на определенные фигуры, но изобретение не ограничено ими, а ограничено только формулой изобретения.

В случаях, когда термин "содержащий" используют в настоящем описании и формуле изобретения, он не исключает другие элементы. Для целей настоящего изобретения следует считать, что термин "состоящий из" является предпочтительным вариантом осуществления термина "содержащий". Если далее в настоящем описании определяют, что группа содержит, по меньшей мере, определенное число вариантов осуществления, это также следует понимать как описание группы, которая предпочтительно состоит только из этих вариантов осуществления.

Для целей настоящего изобретения считают, что термин "получаемый" является предпочтительным вариантом осуществления термина "который можно получить". Если далее в настоящем описании, например, определяют, что антитело можно получать из конкретного источника, это также следует понимать как описание антитела, которое получают из этого источника.

Когда используют существительное в форме единственного числа, оно включает множественное число такого существительного, если иным образом конкретно не указано. Термины "приблизительно" или "примерно" в контексте настоящего изобретения означают интервал точности, который будет понятен специалисту в данной области для обеспечения технического эффекта рассматриваемого признака. Термин, как правило, означает отклонение от указанной числовой величины  $\pm 20\%$ , предпочтительно

±15%, более предпочтительно ±10% и даже более предпочтительно ±5%.

Кроме того, термины "первый", "второй", "третий" или "(a)", "(b)", "(c)", "(d)" или "(i)", "(ii)", "(iii)", "(iv)" и т.д. и т.п. в описании и в формуле изобретения используют для различия между сходными элементами и необязательно для описания последовательного или хронологического порядка. Следует понимать, что используемые таким образом термины являются взаимозаменяемыми при определенных обстоятельствах, и что варианты осуществления изобретения, описываемые в настоящем описании, способны функционировать в других последовательностях в отличие от описываемых или иллюстрируемых в настоящем описании.

В случае, когда термины "первый", "второй", "третий" или "(a)", "(b)", "(c)", "(d)" или "(i)", "(ii)", "(iii)", "(iv)" и т.д. относятся к этапам способа, или использования, или анализа, не существует периода времени или временного интервала между этапами, если не указано иное, т.е. этапы можно проводить одновременно, или могут существовать временные интервалы секунды, минуты, часы, сутки, недели, месяцы или даже годы между такими этапами, если не указано иное в заявке, как указано в настоящем описании выше или ниже.

Технические термины используют в их общепринятом смысле. Если конкретное значение придается определенным терминам, определения терминов будет приведены ниже, в отношении которых используют термины.

Как указано выше, настоящее изобретение относится к циклическим пептидам или пептидным соединениям, пригодным для лечения метастазирующей злокачественной опухоли у человека. "Циклические пептиды" по изобретению соответствуют общим знаниям в области полипептидных цепей химии белков, где N-концевая аминогруппа и карбоксильная группа С-конца, аминогруппа N-конца и боковая цепь аминокислоты, С-концевая карбоксильная группа и боковая цепь аминокислоты или две боковые цепи аминокислоты являются связанными ковалентной связью, которая образует кольцо или цикл. Предпочтительно циклические пептиды по изобретению представляют собой полипептидные цепи, где по меньшей мере одна ковалентная связь выбрана из химической связи между аминогруппой N-конца и боковой цепью аминокислоты, между С-концевой карбоксильной группой и боковой цепью аминокислоты или между двумя аминокислотами боков цепи.

Настоящее изобретение основано в некоторой степени на экспериментальных открытиях, описываемых ниже в настоящем описании, о том, что циклический пептид, такой как с аминокислотной последовательностью K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34) с D-аминокислотой или без нее, может ингибировать метастазы на модели на животных на мышах. Таким образом, разумно предполагать, что некоторую эффективность можно наблюдать в различных метастазирующих злокачественных опухолях у человека, в частности, где для таких злокачественных опухолей демонстрируют экспрессию CD44v6. Кроме того, было продемонстрировано, что введение D-аминокислоты в циклический пептид даже повышает ингибирующее действие пептида на миграцию клеток и метастазирование. Таким образом, разумно предполагать, что циклический пептид, как определено в настоящем описании и в формуле изобретения, можно использовать для злокачественных опухолей в основном, предпочтительно метастазирующих злокачественных опухолей, связанных с ангиогенезом заболеваний и других родственных заболеваний. Опухоли, которые наблюдали в экспериментальном разделе, являлись меньше и в меньшей степени васкуляризованными, что демонстрирует эффективность циклических пептидов, описываемых в настоящем описании, как антиангиогенных реагентов. Кроме того, циклические пептиды ингибировали миграцию клеток в анализе заживления ран (см. пример 5 (см. фиг. 5).

Как используют в настоящем описании, термин "пептид" относится к любому соединению, содержащему по меньшей мере указанные выше пять аминокислот.

Термин "соединение, содержащее циклический пептид" относится к соединениям, которые содержат циклический пептид необязательно, например, в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин также относится к пептидам, которые, например, химически или ферментативно модифицировали, таким образом, что циклический пептид содержит дополнительные модификации, как их описывают ниже в настоящем описании.

Термин "соединение, содержащее пептид" или "соединение, содержащее циклический пептид" и его грамматический вариант, такой как "циклическое пептидное соединение" или "пептидное соединение", таким образом, включает соли, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли пептидов, описываемых в настоящем описании. Соли, входящие в термин "фармацевтически приемлемые соли", относятся к нетоксическим солям пептидных соединений по настоящему изобретению. Характерные соли и сложные эфиры включают следующие ниже ацетат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, кислую соль винной кислоты, борат, камсилат, карбонат, цитрат, дигидрохлорид, метансульфонат, этансульфонат, паратолуолсульфонат, циклогексилсульфамат, соль и эфир хинной кислоты, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюконат, глутаминат, глицерофосфат, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, соль миндальной кислоты, мезилат, мукат, напсилат, нитрат, n-метилглюкамин, олеат, оксалат, пальмоаты, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, перхлораты, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилаты, стеарат, сукцинаты, сульфат, сульфамат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и валерат. Другие соли вклю-

чают соли Ca, Li, Mg, Na и K; соли аминокислот, такие как лизин или аргинин; гуанидин, диэтаноламин или холин; аммоний, замещенные аммонийные соли или соли алюминия. Соли получают общепринятыми способами.

Предпочтительно, чтобы пептидный компонент по изобретению представлял собой выделенный циклический пептид. Термин "выделенный" означает измененный "человеком" по сравнению с природным состоянием. Если "выделенная" композиция или вещество возникает в природе, оно подвергается изменению или удалению из исходной среды или тому и другому. Например, полинуклеотид или полипептид, естественным образом присутствующий у живого животного, не является "выделенным", но отделенный полинуклеотид или полипептид, отделенный от сосуществующих веществ своего природного состояния, является "выделенным", как термин применяют в настоящем описании.

Также предпочтительно, чтобы циклический пептид по изобретению находился в чистом состоянии. Предпочтительно пептид является >80% чистым, предпочтительно >90% чистым, более предпочтительно >95% чистым, даже более предпочтительно >99% чистым и особенно предпочтительным является фармацевтически чистое состояние, которое составляет более 99,9% чистоты по отношению к загрязняющим макромолекулам, в частности другим пептидам. Предпочтительно, чтобы пептид не содержал инфекционные и пирогенные средства.

Предпочтительно очищенный циклический пептид, по существу, не содержит другие пептиды. При использовании в этом контексте термин "чистый" не исключает присутствие того же пептида в альтернативных физических формах, таких как димеры.

Пептиды по изобретению можно получать химическим синтезом или рекомбинантной экспрессией в клетках-хозяевах. Получение химическим синтезом является предпочтительным (см. примеры 1 и 2). Вследствие того, что белковые продукты, соединения или любой из других пептидов по настоящему изобретению можно получать способом жидкофазным или твердофазным пептидным синтезом. Подход синтеза синтетических пептидов, как правило, подразумевает использование автоматических синтезаторов и подходящей смолы в качестве твердой фазы, к которой присоединена С-концевая аминокислота желаемого пептида. Затем получают удлинение пептида в направлении N-конца путем последовательного связывания подходящим образом защищенной формы следующей желаемой аминокислоты с использованием химических протоколов на основе FMOC или BOC, как правило, до тех пор, пока не завершится синтез. Затем защитные группы отщепляют от пептида, как правило, одновременно с отщеплением пептида от смолы, а затем выделяют и очищают пептид общепринятыми способами, такими как обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием ацетонитрила в качестве растворителя и трифторуксусной кислоты в качестве средства для образования пары ионов. Такие способы, как правило, описаны во многих публикациях, и можно привести ссылку, например, на Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", 2nd Edition, Pierce Chemical Company, Rockford, Ill. (1984).

Термин "пептидомиметик" относится к небольшой белкоподобной цепи, сконструированной, чтобы имитировать соответствующий пептид. Пептидомиметики, как правило, могут возникать в результате модификации существующего пептида или в результате конструкции сходных систем, которые имитируют пептиды, такие как пептоиды и  $\beta$ -пептиды. Независимо от подхода измененную химическую структуру конструируют, чтобы преимущественно регулировать молекулярные свойства, такие как метаболическая стабильность и биодоступность, не оказывая отрицательного влияния на биологическую активность.

Как правило, пептидомиметик содержит измененный остов, такой как метилированная амидная группа вместо амидной группы пептидной связи для повышения стабильности пептидомиметика по отношению к разрушению протеазами. Альтернативно или кроме того, пептидомиметик также может содержать неприродные аминокислоты или D-энантиомеры. Общей чертой пептидомиметиков является то, что молекулярные изменения структуры остова и/или в аминокислотах не должны оказывать существенного эффекта на общую конформацию пептидомиметика по сравнению с соответствующим пептидом для того, чтобы не оказывать отрицательного действия на биологическую активность пептидомиметика. Таким образом, пептидомиметик представляет собой изостер соответствующего пептида. Предпочтительные пептидомиметики представляют собой, например, изостерические пептоиды, которые содержат поли-N-замещенные глицины в пептидных связях остова. По изобретению пептидомиметик, таким образом, обладает такой же активностью в экспериментах, описываемых ниже в настоящем описании, как пептиды, как описано в настоящем описании, такие как, например, пептид SEQ ID NO: 1-36. Наиболее предпочтительные пептидомиметики представляют собой пептидомиметики, содержащие пять аминокислот, таких как пептидомиметик пептида SEQ ID NO: 37, 6 аминокислот (такой как пептидомиметик SEQ ID NO: 35) или 7 аминокислот (см. SEQ ID NO: 36). Такие пептидомиметики представляют собой предпочтительно изостерические пептоиды, которые содержат поли-N-замещенные глицины в пептидных связях остова.

В настоящем изобретении также предусматривают модифицированные формы циклических пептидов или пептидомиметиков. Такие модифицированные формы относятся, например, к циклическим пептидам или пептидомиметикам, которые химически модифицировали по их боковым цепям аминокислоты, таким образом как алкилированием, таким как метилированием для уменьшения разрушения пеп-

тидов или пептидомиметиков, например, протеазами и для повышения их стабильности. Другие модификации включают аминокислоты, производные аминокислот или ароматические гидрофобные модификации; где необязательно модификация включает фенилуксусную кислоту или 3-индолуксусную кислоту; ацетилирование, ацилирование, АДФ-рибозилирование, амидирование, ковалентное присоединение флавина, ковалентное присоединение молекулы гема, ковалентное присоединение нуклеотида или производного нуклеотида, ковалентное присоединение липида или производного липида, ковалентное присоединение фосфотидилинозитола, перекрестное связывание, циклизацию, т.е. циклический пептид, образование дисульфидной связи, деметилирование, образование ковалентных поперечных связей, образование цистина, образование пироглутамината, формилирование, гамма-карбоксилирование, гликозилирование, образование якоря GPI, гидрокселирование, иодирование, метилирование, миристилирование, окисление, протеолитический процессинг, фосфорилирование, пренилирование, рацемизацию, селеноилирование, сульфатирование, опосредованное переносом-РНК добавление аминокислот к белкам, такое как аргинилирование, убиквитинилирование и сумоилирование. Характерный пептидомиметик может содержать одну или более модификаций, т.е. может содержать D-аминокислоты и содержать ароматические или гидрофобные модификация. Характерные примеры пептидомиметиков включают пептидомиметики, которые содержат SEQ ID NO: 1-36 с L- и/или D-аминокислотами.

Циклизацию пептидов проводят общеизвестными специалисту в данной области способами, такими как описано у Zitzmann et al. (2005, *Journal of Nuclear Medicine*, 46(5):782). Более подробную информацию также можно получить из примера 1 и 2.

Соединения по изобретению также можно вводить в комбинации с цитотоксическими соединениями, иммунофармацевтическими соединениями, антителами против рецептора тирозинкиназы (RTK) и/или химиотерапевтическими средствами, предпочтительно соединение по изобретению вводят в комбинации с соединением, выбранным из группы, состоящей из ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), предпочтительно выбранного из группы, состоящей из гефитиниба, эрлотиниба, лапатиниба, цетуксимаба, панитумумаба, вандетаниба и их смесей, ингибитора рецептора фактора роста гепатоцитов (HGF/c-Met), предпочтительно выбранного из группы, состоящей из фиклатузумаба, кризотиниба, тивантиниба, кабозантиниба, капматиниба, MGCD265, волитиниба, МК8033, МК-2461 и их смесей, ингибитора белка 1 программируемой гибели клеток (PD-1), предпочтительно выбранного из группы, состоящей из ниволумаба/BMS-936558, ламбролизумаба, пидилизумаба, АМФ-224, пембролизумаба и их смесей, ингибитора лиганда 1 программируемой гибели клеток (PD-L1), предпочтительно выбранного из группы, состоящей из BMS-936559, RG7446/MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C/авелумаба и их смесей, ингибитора, связанного с цитотоксическими T-лимфоцитами белка 4 (CTLA-4), предпочтительно ипилимумаба, ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов рецептора (VEGFR), предпочтительно выбранных из группы, состоящей из бевацизумаба, пазопаниба, сорафениба, сунитиниба, акситиниба, понатиниба, регорафениба, вандетаниба, кабозантиниба, ленватиниба, рамуцирумаба и их смесей, химиотерапевтического средства, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из алкилирующего средства, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из азотиста иприта, такого как мехлоретамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид и мелфалан, нитрозомочевины, такой как стрептозоцин, кармустин (BCNU) и ломустин, алкилсульфоната, такого как бусульфан, триазина, такого как дакарбазин (DTIC) и темозоломид, этиленимина, такого как тиотепа и алтретамин (гексаметилмеламин) и их смесей, лекарственного средства на основе платины, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалаплатина и их смеси, антиметаболита, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из 5-фторурацила (5-FU), 6-меркаптопурина (6-MP), капецитабина, цитарабина, флоксуридина, флударабина, гемцитабина, гидроксимочевины, метотрексата, пеметрекседа и их смесей, таксана, эрибулина, фолфиринокса, фолфокса, антрациклина, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из даунорубицина, доксорубицина, эпирубицина, идарубицина и их смеси; и их смеси и их сочетаний. Кроме того или альтернативно, предпочтительные модифицированные формы пептидов или пептидомиметиков по изобретению включают, например, их химически или ферментативно модифицированные формы, которые обладают улучшенными биологическими свойствами, такими как улучшенная растворимость, всасывание, биологическое время полужизни и т.д. Модификации могут альтернативно снижать токсичность молекулы, устранять или ослаблять любой нежелательный побочный эффект молекулы и т.д. Модификации, которые увеличивают, например, биологическое время полужизни включают пегилирование, гекилирование, пасилирование, гликозилирование с гликозильной структурой, содержащей остатки сиаловой кислоты на своем конце, и т.д.

Ниже приведено, как соединения в соответствии с настоящим изобретением, т.е. циклические пептиды, их пептидомиметики и их модифицированные формы, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и способы использования этих соединений, можно использовать для лечения злокачественной опухоли, связанного с ангиогенезом заболевания, заболевания из области офтальмологии, заболевания, связанного с повышенным инвазивным потенциалом клеток, и воспалительных нарушений у человека, предпочтительно метастазирующей злокачественной опухоли у человека. Следует понимать, что, во всех случаях, когда приводится ссылка в следующем ниже описании на лечение метастазирующей злокачественной опухоли, в этой ссылке, как предпочтительном варианте осуществления, всегда

предусматривается использование циклических пептидов, как описано в настоящем описании, предпочтительно циклических пептидов SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 36.

Как можно видеть из экспериментов, описываемых ниже в настоящем описании, используемые в экспериментах циклические пептиды являлись способными ингибировать образование метастазов на моделях аденокарциномы. Как указано, кроме того, изобретение относится к использованию соединений, фармацевтических композиций и применению способов, как описано в настоящем описании, для лечения метастазирующих злокачественных опухолей.

Метастазирующие злокачественные опухоли по изобретению включают метастазирующие формы злокачественных опухолей, при которых наблюдали экспрессию CD44v6 в тканях злокачественной опухоли или можно наблюдать экспрессию CD44v6 при соответствующем тестировании, например, с использованием антител против CD44v6. Таким образом, для того, чтобы определять, подходит ли для пациента лечение соединениями и фармацевтическими композициями, как описано в настоящем описании, можно проводить биопсию опухолевой ткани и тест на экспрессию CD44v6. Если для опухоли можно продемонстрировать экспрессию CD44v6, и если метастазы начали образовываться или уже образовались и, возможно, даже распространились в организме, такую опухоль считают метастазирующей злокачественной опухолью по изобретению. Метастазирующие злокачественные опухоли по изобретению включают метастазирующие формы лимфомы Ходжкина, колоректальный рак, рак шейки матки, рак легких, рак кожи, такой как плоскоклеточный рак или базально-клеточная карцинома, рак головы и шеи, рак желудка, рак поджелудочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак молочной железы и другие.

Такие метастазирующие формы злокачественной опухоли различных злокачественных опухолей, таких как лимфома Ходжкина, колоректальный рак, рак шейки матки, рак легких, рак кожи, такой как плоскоклеточный рак или базально-клеточная карцинома, рак головы и шеи, рак желудка, рак поджелудочной железы и рак молочной железы, можно идентифицировать в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп злокачественной опухоли Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer (7<sup>th</sup> edition, 2010, Springer).

Метастазирующие злокачественные опухоли по изобретению можно классифицировать как злокачественные опухоли на III стадии или IV стадии в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп злокачественной опухоли Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer (7<sup>th</sup> edition, 2010, Springer). Система определения стадии TNM (опухоль-лимфатические узлы-метастазирование) Американского объединенного комитета по изучению рака позволяет определять стадии, т.е. классификацию злокачественных опухолей по размеру и величине первичной опухоли (T), исследованию, поражены ли региональные лимфоузлы (N) и можно ли уже детектировать отдаленные метастазы (M). Затем это показание, как правило, принимают в качестве показания для различных путей лечения пациента, а также обеспечивает точный прогноз заболеваний.

Именно поэтому система TNM стала незаменимым инструментом для онкологов. Параметр M получает значение 0, т.е. M0, если невозможно клинически детектировать отдаленные метастазы, несмотря на то, что они начали уже развиваться. Если M устанавливает как M0, то у пациента в зависимости от величин T и N можно классифицировать стадию III. Таким образом, например, при любой величине T, N3 и M0 у пациента можно классифицировать стадию III или стадию IIIc в случае, например, рака молочной железы (см. стр. 362, Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer (7<sup>th</sup> edition, 2010, Springer)). Если у такого пациента со стадией III или пациента с наивысшим подклассом стадии III (таким как стадия IIIc для рака молочной железы) дополнительно демонстрируют циркулирующие опухолевые клетки и микрометастазы в костном мозге, это ухудшает прогноз. Таким образом, для целей настоящего изобретения метастазирующую злокачественную опухоль можно классифицировать как стадию III в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп злокачественной опухоли Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer (7<sup>th</sup> edition, 2010, Springer).

Предпочтительно для метастазирующей злокачественной опухоли по изобретению M представляет собой M1, т.е. такой отдаленный метастаз можно клинически детектировать, таким образом, что метастазирующую опухоль можно классифицировать как стадию IV в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп злокачественной опухоли Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer (7<sup>th</sup> edition, 2010, Springer).

Следует понимать, что в случае, когда в настоящем изобретении приводят ссылку на метастазирующую злокачественную опухоль, наиболее предпочтительно она относится к злокачественной опухоли, такой как лимфома Ходжкина, колоректальный рак, рак шейки матки, рак легких, рак кожи, такой как плоскоклеточный рак или базально-клеточная карцинома, рак головы и шеи, рак желудка, рак поджелудочной железы или рак молочной железы, которую классифицируют как стадию IV в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп злокачественной опухоли Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer (7<sup>th</sup> edition, 2010, Springer). Конкретные требования классификации каждой злокачественной опухоли в соответствии с этой системой, которые можно найти в соответствующих главах злокачественной Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer (7<sup>th</sup> edition, 2010, Springer), см., например, стр. 143-146 для колоректального рака, стр. 241-250 для рака подже-

лудочной железы, стр. 301-314 для плоскоклеточного рака, стр. 347-376 и т.д.), таким образом, включены посредством ссылки.

Таким образом, особенно предпочтительный вариант осуществления относится к использованию циклических пептидов, описываемых ниже в настоящем описании, например SEQ ID NO: 19-36 и наиболее предпочтительно SEQ ID NO: 34-36, их пептидомиметиков или их модифицированных форм и фармацевтических композиций, содержащих эти соединения для лечения метастазирующих злокачественных опухолей, таких как лимфома Ходжкина, колоректальный рак, рак шейки матки, рак легких, рак кожи, такой как плоскоклеточный рак или базально-клеточная карцинома, рак головы и шеи, рак желудка, рак поджелудочной железы или рак молочной железы, которые можно классифицировать как стадию IV в соответствии с Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer.

Соединения и их соли можно формулировать, как указано выше, в виде фармацевтических композиций (например, жидкостей, суспензий, эмульсий, таблеток-леденцов, саше, ампул, аэрозолей, порошков, гранул, таблеток, пилюль, капсул, инъекций, растворов и т.д.), содержащих по меньшей мере одно такое соединение отдельно или необязательно в смеси с фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами и/или разбавителями.

Соединения/их соли и фармацевтические композиции можно формулировать для внутривенного или перорального введения, например, посредством ингаляции, для назального введения или для введения посредством инъекции, такой как подкожная инъекция.

Следующие ниже пункты являются предпочтительными вариантами осуществления изобретения.

#### 1. Соединение, содержащее

циклический пептид, содержащий, по меньшей мере:

(a) аминокислоту  $X_1$ , выбранную из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, также

(b) аминокислотную последовательность R-W-H, а также

(c) аминокислоту  $X_{11}$ , выбранную из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, или его пептидомиметик, или

циклический пептид, содержащий, по меньшей мере, аминокислотную последовательность  $X_1$ - $X_2$ - $X_3$ - $X_4$ - $X_5$ - $X_6$ - $X_7$ -R-W-H- $X_{11}$ - $X_{12}$ - $X_{13}$ - $X_{14}$ , где аминокислота  $X_1$  выбран из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, где аминокислоты  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ ,  $X_{11}$ ,  $X_{12}$ ,  $X_{13}$  и  $X_{14}$  независимо выбраны из группы, состоящей из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y, и где  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ ,  $X_{12}$ ,  $X_{13}$ , и  $X_{14}$  необязательно присутствуют в аминокислотной последовательности, или его пептидомиметик.

2. Соединение по п.1, где аминокислота  $X_1$  представляет собой аминокислоту, содержащую группу  $NH_2$ , такую как K, R, N или Q, и/или

где  $X_2$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с отрицательно заряженными боковыми цепями, таких как E или D, или аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I, где  $X_3$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с группой  $NH_2$ , таких как K, R, N или Q, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, такими как A, V, L или I, где  $X_4$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с неполярными или незаряженными боковыми цепями и ароматических кольцевых структур, таких как F, W или Y, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I, где  $X_5$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с неполярными или незаряженными боковыми цепями и структурами ароматических колец, таких как F, W или Y, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I, где  $X_6$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из G, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I, где  $X_7$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с группой  $NH_2$ , таких как K, R, N или Q, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I, где  $X_{11}$  выбран из группы, состоящей из аминокислот с отрицательно заряженными боковыми цепями, таких как E или D, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I, где  $X_{12}$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из G, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I, где  $X_{13}$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с неполярными или незаряженными боковыми цепями и структурами ароматических колец, таких как F, W или Y, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I, и где  $X_{14}$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот с группой  $NH_2$ , таких как K, R, N или Q, и аминокислот с неполярными боковыми цепями, таких как A, V, L или I.

3. Соединение по п.1 или 2, где  $X_1$  выбран из группы, состоящей из K, R, N и Q, где  $X_2$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот E и D, где  $X_3$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот K, R, N и Q, где  $X_4$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот F, W и Y, где  $X_5$  необязательно присутствует и необязательно выбран из группы, состоящей из аминокислот F, W и Y,





13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $X_1$  выбран из группы, состоящей из K, R, N и Q, предпочтительно K, где  $X_2$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот E и D, где  $X_3$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот K, R, N и Q, где  $X_4$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот F, W и Y, где  $X_5$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот F, W и Y, где  $X_6$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот G, A, V, L и I, где  $X_7$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот K, R, N и Q, где  $X_{11}$  представляет собой D или E, где  $X_{12}$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот G, A, V, L и I, где  $X_{13}$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот F, W и Y, и где  $X_{14}$ , если присутствует, выбран из группы, состоящей из аминокислот K, R, N и Q.

14. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $X_1$  представляет собой K, где  $X_2$ , если присутствует, представляет собой E, где  $X_3$ , если присутствует, представляет собой Q, где  $X_4$ , если присутствует, представляет собой W, где  $X_5$ , если присутствует, представляет собой F, где  $X_6$ , если присутствует, представляет собой G, где  $X_7$ , если присутствует, представляет собой N, где  $X_{11}$  представляет собой E, где  $X_{12}$ , если присутствует, представляет собой G, где  $X_{13}$ , если присутствует, представляет собой Y, и где  $X_{14}$ , если присутствует, представляет собой R.

15. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где циклический пептид содержит, необязательно состоит из аминокислотной последовательности K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 35), K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 36), или его пептидомиметик.

16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где указанный пептид не содержит аминокислотную последовательность N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 2), аминокислотную последовательность K-R-W-H-E и модификацию DOTA, аминокислотную последовательность K-G-N-R-W-H-E-G, аминокислотную последовательность K-E-Q-W-F-G-N-R-W-H-E-G-Y-R (SEQ ID NO: 6) или его пептидомиметик.

17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где циклический пептид или его пептидомиметик содержит модификацию.

18. Соединение по п.17, где модификация включает аминокислоту, производное аминокислоты, липофильную модификацию или ароматическую гидрофобную модификацию, необязательно модификация содержит фенилуксусную кислоту или 3-индолуксусную кислоту.

19. Соединение по п.17 или 18, где модификация не является DOTA или миристоильной группой.

20. Соединение по любому из предшествующих пунктов, содержащее химическую связь между двумя смежными аминокислотами циклического пептида, которая не является химической связью между N-концом аминокислоты и C-концом второй аминокислоты двух смежных аминокислот.

21. Соединение по п.20, где химическая связь между двумя смежными аминокислотами включает боковую цепь аминокислоты по меньшей мере одной из указанных двух смежных аминокислот.

22. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где циклический пептид содержит химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты и химической связью между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты пептида.

23. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где циклический пептид содержит химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты, предпочтительно E или D, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и аминогруппой боковой цепи аминокислоты предпочтительно K, R, N или Q и химической связи между аминогруппой боковой цепи аминокислоты первой аминокислоты пептида предпочтительно K, R, N или Q и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты пептида, предпочтительно E или D.

24. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 35) или K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 36), содержащую химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, необязательно карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, необязательно аминогруппой боковой цепи аминокислоты и химической связи между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты пептида, необязательно между карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты первой аминокислоты и аминогруппой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты.

25. Соединение по п.23, где пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34) и содержит химическую связь между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно между N-концевой аминогруппой аминокислоты и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты, необязательно E.

26. Соединение по любому из пп.21-25, где боковая цепь аминокислоты представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из аминокислот E, D, K, R, N и Q.

27. Соединение по любому из пп.20-26, где химическая связь содержит карбоксильную группу боковой цепи аминокислоты E или D и/или где химическая связь содержит аминогруппу боковой цепи аминокислоты любой из аминокислот K, R, N или Q.

28. Соединение по любому из пп.21-27, где боковая цепь аминокислоты является модифицированной или усеченной.

29. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере одна аминокислота циклического пептида представляет собой D-аминокислоту.

30. Соединение по п.29, где 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 аминокислот представляют собой D-аминокислоты.

31. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере одна аминокислота аминокислотной последовательности R-W-H представляет собой D-аминокислоту.

32. Соединение по п.31, где по меньшей мере W представляет собой D-аминокислоту.

33. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где W представляет собой D-аминокислоту.

34. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 35) или K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 36), содержащую химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, необязательно карбоксильной группы боковой цепи аминокислоты, химическую связь между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, необязательно аминогруппой боковой цепи аминокислоты и химическую связь между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты пептида, необязательно между карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты первой аминокислоты и аминогруппой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты, где по меньшей мере одна аминокислота представляет собой D-аминокислоту, предпочтительно по меньшей мере одна аминокислота аминокислотной последовательности R-W-H представляет собой D-аминокислоту.

35. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), содержащую химическую связь между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты, более предпочтительно между N-концевой аминогруппой K и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты E, где по меньшей мере одна аминокислота представляет собой D-аминокислоту, предпочтительно по меньшей мере одна аминокислота аминокислотной последовательности R-W-H представляет собой D-аминокислоту.

36. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), содержащую химическую связь между N-концевой аминогруппой K и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты E, и где W представляет собой D-аминокислоту.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов и фармацевтически приемлемый носитель.

38. Соединение по любому из пп.1-36 или фармацевтическую композицию по п.37, где соединение формулируют для внутривенного, перорального, назального или подкожного введения.

39. Соединение по любому из пп.1-36 или 38 или фармацевтическая композиция по п.37 или 38 для применения в качестве лекарственного средства.

40. Соединение по любому из пп.1-36, 38 или 39 или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп.37-39 для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из злокачественной опухоли, связанного с ангиогенезом заболевания, заболевания из области офтальмологии, заболеваний, связанных с повышенным инвазивным потенциалом клеток, и воспалительных нарушений у человека.

41. Соединение по п.40 или фармацевтическая композиция по п.40, где злокачественная опухоль представляет собой метастазирующую злокачественную опухоль.

42. Соединение по п.40 или 41 или фармацевтическая композиция по п.40 или 41, где заболевание выбрано из группы, состоящей из эстрогенового рецепторзависимого рака молочной железы, эстрогенового рецепторнезависимого рака молочной железы, гормонального рецепторзависимого рака предстательной железы, гормонального рецепторнезависимого рака предстательной железы, злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли почки, рака толстого кишечника, семейного аденоматозного полипоза (FAP), колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака пищевода, рака желудка, злокачественной опухоли мочеполовой системы, злокачественной опухоли желудочно-кишечного тракта, рака матки, рака яичника, астроцитомы, глиомы, рака кожи, плоскоклеточной карциномы, кератоакантомы, болезни Боуэна, Т-клеточной лимфомы кожи, меланомы, базальноклеточной карциномы, актинического кератоза; ихтиоза; акне, обыкновенных угрей, саркомы Капоши, остеосаркомы, рака головы и шеи, мелкоклеточной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, лейкоза, лимфом и/или других злокачественных опухолей клеток крови, синдрома резе-

стентности к тиреоидным гормонам, диабета, талассемии, цирроза, протозойной инфекции, ревматоидного артрита, ревматоидного спондилита, всех форм ревматизма, остеоартрита, подагрического артрита, рассеянного склероза, инсулинозависимого сахарного диабета, инсулиннезависимого диабета, астмы, ринита, увеита, эритематозной волчанки, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, хронической диареи, псориаза, атопического дерматита, заболевания костей, фибропролиферативных нарушений, атеросклероза, апластической анемии, синдрома Ди Георге, болезни Грейвса, эпилепсии, эпилептического статуса, болезни Альцгеймера, депрессии, шизофрении, шизоаффективного расстройства, мании, инсульта, психотических симптомов, не соответствующих настроению, биполярного расстройства, аффективного расстройства, менингита, миодистрофии, рассеянного склероза, тревожного возбуждения, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности, реперфузионного повреждения, диабетической ретинопатии, связанной с возрастом дегенерации желтого пятна и ожирения у человека.

43. Соединение по любому из пп.40-42 или фармацевтическая композиция для использования по любому из пп.40-42, где для указанной злокачественной опухоли демонстрируют экспрессию CD44v6.

44. Соединение по любому из пп.40-43 или фармацевтическая композиция для использования по любому из пп.40-43, где указанную злокачественную опухоль можно классифицировать как стадию III или как стадию IV в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп системы определения стадии злокачественной опухоли Американского объединенного комитета по исследованию рака.

45. Соединение по любому из пп.40-43 или фармацевтическая композиция для использования по любому из пп.40-43, где указанную злокачественную опухоль можно классифицировать как стадию IV в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп системы определения стадии злокачественной опухоли Американского объединенного комитета по исследованию рака.

46. Соединение для использования по любому из пп.40-45 или фармацевтическая композиция для использования по любому из пп.40-45, где указанная злокачественная опухоль представляет собой метастазирующую злокачественную опухоль, выбранную из группы, состоящей из метастазирующих форм лимфомы Ходжкина, колоректального рака, рака шейки матки, рака легких, рака кожи, такого как плоскоклеточный рак или базально-клеточная карцинома, рака головы и шеи, рака желудка, рака поджелудочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи и рака молочной железы.

47. Соединение для использования по любому из пп.40-46 или фармацевтическая композиция для использования по любому из пп.40-46, где указанная злокачественная опухоль представляет собой метастазирующую злокачественную опухоль, выбранную из группы, состоящей из метастазирующих форм лимфомы Ходжкина, колоректального рака, рака шейки матки, рака легких, рака кожи, такого как плоскоклеточный рак или базально-клеточная карцинома, рака головы и шеи, рака желудка, рака поджелудочной железы и рака молочной железы, где указанную метастазирующую злокачественную опухоль можно классифицировать как стадию IV в соответствии с TNM системой анатомических/прогностических групп системы определения стадии злокачественной опухоли Американского объединенного комитета по исследованию рака, и где для указанной метастазирующей злокачественной опухоли демонстрируют экспрессию CD44v6.

Ниже изобретение описано в отношении экспериментов, которые, однако, не следует интерпретировать в ограничивающем смысле.

#### Примеры

Пример 1. Протокол синтеза D3-alga1 (см. фиг. 1 и 9) твердофазной циклизацией.

Нагрузка смолы: 200 мг (приблизительно 320 мкмоль) 2-хлортритилхлорида (Iris Biotech GmbH, Marktredwitz, Germany; код BR-1060) в 5 мл шприце, оснащенном фильтром, заполняли приблизительно 3 мл дихлорметана в течение 10 мин; избыточный растворитель удаляли перед инкубацией с 40,9 мг (100 мкмоль) Fmoc-Glu(OAll)-OH и 70 мкл (51,9 мг, 402 мкмоль) DIPEA в 2 мл дихлорметана в течение 90 мин; затем кэпирование с 10% метанола, 5% DIPEA в дихлорметане в течение 2×10 мин; последнее промывание каждый раз 2× DMF, дихлорметан и диэтилэфир с последующей (короткой) сушкой на вакуумной линии.

SPPS: смолу переносят в реакционный сосуд (ABI 433A) с использованием стандартной химии FastmocUV0,05 ммоль (растворитель: NMP; аминокислоты: каждая по 500 мкмоль взвешенная в картриджах; активация HBTU; основание: DIPEA; снятие защиты: 20% пиперидинин NMP) используемые строительные блоки: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-D-Trp(Boc)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH (все получали от Orpegen Peptide Chemicals GmbH, Heidelberg, Germany); 158 мг (300 мкмоль) Fmoc-D-Trp(Boc)-OH активируют 110 мг (290 мкмоль) HATU, каждый взвешивают в одном картридже для аминокислоты, затем добавляют стандартное количество DIPEA и увеличивают время связывания на 15 мин; конечное снятие защиты Fmoc.

Удаление защитной группы OAll: смолу продукта переносят в 5 мл шприц, оснащенный фильтром, и погружают в дихлорметан; удаляют избыток растворителя перед инкубацией приблизительно 5 мг (приблизительно 4 мкмоль) палладия-тетраакиса (трифенилфосфина) и приблизительно 50 мг (приблизительно 850 мкмоль) диметиламинбрана в 2 мл дихлорметана в течение 25 мин в шприце с пробкой; уда-

ляют раствор, смолу промывают дихлорметаном и инкубируют 2×5 мин с 3 мл 5% 2-аминоэтанола в дихлорметане в шприце с пробкой; промывание каждые 3× дихлорметаном, NMP, метанолом, дихлорметаном и простым диэтиловым эфиром.

Циклизация: (на следующие сутки) смолу погружают в дихлорметан и промывают NMP 3×3 мл; после удаление избытка растворителя добавляют 130 мг (250 мкмоль) PyAOP в 2 мл NMP; через 5 мин добавляют 100 мкл (74,2 мг, 574 мкмоль) DIPEA в 500 мкл NMP и всю реакционную смесь встряхивают в течение 30 мин; перед сушкой на вакуумной линии смолу промывают каждые 3× NMP, метанолом, дихлорметаном и простым диэтиловым эфиром (300 мг смолы продукта).

Снятие защиты: сухую смолу непосредственно обрабатывают 5 мл 2,5% воды, 2,5% триизопропилсилана в TFA в течение 45 мин; после фильтрования удаляют TFA совместным выпариванием с 2×20 мл дихлорметана; неочищенный пептид осаждают и промывают диэтилэфиром, собирают центрифугированием и сушат в вакууме (приблизительно 70 мг).

Очистка: неочищенный пептид растворяют в 5 мл воды и нагревают до 45°C в течение 90 мин до разделения на колонке Waters XBridge BEH130Prep C18 (5 мкм, 19×150 мм); градиент: 8-20% ацетонитрил/вода (0,1% TFA) при скорости потока 10 мин: 20 мл/мин; температура окружающей среды.

Выход: 21,65 мг (29,4 мкмоль; 29,4% в пересчете на нагрузку смолой) после лиофилизации.

Градиент: 0-66% ацетонитрила/воды (0,05% TFA) в течение 20 мин; Thermo Scientific Hypersil gold (1,9 мкм 200×2,1 мм), скорость потока: 200 мкл/мин, температура: 60°C.

Правильный продукт подтверждали масс-спектрометрией.

Пример 2. Протокол синтеза *alga1* (см. фиг. 1) жидкофазной циклизацией.

Нагрузка смолой: 200 мг (приблизительно 320 мкмоль) 2-хлортритилхлорида в 5 мл шприце, оснащенном фильтром, помещают приблизительно в 3 мл дихлорметана в течение 10 мин; удаляют избыток растворителя перед инкубацией с 40,9 мг (100 мкмоль) Fmoc-Glu(OH)-OtBu и 70 мкл (51,9 мг, 402 мкмоль) DIPEA в 2 мл дихлорметана в течение 90 мин; затем экпирование 10% метанолом и 5% DIPEA в дихлорметане в течение 2×10 мин; конечное промывание каждые 2× NMP, дихлорметаном и диэтилэфиром с последующей (короткой) сушкой на вакуумной линии.

SPPS: смолу переносят в реакционный сосуд (ABI 433A) с использованием стандартной химии FastmocUV0, 05 ммоль (растворитель: NMP; аминокислоты: каждая по 500 мкмоль взвешенная в картриджах; активация HBTU; основание: DIPEA; снятие защиты: 20% пиперидин) используемые строительные блоки: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH (см. пример 1); конечное снятие защиты Fmoc.

Расщепление: смолу продукта переносят в 10 мл шприц, оснащенный фильтром и наполняют дихлорметаном; удаляют избыток растворитель перед инкубацией с 7,5 мл 10% уксусной кислоты и 20% трифторэтанола в дихлорметане в течение 2×60 мин в шприце с пробкой; из собираемых фильтратов удаляют трифторэтанол и дихлорметан удаляют в вакууме, уксусную кислоту удаляют совместным выпариванием с 2×30 мл толуола.

Циклизация: остаток растворяют в 30 мл DMF и 69,7 мкл (50,6 мг, 500 мкмоль) триэтиламина перед добавлением 130 мг (250 мкмоль) PyAOP; реакцию проводят в течение 30 мин после того, как раствор становится ярко-желтым (в противном случае добавляют 250 мкмоль дополнительного триэтиламина); реакцию гасят добавлением 50 мкл воды; растворитель и триэтиламин удаляют в высоком вакууме.

Снятие защиты: остаток удаления DMF непосредственно обрабатывают 5 мл 2,5% воды, 2,5% триизопропилсилана в TFA в течение 45 мин; удаляют TFA 2× совместным выпариванием с 20 мл дихлорметана; неочищенный пептид осаждают и промывают диэтилэфиром, собирают центрифугированием и сушат на вакуумной линии (приблизительно 100 мг).

Очистка: неочищенный пептид растворяют в 5 мл воды и нагревают до 45°C в течение 90 мин перед разделением на колонке Waters XBridge BEH130Prep C18 (5 мкм, 19×150 мм); градиент: 8-20% ацетонитрила/воды (0,1% TFA) в течение 10 мин.

Выход: 42,84 мг (58,1 мкмоль; 58,1% в пересчете на нагрузку смолой) после лиофилизации.

Контрольный пептид в следующих ниже примерах представляет собой N-A-A-A-E.

Пример 3. Циклический CD44v6, состоящий из 5 мономеров (*alga1*, см. фиг. 1), и циклический CD44v6, состоящий из 5 мономеров, содержащий D-аминокислоту в положении 3 (D3-*alga1*, см. фиг. 1 и 9), блокируют активацию c-Met и Erk (см. фиг. 3).

Клетки аденокарциномы человека, Panc1, высевали при 2×10<sup>5</sup> клеток на лунку в 6-луночный планшет. Через сутки после высевания клеткам создавали условия депривации в течение 24 ч. На следующие сутки клетки обрабатывали, как указано *alga1* или D3-*alga1*, контрольным пептидом (N-A-A-A-E) в концентрации 30 нМ в течение 5 мин при 37°C до индукции HGF (10 нг/мл) при 37°C в течение 5 мин. Результаты приведены на фиг. 3 (A: *alga1*; B: D3-*alga1*).

Пример 4. Циклический CD44v6, состоящий из 5 мономеров, содержащий D-аминокислоту в положении 1, 2 или 3 соответственно (D-аминокислоту в положении 1: D1-*alga1*, в положении 2: D2-*alga1*, в положении 3: D3-*alga1*), блокирует активацию c-Met и Erk (фиг. 4).

Клетки аденокарциномы человека, Panc1, высевали при 2×10<sup>5</sup> клеток на лунку в 6-луночный план-

шет. Через сутки после высевания клеткам создавали условия депривации в течение 24 ч. На следующие сутки клетки обрабатывали, как указано, D1-algal, D2-algal или D3-algal, содержащим 14 мономеров CD44v6 человека (h14mer) или контрольным пептидом (N-A-A-A-E) в концентрации 30 нМ в течение 5 мин при 37°C до индукции HGF (10 нг/мл) при 37°C в течение 5 мин. Результаты приведены на фиг. 4.

Пример 5. Анализ заживления ран (см. фиг. 5).

Анализ заживления ран используют для демонстрации блокирующей способности тестируемых реагентов в отношении миграции клеток. Клеточная миграция связана с ангиогенезом, где для образования новых кровеносных сосудов необходимой является миграция клеток. Таким образом, если реагент блокирует клеточную миграцию в анализе заживления ран, это также убедительно указывает на способность реагента предотвращать ангиогенез. Фиг. 5А: клетки Panc 1 высевали в 12-луночные планшеты в концентрации  $2,5 \times 10^5$  клеток на лунку. Через 24 ч клетки образуют конфлюэнтный монослой, в котором оставляют царапину с использованием стерильного наконечника пипетки. Отсасывают среду для удаления клеток, пострадавших от нанесения царапины, и заменяют новой средой для выращивания, содержащей реагенты, как указано (v6 14mer, D1-algal, D2-algal или D3-algal), в концентрации 30 нМ, тестируемой на их блокирующую способность. После инкубации в течение 10 мин при 37°C добавляли фактор роста HGF для индукции миграции (HGF 20 нг/мл). Фотографии клеток получали через 24 ч после индукции с использованием цифровой камеры Canon Power Shot S620. Фиг. 5В: для количественной оценки использовали компьютерную программу Image J. Определяли площадь в ране и измеряли площадь, заполненную клетками. Эффективность закрытия раны приведена в виде процента инвазии в царапину. В частности, D3-algal наиболее эффективно блокирует клеточную миграцию.

Пример 6. Параллельное сравнение состоящего из 14 мономеров CD44v6 человека (V6 14MER), algal и D3-algal в отношении их эффекта ингибирования роста опухоли и ингибирования метастазов опухоли (фиг. 6).

Для оценки ингибирования роста опухоли клетки L3.6pl ортотопически имплантировали голым мышам. Обработку всех животных начинали через одну неделю после роста опухоли. Группы состояли из 8 животных, группа PBS из 6 животных. Этот эксперимент ингибирования демонстрировал, что первичную опухоль значительно ингибировали дозой 20 мкг 3× в неделю (см. фиг. 6А). Снижение частоты применения до одного раза в неделю 60 мкг также приводило к уменьшению роста опухоли. Все обработки являлись эффективными и значимыми по сравнению с контрольной группой (PBS 3× в неделю).

Для оценки ингибирования распространения метастазов в печень группы состояли из 8 животных, группа PBS из 6 животных. При применении 3× в неделю не наблюдали макроскопических метастазов. Применение один раз в неделю всех соединений приводило к метастазам опухоли в печени в следующем порядке V6 14MER <D3-algal <algal, и число метастазов на животное являлось ниже по сравнению с контрольной группой. "Ctrl pep"=контрольный пептид N-A-A-A-E.

Пример 7. Параллельное сравнение состоящего из 14 мономеров CD44v6 человека (V6 14MER), algal и D3-algal в отношении их эффекта на регрессию уже верифицированных метастазов (фиг. 7).

Клетки L3.6pl ортотопически имплантировали голым мышам. В отличие от примера 6 (фиг. 6) обработку начинали через 3 недели после имплантации опухоли; в этот момент времени у всех животных выявляли метастазы в печени. На фиг. 7А продемонстрировано ингибирование роста опухоли. Группы состояли из 8 животных, группа PBS из 6 животных. Этот эксперимент ингибирования демонстрирует, что первичную опухоль существенно ингибировали дозой 20 мкг 3× в неделю. Снижение частоты применения до одного раза в неделю 60 мкг также приводило к снижению роста опухоли. Все обработки являлись эффективными и значимыми по сравнению с контрольной группой (PBS 3× в неделю).

На фиг. 7В проиллюстрирована регрессия верифицированных метастазов в печени. Группы состояли из 8 животных, группа PBS из 6 животных. При применении 3× в неделю невозможно было детектировать макроскопических метастазов. Применение один раз в неделю всех соединений приводило к регрессии метастазов в следующем порядке V6 14MER <D3-algal <algal, и число метастазов на животное являлось ниже по сравнению с контрольной группой PBS. "Ctrl pep"=контрольный пептид N-A-A-A-E.

Пример 8. Сравнение накопления опухоли состоящего из 14 мономеров линейного пептида и algal и D3-algal после мечения  $^{68}\text{Ga}$  с использованием визуализации PET.

Клетки L3.6pl подкожно имплантировали голым мышам. Животных обрабатывали с использованием меченных  $^{68}\text{Ga}$  форм состоящего из 14 мономеров линейного пептида (V6 14MER), algal, и D3-algal и проводили визуализацию PET через 4 ч после обработки. Принимая во внимание аналогичное накопление в почке (фиг. 8 изображения слева), можно продемонстрировать, что накопление опухоли веществ увеличивается в порядке v6 14mer <algal <D3-algal.

Пример 9. Анализ заживления ран (см. фиг. 15).

Анализ заживления ран используют для демонстрации блокирующей активности указанных реагентов в отношении миграции клеток. Клеточная миграция связана ангиогенезом, где для образования новых кровеносных сосудов необходимой является миграция клеток. Ангиогенез связан с метастазированием злокачественных опухолей. Таким образом, если реагент блокирует клеточную миграцию в анализе заживления ран, это явно указывает на способность реагента предотвращать ангиогенез. Клетки Panc1

высевали в 6-луночный планшеты в концентрации  $3 \times 10^5$  клеток на лунку и составляли прикрепляться и образовывать конфлюэнтный монослой. После периода депривации в течение 24 ч наносили царапину с использованием стерильного наконечника пипетки. Отсасывали среду для удаления поврежденных при нанесении царапины клеток и заменяли новой обедненной средой, содержащей реагенты, как указано, в концентрации 30 нМ, тестируемой на их блокирующее свойство.

Следующие ниже реагенты добавляли в среду в концентрации 500 нМ для тестирования их эффективности блокирования: D3-epga1, D4-epga1, D2-epal1, D3-epal1, D4-epal1, D3-alga1, D3-alga2, D4-alga2, D5-alga2, D6-alga3, Erga-1, Epal-1, Alga-2 и Alga-3. Через 30 мин после инкубации при 37°C добавляли фактор роста HGF для индукции миграции (HGF 100 нг/мл). Фотографии клеток получали непосредственно после нанесения царапины (сутки 1), 24 ч (сутки 2) и 48 ч (D3) после индукции с использованием цифровой камеры Canon Power Shot G12. Как можно видеть из серии фотографий, все тестируемые пептиды являлись эффективными в отношении блокирования клеточной миграции. Наиболее эффективную клеточную миграцию наблюдали для D2-epal1, D3-alga1, D6-alga3 и Alga-2.

Пример 10. Клиническое исследование.

Проводят монотерапию внутривенным вливанием D2-epal1, D3-alga1, D6-alga3 и Alga-2 (см. фиг. 9-12). На первом этапе она включает исследование переносимости безопасности и фармакокинетики с повышением дозы I фазы у пациентов с различными типами эпителиальной злокачественной опухоли на конечной стадии и сравнительные исследования в отношении экспрессии CD44v6. Кроме того, тестируют расширенную когорту в отношении предварительной эффективности в выбранных типах эпителиальных злокачественных опухолей для указанных выше циклических пептидов. Затем проводят многоцентровое Европейское исследование (n=2-4).

#### Список последовательностей

```
<110> Amcure GmbH
<120> ПОЛУЧАЕМЫЕ ИЗ CD44v6 ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗИРУЮЩИХ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
<130> A 15267-Ю0
<160> 40
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 5
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность
<220>
<223> пептид
<220>
<223> Вариант
<223> (1)..(1)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"
<220>
<223> Вариант
<223> (5)..(5)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Phe"
```

```

/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<400> 1
Asn Arg Trp His Glu
1          5

<210> 2
<211> 5
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<400> 2
Asn Arg Trp His Glu
1          5

<210> 3
<211> 5
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<400> 3
Ala Arg Trp His Ala
1          5

<210> 4
<211> 5
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Lys"
/замена="Arg"
/замена="Gln"
/замена="Ala"
/замена="Val"
/замена="Leu"
/замена="Ile"

<220>
<223> Вариант
<222> (5)..(5)
<223> /замена="Asp"
/замена="Ala"
/замена="Val"
/замена="Leu"
/замена="Ile"

<400> 4
Asn Arg Trp His Glu
1          5

<210> 5
<211> 5
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Lys"
/замена="Arg"
/замена="Gln"

<220>
<223> Вариант
<222> (5)..(5)

```

```

<223> /замена="Asp"
<400> 5
Asn Arg Trp His Glu
1 5

<210> 6
<211> 14
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<400> 6
Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg
1 5 10

<210> 7
<211> 14
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (2)..(2)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (3)..(3)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (4)..(4)
<223> /замена="Ala"

```

```

/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (5)..(5)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (6)..(6)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (7)..(7)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (11)..(11)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"

```

```

/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (12)..(12)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (13)..(13)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"

<220>
<223> Вариант
<222> (14)..(14)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<400> 7

Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg
1                5                10

<210> 8
<211> 14
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Arg"
/замена="Asn"
/замена="Gln"
/замена="Ala"
/замена="Val"
/замена="Leu"
/замена="Ile"

<220>
<223> Вариант

```

<222> (2)..(2)  
 <223> /замена="Asp"  
 /замена="Ala"  
 /замена="Val"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Ile"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (3)..(3)  
 <223> /замена="Lys"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Ala"  
 /замена="Val"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Ile"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (4)..(4)  
 <223> /замена="Phe"  
 /замена="Tyr"  
 /замена="Ala"  
 /замена="Val"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Ile"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (5)..(5)  
 <223> /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"  
 /замена="Ala"  
 /замена="Val"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Ile"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (6)..(6)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Val"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Ile"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (7)..(7)  
 <223> /замена="Lys"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Ala"  
 /замена="Val"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Ile"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (11)..(11)  
 <223> /замена="Asp"  
 /замена="Ala"  
 /замена="Val"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Ile"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (12)..(12)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Val"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Ile"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (13)..(13)  
 <223> /замена="Phe"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Ala"  
 /замена="Val"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Ile"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (14)..(14)  
 <223> /замена="Lys"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Ala"  
 /замена="Val"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Ile"

<400> 8

Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg  
 1 5 10

<210> 9  
 <211> 14  
 <212> Белок

<212> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> пептид  
  
 <220>  
 <223> Вариант  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /замена="Arg"  
           /замена="Asn"  
           /замена="Gln"  
  
 <220>  
 <223> Вариант  
 <222> (2)..(2)  
 <223> /замена="Asp"  
  
 <220>  
 <223> Вариант  
 <222> (3)..(3)  
 <223> /замена="Lys"  
           /замена="Arg"  
           /замена="Asn"  
  
 <220>  
 <223> Вариант  
 <222> (4)..(4)  
 <223> /замена="Phe"  
           /замена="Trp"  
  
 <220>  
 <223> Вариант  
 <222> (5)..(5)  
 <223> /замена="Trp"  
           /замена="Trp"  
  
 <220>  
 <223> Вариант  
 <222> (6)..(6)  
 <223> /замена="Ala"  
           /замена="Val"  
           /замена="Leu"  
           /замена="Ile"  
  
 <220>  
 <223> Вариант  
 <222> (7)..(7)  
 <223> /замена="Lys"  
           /замена="Arg"  
           /замена="Gln"  
  
 <220>  
 <223> Вариант  
 <222> (11)..(11)  
 <223> /замена="Asp"  
  
 <220>  
 <223> Вариант  
 <222> (12)..(12)  
 <223> /замена="Ala"  
           /замена="Val"  
           /замена="Leu"  
           /замена="Ile"  
  
 <220>  
 <223> Вариант  
 <222> (13)..(13)  
 <223> /замена="Phe"  
           /замена="Trp"  
  
 <220>  
 <223> Вариант  
 <222> (14)..(14)  
 <223> /замена="Lys"  
           /замена="Asn"  
           /замена="Gln"  
  
 <400> 9  
 Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg  
 1                  5                                  10  
  
 <210> 10  
 <211> 14  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> пептид  
  
 <400> 10  
 Lys Glu Lys Trp Phe Glu Asn Glu Trp Gln Gly Lys Asn Pro  
 1                  5                                  10  
  
 <210> 11  
 <211> 5  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность  
 <220>

<223> пептид  
 <400> 11  
 Asn Glu Trp Gln Gly  
 1 5

<210> 12  
 <211> 11  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> пептид  
 <400> 12  
 Trp Phe Glu Asn Glu Trp Gln Gly Lys Asn Pro  
 1 5 10

<210> 13  
 <211> 11  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> пептид  
 <400> 13  
 Trp Phe Gln Asn Gly Trp Gln Gly Lys Asn Pro  
 1 5 10

<210> 14  
 <211> 11  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> пептид  
 <400> 14  
 Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg  
 1 5 10

<210> 15  
 <211> 5  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> пептид  
 <400> 15  
 Asn Ala Ala Ala Gly  
 1 5

<210> 16  
 <211> 8  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> пептид  
 <400> 16  
 Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly  
 1 5

<210> 17  
 <211> 8  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> пептид

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"

```

/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (2) . (2)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (3) . (3)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (7) . (7)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (8) . (8)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<400> 17

Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly
1 5

```

<210> 18  
 <211> 8  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> пептид

<400> 18

Lys Gly Asn Arg Trp His Glu Gly  
 1 5

<210> 19  
 <211> 14  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> пептид

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /замена="Asn"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Gln"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (2)..(2)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (3)..(3)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (4)..(4)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (5)..(5)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"

/замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (6) . (6)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (7) . (7)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (11) . (11)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (12) . (12)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"

```

/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (13)..(13)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"

<220>
<223> Вариант
<222> (14)..(14)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<400> 19
Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg
1 5 10

<210> 20
<211> 14
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Asn"
/замена="Gln"
/замена="Arg"

<220>
<223> Вариант
<222> (2)..(2)
<223> /замена="Asp"

<220>
<223> Вариант
<222> (3)..(3)
<223> /замена="Lys"
/замена="Asn"
/замена="Arg"
/замена="Ala"
/замена="Val"
/замена="Leu"
/замена="Ile"

<220>
<223> Вариант
<222> (4)..(4)
<223> /замена="Ala"
/замена="Phe"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (5)..(5)
<223> /замена="Ala"
/замена="Ile"

```

```

/замена="Leu"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (6)..(6)
<223> /замена="Ala"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Val"

<220>
<223> Вариант
<222> (7)..(7)
<223> /замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Lys"

<220>
<223> Вариант
<222> (11)..(11)
<223> /замена="Asp"

<220>
<223> Вариант
<222> (12)..(12)
<223> /замена="Ala"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Val"

<220>
<223> Вариант
<222> (13)..(13)
<223> /замена="Ala"
/замена="Phe"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Val"
/замена="Trp"

<220>
<223> Вариант
<222> (14)..(14)
<223> /замена="Lys"
/замена="Gln"
/замена="Asn"

<400> 20
Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg
1 5 10

<210> 21
<211> 13
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (2)..(2)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"

```

```

/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (3)..(3)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (4)..(4)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (5)..(5)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (6)..(6)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (10)..(10)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"

```

```

/замена="Asp"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (11)..(11)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (12)..(12)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"

<220>
<223> Вариант
<222> (13)..(13)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"

<400> 21
Lys Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg
1 5 10

<210> 22
<211> 12
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант

```

<222> (1)..(1)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (2)..(2)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (3)..(3)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (4)..(4)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (5)..(5)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Gly"

```

/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"
<220>
<223> Вариант
<222> (9)..(9)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Gly"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"
<220>
<223> Вариант
<222> (10)..(10)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Tyr"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
<220>
<223> Вариант
<222> (11)..(11)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"
<400> 22
Lys Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg
1 5 10
<210> 23
<211> 11
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность
<220>
<223> пептид
<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"

```

/замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (2)..(2)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (3)..(3)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Trp"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (4)..(4)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (8)..(8)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Gly"  
 /замена="Phe"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (9)..(9)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Asn"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (10)..(10)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Glu"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (11)..(11)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Gly"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<400> 23  
  
 Lys Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg  
 1 5 10

<210> 24  
 <211> 10  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> пептид

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"

```

/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (2) .. (2)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gln"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (3) .. (3)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Trp"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (7) .. (7)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (8) .. (8)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (9) .. (9)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"

```

```

/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Asn"

<220>
<223> Вариант
<222> (10)..(10)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Glu"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<400> 24

Lys Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg
1 5 10

<210> 25
<211> 9
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид
<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (2)..(2)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Gln"
/замена="Pro"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (6)..(6)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"

```

```

/замена="Trp"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (7)..(7)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (8)..(8)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Gly"

<220>
<223> Вариант
<222> (9)..(9)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Asn"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<400> 25

Lys Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)

```

```

<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (5)..(5)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Gln"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (6)..(6)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Trp"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (7)..(7)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Phe"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (8)..(8)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"

```

```

/замена="Gln"
/замена="Gly"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<400> 26

Lys Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg
1          5

<210> 27
<211> 11
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Asn"
/замена="Gln"
/замена="Arg"

<220>
<223> Вариант
<222> (2)..(2)
<223> /замена="Asp"

<220>
<223> Вариант
<222> (3)..(3)
<223> /замена="Lys"
/замена="Asn"
/замена="Arg"
/замена="Ala"
/замена="Val"
/замена="Leu"
/замена="Ile"

<220>
<223> Вариант
<222> (4)..(4)
<223> /замена="Ala"
/замена="Phe"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (5)..(5)
<223> /замена="Ala"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (6)..(6)
<223> /замена="Ala"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Val"

<220>
<223> Вариант
<222> (7)..(7)
<223> /замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Lys"

<220>
<223> Вариант
<222> (11)..(11)
<223> /замена="Asp"

<400> 27

Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu
1          5          10

<210> 28
<211> 10
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Asn"

```

/замена="Gln"  
/замена="Arg"

<220>  
<223> Вариант  
<222> (2)..(2)  
<223> /замена="Ala"  
/замена="Cys"  
/замена="Asp"  
/замена="Glu"  
/замена="Phe"  
/замена="Gly"  
/замена="His"  
/замена="Ile"  
/замена="Lys"  
/замена="Leu"  
/замена="Met"  
/замена="Asn"  
/замена="Pro"  
/замена="Arg"  
/замена="Ser"  
/замена="Thr"  
/замена="Val"  
/замена="Trp"  
/замена="Tyr"

<220>  
<223> Вариант  
<222> (3)..(3)  
<223> /замена="Ala"  
/замена="Cys"  
/замена="Asp"  
/замена="Glu"  
/замена="Phe"  
/замена="Gly"  
/замена="His"  
/замена="Ile"  
/замена="Lys"  
/замена="Leu"  
/замена="Met"  
/замена="Asn"  
/замена="Pro"  
/замена="Gln"  
/замена="Arg"  
/замена="Ser"  
/замена="Thr"  
/замена="Val"  
/замена="Tyr"

<220>  
<223> Вариант  
<222> (4)..(4)  
<223> /замена="Ala"  
/замена="Cys"  
/замена="Asp"  
/замена="Glu"  
/замена="Gly"  
/замена="His"  
/замена="Ile"  
/замена="Lys"  
/замена="Leu"  
/замена="Met"  
/замена="Asn"  
/замена="Pro"  
/замена="Gln"  
/замена="Arg"  
/замена="Ser"  
/замена="Thr"  
/замена="Val"  
/замена="Trp"  
/замена="Tyr"

<220>  
<223> Вариант  
<222> (5)..(5)  
<223> /замена="Ala"  
/замена="Cys"  
/замена="Asp"  
/замена="Glu"  
/замена="Phe"  
/замена="His"  
/замена="Ile"  
/замена="Lys"  
/замена="Leu"  
/замена="Met"  
/замена="Asn"  
/замена="Pro"  
/замена="Gln"  
/замена="Arg"  
/замена="Ser"  
/замена="Thr"  
/замена="Val"  
/замена="Trp"  
/замена="Tyr"

<220>  
<223> Вариант  
<222> (6)..(6)  
<223> /замена="Ala"  
/замена="Cys"  
/замена="Asp"  
/замена="Glu"  
/замена="Phe"  
/замена="Gly"

```

/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"
<220>
<223> Вариант
<222> (10)..(10)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"
<400> 28
Lys Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu
1 5 10
<210> 29
<211> 9
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность
<220>
<223> пептид
<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Asn"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
<220>
<223> Вариант
<222> (2)..(2)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Gln"
/замена="Tyr"
<220>
<223> Вариант
<222> (3)..(3)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Trp"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

```

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Gly"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Gly"  
 /замена="Phe"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<400> 29  
 Lys Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu  
 1 5

<210> 30  
 <211> 8  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> пептид

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> /замена="Asn"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"

```

/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (3) .. (3)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Trp"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (4) .. (4)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Phe"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (8) .. (8)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Gly"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<400> 30

Lys Phe Gly Asn Arg Trp His Glu
1 5

<210> 31
<211> 7
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1) .. (1)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"

```

```

/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (2)..(2)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gln"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (3)..(3)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Trp"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (7)..(7)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<400> 31
Lys Gly Asn Arg Trp His Glu
1 5

<210> 32
<211> 6
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"

```

```

/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (2)..(2)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Gln"
/замена="Pro"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (6)..(6)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Trp"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

<400> 32
Lys Asn Arg Trp His Glu
1 5

<210> 33
<211> 5
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (5)..(5)

```

```

<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Gln"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<400> 33

Lys Arg Trp His Glu
1 5

<210> 34
<211> 5
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<400> 34

Lys Arg Trp His Glu
1 5

<210> 35
<211> 6
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<400> 35

Lys Asn Arg Trp His Glu
1 5

<210> 36
<211> 7
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<400> 36

Lys Gly Asn Arg Trp His Glu
1 5

<210> 37
<211> 5
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<400> 37

Asn Ala Ala Ala Glu
1 5

<210> 38
<211> 13
<212> Белок
<212> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид

<220>
<223> Вариант
<222> (1)..(1)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Leu"
/замена="Met"

```

/замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант

<222> (6)..(6)  
<223> /замена="Ala"  
/замена="Cys"  
/замена="Asp"  
/замена="Glu"  
/замена="Phe"  
/замена="His"  
/замена="Ile"  
/замена="Lys"  
/замена="Leu"  
/замена="Met"  
/замена="Asn"  
/замена="Pro"  
/замена="Gln"  
/замена="Arg"  
/замена="Ser"  
/замена="Thr"  
/замена="Val"  
/замена="Trp"  
/замена="Tyr"

<220>  
<223> Вариант  
<222> (7)..(7)  
<223> /замена="Ala"  
/замена="Cys"  
/замена="Asp"  
/замена="Glu"  
/замена="Phe"  
/замена="Gly"  
/замена="His"  
/замена="Ile"  
/замена="Lys"  
/замена="Leu"  
/замена="Met"  
/замена="Pro"  
/замена="Gln"  
/замена="Arg"  
/замена="Ser"  
/замена="Thr"  
/замена="Val"  
/замена="Trp"  
/замена="Tyr"

<220>  
<223> Вариант  
<222> (11)..(11)  
<223> /замена="Ala"  
/замена="Cys"  
/замена="Asp"  
/замена="Phe"  
/замена="Gly"  
/замена="His"  
/замена="Ile"  
/замена="Lys"  
/замена="Leu"  
/замена="Met"  
/замена="Asn"  
/замена="Pro"  
/замена="Gln"  
/замена="Arg"  
/замена="Ser"  
/замена="Thr"  
/замена="Val"  
/замена="Trp"  
/замена="Tyr"

<220>  
<223> Вариант  
<222> (12)..(12)  
<223> /замена="Ala"  
/замена="Cys"  
/замена="Asp"  
/замена="Glu"  
/замена="Phe"  
/замена="His"  
/замена="Ile"  
/замена="Lys"  
/замена="Leu"  
/замена="Met"  
/замена="Asn"  
/замена="Pro"  
/замена="Gln"  
/замена="Arg"  
/замена="Ser"  
/замена="Thr"  
/замена="Val"  
/замена="Trp"  
/замена="Tyr"

<220>  
<223> Вариант  
<222> (13)..(13)  
<223> /замена="Ala"  
/замена="Cys"  
/замена="Asp"  
/замена="Glu"  
/замена="Phe"  
/замена="Gly"  
/замена="His"  
/замена="Ile"  
/замена="Lys"  
/замена="Leu"  
/замена="Met"

/замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"

<400> 38

Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr  
 1 5 10

<210> 39

<211> 12

<212> Белок

<212> Искусственная последовательность

<220>

<223> пептид

<220>

<223> Вариант

<222> (1)..(1)

<223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>

<223> Вариант

<222> (2)..(2)

<223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>

<223> Вариант

<222> (3)..(3)

<223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>

<223> Вариант

<222> (4)..(4)

<223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"

```

/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (5)..(5)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (6)..(6)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (7)..(7)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

```

```

<220>
<223> Вариант
<222> (11)..(11)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

```

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (12) . . (12)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<400> 39  
 Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly  
 1 5 10

<210> 40  
 <211> 11  
 <212> Белок  
 <212> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> пептид

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (1) . . (1)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (2) . . (2)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Gln"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"  
 /замена="Trp"  
 /замена="Tyr"

<220>  
 <223> Вариант  
 <222> (3) . . (3)  
 <223> /замена="Ala"  
 /замена="Cys"  
 /замена="Asp"  
 /замена="Glu"  
 /замена="Phe"  
 /замена="Gly"  
 /замена="His"  
 /замена="Ile"  
 /замена="Lys"  
 /замена="Leu"  
 /замена="Met"  
 /замена="Asn"  
 /замена="Pro"  
 /замена="Arg"  
 /замена="Ser"  
 /замена="Thr"  
 /замена="Val"

```

/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (4) . (4)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (5) . (5)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (6) . (6)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (7) . (7)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Glu"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"
/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

<220>
<223> Вариант
<222> (11) . (11)
<223> /замена="Ala"
/замена="Cys"
/замена="Asp"
/замена="Phe"
/замена="Gly"
/замена="His"

```

```

/замена="Ile"
/замена="Lys"
/замена="Leu"
/замена="Met"
/замена="Asn"
/замена="Pro"
/замена="Gln"
/замена="Arg"
/замена="Ser"
/замена="Thr"
/замена="Val"
/замена="Trp"
/замена="Tyr"

```

<400> 40

```

Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu
1      5      10

```

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, содержащее

циклический пептид, содержащий аминокислотную последовательность

(i) X<sub>1</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-R-W-H-X<sub>11</sub>,

(ii) X<sub>1</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-R-W-H-X<sub>11</sub>,

(iii) X<sub>1</sub>-X<sub>7</sub>-R-W-H-X<sub>11</sub>,

(iv) X<sub>1</sub>-X<sub>6</sub>-R-W-H-X<sub>11</sub> или

(v) X<sub>1</sub>-R-W-H-X<sub>11</sub>,

где аминокислота X<sub>1</sub> выбрана из группы, состоящей из аминокислот K, R, N или Q, предпочтительно X<sub>1</sub> представляет собой аминокислоту K,

где аминокислота X<sub>6</sub> выбрана из группы, состоящей из аминокислот G, A, V, L и I, предпочтительно X<sub>6</sub> представляет собой аминокислоту G,

где X<sub>7</sub> выбрана из группы, состоящей из аминокислот K, R, N и Q, предпочтительно X<sub>7</sub> представляет собой N, и

где X<sub>11</sub> представляет собой аминокислоту D или E, предпочтительно X<sub>11</sub> представляет собой аминокислоту E,

при этом указанное соединение содержит химическую связь между двумя смежными аминокислотами циклического пептида, которая не является химической связью между N-концом первой аминокислоты и C-концом второй аминокислоты двух смежных аминокислот, или циклический пептид, содержащий химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты и химической связи между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты циклического пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты циклического пептида,

где соединение блокирует активацию cMet и Erk.

2. Соединение по п.1, где циклический пептид содержит, необязательно состоит из аминокислотной последовательности

K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34),

K-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 35),

K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 36).

3. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где указанный пептид не содержит аминокислотную последовательность N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 2), аминокислотную последовательность K-R-W-H-E и модификацию DOTA, аминокислотную последовательность K-G-N-R-W-H-E-G, аминокислотную последовательность K-E-Q-W-F-G-N-R-W-H-E-G-Y-R (SEQ ID NO: 6).

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где циклический пептид содержит модификацию, предпочтительно указанная модификация включает аминокислоту, производное аминокислоты, липофильную модификацию или ароматическую гидрофобную модификацию, необязательно модификация содержит фенилуксусную кислоту или 3-индолуксусную кислоту.

5. Соединение по п.4, где модификация не является DOTA или миристоильной группой.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где химическая связь между двумя смежными аминокислотами включает боковую цепь аминокислоты по меньшей мере одной из указанных двух смежных аминокислот.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где циклический пептид содержит химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты, более предпочтительно аминокислот E или D, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно аминогруппой боковой цепи аминокислоты, более предпочтительно аминокислот K, R, N или Q, и химической связи между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты пептида, предпочтительно аминогруппой боковой цепи аминокислоты первой

аминокислоты пептида, предпочтительно аминокислот К, R, N или Q, и карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты пептида, предпочтительно аминокислот E или D.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где пептид содержит аминокислотную последовательность K-R-W-H-E (SEQ ID NO: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 35) или K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO: 36), содержащую химическую связь, выбранную из группы, состоящей из химической связи между N-концевой аминогруппой аминокислоты, предпочтительно аминокислоты К, и боковой цепью аминокислоты, предпочтительно карбоксильной группы боковой цепи аминокислоты, более предпочтительно аминокислоты E, химической связи между C-концевой карбоксильной группой аминокислоты и боковой цепью аминокислоты, необязательно аминогруппой боковой цепи аминокислоты и химической связи между боковой цепью аминокислоты первой аминокислоты пептида и боковой цепью аминокислоты второй аминокислоты пептида, необязательно между карбоксильной группой боковой цепи аминокислоты первой аминокислоты и аминогруппой боковой цепи аминокислоты второй аминокислоты.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где боковая цепь аминокислоты представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из аминокислот E, D, K, R, N и Q, предпочтительно, где химическая связь содержит карбоксильную группу боковой цепи аминокислоты E или D, и/или где химическая связь содержит аминогруппу боковой цепи аминокислоты любой из аминокислот К, R, N или Q.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где боковая цепь аминокислоты является модифицированной или усеченной.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере одна аминокислота циклического пептида представляет собой D-аминокислоту, предпочтительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 аминокислоты представляют собой D-аминокислоты, или где по меньшей мере одна аминокислота аминокислотной последовательности R-W-H представляет собой D-аминокислоту, предпочтительно, где, по меньшей мере, W представляет собой D-аминокислоту, или где, по меньшей мере, H представляет собой D-аминокислоту, или где, по меньшей мере, R представляет собой D-аминокислоту, более предпочтительно, где W, или R, или H представляют собой D-аминокислоту.

12. Фармацевтическая композиция для лечения злокачественной опухоли, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Способ лечения злокачественной опухоли, включающий введение соединения по любому из пп.1-11 или фармацевтической композиции по п.12.

14. Способ по п.13, где соединение формулируют для внутривенного, перорального, назального или подкожного введения.

15. Способ по п.13 или 14, где соединение вводят в комбинации с цитотоксическим соединением, иммунофармацевтическим соединением, антителом против рецептора тирозинкиназы (RTK) и/или химиотерапевтическим средством, предпочтительно соединение вводят в комбинации с соединением, выбранным из группы, состоящей из

ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), предпочтительно выбранного из группы, состоящей из gefитиниба, эрлотиниба, лапатиниба, цетуксимаба, панитумумаба, вандетаниба и их смесей,

ингибитора фактора роста гепатоцитов рецептора (HGF/c-Met), предпочтительно выбранного из группы, состоящей из фиклатузумаба, кризотиниба, тивантиниба, кабозантиниба, капматиниба, MGCD265, волитиниба, МК8033, МК-2461 и их смесей,

ингибитора белка 1 программируемой гибели клеток (PD-1), предпочтительно выбранного из группы, состоящей из ниволумаба/BMS-936558, ламбролизумаба, пидилизумаба, АМФ-224, пембролизумаба и их смесей,

ингибитора лиганда 1 программируемой гибели (PD-L1), предпочтительно выбранного из группы, состоящей из BMS-936559, RG7446/MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C/авелумаба и их смесей,

ингибитора белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), предпочтительно ипилимумаба,

ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов рецептора (VEGFR), предпочтительно выбранных из группы, состоящей из бевацизумаба, пазопаниба, сорафениба, сунитиниба, акситиниба, понатиниба, регорафениба, вандетаниба, кабозантиниба, ленватиниба, рамуцирумаба и их смесей,

химиотерапевтического средства, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из алкилирующего средства, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из азотистого иприта, такого как мехлоретамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид и мелфалан, нитрозомочевины, такой как стрептозоцин, кармустин (BCNU) и ломустин, алкилсульфоната, такого как бусульфид, триазина, такого как дакарбазин (DTIC) и темозоломид, этиленимина, такого как тиотепа и алтретамин (гексаметилмеламин) и их смесей,

лекарственного средства на основе платины, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалаплатина и их смеси,

антиметаболита, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из 5-фторурацила (5-FU), 6-меркаптопурина (6-MP), капецитабина, цитарабина, флоксуридина, флударабина, гемцитабина, гидро-

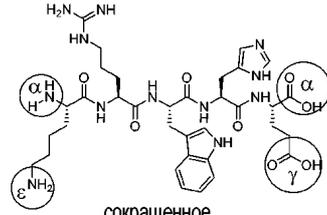
ксимочевины, метотрексата, пеметрекседа и их смесей, таксана, эрибулина, фолфиринокса, фолфокса, антрациклина, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из даунорубицина, доксорубицина, эпирубицина, идарубицина и их смеси; и их смеси и их сочетаний.

16. Применение соединения по любому из пп.1-11 или фармацевтической композиции по п.12 для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из злокачественной опухоли, заболевания, связанного с ангиогенезом, заболевания из области офтальмологии, заболеваний, связанных с повышенным инвазивным потенциалом клеток, и воспалительных нарушений у человека, более предпочтительно для применения в лечении метастазирующей злокачественной опухоли, необязательно, демонстрирующей экспрессию CD44v6.

17. Применение по п.16, где заболевание выбрано из группы, состоящей из эстрогеновый рецептор-зависимого рака молочной железы, эстрогеновый рецептор-независимого рака молочной железы, гормональный рецептор-зависимого рака предстательной железы, гормональный рецептор-независимого рака предстательной железы, рака головного мозга, рака почки, рака толстого кишечника, семейного аденоматозного полипоза (FAP), колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака пищевода, рака желудка, рака мочеполовой системы, рака желудочно-кишечного тракта, рака матки, рака яичника, астроцитомы, глиомы, рака кожи, плоскоклеточной карциномы, кератоакантомы, болезни Боуэна, Т-клеточной лимфомы кожи, меланомы, базально-клеточной карциномы, актинического кератоза; ихтиоза; акне, обыкновенных угрей, сарком, саркомы Капоши, остеосаркомы, рака головы и шеи, мелкоклеточной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, лейкоза, лимфом и/или других злокачественных опухолей клеток крови, синдрома резистентности к тиреоидным гормонам, диабета, талассемии, цирроза, протозойной инфекции, ревматоидного артрита, ревматоидного спондилита, всех форм ревматизма, остеоартрита, подагрического артрита, рассеянного склероза, инсулинозависимого сахарного диабета, инсулиннезависимого диабета, астмы, ринита, увеита, эритематозной волчанки, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, хронической диареи, псориаза, атопического дерматита, заболевания костей, фибропролиферативных нарушений, атеросклероза, апластической анемии, синдрома Ди Георге, болезни Грейвса, эпилепсии, эпилептического статуса, болезни Альцгеймера, депрессии, шизофрении, шизоаффективного расстройства, мании, инсульта, психических симптомов, не соответствующих настроению, биполярного расстройства, аффективного расстройства, менингита, миодистрофии, рассеянного склероза, тревожного возбуждения, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности, реперфузионного повреждения, диабетической ретинопатии, связанной с возрастом дегенерации желтого пятна, аллергических болезней, например, астмы, вследствие увеличения эозинофильных гранулоцитов, отторжения трансплантата сердца и ожирения у человека.

18. Применение по п.16, где указанную злокачественную опухоль можно классифицировать как стадию III или как стадию IV, предпочтительно стадию IV рака.

19. Применение по любому из пп.16-18, где указанная злокачественная опухоль представляет собой метастазирующую злокачественную опухоль, выбранную из группы, состоящей из метастазирующих форм лимфомы Ходжкина, колоректального рака, рака шейки матки, рака легких, рака кожи, такого как плоскоклеточный рак или базально-клеточная карцинома, рака головы и шеи, рака желудка, рака поджелудочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи и рака молочной железы, предпочтительно, где указанную метастазирующую злокачественную опухоль можно классифицировать как стадию IV рака, и где указанная метастазирующая злокачественная опухоль демонстрирует экспрессию CD44v6.



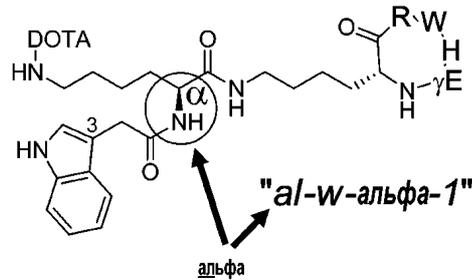
Полное название	сокращенное обозначение	последовательность
[αKγE]cyCD44v6/3	<i>alga-1</i>	cy[αKRWHEγ]
[εKγE]cyCD44v6/3	<i>epga-1</i>	cy[εKRWHEγ]
[αKαE]cyCD44v6/4	<i>alal-1</i>	cy[αKRWHEα]
[εKαE]cyCD44v6/4	<i>epal-1</i>	cy[εKRWHEα]
[αKγE]cyCD44v6/4	<i>alga-2</i>	cy[αKNRWHEγ]
[εKγE]cyCD44v6/4	<i>epga-2</i>	cy[εKNRWHEγ]
[αKαE]cyCD44v6/5	<i>alal-2</i>	cy[αKNRWHEα]
[εKαE]cyCD44v6/5	<i>epal-2</i>	cy[εKNRWHEα]
[αKγE]cyCD44v6/5	<i>alga-3</i>	cy[αKGNRWHEγ]
[εKγE]cyCD44v6/5	<i>epga-3</i>	cy[εKGNRWHEγ]
[αKαE]cyCD44v6/6	<i>alal-3</i>	cy[αKGNRWHEα]
[εKαE]cyCD44v6/6	<i>epal-3</i>	cy[εKGNRWHEα]
DOTA-[αKγAbu]cyCD44v6/3	<i>algaba-1</i>	DOTA-cy[αKRWHγAbu]

#### Производные боковой цепи

DOTA-sp[αKγE]cyCD44v6/3 *sp-alga-1* DOTA-GGL-cy[αKRWHEγ]  
Фиг. 1

#### Lys в качестве линкера и ароматически-гидрофобных модификаций

α или ε: фенилуксусная кислота „w“: 3-индолинуксусная кислота  
Пример:



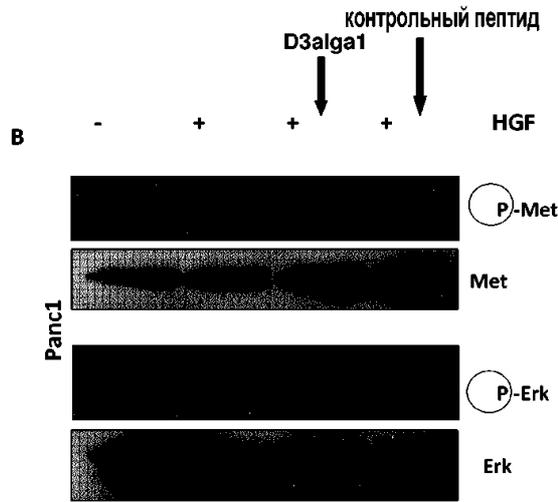
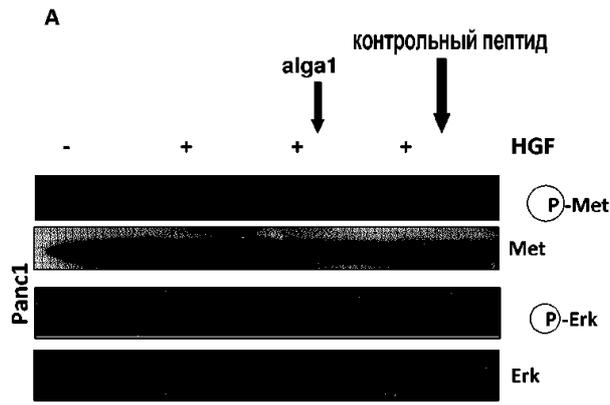
*al-f-альфа-1* (ε-DOTA- α-фенилуксусная кислота )Lys-cy[αKRWHEγ]

*ep-f-альфа-1* (α-DOTA- ε- фенилуксусная кислота )Lys-cy[αKRWHEγ]

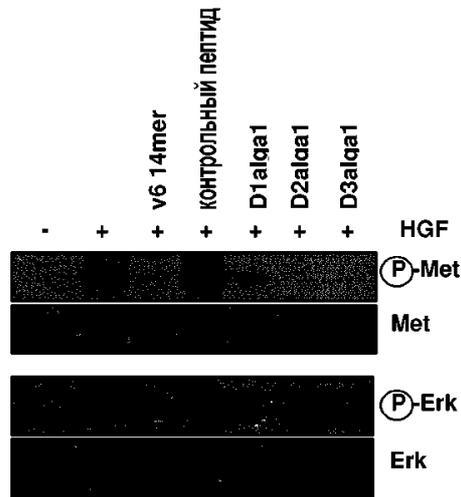
*al-w-альфа-1* (ε-DOTA- α-индолинуксусная кислота)Lys-cy[αKRWHEγ]

*ep-w-альфа-1* (α-DOTA- ε- индолинуксусная кислота)Lys-cy[αKRWHEγ]

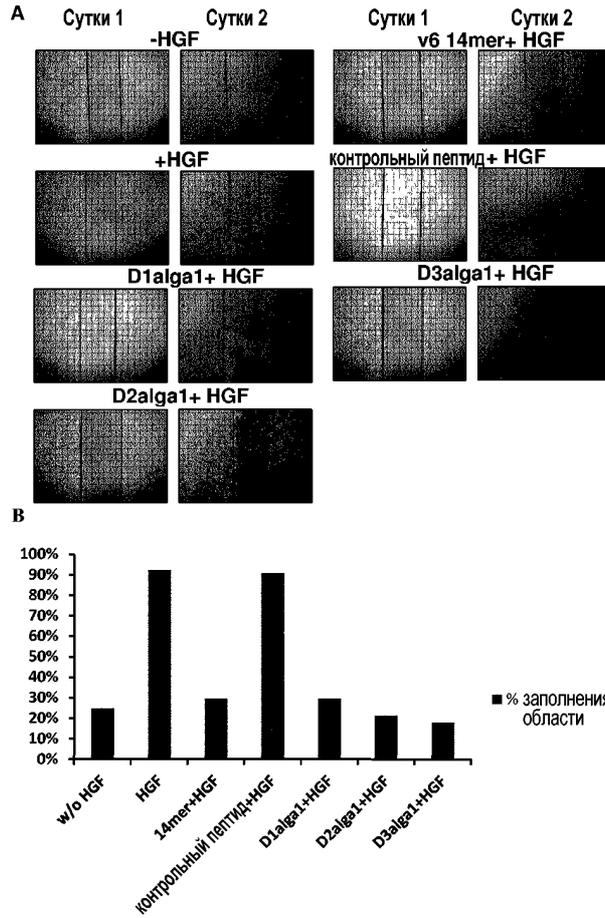
Фиг. 2



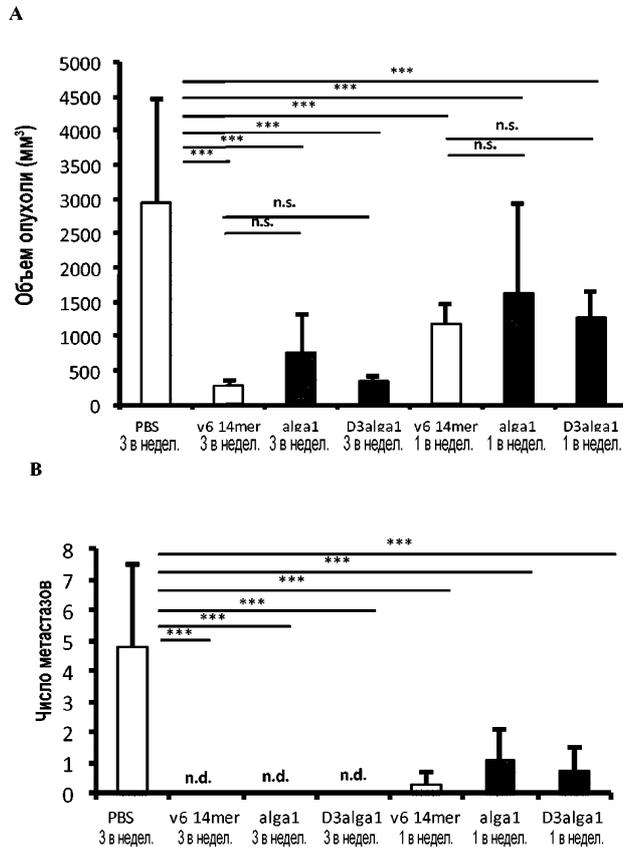
Фиг. 3



Фиг. 4

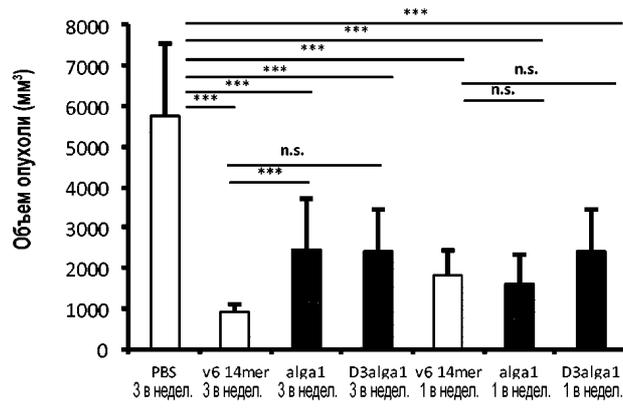


Фиг. 5

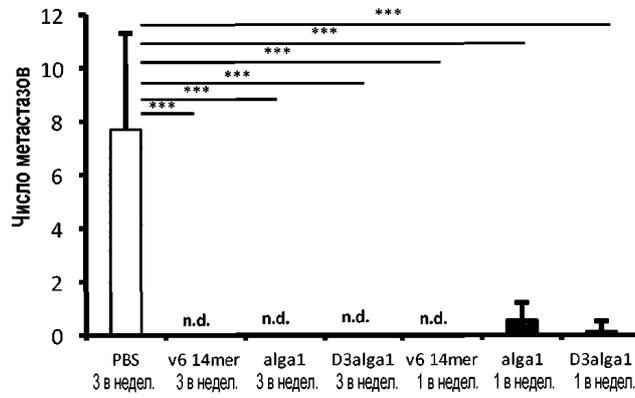


Фиг. 6

A

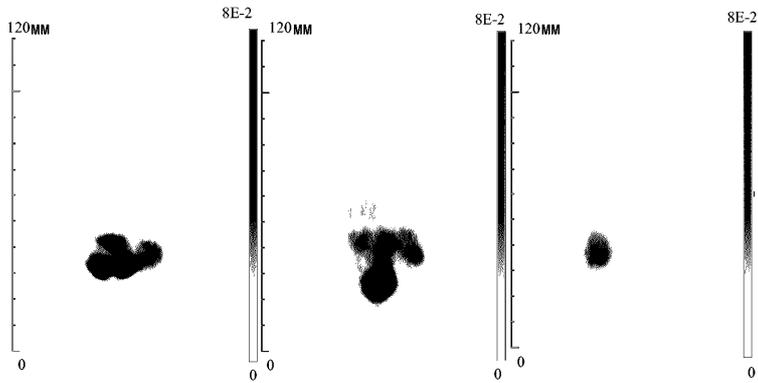


B

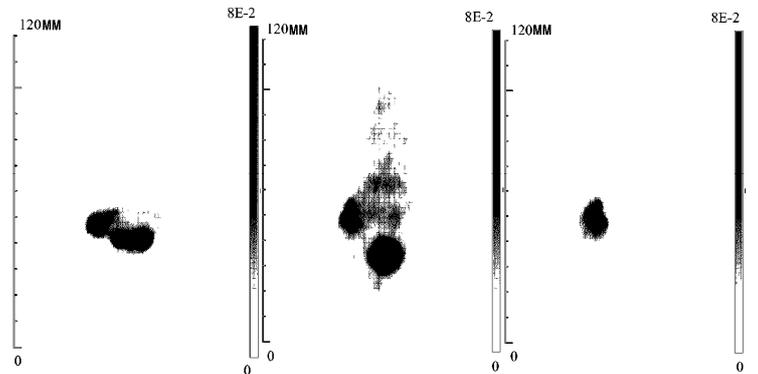


Фиг. 7

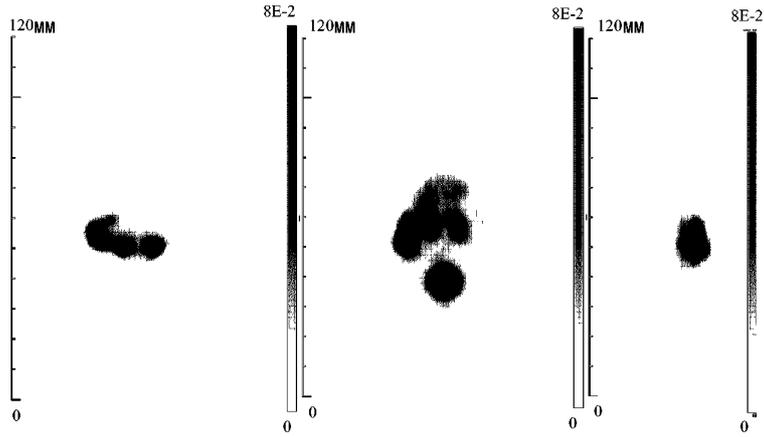
v6 14mer



alga1

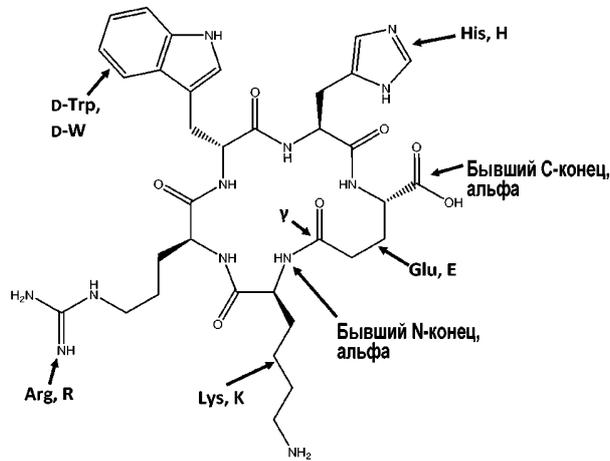


D3alga1



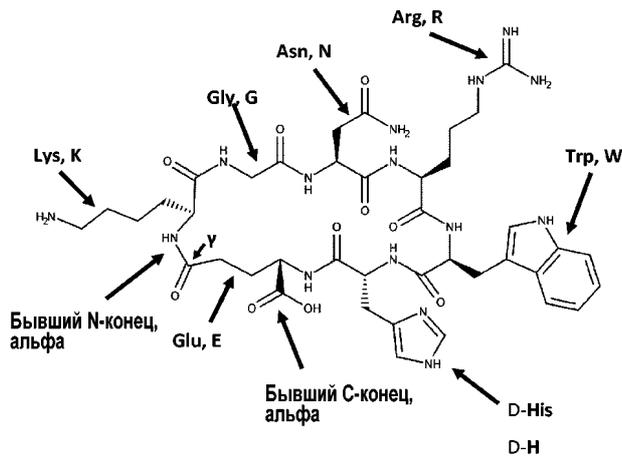
Фиг. 8

D3-alga1 (cy[αKRWHEγ])



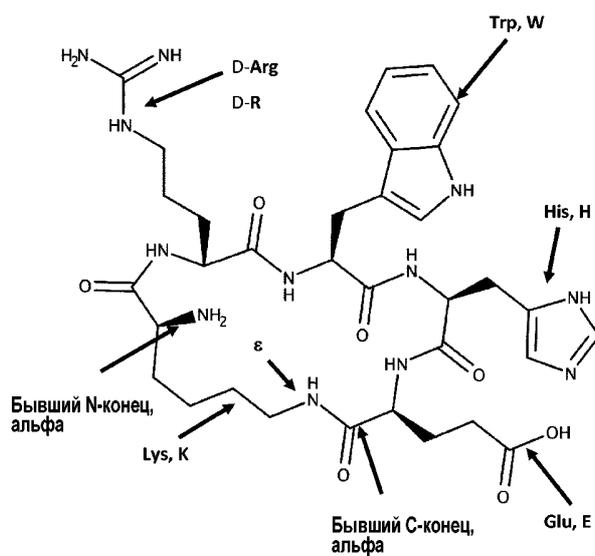
Фиг. 9

D6-alga3 (cy[αKGNRWHEγ])



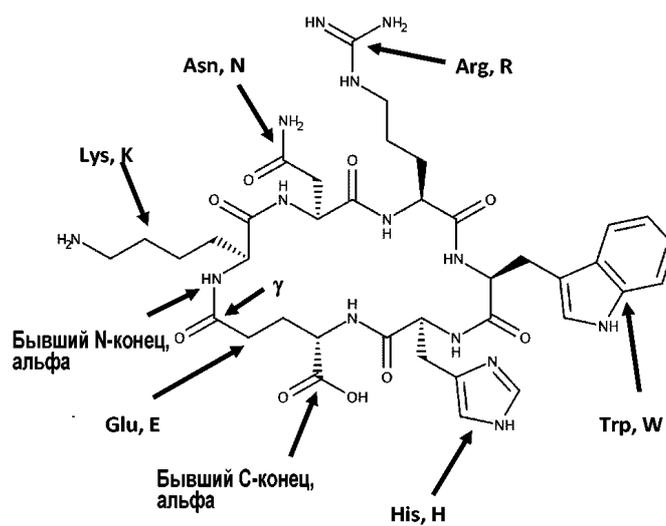
Фиг. 10

## D2-epal1 (cy[εKRWHEα])



Фиг. 11

## alga2 (cy[αKNRWHEγ])



Фиг. 12

Название: D2-epga-1; Последоват.: [εKγE]cy(KrWHE)-OH

Название: D3-epga-1; Последоват.: [εKγE]cy(KRwHE)-OH

Название: D4-epga-1; Последоват.: [εKγE]cy(KRWhE)-OH

Название: D2-epa1-1; Последоват.: [εKαE]cy(KrWHE)

Название: D3-epa1-1; Последоват.: [εKαE]cy(KRwHE)

Название: D4-epa1-1; Последоват.: [εKαE]cy(KRWhE)

Название: D3-alga-2; Последоват.: [αKγE]cy(KNrWHE)-OH

Название: D4-alga-2; Последоват.: [αKγE]cy(KNRwHE)-OH

Название: D5-alga-2; Последоват.: [αKγE]cy(KNRWhE)-OH

Название: D4-alga-3; Последоват.: [αKγE]cy(KGNrWHE)-OH

Название: D5-alga-3; Последоват.: [αKγE]cy(KGNRwHE)-OH

Название: D6-alga-3; Последоват.: [αKγE]cy(KGNRWhE)-OH

Фиг. 13

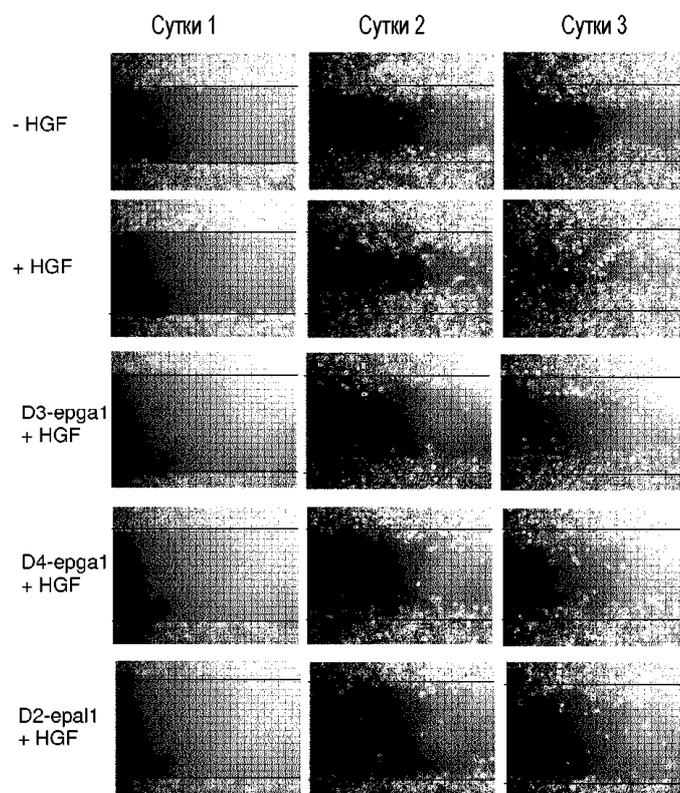
Название: epga-1; Последоват.: [εKγE]cy(KRWHE)-OH

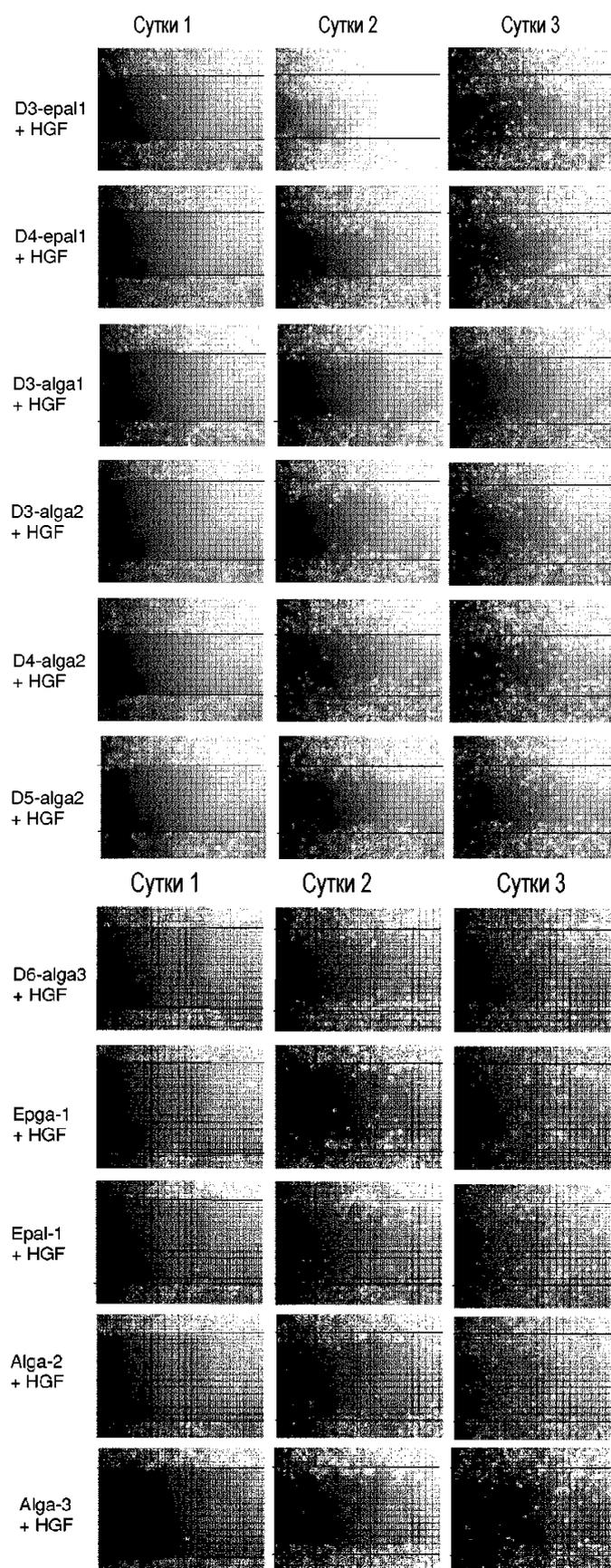
Название: epa1-1; Последоват.: [εKαE]cy(KRWHE)

Название: alga-2; Последоват.: [αKγE]cy(KNRWHE)-OH

Название: alga-3; Последоват.: [αKγE]cy(KGNRWHE)-OH

Фиг. 14





Фиг. 15

