

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090432 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.06.08

(22) Дата подачи заявки
2018.08.08

(51) Int. Cl. C07K 7/08 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, АКТИВИРУЮЩИЕ ПУТЬ NRF2

(31) 17382558.9

(32) 2017.08.08

(33) EP

(86) PCT/EP2018/071536

(87) WO 2019/030298 2019.02.14

(71) Заявитель:
АЛЬМИРАЛЬ, С.А. (ES)

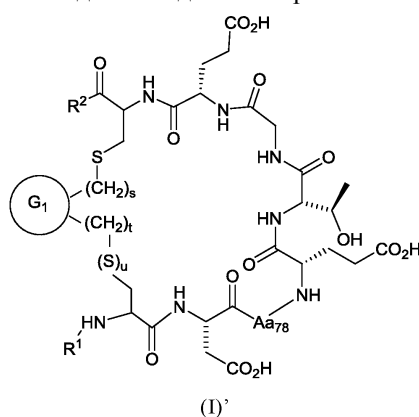
(72) Изобретатель:

Пуч Дуран Карлос, Альберисно
Паломера Фернандо, Гонгора Бенитес
Мириам, Парадис Бас Марта, Мирет
Касальс Лаия, Рамос Томильеро Иван
(ES), Фьякко Стивен (US), Дейвис
Эндрю, Гешвинднер Штефан (SE),
Брун Куберо Омар, Эрас Паньягуа
Карлос, Тральеро Канела Нурия (ES)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к пептидным соединениям, которые представляют собой соединения формулы (I)', или их фармацевтически приемлемым солям, или сольватам, или N-оксидам, или стереоизомерам, где значения R^1 , R^2 , s, t, u, Aa₇₈ и G₁ являются такими, как определено в настоящем изобретении. Эти пептидные соединения применимы для активации пути Nrf2.



A1

202090432

202090432

A1

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, АКТИВИРУЮЩИЕ ПУТЬ NRF2

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым пептидам, активирующим путь Nrf2, и к их применению для лечения патологических состояний, связанных с окислительным стрессом.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 10 Окислительный стресс возникает вследствие нарушения равновесия между количеством реакционноспособных кислородсодержащих соединений (ROS), содержащихся в живой системе, и способностью указанной системы к их удалению или устранению возникшего нарушения. Для иммунной системы организма ROS также необходимы для уничтожения патогенных
- 15 микроорганизмов. При нормальном состоянии количество ROS поддерживается в определенных диапазонах. Если это количество превышает находящееся в этих диапазонах значение, то в организмах развиваются некоторые заболевания. Окислительный стресс связан с развитием нескольких патологических состояний, таких как болезнь Паркинсона, депрессия, болезнь Альцгеймера,
- 20 атеросклероз, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, диабет, рак, COPD (хроническое обструктивное заболевание легких), связанные с COPD обострения, острое поражение легких, вызванный радиацией дерматит, вызванный воздействием химических веществ дерматит, контактный дерматит, простой буллезный эпидермолиз, врожденная пахионихия, болезнь Хейли-
- 25 Хейли, витилиго, старение кожи вследствие воздействия ультрафиолетовых лучей и повреждение кожи вследствие воздействия ультрафиолетовых лучей.

- Фактор транскрипции, ядерный фактор, связанный с эритроидом-2 p45 (NF-E2)-связанный фактор (Nrf2) является клеточным сенсором окислительного стресса. Nrf2 является представителем семейства Cap'n'collar основных
- 30 факторов транскрипции лейциновой застёжки-молнии. При нормальных условиях концентрации Nrf2 строго регулируются Kelch-подобным связанным с ECH белком 1 (Keap1), который связывается с Nrf2 и способствует его убиквитинизации и протосомной деградации посредством комплекса куллин - 3-

зависимая убиквитин-Е3-лигаза. Димер Keap1 связывается посредством его доменов Kelch с обеими мотивами DLG и ETGE (SEQ ID NO 101) последовательности Nrf2. Keap1 содержит в так называемых доменах BTV и IVR обладающие высокой реакционной способностью цистеиновые остатки. Эти цистеины вступают в реакцию с электрофилами при условиях окислительного стресса. В результате этого изменения конформации Keap1 приводят к изменению связывания Nrf2 и способствуют его стабилизации. Затем Nrf2 перемещается к ядру, где он в виде гетеродимера с небольшими белками Maf связывается с так называемым антиоксидант-респонсивным элементом (АРЭ), в области промотора его целевых генов. Регулирующие Nrf2 гены включают антиоксиданты, такие как каталитическая субъединица γ -глутамилцистеинсинтазы (GCLg), гемоксигеназа-1 (HMOX-1), супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза (GSR), тиоредоксинредуктаза; детоксифицирующие ферменты фазы II, такие как NADP(H)-хиноноксиредуктаза-1 (NQO1), УДФ-глюкуронозилтрансфераза (уридин-5-дифосфатглюкуронозилтрансфераза; и АТФ-зависимые (АТФ - аденозинтрифосфат) выкачивающие лекарственное вещество насосы, такие как MRP1 и MRP2. Кроме того, Nrf2 связан с повышающей регуляцией митохондриального биогенеза и окисления жира. Ингибирование Nrf2 и последующая стимуляция Nrf2 также предотвращает активацию макрофагов посредством интерферона. Таким образом, передача сигнала keap1/Nrf2 также регулирует воспалительные процессы. Путь Nrf2 можно активировать путем селективного ингибирования белок-белкового взаимодействия Nrf2 и домена kelch, содержащегося в Keap1. Такое взаимодействие включают обладающий высоким (DEETGE) (SEQ ID NO: 102) и низким (DLG) сродством домен последовательности и механизм его действия хорошо изучен (Lo et al., The EMBO Journal (2006) 25, 3605–361).

Активация Nrf2 играет важную роль в некоторых респираторных патологических состояниях. Показано, что путь Nrf2 подвергается понижающей регуляции в легочных макрофагах страдающих COPD пациентов (M.Suzuki et al., Am J Respir Cell Mol Biol Vol 39. pp 673–682, 2008) и эпителиальных клетках бронхов таких пациентов (K.Yamada et al., BMC Pulmonary Medicine (2016) 16:27). В моделях на животных показано, что активаторы Nrf2 также играют

роль в остром поражении легких (H.-Y. Cho et al., Arch. Toxicol. 2015 Nov;89(11):1931-57; W.Jin et al., Exp Biol Med (Maywood). 2009 Feb ; 234(2):181-9).

5 Существуют некоторые патологические состояния кожи, связанные с активацией Nrf2. Показано, что два электрофильных активатора этого пути (сульфорафан; C.L.Saw et al., Molecular Carcinogenesis 50:479-486 (2011) и RTA-408; S.A. Reisman et al., Radiation Research 181, 000-000 (2014)) являются эффективными в моделях вызванного радиацией дерматита и в настоящее время их используют в клиниках для лечения этого патологического состояния. Также
10 существуют убедительные доказательства участия этого пути в буллезных заболеваниях кожи, таких как простой буллезный эпидермолиз, врожденная пахионихия или болезнь Хейли-Хейли (M.L. Kerns et al., PNAS, 2007, 104 (36), 14460-14465; M.L. Kerns et al., J.Clin.Inv. 2016, 126 (6), 2356-2366). Также выявлено участие окислительного стресса и активации Nrf2 в витилиго
15 (V.T.Natarajan et al., Journal of Investigative Dermatology (2010) 130, 2781–2789).

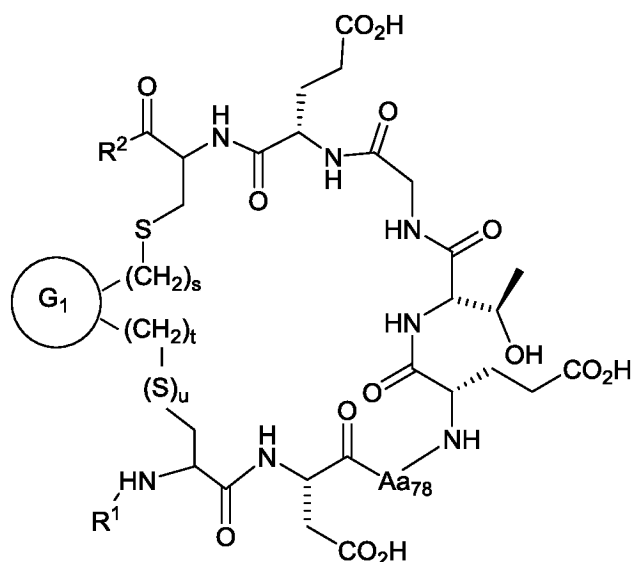
Показано, что пептидные последовательности, содержащие мотив DXETGE (где X обозначает любую аминокислоту) (SEQ ID NO: 103), который содержит регион β -поворота, стабилизированный аспартатовыми и треониновыми остатками, связываются с Keap1 и нарушают его взаимодействие с Nrf2 и, таким
20 образом, активируют этот путь (см., например, публикацию R.Hancock et al., Free Radical Biology & Medicine 52 (2012) 444-451 или публикацию R.Steel et al., Med. Chem. Lett. 2012, 3, 407-410).

Однако установлено, что пептиды, содержащие последовательность DXETGE, не могут с легкостью проникать через клеточные мембраны. Для
25 улучшения проникающей способности этих соединений необходима конъюгация с жирной кислотой (например, стеарильным остатком) или с проникающим в клетку пептидом (например, обладающим последовательностью HIV-TAT).

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что гетеродетические
30 циклические последовательности, содержащие ароматическую структуру, связанную с обладающей высоким сродством последовательностью через один или более цистеинов, обладает улучшенным сродством связывания по сравнению с аналогичными гомодетическими циклическими пептидами.

Соответственно, настоящее изобретение относится к пептидному соединению, где это пептидное соединение представляет собой соединение формулы (I)' или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер:



Формула (I)'

в которой

- R^1 обозначает атом водорода, группу $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, группу $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ или группу $-\text{Aa}_{75}\text{-Aa}_{74}\text{-}[\text{L}_1]_m\text{-}[\text{Tag}_1]_n$;
- R^2 обозначает группу $-\text{OH}$, группу $-\text{NH}_2$ или группу $-\text{Aa}_{84}\text{-Aa}_{85}\text{-}[\text{L}_2]_p\text{-}[\text{Tag}_2]_q$;
- Aa_{74} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый, фенилаланиновый, пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, где если Aa_{74} отличается от прямой связи, то (a) Aa_{74} необязательно связан с Aa_{85} ; и/или (b) Aa_{74} необязательно алкилирован $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкильной}$ группой по атому N пептидной связи, и где если Aa_{74} обозначает пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, то он является незамещенным или замещен группой $-\text{NH}_2$ или группой $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;
- Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый, валиновый, фенилаланиновый или аргининовый остаток, где если Aa_{75} отличается от прямой связи, то Aa_{75} необязательно алкилирован $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкильной}$ группой по атому N пептидной связи;

• m и n каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые аминокислоты, содержащиеся в R^1 , представляют собой группу $-NH_2$ или группу $-NHCOCH_3$, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут
5 одновременно обозначать прямую связь;

• если m равно 1 и n равно 1, то L_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_{(1-4)}-NH-$, и если m равно 1 и n равно 0, то L_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_{(1-4)}-NH_2$;

• Tag_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_r-CH_3$ или группу $-C(O)-(CH_2)_7-(CH=CH-CH_2)_{1-3}-(CH_2)_{0-6}-CH_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый или 4-амино-N-ацетилпролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с
10 Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка или через 4-аминный заместитель 4-амино-N-ацетилпролинового остатка;

• r обозначает целое число, выбранное от 6 до 24;

• Aa_{84} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый или аргининовый остаток, где если Aa_{84} отличается от прямой связи, то Aa_{84}
15 необязательно алкилирован C_1 - C_4 -алкильной группой по атому N пептидной связи;

• Aa_{85} обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый или D-пролиновый остаток, где если Aa_{85} отличается
20 от прямой связи, то (а) Aa_{85} необязательно связан с Aa_{74} ; и/или (б) Aa_{85} необязательно алкилирован C_1 - C_4 -алкильной группой по атому N пептидной связи;

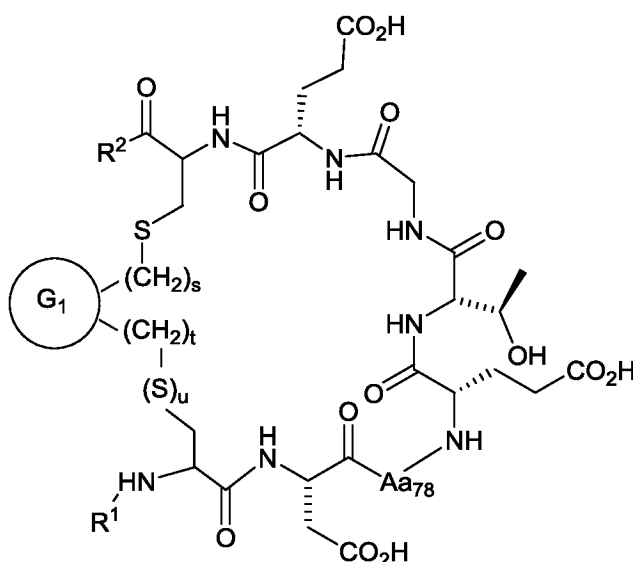
• p и q каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1, где если каждый p и q равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в R^2 , представляют собой группу $-COOH$ или
25 группу $-CONH_2$, и в случае, если каждый p и q равен 0, то Aa_{84} и Aa_{85} не могут одновременно обозначать прямую связь;

• если p равно 1 и q равно 1, то L_2 обозначает группу $-NH-(CH_2)_{(1-4)}-CO-$, и если p равно 1 и q равно 0, то L_2 обозначает группу $-NH-(CH_2)_{(1-4)}-COOH$ или
30 $-NH-(CH_2)_{(1-4)}-CONH_2$;

• Tag₂ обозначает пептид, содержащий от 6 до 20 аминокислот, где по меньшей мере три из этих аминокислот выбраны из группы, состоящей из лизина и аргинина, где одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в Tag₂, представляют собой группу -COOH или группу -CONH₂;

- 5 • s равно 0 или 1;
 • t равно 0 или 1;
 • u равно 0 или 1;
 • Aa₇₈ обозначает пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, где
10 пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один, два или три заместителя, выбранных из атома галогена и аминогруппы, и где Aa₇₈ необязательно алкилирован C₁-C₄-алкильной группой по атому N пептидной связи; и
15 • G₁ обозначает C₆-C₂₀-арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы; или 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; где арильная и гетероарильная группы необязательно содержат один или более заместителей, выбранных из C₁-
20 C₄-алкильной группы и атома галогена; или 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом кислорода, выбранную из оксетанильной группы, тетрагидрофуранильной группы и тетрагидро-2H-пиранильной группы.

Соответственно, настоящее изобретение также относится к пептидному соединению, где это пептидное соединение представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер:



Формула (I)

в которой

- R^1 обозначает атом водорода, группу $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, группу $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ или группу $-\text{Aa}_{75}\text{-Aa}_{74}\text{-}[\text{L}_1]_m\text{-}[\text{Tag}_1]_n$;

5 $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ или группу $-\text{Aa}_{75}\text{-Aa}_{74}\text{-}[\text{L}_1]_m\text{-}[\text{Tag}_1]_n$;

- R^2 обозначает группу $-\text{OH}$, группу $-\text{NH}_2$ или группу $-\text{Aa}_{84}\text{-Aa}_{85}\text{-}[\text{L}_2]_p\text{-}[\text{Tag}_2]_q$;

• Aa_{74} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый, фенилаланиновый, пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, где если Aa_{74} отличается от прямой связи, то (а) Aa_{74} необязательно связан с Aa_{85} ; и/или (б) Aa_{74} необязательно алкилирован $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкильной}$ группой по атому N пептидной связи, и где если Aa_{74} обозначает пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, то он является незамещенным или замещен группой $-\text{NH}_2$ или группой $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;

15 • Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый, валиновый, фенилаланиновый или аргининовый остаток, где если Aa_{75} отличается от прямой связи, то Aa_{75} необязательно алкилирован $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкильной}$ группой по атому N пептидной связи;

20 • m и n каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые аминогруппы, содержащиеся в R^1 , представляют собой группу $-\text{NH}_2$ или группу -

NHC(O)CH_3 , и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут одновременно обозначать прямую связь;

- если m равно 1 и n равно 1, то L_1 обозначает группу $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{NH}-$, и если m равно 1 и n равно 0, то L_1 обозначает группу $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{NH}_2$;

5 • Tag_1 обозначает группу $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый или 4-амино-N-ацетилпролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка или через 4-аминный заместитель 4-амино-N-ацетилпролинового остатка;

10 • r обозначает целое число, выбранное от 6 до 18;

- Aa_{84} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый или аргининовый остаток, где если Aa_{84} отличается от прямой связи, то Aa_{84} необязательно алкилирован C_1 - C_4 -алкильной группой по атому N пептидной связи;

15 • Aa_{85} обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый или D-пролиновый остаток, где если Aa_{85} отличается от прямой связи, то (а) Aa_{85} необязательно связан с Aa_{74} ; и/или (b) Aa_{85} необязательно алкилирован C_1 - C_4 -алкильной группой по атому N пептидной связи;

20 • p и q каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1, где если каждый p и q равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в R^2 , представляют собой группу $-\text{COOH}$ или группу $-\text{CONH}_2$, и в случае, если каждый p и q равен 0, то Aa_{84} и Aa_{85} не могут одновременно обозначать прямую связь;

25 • если p равно 1 и q равно 1, то L_2 обозначает группу $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{CO}-$, и если p равно 1 и q равно 0, то L_2 обозначает группу $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{COOH}$ или $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{CONH}_2$;

- Tag_2 обозначает пептид, содержащий от 6 до 20 аминокислот, где по меньшей мере три из этих аминокислот выбраны из группы, состоящей из

лизина и аргинина, где одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в Tag₂, представляют собой группу -COOH или группу -CONH₂;

- s равно 0 или 1;

- t равно 0 или 1;

5 • u равно 0 или 1;

- Aa₇₈ обозначает пролиновый, аланиновый, фенилаланиновый,

аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один, два или три заместителя, выбранных из атома галогена и аминокетильной группы, и где Aa₇₈ необязательно алкилирован C₁-C₄-алкильной группой по атому N пептидной связи; и

- G₁ обозначает C₆-C₂₀-арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы; или 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; где арильная и гетероарильная группы необязательно содержат один или более заместителей, выбранных из C₁-C₄-алкильной группы и атома галогена.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей пептидное соединение, определенное в настоящем изобретении, вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей.

Настоящее изобретение также относится к пептидному соединению, определенному в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, определенной в настоящем изобретении, предназначенной для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии.

Настоящее изобретение также относится к пептидному соединению, определенному в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, определенной в настоящем изобретении, предназначенной для применения для лечения патологического состояния или заболевания, связанного с активацией пути Nrf2.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения субъекта, страдающего патологическим состоянием или заболеванием, определенным в

настоящем изобретении, который включает введение указанному субъекту пептидного соединения, определенного в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, определенной в настоящем изобретении, в эффективном количестве.

5 Настоящее изобретение также относится к применению пептидного соединения, определенного в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, определенной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения патологического состояния или заболевания, определенного в настоящем изобретении.

10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Термин "аминокислота" при использовании в настоящем изобретении означает любую из 20 стандартных аминокислот, перечисленных ниже, или эквивалент D-аминокислоты или N-ацетилпролин, или L-тиопролин (Thz), или D-тиопролин. Предпочтительно, если термин "аминокислота" означает любую из 15 20 стандартных аминокислот или D-пролин, или N-ацетилпролин, или L-тиопролин.

При использовании в настоящем изобретении L-тиопролин (Thz) означает (4R)-4-тиазолидинкарбоновую кислоту.

В другом варианте осуществления термин "аминокислота" при 20 использовании в настоящем изобретении означает любую из 20 стандартных аминокислот, перечисленных ниже, или эквивалент D-аминокислоты или N-ацетилпролин. Предпочтительно, если термин "аминокислота" при использовании в настоящем изобретении означает любую из 20 стандартных аминокислот или D-пролин, или N-ацетилпролин.

25

Ala (A)	Met (M)	Gly (G)	Ser (S)
Cys (C)	Asn (N)	His (H)	Thr (T)
Asp (D)	Pro (P)	Ile (I)	Val (V)
Glu (E)	Gln (Q)	Lys (K)	Trp (W)
Phe (F)	Arg (R)	Leu (L)	Tyr (Y)

Каждую аминокислоту можно рассматривать, как описывающуюся общей формулой $\text{NH}_2\text{-CHR-COOH}$, в которой R обозначает аминокислотную боковую цепь. В качестве примера аминокислота - аланин содержит метильную боковую 30 цепь, т.е. в случае аланина R обозначает метил.

Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат аминокислотные остатки. Отдельные аминокислотные остатки связаны пептидной связью. Если две аминокислоты связаны вместе с образованием пептидной связи, то две аминокислоты связаны с помощью связи -NH-CO- . При
5 использовании в настоящем изобретении пептидная связь означает связь, обладающую структурой -NH-CO- .

Термин "аминокислотный остаток" означает аминокислоту, у которой в аминогруппе отсутствует атом водорода (т.е. фрагмент -NH-CHR-COOH) или в карбоксигруппе отсутствует гидроксильный фрагмент (т.е. фрагмент $\text{NH}_2\text{-CHR-}$
10 CO-), или отсутствуют оба элемента (т.е. фрагмент -NH-CHR-CO-). Если аминокислотная боковая цепь R в качестве заместителей содержит аминогруппу или карбоксигруппу, то термин "аминокислотный остаток" также означает аминокислоту, в боковой цепи которой в аминогруппе отсутствует атом
15 водорода или в карбоксигруппе отсутствует гидроксильный фрагмент соответственно.

Термин "концевая аминогруппа" (или N-конец) при использовании в настоящем изобретении означает аминогруппу, содержащуюся в аминокислоте (включая аминогруппу, содержащуюся в боковой цепи R), которая не связана непосредственно с другим аминокислотным остатком пептидной связью.

20 Термин "концевая карбоксигруппа" (или C-конец) при использовании в настоящем изобретении означает карбоксигруппу, содержащуюся в аминокислоте (включая карбоксигруппу, содержащуюся в боковой цепи R), которая не связана непосредственно с другим аминокислотным остатком пептидной связью

25 При использовании в настоящем изобретении $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкильная группа или фрагмент может являться линейным, разветвленным или циклическим, однако предпочтительно, если он является линейным. Предпочтительно, если им является $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильная группа или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкильная группа, более предпочтительно метил. Такие подходящие алкильные группы и фрагменты
30 включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил и трет-бутил.

При использовании в настоящем изобретении галоген обычно означает хлор, фтор, бром или йод и предпочтительно, если он означает хлор или фтор, более предпочтительно фтор.

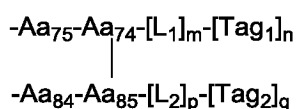
Обычно Aa₇₄ обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый, фенилаланиновый, пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, где если Aa₇₄ отличается от прямой связи, то (a) Aa₇₄ необязательно связан с Aa₈₅; и/или (b) Aa₇₄ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи, и где если Aa₇₄ обозначает пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, то он является незамещенным или замещен группой -NH₂ или группой -NHC(O)CH₃.

Предпочтительно, если Aa₇₄ обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, пролиновый, 4-аминопролиновый, 4-ацетиламинопролиновый или 4-амино-N-ацетилпролиновый остаток, где если Aa₇₄ отличается от прямой связи, то (a) Aa₇₄ необязательно связан с Aa₈₅; и/или (b) Aa₇₄ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи.

Более предпочтительно, если Aa₇₄ обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, пролиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток, где (a) если Aa₇₄ отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa₈₅; и/или (b) если Aa₇₄ обозначает лейцин, то лейциновый остаток необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи).

Как указано выше, Aa₇₄ необязательно связан с Aa₈₅ пептидной связью. Пептидная связь обладает структурой -NH-CO-. Содержащийся в пептидной связи фрагмент -NH- образован из фрагмента Aa₇₄: он может быть образован из группы -NH₂, содержащейся в боковой цепи Aa₇₄, или из аминогруппы, находящейся в альфа-положении по отношению содержащейся в Aa₇₄ к карбоксигруппе.

Поэтому для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что в некоторых вариантах осуществления R¹ и R² вместе обозначают:



где Aa_{74} связан с Aa_{85} пептидной связью и где Aa_{75} , Aa_{74} , Aa_{84} , Aa_{85} , L_1 , L_2 , Tag_1 , Tag_2 , m , n , p и q являются такими, как определено в настоящем изобретении.

Обычно Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый, валиновый, фенилаланиновый или аргининовый остаток, где если Aa_{75} отличается от прямой связи, то, Aa_{75} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи.

Предпочтительно, если Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток, где если Aa_{75} отличается от прямой связи, то, Aa_{75} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи.

Более предпочтительно, если Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток.

Предпочтительно, если (i) m равно 0 и n равно 0; или (ii) m равно 0 и n равно 1; или (iii) m равно 1 и n равно 1.

Если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые аминогруппы, содержащиеся в R^1 , обычно представляют собой группу $-NH_2$.

Обычно, если m равно 1 и n равно 1, то L_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_{(1-3)}-NH-$, и если m равно 1 и n равно 0, то L_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_{(1-3)}-NH_2$. Предпочтительно, если m равно 1 и n равно 1, то L_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_{(1-2)}-NH-$. Более предпочтительно, если m равно 1 и n равно 1, то L_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_2-NH-$.

Для исключения сомнений отметим, что ориентация группы L_1 является такой, что левая сторона указанных фрагментов присоединена к Aa_{74} и правая сторона указанных фрагментов присоединена к Tag_1 (т.е. содержащийся в группе L_1 фрагмент $-CO-$ присоединен к Aa_{74} и фрагмент $-NH-$ присоединен к Tag_1).

Обычно g обозначает целое число, выбранное от 6 до 24. Предпочтительно, если g обозначает целое число, выбранное от 6 до 22, и более предпочтительно, если g равно от 6 до 20.

В другом варианте осуществления обычно g обозначает целое число, выбранное от 6 до 17. Предпочтительно, если g обозначает целое число, выбранное от 6 до 17, и более предпочтительно, если g равно 6 или 16.

Для исключения сомнений отметим, что ориентация группы Tag_1 является такой, что левая сторона фрагмента Tag_1 (т.е. левая сторона группы $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_3$ или левая сторона группы $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_7-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_{1-3}-(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{CH}_3$) присоединена к L_1 , т.е. фрагмент $-\text{CO}-$ присоединен к L_1 .

Для исключения сомнений отметим, что ориентация группы Tag_1 является такой, что левая сторона фрагмента Tag_1 (т.е. левая сторона группы $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_3$) присоединена к L_1 , т.е. фрагмент $-\text{CO}-$ присоединен к L_1 .

Обычно во фрагменте $-\text{Aa}_{75}-\text{Aa}_{74}-[\text{L}_1]_m-[\text{Tag}_1]_n$: Aa_{74} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый, фенилаланиновый, пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, где если Aa_{74} отличается от прямой связи, то (а) Aa_{74} необязательно связан с Aa_{85} ; и/или (b) Aa_{74} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи, и где если Aa_{74} обозначает пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, то он является незамещенным или замещен группой $-\text{NH}_2$ или группой $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый, валиновый, фенилаланиновый или аргининовый остаток, где если Aa_{75} отличается от прямой связи, то, Aa_{75} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи; m и n каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые аминогруппы, содержащиеся в R^1 , представляют собой группу $-\text{NH}_2$ или группу $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут одновременно обозначать прямую связь; если m равно 1 и n равно 1, то L_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{(1-3)}-\text{NH}-$, и если m равно 1 и n равно 0, то L_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{(1-3)}-\text{NH}_2$; Tag_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_3$ или группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_7-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_{1-3}-(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{CH}_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый или 4-амино-N-ацетилпролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-

аминный заместитель 4-аминопролинового остатка или через 4-аминный заместитель 4-амино-N-ацетилпролинового остатка; и g обозначает целое число, выбранное от 6 до 24.

Предпочтительно, если во фрагменте $-Aa_{75}-Aa_{74}-[L_1]_m-[Tag_1]_n$: Aa_{74} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, пролиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетаминпролиновый остаток, где если Aa_{74} отличается от прямой связи, то (a) Aa_{74} необязательно связан с Aa_{85} ; и/или (b) Aa_{74} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи; Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток, где если Aa_{75} отличается от прямой связи, то, Aa_{75} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи; (i) m равно 0 и n равно 0; или (ii) m равно 0 и n равно 1; или (iii) m равно 1 и n равно 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые аминогруппы, содержащиеся в R^1 , обычно представляют собой группу $-NH_2$, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут одновременно обозначать прямую связь; L_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_{(1-2)}-NH-$; Tag_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_r-CH_3$ или группу $-C(O)-(CH_2)_7-(CH=CH-CH_2)_1-(CH_2)_6-CH_3$ или группу $-C(O)-(CH_2)_7-(CH=CH-CH_2)_3-CH_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка; и g обозначает целое число, выбранное от 6 до 22.

Более предпочтительно, если во фрагменте $-Aa_{75}-Aa_{74}-[L_1]_m-[Tag_1]_n$: Aa_{74} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, пролиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетаминпролиновый остаток, где (a) если Aa_{74} отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa_{85} ; и/или (b) если Aa_{74} обозначает лейцин, то лейциновый остаток необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи); Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток; (i) m равно 0 и n равно 0; или (ii) m равно 0 и n равно 1; или (iii) m равно 1 и n

равно 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые аминокетильные группы, содержащиеся в R^1 , обычно представляют собой группу $-NH_2$, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут одновременно обозначать прямую связь; L_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_2-NH-$;
5 ; Tag_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_r-CH_3$, группу $-C(O)-(CH_2)_7-((E-CH=CH)-CH_2)_1-(CH_2)_6-CH_3$, группу $-C(O)-(CH_2)_7-((Z-CH=CH)-CH_2)_1-(CH_2)_6-CH_3$ или группу $-C(O)-(CH_2)_7-((Z-CH=CH)-CH_2)_3-CH_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка; и r равно от 6 до 20.

10 Наиболее предпочтительно, если во фрагменте $-Aa_{75}-Aa_{74}-[L_1]_m-[Tag_1]_n$:
 Aa_{74} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, пролиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток, где (a) если Aa_{74} отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa_{85} ; и/или (b) если Aa_{74} обозначает лейцин, то лейциновый остаток необязательно
15 алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи); Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток; (i) m равно 0 и n равно 0; или (ii) m равно 0 и n равно 1; или (iii) m равно 1 и n равно 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с
20 Aa_{85} , то одна или все концевые аминокетильные группы, содержащиеся в R^1 , обычно представляет собой группу $-NH_2$, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут одновременно обозначать прямую связь; L_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_2-NH-$; Tag_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_r-CH_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с
25 Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка; и r равно от 6 до 20.

В другом варианте осуществления во фрагменте $-Aa_{75}-Aa_{74}-[L_1]_m-[Tag_1]_n$:
 Aa_{74} обычно обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый, фенилаланиновый, пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток,
30 где если Aa_{74} отличается от прямой связи, то (a) Aa_{74} необязательно связан с

Аа₈₅; и/или (b) Аа₇₄ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи, и где если Аа₇₄ обозначает пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, то он является незамещенным или замещен группой -NH₂ или группой -NHC(O)CH₃; Аа₇₅ обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый, валиновый, фенилаланиновый или аргининовый остаток, где если Аа₇₅ отличается от прямой связи, то, Аа₇₅ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи; m и n каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1, где если каждый m и n равен 0 и Аа₇₄ не связан с Аа₈₅, то одна или все концевые аминокислоты, содержащиеся в R¹, представляют собой группу -NH₂ или группу -NHC(O)CH₃, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Аа₇₄ и Аа₇₅ не могут одновременно обозначать прямую связь; если m равно 1 и n равно 1, то L₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)₍₁₋₃₎-NH-, и если m равно 1 и n равно 0, то L₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)₍₁₋₃₎-NH₂; Tag₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)_t-CH₃, где если Аа₇₄ обозначает 4-аминопролиновый или 4-амино-N-ацетилпролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag₁ связана с Аа₇₄ через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка или через 4-аминный заместитель 4-амино-N-ацетилпролинового остатка; и g обозначает целое число, выбранное от 6 до 17.

Кроме того, в этом варианте осуществления предпочтительно, если во фрагменте -Аа₇₅-Аа₇₄-[L₁]_m-[Tag₁]_n: Аа₇₄ обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, пролиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток, где если Аа₇₄ отличается от прямой связи, то (a) Аа₇₄ необязательно связан с Аа₈₅; и/или (b) Аа₇₄ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи; Аа₇₅ обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток, где если Аа₇₅ отличается от прямой связи, то, Аа₇₅ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи; (i) m равно 0 и n равно 0; или (ii) m равно 0 и n равно 1; или (iii) m равно 1 и n равно 1, где если каждый m и n равен 0 и Аа₇₄ не связан с Аа₈₅, то одна или все концевые аминокислоты, содержащиеся в R¹, обычно представляют собой группу -NH₂, и в случае, если каждый m и n

равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут одновременно обозначать прямую связь; L_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_{(1-2)}-NH-$; Tag_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_r-CH_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка; и g обозначает целое число, выбранное от 6 до 17.

Кроме того, в этом варианте осуществления более предпочтительно, если во фрагменте $-Aa_{75}-Aa_{74}-[L_1]_m-[Tag_1]_n$: Aa_{74} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, пролиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток, где (a) если Aa_{74} отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa_{85} ; и/или (b) если Aa_{74} обозначает лейцин, то лейциновый остаток необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи); Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток; (i) m равно 0 и n равно 0; или (ii) m равно 0 и n равно 1; или (iii) m равно 1 и n равно 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые аминогруппы, содержащиеся в R^1 , обычно представляет собой группу $-NH_2$, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут одновременно обозначать прямую связь; L_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_2-NH-$; Tag_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_r-CH_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка; и g равно 6 или 16.

Обычно в предпочтительном варианте осуществления фрагмент $-Aa_{75}-Aa_{74}-[L_1]_m-[Tag_1]_n$ выбран из следующих:

- $-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3$;
- $-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_6-CH_3$;
- $-Gln-Pro((4S))-NH-CO-(CH_2)_{20}-CH_3$;
- $-Gln-Pro((4S))-NH-CO-(CH_2)_{18}-CH_3$;
- $-Gln-Pro((4S))-NH-CO-(CH_2)_{17}-CH_3$;
- $-Gln-Pro((4S))-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3$;

- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₄-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₂-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₀-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₇-((E-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃)-;
- 5 • -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₃-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NHC(O)CH₃)-;
- -Gln-Leu-H;
- -Gln-Leu-;
- 10 • -Gln-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Gln-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₆-CH₃;
- -Gln-MeLeu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Gln-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Gln-Lys(-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- 15 • -Gln-Lys(N⁶-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- -Gln-Lys(-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- -Gln-AcPro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃);
- -Gln-Pro-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Leu-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- 20 • -Leu-Leu-H;
- -Lys-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Lys-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-; и
- -Val-Val-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃.

В другом предпочтительном варианте осуществления фрагмент –Aa₇₅-Aa₇₄-

25 [L₁]_m-[Tag₁]_n выбран из следующих:

- -CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₆-CH₃;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NHC(O)CH₃)-;

- -Gln-Leu-H;
- -Gln-Leu-;
- -Gln-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Gln-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₆-CH₃;
- 5 • -Gln-MeLeu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Gln-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Gln-Lys(-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- -Gln-AcPro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃);
- -Gln-Pro-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- 10 • -Leu-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Leu-Leu-H;
- -Lys-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃; и
- -Val-Val-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃.

Обычно R¹ обозначает атом водорода, -CO(C₁-C₄-алкильную) группу или

15 группу -Aa₇₅-Aa₇₄-[L₁]_m-[Tag₁]_n, где Aa₇₅, Aa₇₄, L₁, Tag₁, m и n являются такими, как определено выше. Предпочтительно, если R¹ обозначает -CO(C₁-C₂-алкильную) группу или группу -Aa₇₅-Aa₇₄-[L₁]_m-[Tag₁]_n, где Aa₇₅, Aa₇₄, L₁, Tag₁, m и n являются такими, как определено выше. Более предпочтительно, если R¹ обозначает группу -COCH₃ или группу -Aa₇₅-Aa₇₄-[L₁]_m-[Tag₁]_n, где Aa₇₅, Aa₇₄,

20 L₁, Tag₁, m и n являются такими, как определено выше.

Наиболее предпочтительно, если R¹ выбран из:

- -COCH₃;
- -CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₆-CH₃;
- 25 • -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₂₀-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₈-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₇-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₄-CH₃)-;

- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₂-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₀-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₇-((E-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃)-;
- 5 • -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₃-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NHC(O)CH₃)-;
- -Gln-Leu-H;
- -Gln-Leu-;
- -Gln-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- 10 • -Gln-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₆-CH₃;
- -Gln-MeLeu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Gln-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Gln-Lys(-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- -Gln-Lys(N⁶-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- 15 • -Gln-Lys(-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- -Gln-AcPro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃);
- -Gln-Pro-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Leu-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Leu-Leu-H;
- 20 • -Lys-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Lys-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-; и
- -Val-Val-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃.

В другом варианте осуществления наиболее предпочтительно, если R¹ выбран из:

- -COCH₃;
- 25 • -CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₆-CH₃;
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- -Gln-Pro((4S)-NHC(O)CH₃)-;
- -Gln-Leu-H;
- 30 • -Gln-Leu-;

- -Gln-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Gln-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₆-CH₃;
- -Gln-MeLeu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Gln-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- 5 • -Gln-Lys(-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- -Gln-AcPro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃);
- -Gln-Pro-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Leu-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- -Leu-Leu-H;
- 10 • -Lys-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃; и
- -Val-Val-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃.

Обычно Aa₈₄ обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый или аргининовый остаток, где если Aa₈₄ отличается от прямой связи, то Aa₈₄ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи.

15 Предпочтительно, если Aa₈₄ обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый или лизиновый остаток, где если Aa₈₄ обозначает лейциновый остаток, то Aa₈₄ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи).

20 Обычно Aa₈₅ обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый или D-пролиновый остаток, где если Aa₈₅ отличается от прямой связи, то (a) Aa₈₅ необязательно связан с Aa₇₄; и/или (b) Aa₈₅ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи.

25 Предпочтительно, если Aa₈₅ обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый, лизиновый или D-пролиновый остаток, где если Aa₈₅ отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa₇₄.

Предпочтительно, если (i) p равно 0 и q равно 0; или (ii) p равно 0 и q равно 1; или (iii) p равно 1 и q равно 1, где если каждый p и q равен 0 и Aa₇₄ не связан с Aa₈₅, то одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в R²,

30

представляют собой группу $-\text{COOH}$ или группу $-\text{CONH}_2$, и в случае, если каждый p и q равен 0, то Aa_{84} и Aa_{85} не могут одновременно обозначать прямую связь. Более предпочтительно, если (i) p равно 0 и q равно 0; или (ii) p равно 1 и q равно 1, где если каждый p и q равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все
5 концевые карбоксигруппы, содержащиеся в R^2 , представляют собой группу $-\text{COOH}$ или группу $-\text{CONH}_2$, и в случае, если каждый p и q равен 0, то Aa_{84} и Aa_{85} не могут одновременно обозначать прямую связь.

Обычно, если p равно 1 и q равно 1, то L_2 обозначает группу $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-3)}-\text{CO}-$, и если p равно 1 и q равно 0, то L_2 обозначает группу $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-3)}-\text{COOH}$
10 или $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-3)}-\text{CONH}_2$. Предпочтительно, что, если p равно 1 и q равно 1, то L_2 обозначает группу $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-2)}-\text{CO}-$. Более предпочтительно, что, если p равно 1 и q равно 1, то L_2 обозначает группу $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$.

Для исключения сомнений отметим, что ориентация группы L_2 является такой, что левая сторона указанных фрагментов присоединена к Aa_{85} и правая
15 сторона указанных фрагментов присоединена к Tag_2 , т.е. содержащийся в группе L_2 фрагмент $-\text{NH}-$ присоединен к Aa_{85} и фрагмент $-\text{CO}-$ присоединен к Tag_2 .

Обычно Tag_2 обозначает пептид, содержащий от 6 до 14 аминокислот, предпочтительно от 8 до 14 аминокислот, более предпочтительно от 8 до 11 аминокислот. По меньшей мере три из этих аминокислот выбраны из группы,
20 состоящей из лизина и аргинина.

Обычно одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в Tag_2 , представляют собой группу $-\text{CONH}_2$.

Обычно Tag_2 является проникающим в клетку пептидом.

Наличие в соединении проникающего в клетку пептида облегчает
25 проникновение этого соединения в клетку и через ядерные мембраны и способствует тому, что соединение достигает цели. Эта методика описана, например, в WO2009/147368, WO2013/030569, WO2012/150960 и WO2004/097017 и многие обычно используемые проникающие в клетку пептиды имеются в продаже. Кроме того, известно, что способности
30 проникающего в клетку пептида выполнять его функцию может способствовать наличие положительно заряженных аминокислот, таких как лизин и аргинин.

Для исследования того, является ли данный пептид проникающим в клетку пептидом, можно использовать хорошо известные методики, такие как проточный цитометрический анализ с использованием флуоресцентной микроскопии.

Последовательности известных проникающих в клетку пептидов включают, но не ограничиваются только ими:

- YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO: 104);
- GRKKRRQRRRPQ (SEQ ID NO: 105);
- RRRRRRRR (SEQ ID NO: 106);
- RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 107);
- KFHTFPQTAIGVGAP-NH₂ (SEQ ID NO: 108);
- KLALKLALKALKAALKLA (SEQ ID NO: 109);
- RQIKWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 110);
- RGGRLSYSRRRFSTSTGR (SEQ ID NO: 111);
- RRLSYSRRRF (SEQ ID NO: 112);
- PIRRRKKLRRLK (SEQ ID NO: 113);
- RRQRRTSKLMKR (SEQ ID NO: 114);
- RRRNRTRNRNRVR (SEQ ID NO: 115);
- KMTRAQRRAAARRNRWTAR (SEQ ID NO: 116);
- TRRQRTRRARRNR (SEQ ID NO: 117);
- GRRRRRRRRRPPQ (SEQ ID NO: 118); и
- KLALKLALKLALALKLA (SEQ ID NO: 119).

Конкретные примеры Tag₂ включают:

- -Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 120);
- -Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 121);
- -Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 122); и
- -Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂ (SEQ ID NO: 123).

Для исключения сомнений отметим, что в приведенных выше конкретных примерах Tag₂ ориентация группы Tag₂ является такой, что находящаяся слева аминокислота, содержащаяся в изображенном фрагменте Tag₂, присоединена к L₂ (т.е. таким образом, что группа -NH-, содержащаяся в находящейся слева аминокислоте, присоединен к L₂).

Обычно во фрагменте $-Aa_{84}-Aa_{85}-[L_2]_p-[Tag_2]_q$: Aa_{84} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый или аргининовый остаток, где если Aa_{84} отличается от прямой связи, то Aa_{84} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи; Aa_{85} обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый или D-пролиновый остаток, где если Aa_{85} отличается от прямой связи, то (a) Aa_{85} необязательно связан с Aa_{74} ; и/или (b) Aa_{85} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи; p и q каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1, где если каждый p и q равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в R^2 , представляют собой группу $-COOH$ или группу $-CONH_2$, и в случае, если каждый p и q равен 0, то Aa_{84} и Aa_{85} не могут одновременно обозначать прямую связь; если p равно 1 и q равно 1, то L_2 обозначает группу $-NH-(CH_2)_{(1-3)}-CO-$, и если p равно 1 и q равно 0, то L_2 обозначает группу $-NH-(CH_2)_{(1-3)}-COOH$ или $-NH-(CH_2)_{(1-3)}-CONH_2$; и Tag_2 обозначает пептид, содержащий от 6 до 14 аминокислот, где по меньшей мере три из этих аминокислот выбраны из группы, состоящей из лизина и аргинина, и одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в Tag_2 , представляют собой группу $-CONH_2$.

Предпочтительно, если во фрагменте $-Aa_{84}-Aa_{85}-[L_2]_p-[Tag_2]_q$: Aa_{84} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый или лизиновый остаток, где если Aa_{84} обозначает лейциновый остаток, то Aa_{84} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи); Aa_{85} обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый, лизиновый или D-пролиновый остаток, где если Aa_{85} отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa_{74} ; (i) p равно 0 и q равно 0; или (ii) p равно 0 и q равно 1; или (iii) p равно 1 и q равно 1, где если каждый p и q равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в R^2 , представляют собой группу $-COOH$ или группу $-CONH_2$, и в случае, если каждый p и q равен 0, то Aa_{84} и Aa_{85} не могут одновременно обозначать прямую

связь; L_2 обозначает группу $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-2)}-\text{CO}-$; и Tag_2 обозначает пептид, содержащий от 8 до 14 аминокислот, где по меньшей мере три из этих аминокислот выбраны из группы, состоящей из лизина и аргинина, и одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в Tag_2 , представляют собой

5 группу $-\text{CONH}_2$.

Более предпочтительно, если во фрагменте $-\text{Aa}_{84}-\text{Aa}_{85}-[\text{L}_2]_p-[\text{Tag}_2]_q$: Aa_{84} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый или лизиновый остаток, где если Aa_{84} обозначает лейциновый остаток, то Aa_{84} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток
10 необязательно метилирован по атому N пептидной связи); Aa_{85} обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый, лизиновый или D-пролиновый остаток, где если Aa_{85} отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa_{74} ; (i) p равно 0 и q равно 0; или (ii) p равно 1 и q равно 1, где если каждый p и q равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все
15 концевые карбоксигруппы, содержащиеся в R^2 , представляют собой группу $-\text{COOH}$ или группу $-\text{CONH}_2$, и в случае, если каждый p и q равен 0, то Aa_{84} и Aa_{85} не могут одновременно обозначать прямую связь; L_2 обозначает группу $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$; и Tag_2 обозначает пептид, содержащий от 8 до 11 аминокислот, где по меньшей мере три из этих аминокислот выбраны из группы, состоящей из лизина и аргинина, и одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в
20 Tag_2 , представляют собой группу $-\text{CONH}_2$.

В предпочтительном варианте осуществления фрагмент $\text{Aa}_{84}-\text{Aa}_{85}-[\text{L}_2]_p-[\text{Tag}_2]_q$ выбран из:

- $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH}_2$;
- 25 • $-\text{Leu-D-Pro-}$;
- $-\text{Leu-D-Pro-NH}_2$;
- $-\text{Leu-Leu-NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH}_2$;
- $-\text{Leu-Leu-NH}_2$;
- $-\text{Leu-Pro-OH}$;
- 30 • $-\text{Leu-Pro-NH}_2$;

- -Leu-Pro-;
- -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- 5 • -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂;
- -MeLeu-D-Pro-;
- -MeLeu-Pro-NH₂;
- -Lys-Lys-NH₂;
- -Lys-D-Pro-; и
- 10 • -Val-Val-NH₂.

В другом предпочтительном варианте осуществления фрагмент -Aa₈₄-Aa₈₅-[L₂]_p-[Tag₂]_q выбран из:

- -NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- -Leu-D-Pro-;
- 15 • -Leu-D-Pro-NH₂;
- -Leu-Leu-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- -Leu-Leu-NH₂;
- -Leu-Pro-OH;
- -Leu-Pro-NH₂;
- 20 • -Leu-Pro-;
- -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂;
- 25 • -MeLeu-D-Pro-;
- -MeLeu-Pro-NH₂;
- -Lys-Lys-NH₂; и
- -Val-Val-NH₂.

Обычно R² обозначает группу -NH₂ или группу -Aa₈₄-Aa₈₅-[L₂]_p-[Tag₂]_q, где

Aa₈₄, Aa₈₅, L₂, Tag₂, p и q являются такими, как определено выше.

Предпочтительно, если R^2 выбран из:

- $-NH_2$;
- $-NH-(CH_2)_2-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH_2$;
- $-Leu-D-Pro-$;
- 5 • $-Leu-D-Pro-NH_2$;
- $-Leu-Leu-NH-(CH_2)_2-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH_2$;
- $-Leu-Leu-NH_2$;
- $-Leu-Pro-OH$;
- $-Leu-Pro-NH_2$;
- 10 • $-Leu-Pro-$;
- $-Leu-Pro-NH-(CH_2)_2-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH_2$;
- $-Leu-Pro-NH-(CH_2)_2-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH_2$;
- $-Leu-Pro-NH-(CH_2)_2-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH_2$;
- $-Leu-Pro-NH-(CH_2)_2-CO-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH_2$;
- 15 • $-MeLeu-D-Pro-$;
- $-MeLeu-Pro-NH_2$;
- $-Lys-Lys-NH_2$;
- $-Lys-D-Pro-$; и
- $-Val-Val-NH_2$.
- 20 В другом варианте осуществления предпочтительно, если R^2 выбран из:
- $-NH_2$;
- $-NH-(CH_2)_2-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH_2$;
- $-Leu-D-Pro-$;
- $-Leu-D-Pro-NH_2$;
- 25 • $-Leu-Leu-NH-(CH_2)_2-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH_2$;
- $-Leu-Leu-NH_2$;
- $-Leu-Pro-OH$;
- $-Leu-Pro-NH_2$;
- $-Leu-Pro-$;
- 30 • $-Leu-Pro-NH-(CH_2)_2-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH_2$;

- -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂;
- -MeLeu-D-Pro-;
- -MeLeu-Pro-NH₂;
- -Lys-Lys-NH₂; и
- -Val-Val-NH₂.

Предпочтительно, если или (i) каждый s, t и u равен 0; или (ii) каждый s, t и u равен 1.

Обычно Aa₇₈ обозначает пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один заместитель, выбранный из атома галогена и аминогруппы, и где Aa₇₈ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи.

Предпочтительно, если Aa₇₈ обозначает пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один заместитель, выбранный из атома фтора и аминогруппы, и где Aa₇₈ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи.

Более предпочтительно, если Aa₇₈ обозначает необязательно замещенный аланиновый, аргининовый, L-тиопролиновый или глутаминовый кислотный остаток, или пролиновый или фенилаланиновый остаток, необязательно содержащий один заместитель, выбранный из атома фтора и аминогруппы, и где Aa₇₈ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи. (т.е. Aa₇₈ необязательно метилирован по атому N пептидной связи).

В другом варианте осуществления Aa₇₈ обычно обозначает пролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один заместитель,

выбранный из атома галогена и аминокруппы, и где Aa₇₈ обязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи.

Кроме того, в этом другом варианте осуществления предпочтительно, если Aa₇₈ обозначает пролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или
5 глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток обязательно содержит один заместитель, выбранный из атома фтора и аминокруппы, и где Aa₇₈ обязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи.

10 Кроме того, в этом другом варианте осуществления предпочтительно, если Aa₇₈ обозначает обязательно замещенный аланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, или пролиновый или фенилаланиновый остаток, обязательно содержащий один заместитель, выбранный из атома фтора и аминокруппы, и где Aa₇₈ обязательно алкилирован метильной группой
15 по атому N пептидной связи. (т.е. Aa₇₈ обязательно метилирован по атому N пептидной связи).

Обычно G₁ обозначает C₆-C₂₀-арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы; или
20 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; где арильная и гетероарильная группы обязательно содержат один, два, три или четыре заместителя, выбранных из C₁-C₄-алкильной группы и атома галогена; или 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом кислорода, выбранную из оксетанильной группы, тетрагидрофуранильной группы и
25 тетрагидро-2H-пиранильной группы.

Предпочтительно, если G₁ обозначает C₆-C₂₀-арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы; или 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; где
30 арильная и гетероарильная группы обязательно содержат один, два, три или четыре заместителя, выбранных из C₁-C₂ алкильной группы и атома галогена; или 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую один

атом кислорода, выбранную из оксетанильной группы, тетрагидрофуранильной группы и тетрагидро-2Н-пиранильной группы.

Более предпочтительно, если G_1 обозначает незамещенную 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; или C_6 - C_{20} -арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы, где эта арильная группа необязательно содержит три или четыре заместителя, выбранных из метильной группы и атома галогена; или 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом кислорода, выбранную из оксетанильной группы и тетрагидро-2Н-пиранильной группы.

В другом варианте осуществления G_1 обычно обозначает C_6 - C_{20} -арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы; или 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; где арильная и гетероарильная группы необязательно содержат один, два, три или четыре заместителя, выбранных из C_1 - C_4 -алкильной группы и атома галогена.

Кроме того, в этом другом варианте осуществления предпочтительно, если G_1 обозначает C_6 - C_{20} -арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы; или 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; где арильная и гетероарильная группы необязательно содержат один, два, три или четыре заместителя, выбранных из C_1 - C_2 алкильной группы и атома галогена.

Кроме того, в этом другом варианте осуществления более предпочтительно, G_1 обозначает незамещенную 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; или C_6 - C_{20} -арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы, где эта арильная группа необязательно содержит три или четыре заместителя, выбранных из метильной группы и атома галогена.

В предпочтительном варианте осуществления:

- R^1 обозначает группу $-\text{COCH}_3$ или группу $-\text{Aa}_{75}-\text{Aa}_{74}-[\text{L}_1]_m-[\text{Tag}_1]_n$;

- R^2 обозначает группу $-\text{NH}_2$ или группу $-\text{Aa}_{84}-\text{Aa}_{85}-[\text{L}_2]_p-[\text{Tag}_2]_q$;

- Aa_{74} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый,

5 пролиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток, где (a) если Aa_{74} отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa_{85} ; и/или

(b) если Aa_{74} обозначает лейцин, то лейциновый остаток необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи);

10 • Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток;

- (i) m равно 0 и n равно 0; или (ii) m равно 0 и n равно 1; или (iii) m равно 1 и n равно 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые аминогруппы, содержащиеся в R^1 , обычно представляет собой

15 группу $-\text{NH}_2$, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут одновременно обозначать прямую связь;

- L_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$;

- Tag_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_3$, группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_7-((\text{E}-\text{CH}=\text{CH})-\text{CH}_2)_1-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$, группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_7-((\text{Z}-\text{CH}=\text{CH})-\text{CH}_2)_1-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$

20 или группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_7-((\text{Z}-\text{CH}=\text{CH})-\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка;

- r равно от 6 до 20;

25 • Aa_{84} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый или лизиновый остаток, где если Aa_{84} обозначает лейциновый остаток, то Aa_{84} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи);

30 • Aa_{85} обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый, лизиновый или D-пролиновый остаток, где если Aa_{85} отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa_{74} ;

• (i) p равно 0 и q равно 0; или (ii) p равно 1 и q равно 1, где если каждый p и q равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в R^2 , представляют собой группу $-COOH$ или группу $-CONH_2$, и в случае, если каждый p и q равен 0, то Aa_{84} и Aa_{85} не могут одновременно

5 обозначать прямую связь;

• L_2 обозначает группу $-NH-(CH_2)_2-CO-$;

• Tag_2 обозначает пептид, содержащий от 8 до 11 аминокислот, где по меньшей мере три из этих аминокислот выбраны из группы, состоящей из лизина и аргинина, и одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в

10 Tag_2 , представляют собой группу $-CONH_2$;

• или (i) каждый s , t и u равен 0; или (ii) каждый s , t и u равен 1;

• Aa_{78} обозначает незамещенный аланиновый, аргининовый, L-тиопролиновый или глутаминовый кислотный остаток, или пролиновый или фенилаланиновый остаток, необязательно содержащий один заместитель,

15 выбранный из атома фтора и аминогруппы, и где Aa_{78} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи. (т.е. Aa_{78} необязательно метилирован по атому N пептидной связи); и

• G_1 обозначает незамещенную 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; или C_6-C_{20} -арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы, где эта арильная группа необязательно содержит три или четыре заместителя, выбранных из метильной группы и атома галогена; или 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом кислорода, выбранную из оксетанильной группы и тетрагидро-2H-пиранильной группы.

25

В более предпочтительном варианте осуществления:

• R^1 выбран из:

◇ $-COCH_3$;

◇ $-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3$;

30 ◇ $-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_6-CH_3$;

◇ $-Gln-Pro((4S))-NH-CO-(CH_2)_{20}-CH_3-$;

- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₈-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₇-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₄-CH₃)-;
- 5 ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₂-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₀-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₇-((E-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₃-CH₃)-;
- 10 ◇ -Gln-Pro((4S)-NHC(O)CH₃)-;
- ◇ -Gln-Leu-H;
- ◇ -Gln-Leu-;
- ◇ -Gln-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- ◇ -Gln-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₆-CH₃;
- 15 ◇ -Gln-MeLeu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- ◇ -Gln-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- ◇ -Gln-Lys(-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Lys(N⁶-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Lys(-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- 20 ◇ -Gln-AcPro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃);
- ◇ -Gln-Pro-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- ◇ -Leu-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- ◇ -Leu-Leu-H;
- ◇ -Lys-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- 25 ◇ -Lys-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-; и
- ◇ -Val-Val-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃.
- R² выбран из;
- ◇ -NH₂;
- ◇ -NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;

- ◇ -Leu-D-Pro-;
- ◇ -Leu-D-Pro-NH₂;
- ◇ -Leu-Leu-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- ◇ -Leu-Leu-NH₂;
- 5 ◇ -Leu-Pro-OH;
- ◇ -Leu-Pro-NH₂;
- ◇ -Leu-Pro-;
- ◇ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- ◇ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- 10 ◇ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- ◇ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂;
- ◇ -MeLeu-D-Pro-;
- ◇ -MeLeu-Pro-NH₂;
- ◇ -Lys-Lys-NH₂;
- 15 ◇ -Lys-D-Pro-; и
- ◇ -Val-Val-NH₂;

- или (i) каждый s, t и u равен 0; или (ii) каждый s, t и u равен 1;
- Aa₇₈ обозначает незамещенный аланиновый, аргининовый, L-

20 тиопролиновый или глутаминовый кислотный остаток, или пролиновый или фенилаланиновый остаток, необязательно содержащий один заместитель, выбранный из атома фтора и аминоксигруппы, и где Aa₇₈ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи; и

- G₁ обозначает незамещенную 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; или C₆-C₂₀-арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы, где эта арильная группа необязательно содержит три или четыре заместителя, выбранных из метильной группы и атома галогена; или 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом кислорода,
- 30 выбранную из оксетанильной группы и тетрагидро-2H-пиранильной группы.

В другом предпочтительном варианте осуществления:

- R^1 обозначает группу $-\text{COCH}_3$ или группу $-\text{Aa}_{75}-\text{Aa}_{74}-[\text{L}_1]_m-[\text{Tag}_1]_n$;

- R^2 обозначает группу $-\text{NH}_2$ или группу $-\text{Aa}_{84}-\text{Aa}_{85}-[\text{L}_2]_p-[\text{Tag}_2]_q$;

- Aa_{74} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, пролиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток, где (a) если Aa_{74} отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa_{85} ; и/или (b) если Aa_{74} обозначает лейцин, то лейциновый остаток необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи);

- Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток;

- (i) m равно 0 и n равно 0; или (ii) m равно 0 и n равно 1; или (iii) m равно 1 и n равно 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые аминогруппы, содержащиеся в R^1 , обычно представляет собой группу $-\text{NH}_2$, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут одновременно обозначать прямую связь;

- L_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$;

- Tag_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка;

- r равно 6 или 16;

- Aa_{84} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый или лизиновый остаток, где если Aa_{84} обозначает лейциновый остаток, то Aa_{84} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи);

- Aa_{85} обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый, лизиновый или D-пролиновый остаток, где если Aa_{85} отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa_{74} ;

- (i) p равно 0 и q равно 0; или (ii) p равно 1 и q равно 1, где если каждый p и q равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в R^2 , представляют собой группу $-\text{COOH}$ или группу $-\text{CONH}_2$, и в

случае, если каждый p и q равен 0, то Aa_{84} и Aa_{85} не могут одновременно обозначать прямую связь;

- L_2 обозначает группу $-NH-(CH_2)_2-CO-$;

- Tag_2 обозначает пептид, содержащий от 8 до 11 аминокислот, где по меньшей мере три из этих аминокислот выбраны из группы, состоящей из лизина и аргинина, и одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в Tag_2 , представляют собой группу $-CONH_2$;

- или (i) каждый s , t и u равен 0; или (ii) каждый s , t и u равен 1;

- Aa_{78} обозначает незамещенный аланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, или пролиновый или фенилаланиновый остаток, необязательно содержащий один заместитель, выбранный из атома фтора и аминогруппы, и где Aa_{78} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи. (т.е. Aa_{78} необязательно метилирован по атому N пептидной связи); и

- G_1 обозначает незамещенную 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; или C_6-C_{20} -арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы, где эта арильная группа необязательно содержит три или четыре заместителя, выбранных из метильной группы и атома галогена.

Кроме того, в этом другом предпочтительном варианте осуществления:

- R^1 выбран из:

- ◇ $-COCH_3$

- ◇ $-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3$;

- ◇ $-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_6-CH_3$;

- ◇ $-Gln-Pro((4S))-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3$;

- ◇ $-Gln-Pro((4S))-NHC(O)CH_3$;

- ◇ $-Gln-Leu-H$;

- ◇ $-Gln-Leu$;

- ◇ $-Gln-Leu-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3$;

- ◇ $-Gln-Leu-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_6-CH_3$;

- ◇ -Gln-MeLeu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- ◇ -Gln-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- ◇ -Gln-Lys(-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- ◇ -Gln-AcPro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃);
- 5 ◇ -Gln-Pro-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- ◇ -Leu-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- ◇ -Leu-Leu-H;
- ◇ -Lys-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃; и
- ◇ -Val-Val-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
- 10 • R² выбран из;
- ◇ -NH₂;
- ◇ -NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- ◇ -Leu-D-Pro-;
- ◇ -Leu-D-Pro-NH₂;
- 15 ◇ -Leu-Leu-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- ◇ -Leu-Leu-NH₂;
- ◇ -Leu-Pro-OH;
- ◇ -Leu-Pro-NH₂;
- ◇ -Leu-Pro-;
- 20 ◇ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- ◇ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- ◇ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
- ◇ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂;
- ◇ -MeLeu-D-Pro-;
- 25 ◇ -MeLeu-Pro-NH₂;
- ◇ -Lys-Lys-NH₂; и
- ◇ -Val-Val-NH₂;
- или (i) каждый s, t и u равен 0; или (ii) каждый s, t и u равен 1;
- Aa₇₈ обозначает незамещенный аланиновый, аргининовый или
- 30 глутаминовый кислотный остаток, или пролиновый или фенилаланиновый

остаток, необязательно содержащий один заместитель, выбранный из атома фтора и аминогруппы, и где Aa_{78} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи; и

• G_1 обозначает незамещенную 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; или C_6 - C_{20} -арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы, где эта арильная группа необязательно содержит три или четыре заместителя, выбранных из метильной группы и атома галогена.

При использовании в настоящем изобретении в случае, если группы R^1 представляют собой $-Aa_{75}-Aa_{74}-[L_1]_m-[Tag_1]_n$, где каждый m и n равен 0, Aa_{75} и Aa_{74} не обозначают прямую связь и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то концевая аминогруппа, содержащаяся в R^1 , обычно представляет собой группу $-NH_2$ или $-NHCOCH_3$ и представлена фрагментом $-H$ или фрагментом $-COCH_3$ соответственно, находящимся на конце последовательности. Чаще концевая аминогруппа, содержащаяся в R^1 , представляет собой $-NH_2$ и представлена фрагментом $-H$, находящимся на конце последовательности.

При использовании в настоящем изобретении в случае, если группы R^2 представляют собой $-Aa_{84}-Aa_{85}-[L_2]_p-[Tag_2]_q$, где p и q все равно, Aa_{84} и Aa_{85} не обозначают прямую связь и Aa_{85} не связан с Aa_{74} , то концевая карбоксигруппа, содержащаяся в R^2 , обычно представляет собой группу $-COOH$ или $-CONH_2$ и представлена фрагментом $-OH$ или фрагментом $-NH_2$ соответственно, находящимся на конце последовательности.

При использовании в настоящем изобретении в случае, если группы R^1 представляют собой $-Aa_{75}-Aa_{74}-[L_1]_m-[Tag_1]_n$, где остатки Aa_{74} связаны с остатками Aa_{85} пептидной связью, то на конце соответствующей последовательности изображен знак "-". Это имеет место в следующих случаях:

◇ $-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3)-$;

◇ $-Gln-Pro((4S)-NHC(O)CH_3)-$;

◇ $-Gln-Leu-$;

- ◇ -Gln-Lys(-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₂₀-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₈-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₇-CH₃)-;
- 5 ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₄-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₂-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₀-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₇-((E-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃)-;
- 10 ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₃-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Lys(N⁶-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- ◇ -Gln-Lys(-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
- ◇ -Lys-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;

где соответствующие остатки Aa₇₄, Pro, Leu и Lys, связаны с Aa₈₅

15 пептидной связью.

При использовании в настоящем изобретении в случае, если группы R² представляют собой -Aa₈₄-Aa₈₅-[L₂]_p-[Tag₂]_q, где остатки Aa₈₅ связаны с остатками Aa₇₄ пептидной связью, то на конце соответствующей последовательности изображен знак "-". Это имеет место в следующих случаях:

- 20 ◇ -Leu-D-Pro-;
- ◇ -Leu-Pro-;
- ◇ -MeLeu-D-Pro-;
- ◇ -Lys-D-Pro-;

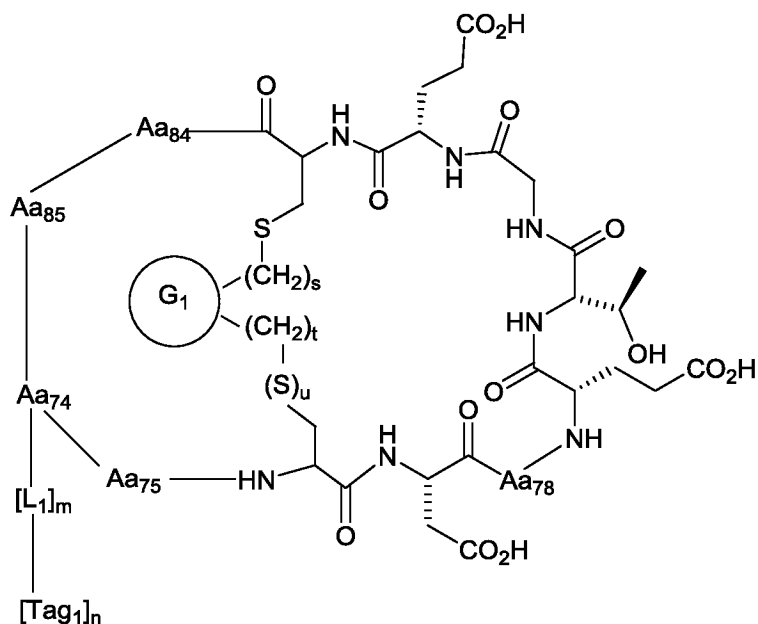
где соответствующие остатки Aa₈₅, D-Pro и Pro, связаны с Aa₇₄ пептидной

25 связью

При использовании в настоящем изобретении если концевой карбоксигруппой, содержащейся в пептиде Tag₂, является группа -CONH₂, то она представлена фрагментом -NH₂, находящимся на конце последовательности.

В предпочтительном варианте осуществления пептидным соединением, 30 предлагаемым в настоящем изобретении, является соединение формулы (IA)'

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер:



Формула (IA)'

- 5 в которой
- Aa₇₄ обозначает лейциновый, лизиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток;
 - Aa₇₅ обозначает глутаминовый или лизиновый остаток;
 - m и n каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1;
- 10 • если m равно 1 и n равно 1, то L₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)₍₁₋₄₎-NH-, и если m равно 1 и n равно 0, то L₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)₍₁₋₄₎-NH₂;
- Tag₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)_r-CH₃, группу -C(O)-(CH₂)₇-((E-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃, группу -C(O)-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃ или группу -C(O)-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₃-CH₃, где если Aa₇₄ обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag₁ связана с Aa₇₄ через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка;
- 15 • r обозначает целое число, выбранное от 6 до 20;
- Aa₈₄ обозначает лейциновый остаток или лизиновый остаток, где лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи;
- 20 • Aa₈₅ обозначает пролиновый или D-пролиновый остаток;
- s равно 0 или 1;

- t равно 0 или 1;
- u равно 0 или 1;
- Aa_{78} обозначает пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый,

5 аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из атома галогена и аминогруппы; и

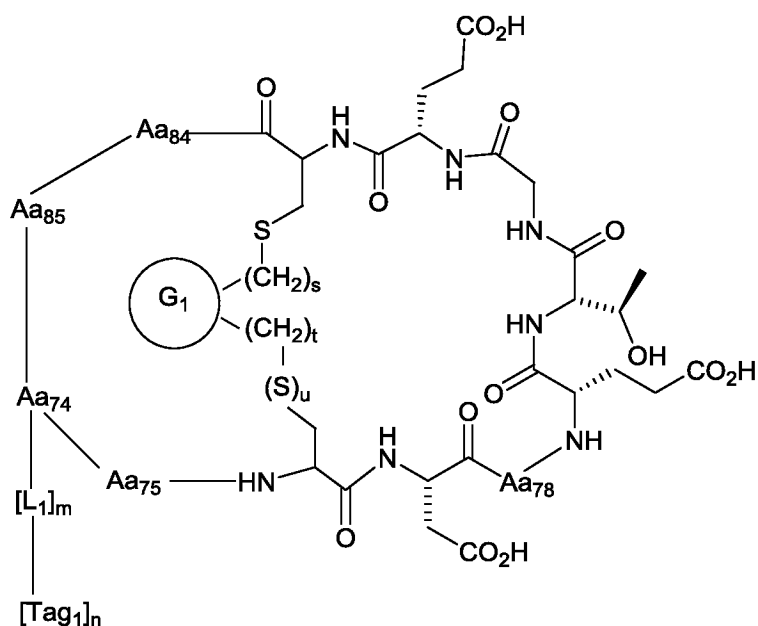
10 G_1 обозначает фенильную группу, пиридиновую группу или индолильную группу; где фенильная, пиридиновая и индолильная группы необязательно содержат один, два, три или четыре заместителя, выбранных из C_1 - C_4 -алкильной группы и атома галогена; или 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом кислорода, выбранную из оксетанильной группы и тетрагидро-2H-пиранильной группы.

15 В более предпочтительном варианте осуществления в пептидном соединении формулы (IA)':

- Tag_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_r-CH_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка;

- r обозначает целое число, выбранное от 6 до 20.

20 В другом предпочтительном варианте осуществления пептидным соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, является соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер:



Формула (IA)

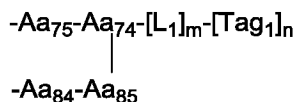
в которой

- Aa₇₄ обозначает лейциновый, лизиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток;
- Aa₇₅ обозначает глутаминовый остаток;
- m и n каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1;
- если m равно 1 и n равно 1, то L₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)₍₁₋₄₎-NH-, и если m равно 1 и n равно 0, то L₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)₍₁₋₄₎-NH₂;
- Tag₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)_r-CH₃, где если Aa₇₄ обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag₁ связана с Aa₇₄ через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка;
- r обозначает целое число, выбранное от 6 до 18;
- Aa₈₄ обозначает лейциновый остаток, где лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи;
- Aa₈₅ обозначает пролиновый или D-пролиновый остаток;
- s равно 0 или 1;
- t равно 0 или 1;
- u равно 0 или 1;
- Aa₇₈ обозначает пролиновый, аланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, аланиновый, аргининовый

или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из атома галогена и аминогруппы; и

- G_1 обозначает фенильную группу или индолильную группу; где фенильная и индолильная группы необязательно содержат один, два, три или четыре заместителя, выбранных из C_1 - C_4 -алкильной группы и атома галогена.

В особенно предпочтительном варианте осуществления в формуле (IA)' фрагмент



выбран из следующих:

- $\begin{array}{c} -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{20}-CH_3) \\ | \\ -Leu-D-Pro \end{array} ;$
- $\begin{array}{c} -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{18}-CH_3) \\ | \\ -Leu-D-Pro \end{array} ;$
- $\begin{array}{c} -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{17}-CH_3) \\ | \\ -Leu-D-Pro \end{array} ;$
- $\begin{array}{c} -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3) \\ | \\ -Leu-D-Pro \end{array} ;$
- $\begin{array}{c} -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{14}-CH_3) \\ | \\ -Leu-D-Pro \end{array} ;$
- $\begin{array}{c} -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{12}-CH_3) \\ | \\ -Leu-D-Pro \end{array} ;$
- $\begin{array}{c} -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{10}-CH_3) \\ | \\ -Leu-D-Pro \end{array} ;$
- $\begin{array}{c} -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_7-((E-CH=CH)-CH_2)_1-(CH_2)_6 \\ | \\ -Leu-D-Pro \end{array} ;$
- $\begin{array}{c} -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_7-((Z-CH=CH)-CH_2)_1-(CH_2)_6 \\ | \\ -Leu-D-Pro \end{array} ;$

- $\begin{array}{c} \text{-Gln-Pro}((4S)\text{-NH-CO-(CH}_2\text{)}_7\text{-(Z-CH=CH)-CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3 \\ | \\ \text{-Leu-D-Pro} \end{array}$;
- $\begin{array}{c} \text{-Gln-Pro}((4S)\text{-NH-CO-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CH}_3 \\ | \\ \text{-MeLeu-D-Pro} \end{array}$;
- $\begin{array}{c} \text{-Gln-Pro}((4S)\text{-NH-CO-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CH}_3 \\ | \\ \text{-Lys-D-Pro} \end{array}$;
- $\begin{array}{c} \text{-Gln-Lys-CO-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-CO-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CH}_3 \\ | \\ \text{-Leu-Pro} \end{array}$;
- $\begin{array}{c} \text{-Gln-Lys-(N}^6\text{-CO-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CH}_3 \\ | \\ \text{-Leu-Pro} \end{array}$;
- $\begin{array}{c} \text{-Gln-Lys-CO-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CH}_3 \\ | \\ \text{-Leu-Pro} \end{array}$;
- $\begin{array}{c} \text{-Lys-Pro}((4S)\text{-NH-CO-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CH}_3 \\ | \\ \text{-Leu-D-Pro} \end{array}$;
- $\begin{array}{c} \text{-Gln-Pro}((4S)\text{-NHC(O)CH}_3 \\ | \\ \text{-Leu-D-Pro} \end{array}$; и
- $\begin{array}{c} \text{-Gln-Leu} \\ | \\ \text{-Leu-Pro} \end{array}$;

• s равно 0 или 1;

• t равно 0 или 1;

• u равно 0 или 1;

• Aa₇₈ обозначает пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый,

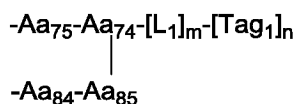
5 аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из атома галогена и аминокгруппы; и

10 • G₁ обозначает фенильную группу, пиридиновую группу или индолильную группу; где фенильная, пиридиновая и индолильная группы необязательно содержат один, два, три или четыре заместителя, выбранных из C₁-C₄-алкильной

группы и атома галогена; или 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом кислорода, выбранную из оксетанильной группы и тетрагидро-2H-пиранильной группы.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления в формуле

5 (IA) фрагмент



выбран из следующих:

- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)
|
-Leu-D-Pro :
- -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)
|
-MeLeu-D-Pro :
- -Gln-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃
|
-Leu-Pro :
- -Gln-Pro((4S)-NHC(O)CH₃)
|
-Leu-D-Pro : и
- -Gln-Leu
|
-Leu-Pro :

• s равно 0 или 1;

• t равно 0 или 1;

10 • u равно 0 или 1;

• Aa₇₈ обозначает пролиновый, аланиновый, аргининовый или

глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, аланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из атома галогена и аминокислотной группы; и

15 • G₁ обозначает фенильную группу или индолильную группу; где фенильная и индолильная группы необязательно содержат один, два, три или четыре заместителя, выбранных из C₁-C₄-алкильной группы и атома галогена.

Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются циклическими или бициклическими. Конкретные последовательности, которыми

обладают циклические или бициклические пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают:

H-Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-OH (SEQ ID NO: 1)

5 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,4-фенилендиил)диметилен&²] } (SEQ ID NO: 2)

{ [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²] } (SEQ ID NO: 3)

10 { [&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³] } (SEQ ID NO: 4)

{ [&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,4-фенилендиил)диметилен&³] } (SEQ ID NO: 5)

{ [Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²] } (SEQ ID NO: 6)

15 Ацетил-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 7)

H-Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 8)

20 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²] } (SEQ ID NO: 9)

Ацетил-Phe(п-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 10)

&¹Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro&¹ (SEQ ID NO: 11)

25 { [Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²] } (SEQ ID NO: 12)

{ [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²] } (SEQ ID NO: 13)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 14)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂][&¹(1,3-

5 фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 15)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 16)

10 {[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 17)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 18)

15 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 19)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂]-[&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 20)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 21)

20 Ацетил-Phe(м-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 22)

Ацетил-Phe(о-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 23)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,1'-бифенил)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 24)

25 {[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 25)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(хиноксалин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 26)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 27)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 28)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 29)

5 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 30)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 31)

10 {[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 32)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 33)

15 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 34)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 35)

20 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 36)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 37)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 38)

25 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 39)

Стеарил-βAla-Leu-Gln-Phe(м-&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-OH (SEQ ID NO: 40)

Стеарил-βAla-Phe(м-&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 41)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]}

5 (SEQ ID NO: 42)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-MeAla-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 43)

{[Стеарил-βAla-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 44)

10 {[Стеарил-βAla-MeLeu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 45)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-MeLeu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 46)

15 {[Стеарил-βAla-Lys-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 47)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 48)

{[Стеарил-βAla-Lys(&¹)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 49)

20 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 50)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 51)

25 {[Стеарил-βAla-Val-Val-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Val-Val-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 52)

{[Стеарил-βAla-Lys-Lys-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Lys-Lys-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 53)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 54)

5 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(3,4,5,6-тетрафторбензол)1,2-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 55)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(3,4,5,6-тетрафторбензол)1,2-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 56)

10 {[Стеарил-βAla-Lys-Lys-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 57)

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 58)

15 {[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 59)

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 60)

20 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(хиноксалин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 61)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)2,6-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 62)

25 {[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 63)

{[&¹Pro((4S)-NH-Ацетил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 64)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)3,5-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 65)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-

5 диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 66)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-

диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 67)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg₈-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 68)

10 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg₁₀-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 69)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Arg-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 70)

15 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Phe(4-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 71)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 72)

20 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-NH₂)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 73)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 74)

25 {[Ацетил-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 75)

{[Стеарил-Pro-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 76)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-MeLeu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 77)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 78)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 79)

5 {[&¹Pro((4S)-NH-миристоил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-
Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 80)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Lys-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 81)

10 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Lys-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 82)

{[&¹Pro((4S)-NH-пальмитоил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-
Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 83)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&¹(пиридин)3,5-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 84)

15 {[&¹Pro((4S)-NH-лаурил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 85)

{[&¹Pro((4S)-NH-α-линоленил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-
Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 86)

20 {[&¹Pro((4S)-NH-элаидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 87)

{[&¹Pro((4S)-NH-олеил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-
D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 88)

{[&¹Pro((4S)-NH-бегенил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 89)

25 {[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 90)

{[&¹Lys(N⁶-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-
Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 91)

{[Стеарил-Lys(&¹)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 92)

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 93)

5 {[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 94)

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 95)

10 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 96)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 97)

{[&¹Pro((4S)-NH-нонадеканоил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 98)

15 {[Стеарил-βAla-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-NH₂][&¹(3,3-оксетандиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 99)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(тетрагидро-2Н-пиран-4,4-диил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 100)

20 или их фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер.

Особенно предпочтительные последовательности, которыми обладают циклические или бициклические пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают:

25 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 37)

{[Стеарил-βAla-Lys-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 47)

30 {[Стеарил-βAla-Lys(&¹)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 49)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 50)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-
NH₂][&¹(пиридин)2,6-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 62)

5 { [Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-
NH₂][&¹(пиридин)3,5-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 65)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Arg-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 70)

10 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-
Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 72)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-NH₂)-Glu-Thr-Gly-Glu-
Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 73)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 74)

15 {[Стеарил-Pro-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-
NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 76)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
MeLeu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 77)

20 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 78)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 79)

{[&¹Pro((4S)-NH-бегенил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 89)

25 {[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 90)

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 93)

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 94)

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 95)

5 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 96)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 97)

10 или их фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер.

В другом варианте осуществления конкретные последовательности, которыми обладают циклические или бициклические пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают:

15 H-Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-OH (SEQ ID NO: 1)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,4-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 2)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 3)

20 {[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 4)

{[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,4-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 5)

25 {[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 6)

Ацетил-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 7)

H-Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 8)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 9)

Ацетил-Phe(п-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 10)

5 &¹Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro&¹ (SEQ ID NO: 11)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 12)

10 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 13)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 14)

15 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 15)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 16)

20 {[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 17)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 18)

25 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 19)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂]-[&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 20)

30 {[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 21)

Ацетил-Phe(м-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 22)

Ацетил-Phe(о-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 23)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,1'-
бифенил)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 24)

5 { [Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,1'-
бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 25)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-
NH₂][&¹(хиноксалин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 26)

10 {[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(нафталин)2,3-
диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 27)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-
фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 28)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-
OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 29)

15 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-
Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]}
(SEQ ID NO: 30)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-
фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 31)

20 {[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-
NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 32)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,3-
фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 33)

25 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-
Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]}
(SEQ ID NO: 34)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-
OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 35)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 36)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 37)

5 { [Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 38)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 39)

10 { [Стеарил-βAla-Leu-Gln-Phe(м-&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-OH] (SEQ ID NO: 40)

{ [Стеарил-βAla-Phe(м-&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂] (SEQ ID NO: 41)

15 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 42)

{ [Ацетил-Cys(&¹)-Asp-MeAla-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 43)

{ [Стеарил-βAla-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 44)

20 { [Стеарил-βAla-MeLeu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 45)

{ [Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-MeLeu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 46)

25 { [Стеарил-βAla-Lys-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 47)

{ [Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 48)

{ [Стеарил-βAla-Lys(&¹)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro-&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 49)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 50)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 51)

5 { [Стеарил-βAla-Val-Val-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Val-Val-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 52)

{[Стеарил-βAla-Lys-Lys-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Lys-Lys-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 53)

10 { [Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 54)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(3,4,5,6-тетрафторбензол)1,2-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 55)

15 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(3,4,5,6-тетрафторбензол)1,2-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 56)

{[Стеарил-βAla-Lys-Lys-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 57)

20 { [H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 58)

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 59)

25 { [H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 60)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(хиноксалин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 61)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)2,6-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 62)

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-

5 диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 63)

{[&¹Pro((4S)-NH-Ацетил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 64)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)3,5-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 65)

10 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-

диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 66)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-

15 диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 67)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg₈-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 68)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg₁₀-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 69)

20 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Arg-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 70)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Phe(4-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 71)

25 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 72)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-NH₂)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 73)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 74)

{[Ацетил-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 75)

5 { [Стеарил-Pro-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 76)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-MeLeu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 77)

10 или их фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер.

Кроме того, в этом варианте осуществления, особенно предпочтительные последовательности, которыми обладают циклические или бициклические пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают:

15 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 37)

{[Стеарил-βAla-Lys-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 47)

{[Стеарил-βAla-Lys(&¹)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 49)

20 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 50)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)2,6-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 62)

25 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)3,5-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 65)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Arg-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 70)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 72)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-NH₂)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 73)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 74)

5 { [Стеарил-Pro-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен²]} (SEQ ID NO: 76)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-MeLeu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 77)

10 или их фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер.

Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие один или большее количество хиральных центров, можно использовать в энантимерно или диастереоизомерно чистой форме, в форме рацемических смесей и в форме смесей, обогащенных одним или большим количеством стереоизомеров. Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, такие как описанные и заявленные, включают рацемические формы соединений, а также отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и обогащенные стереоизомерами смеси.

Обычные методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата с помощью, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) можно ввести в реакцию с подходящим оптически активным соединением, например, со спиртом, или, в случае, если соединение содержит кислотный или основной фрагмент, с кислотой или основанием, такими как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученную смесь диастереоизомеров можно разделить с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации и один или оба диастереоизомера превратить в соответствующий чистый энантиомер (энантиомеры) по методикам, хорошо известным специалисту в данной области техники. Хиральные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении (и их хиральные предшественники) можно получить в энантимерно обогащенной

форме с помощью хроматографии, обычно ВЭЖХ, на асимметричной смоле с использованием подвижной фазы, содержащей углеводород, обычно гептан или гексан, с добавлением от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата дает

5 обогащенную смесь. Смеси стереоизомеров можно разделить по обычным методикам, известным специалистам в данной области техники. См., например, публикацию "Stereochemistry of Organic Compounds" by Ernest L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

10 Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в различных физических формах, т.е. в аморфной и кристаллической формах.

Кроме того, пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут обладать способностью кристаллизоваться более, чем в одной форме, эта характеристика известна, как полиморфизм. Полиморфные

15 формы можно различить на основании различия их физических характеристик, хорошо известных в данной области техники, таких как порошковая рентгенограмма, температура плавления или растворимость. Все физические формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включая все их полиморфные формы, входят в объем настоящего изобретения.

20 При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, полученную из основания или кислоты, которая применима для введения пациенту, такому как млекопитающее. Такие соли можно получить из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и из фармацевтически приемлемых неорганических или

25 органических кислот.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" включает соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые кислоты включают и неорганические кислоты, например, хлористоводородную, серную, фосфорную, дифосфорную,

30 бромистоводородную, йодистоводородную и азотную кислоту; и органические кислоты, например, лимонную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, слизевую, аскорбиновую, щавелевую, пантотеновую, янтарную, винную, бензойную, уксусную,

метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, п-толуолсульфоновую, ксинафоевую (1-гидрокси-2-нафтойную), нападисиловую (1,5-нафталиндисульфоновую) кислоты и т.п. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения с неорганическими и органическими

5 кислоты включают фармацевтически приемлемые соли, перечисленные в публикации *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), которые известны специалисту в данной области техники. Особенно предпочтительными являются соли, полученные из фумаровой, бромистоводородной, хлористоводородной, уксусной, серной, метансульфоновой, ксинафоевой и винной кислоты.

10 Соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа(III), железа(II), лития, магния, марганца(III), марганца(II), калия, натрия, цинка и т.п. Особенно предпочтительными являются соли аммония, кальция, магния, калия и натрия.

15 Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая алкиламины, арилалкиламины, гетероцикламины, циклические амины, природные амины и т.п., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-

20 диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п.

25 Другими предпочтительными солями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются четвертичные аммониевые соединения, в которых эквивалент аниона (X^-) связан с положительным зарядом атома N. X^- может являться анионом различных неорганических кислот, таким как, например, хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, или анионом органической

30 кислоты, таким как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат и п-толуолсульфонат. Предпочтительно, если X^- является анионом, выбранным из группы, включающей хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, ацетат, малеат,

оксалат, сукцинат или трифторацетат. Более предпочтительно, если X^- обозначает хлорид, бромид, трифторацетат или метансульфонат.

При использовании в настоящем изобретении N-оксид образуется из основных третичных аминных или иминных групп, содержащихся в молекуле, с помощью обычного окислительного реагента.

В объем настоящего изобретения входят изотопно-меченые пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в которых один или большее количество атомов заменены на атомы, обладающие таким же атомным номером, но атомной массой или массовым числом, отличающимся от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, такие как 2H и 3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такой как ^{36}Cl , фтора, такой как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такой как ^{32}P , и серы, такой как ^{35}S . Некоторые изотопно-меченые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, например, содержащие радиоактивный изотоп, применимы для исследования распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, 3H , и углерод-14, ^{14}C , являются особенно подходящими для этой цели вследствие легкости их включения и простых средств детектирования. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, 2H , может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, обусловленные их более высокой метаболической стабильностью, например, увеличенной длительностью полувыведения *in vivo* или возможностью использования меньших доз, и поэтому при некоторых обстоятельствах они могут быть предпочтительными. Замещение изотопами, испускающими позитроны, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , и ^{13}N , может быть полезно для изучения занятости рецепторов субстрата с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ).

Изотопно-меченые пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно можно получить по стандартным методикам, известным специалистам в данной области техники, или по методикам, аналогичным описанным в настоящем изобретении, с использованием подходящего изотопно-

меченого реагента вместо использовавшегося ранее не содержащего изотопа реагента.

Предпочтительные изотопно-меченые пептидные соединения включают дейтерированные производные соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении термин дейтерированное производное включает соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в которых в определенном положении по меньшей мере один атом водорода заменен на дейтерий. Содержание дейтерия (D или ^2H) в природе составляет 0,015 мол. %.

Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут существовать в несольватированной и сольватированной формах. Термин "сольват" используется в настоящем изобретении для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и одну или большее количество молекул фармацевтически приемлемого растворителя. Термин "гидрат" используется, когда указанным растворителем является вода. Примеры сольватированных форм включают, но не ограничиваются только ими, пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, связанные с водой, ацетоном, дихлорметаном, 2-пропанолом, этанолом, метанолом, диметилсульфоксидом (DMSO), этилацетатом, уксусной кислотой, этаноламином или их смесями. В частности, предполагается, что в контексте настоящего изобретения одна молекула растворителя может быть связана с одной молекулой пептидных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, так, что образуется гидрат.

Кроме того, в частности предполагается, что в контексте настоящего изобретения более чем одна молекула растворителя может быть связана с одной молекулой пептидных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, так что образуется дигидрат. Кроме того, в частности предполагается, что в контексте настоящего изобретения менее чем одна молекула растворителя может быть связана с одной молекулой пептидных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, так что образуется полугидрат. Кроме того, сольваты, предлагаемые в настоящем изобретении, рассматриваются как сольваты соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которые сохраняют

биологическую эффективность несольватированных форм пептидных соединений.

Пролекарства пептидных соединений, описанных в настоящем изобретении, также входят в объем настоящего изобретения. Так, некоторые производные пептидных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, 5 которые сами могут обладать низкой фармакологической активностью или не обладать фармакологической активностью, при введении в организм или нанесении на тело могут превращаться в пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладающие необходимой активностью, например, 10 путем гидролитического расщепления. Такие производные называются "пролекарствами". Дополнительная информация об использовании пролекарств приведена в публикациях Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical 15 Association).

Пролекарства, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить, например, путем замены подходящих функциональных групп, содержащихся в пептидных соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, некоторыми фрагментами, известными специалистам в данной области техники, как 20 "профрагменты", описанные, например, в публикации Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предназначенные для применения в фармацевтике, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов или в виде их смесей. Их можно 25 получить, например, в виде твердых форм, порошков или пленок по таким методикам, как осаждение, кристаллизация, сушка вымораживанием, распылительная сушка или сушка выпариванием. Для этой цели можно использовать сушку микроволновым излучением или высокочастотную сушку.

В объем настоящего изобретения входит фармацевтическая композиция, 30 содержащая пептидное соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Указанная фармацевтическая композиция обычно содержит вплоть до 85 мас.% соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Чаще она содержит вплоть до 50 мас.%

соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Предпочтительные фармацевтические композиции являются стерильными и апирогенными. В случае, если пептидное соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, может находиться в виде оптических изомеров, фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно содержат в основном чистый оптический изомер.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтическая композиция" означает смесь одного или большего количества соединений, описанных в настоящем изобретении, или их физиологически/фармацевтически приемлемых солей, сольватов, N-оксидов, изомеров, изотопов, полиморфных форм или пролекарств, с другими химическими компонентами, такими как физиологически/фармацевтически приемлемые носители и инертные наполнители. Назначением фармацевтической композиции является облегчение введения соединения в организм.

При использовании в настоящем изобретении физиологически/фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель означает носитель или разбавитель, который не оказывает существенного раздражающего воздействия на организм и не изменяет биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

Фармацевтически приемлемый инертный наполнитель означает инертное вещество, которое добавляют в фармацевтическую композицию, чтобы дополнительно облегчить введения соединения.

Предпочтительно, чтобы композиции готовились в форме, пригодной для перорального, ингаляционного, местного, назального, ректального, подкожного введения или введения путем инъекции.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки пептидных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и методики их приготовления должны быть очевидны для специалистов в данной области техники. Такие композиции и методики их приготовления описаны, например, в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001.

Фармацевтически приемлемые инертные наполнители, которые смешиваются с активным соединением или солями такого соединения для

получения композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, сами по себе хорошо известны и то, какие реальные инертные наполнители будут использоваться, зависит, в частности, от предполагаемого способа введения композиций. Примеры инертных наполнителей включают, но не ограничиваются
5 только ими, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Дополнительные носители, подходящие для приготовления препаратов соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, описаны в публикации
10 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001; или в публикации Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed., published by Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.

Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно
15 вводить перорально (пероральное введение; *per os* (лат.)). Пероральное введение включает проглатывание, вследствие чего соединение всасывается в кишечнике и доставляется в печень по кровотоку в системе воротной вены (печеночный пресистемный метаболизм) и в заключение поступает в желудочно-кишечный (ЖК) тракт.

20 Композиции для перорального введения могут находиться в форме таблеток, таблеток пролонгированного действия, сублингвальных таблеток, капсул, аэрозолей для ингаляции, растворов для ингаляции, сухих порошков для ингаляции или жидких препаратов, таких как микстуры, растворы, эликсиры, сиропы или суспензии, все содержащие соединение, предлагаемое в настоящем
25 изобретении; такие препараты можно изготовить по методикам, хорошо известным в данной области техники. Активный ингредиент также может представлять собой болус, электуарий или пасту.

Если композиция представляет собой таблетку, то можно использовать любой фармацевтический носитель, обычно использующийся для приготовления
30 твердых препаратов. Примеры таких носителей включают стеарат магния, тальк, желатин, камедь акации, стеариновую кислоту, крахмал, лактозу и сахарозу.

Таблетку можно изготовить путем прессования или формования, необязательно с добавлением одного или большего количества вспомогательных

ингредиентов. Прессованные таблетки можно изготовить путем проводимого в подходящей машине прессования активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим, смазывающим агентом, инертным разбавителем, поверхностно-активным веществом или диспергирующим веществом.

Формованные таблетки можно изготовить путем проводимого в подходящей машине формования смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. На таблетки необязательно могут быть нанесены покрытие или насечки и их можно изготовить так, чтобы обеспечить медленное или регулируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента.

Для дозированных форм в виде таблеток, в зависимости от дозы, количество лекарственного средства может составлять от 1 до 80 мас.% от массы дозированной формы, чаще от 5 до 60 мас.% от массы дозированной формы. В дополнение к лекарственному средству таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают натриевую соль гликолята крахмала, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, замещенную низшим алкилом гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и альгинат натрия. Обычно количество разрыхлителя составляет от 1 до 25 мас.%, предпочтительно от 5 до 20 мас.% от массы дозированной формы.

Связующие обычно используют для придания таблетке когезионных характеристик. Подходящие связующие включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, натуральные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылительной сушкой моногидрат, безводная и т.п.), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и дигидрат гидрофосфата кальция. Таблетки также необязательно могут содержать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат

80, и средства, придающие скользкость, такие как диоксид кремния и тальк. Если они содержатся, то количество поверхностно-активных веществ обычно составляет от 0,2 до 5 мас.% от массы таблетки, и количество средств, придающих скользкость, обычно составляет от 0,2 до 1 мас.% от массы
5 таблетки.

Таблетки также обычно содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния и лаурилсульфата натрия. Смазывающие вещества обычно содержатся в количестве, составляющем от 0,25 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 3
10 мас.% от массы таблетки. Другие обычно используемые ингредиенты включают антиоксиданты, красители, ароматизаторы, консерванты и средства, маскирующие вкус.

Типичные таблетки содержат не более, чем примерно 80 мас.% лекарственного средства, от примерно 10 до примерно 90 мас.% связующего, от
15 примерно 0 до примерно 85 мас.% разбавителя, от примерно 2 до примерно 10 мас.% разрыхлителя и от примерно 0,25 до примерно 10 мас.% смазывающего вещества. Из смесей для таблеток можно получить таблетки путем прямого или вальцового прессования. Альтернативно, перед проведением таблетирования смеси для таблеток или части смесей можно подвергнуть мокрому, сухому
20 гранулированию или гранулированию из расплава, замораживанию расплава или экструзии. Конечный препарат может содержать один или большее количество слоев и может содержать или не содержать покрытие; или быть капсулированным.

Препараты таблеток подробно описаны в публикации "Pharmaceutical
25 Dosage Forms: Tablets, Vol. 1 ", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980.

Если композиция представляет собой капсулу из твердого желатина, то подходящей является любая стандартная методика капсулирования с использованием указанных выше носителей. Если композиция представляет
30 собой капсулу из мягкого желатина, то можно использовать любой фармацевтический носитель, обычно применяющийся для приготовления дисперсий или суспензий, например, водные камеди, целлюлозы, силикаты или масла, и их помещают в капсулу из мягкого желатина.

Твердые препараты для перорального введения можно приготовить в виде препаратов немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают препараты задержанного, замедленного, импульсного, регулируемого, направленного и

5 программированного высвобождения.

Жидкие препараты включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие препараты можно использовать в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах и обычно включают носитель, например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или большее количество эмульгирующих агентов и/или суспендирующих агентов. Растворы могут являться водными растворами растворимой соли или другого производного активного соединения, например, совместно с сахарозой для образования сиропа. Суспензии могут включать нерастворимое активное соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль вместе с водой совместно с суспендирующим агентом или ароматизирующим агентом. Жидкие препараты также можно приготовить путем восстановления твердого вещества, например, из пакетика-саше.

Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить через слизистую оболочку полости рта. При введении через 20 слизистую оболочку полости рта доставку лекарственных средств делят на 3 категории: (а) сублингвальная доставка, которая представляет собой системную доставку лекарственных средств через слизистую оболочку, выстилающую дно полости рта, (b) трансбуккальная доставка, которая представляет собой введение лекарственного средства через слизистую оболочку, выстилающую щеки (слизистая оболочка щеки), и (с) местная доставка, которая представляет собой 25 доставку лекарственного средства в полость рта.

Фармацевтические продукты, вводимые через слизистую оболочку полости рта, могут быть приготовлены с использованием адгезивных к слизистой оболочке препаратов быстрорастворимых таблеток или твердых пастилок, 30 которые могут быть приготовлены вместе с одним или большим количеством адгезивных к слизистой оболочке (биоадгезивных) полимеров (таких как гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза,

гидроксиэтилцеллюлоза, поливиниловый спирт, полиизобутилен или полиизопрен); и усилителей проницаемости слизистой оболочки полости рта (таких как бутанол, масляная кислота, пропранолол, лаурилсульфат натрия и другие).

5 Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить путем ингаляции, обычно в форме сухого порошка (по отдельности или в виде смеси, например, в виде сухой смеси с лактозой, или в виде смеси с частицами компонентов, например, в виде смеси с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) с помощью сухого порошкового ингалятора или в виде распыляемого аэрозоля с помощью находящегося под давлением
10 контейнера, насоса, разбрызгивателя, атомизатора (предпочтительно атомизатора с использованием электрогидродинамического устройства для получения мелкодисперсного тумана) или распылителя с добавлением или без добавления подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или
15 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для внутриназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, например, хитозан или циклодекстрин.

Сухие порошкообразные композиции, предназначенные для местного введения в легкие путем ингаляции, могут, например, находиться в капсулах или картриджах, изготовленных, например, из желатина, или блистерах,
20 изготовленных, например, из ламинированной алюминиевой фольги, предназначенных для использования в ингаляторах или устройствах для вдывания порошков. Обычно препараты содержат порошкообразную смесь для ингаляции соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и подходящую порошкообразную основу (носитель), такую как лактоза или крахмал.
25 Предпочтительным является использование лактозы. Каждая капсула или картридж обычно может содержать 0,0001-10 мг, более предпочтительно 0,001-2 мг активного ингредиента или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли. Альтернативно, активный ингредиент (ингредиенты) может содержаться без инертных наполнителей.

30 Упаковка препарата может быть применимой для выдачи одной или нескольких доз. В случае выдачи нескольких доз композиция может быть предварительно дозирована или дозироваться во время использования. В связи с этим ингаляторы для сухих порошков разделяют на три группы: (а) содержащие

одну разовую дозу, (b) содержащие несколько разовых доз и (c) многодозовые устройства.

В случае ингаляторов первого типа разовые дозы отвешены и помещены изготовителем в небольшие контейнеры, которые в большинстве случаев
5 представляют собой капсулы из твердого желатина. Капсулу необходимо извлечь из отдельной коробочки или упаковки и вставить в приемную часть ингалятора. Затем капсулу необходимо вскрыть или прорезать с помощью стержней или режущих пластин, чтобы во время ингаляции часть вдыхаемого
10 потока воздуха прошла через капсулу и захватила порошок или вывела порошок из капсулы через эти отверстия за счет центробежной силы. После ингаляции пустую капсулу следует удалить из ингалятора. В большинстве случаев для вставки и удаления капсулы ингалятор необходимо разбирать и для некоторых пациентов эта операция может быть затруднительной и неприятной.

Другими недостатками, связанными с использованием капсул из твердого
15 желатина для ингаляции, являются (a) плохая защита от поступления влаги из воздуха окружающей среды, (b) трудность вскрытия или разрезания капсулы, если она ранее находилась в среде с предельными значениями относительной влажности, что приводит к ее разрушению или растрескиванию, и (c) возможное вдыхание кусочков капсулы. Кроме того, для ряда ингаляторов, в которых
20 используются капсулы, имеются данные о неполном извлечении содержимого (например, Nielsen et al, 1997).

Некоторые капсульные ингаляторы содержат магазин, из которого отдельные капсулы можно направить в приемную часть ингалятора, в которой происходит вскрытие и извлечение средства, как это описано в WO 92/03175.
25 Другие капсульные ингаляторы содержат поворачивающиеся магазины с камерами для капсул, которые для извлечения дозы можно расположить на пути потока воздуха (описаны, например, в WO91/02558 и GB2242134). Вместе с блистерными ингаляторами они относятся к типу ингаляторов, содержащих несколько разовых доз, в которых содержится ограниченное количество разовых
30 доз, закрепленных на диске или ленте.

Блистерные ингаляторы обеспечивают лучшую защиту лекарственного средства от воздействия влаги, чем капсульные ингаляторы. Порошок становится доступным после прорезания защитного слоя или фольги блистера

или отслаивания защитной фольги. Если вместо диска используют блистерную ленту, то количество доз можно увеличить, но пациенту неудобно заменять использованную ленту. Поэтому такие устройства часто являются одноразовыми и содержат дозирующую систему и устройство для перемещения ленты и вскрытия сегментов блистера.

Многодозовые ингаляторы не содержат предварительно отмеренные количества порошкообразного препарата. Они содержат относительно большой контейнер и дозирующее устройство, которым управляет пациент. Контейнер содержит много доз, которые по отдельности отделяются от массы порошка путем объемного вытеснения. Существуют различные дозирующие устройства, включая вращающиеся мембраны (описаны, например, в EP0069715) или диски (описаны, например, в GB2041763; EP0424790; DE4239402 и EP0674533), вращающиеся цилиндры (описаны, например, в EP0166294; GB2165159 и WO92/09322) и вращающиеся усеченные конусы (описаны, например, в WO92/00771), все они содержат полости, которые должны заполниться порошком из контейнера. В других многодозовых устройствах имеются скользящие мерные заслонки (описаны, например, в US5201308 и WO97/00703) или мерные плунжеры с центральными или периферийными углублениями для отбора определенного объема порошка из контейнера в раздаточную камеру или в воздуховод (описаны, например, в EP0505321, WO92/04068 и WO92/04928), или скользящие мерные заслонки, такие как Genuair® (ранее называвшиеся Novolizer SD2FL), которые описаны в WO97/000703, WO03/000325 и WO2006/008027.

Одной из главных задач при конструировании многодозовых ингаляторов является воспроизводимое дозирование.

Порошкообразный препарат должен обладать хорошей и стабильной сыпучестью, поскольку заполнение отмеряющих дозы емкостей или полостей происходит в основном под действием силы тяжести.

Для перезаправляемых однодозовых и многодозовых ингаляторов точность и воспроизводимость дозирования может быть гарантирована изготовителем. С другой стороны, многодозовые ингаляторы могут содержать намного большее количество доз и количество заправок для загрузки препарата обычно меньше.

Поскольку в многодозовых устройствах вдуваемый поток воздуха часто проходит через отмеряющую дозу полость и поскольку в массивных и жестких измеряющих системах многодозовых ингаляторов этот вдуваемый поток воздуха не обеспечивает перемешивания, порошкообразная масса просто извлекается из

5 полости и при ее выбросе происходит лишь незначительная дезагломерация.

Поэтому необходимы независимые средства дезагломерации. Однако на практике они не всегда включены в конструкцию ингалятора. Вследствие наличия в многодозовых устройствах большого количества доз средства дезагломерации должны свести к минимуму налипание порошка на внутренние

10 стенки воздухопроводов и/или должна быть возможной регулярная очистка этих частей, не влияющие на дозы, оставшиеся в устройстве. В некоторых многодозовых ингаляторах используются одноразовые контейнеры с лекарственными средствами, которые можно заменить после выдачи установленного количества доз (описаны, например, в WO97/000703). Для таких

15 многодозовых ингаляторов многократного применения, в которых используются одноразовые контейнеры с лекарственными средствами, требования по исключению накопления лекарственного средства являются даже более строгими.

Наряду с введением с помощью ингаляторов для сухих порошков композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить с помощью

20 аэрозолей, с использованием газов-пропеллентов или с помощью так называемых атоизаторов, посредством которых растворы фармакологически активных веществ можно распылять при высоком давлении, так что образуется воздушная дисперсия вдыхаемых частиц. Преимуществом этих атоизаторов является то, что при использовании газов-пропеллентов их них можно выдать

25 все содержимое. Таким атоизатором является Respimat®, который описан, например, в W091/14468 и WO97/12687, содержание которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Распыляемые композиции для местного введения в легкие путем ингаляции можно, например, приготовить в виде водных растворов или суспензий или в

30 виде аэрозолей, вводимых из устройств, находящихся под давлением, таких как дозирующий ингалятор, с использованием подходящего сжиженного пропеллента. Аэрозольные композиции, пригодные для ингаляции, могут

представлять собой суспензию или раствор и обычно содержат активный ингредиент (ингредиенты) и подходящий пропеллент, такой как фторуглеводород или содержащий водород хлорфторуглеводород, или их смеси, предпочтительно гидрофторалканы, например, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, предпочтительно 1,1,1,2-тетрафторэтан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан или их смесь. В качестве пропеллента также можно использовать диоксид углерода или другой подходящий газ.

Аэрозольная композиция может не содержать инертные наполнители или может необязательно содержать дополнительные инертные наполнители, использующиеся при приготовлении препарата, хорошо известные в данной области техники, такие как поверхностно-активные вещества (например, олеиновую кислоту или лецитин) и вспомогательные растворители (например, этанол). Препараты под давлением обычно держат в емкости (например, алюминиевой емкости), закрытой клапаном (например, дозирующим клапаном) и снабженным пусковым устройством с мундштуком.

Предпочтительно, чтобы лекарственные средства, предназначенные для введения путем ингаляции, обладали определенным размером частиц. Размер частиц, оптимальный для введения путем ингаляции в бронхи, обычно равен 1 - 10 мкм, предпочтительно 2-5 мкм. Частицы размером более 20 мкм обычно являются слишком крупными для введения в мелкие воздушные пути. Для образования частиц такой величины размер полученных частиц активного ингредиента можно уменьшить обычным образом, например, путем микронизации. Необходимую фракцию можно отделить путем воздушной сепарации или просеивания. Предпочтительно, чтобы частицы были кристаллическими.

Хорошей воспроизводимости дозы микронизированных порошков добиться затруднительно вследствие их плохой сыпучести и чрезвычайно высокой склонности к агломерации. Для повышения эффективности сухих порошкообразных композиций необходимо, чтобы частицы внутри ингалятора были крупными, но становились мелкими при попадании в дыхательные пути. Для этого обычно используют инертный наполнитель, такой как лактоза или глюкоза. Размер частиц инертного наполнителя обычно намного больше, чем у

частиц вдыхаемого лекарственного средства, предлагаемого в настоящем изобретении. Если инертным наполнителем является лактоза, то обычно она будет содержаться в виде размолотой лактозы, предпочтительно в виде кристаллического моногидрата альфа-лактозы.

5 Находящиеся под давлением аэрозольные композиции обычно помещают в емкости, снабженные клапаном, предпочтительно дозирующим клапаном. Емкости необязательно могут быть покрыты пластмассой, например, полимером фторированного углеводорода, как это описано в W096/32150. Емкости снабжены пусковым устройством для трансбуккального введения.

10 Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить через слизистую оболочку полости носа.

Типичные композиции, предназначенные для введения через слизистую оболочку полости носа, обычно вводят с помощью дозирующего распыляющего насоса и они находятся в форме раствора или суспензии в инертном разбавителе, 15 таком как вода, необязательно в комбинации с обычными инертными наполнителями, такими как буферы, противомикробные средства, агенты для регулирования тоничности и агенты, изменяющие вязкость.

Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган.

20 Подходящие пути парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, внутриоболочечное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, надчревное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное. Подходящие устройства для парентерального введения включают устройства для введения с иглой (включая устройства для 25 введения с микроиглой), шприцы без иглы и устройства для вливания.

Парентеральные препараты обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать инертные наполнители, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно, обеспечивающие значение pH от 3 до 9), но для некоторых случаев применения может быть более предпочтительно, если 30 композиции приготовлены в виде стерильных неводных растворов или в виде высушенных форм для применения в сочетании с подходящим разбавителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Приготовление парентеральных препаратов в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, можно легко осуществить с помощью обычных фармацевтических методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. Растворимость соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, 5 использующихся для приготовления парентеральных растворов, можно увеличить путем использования соответствующих методик приготовления препаратов, таких как введение улучшающих растворимость агентов.

Препараты для парентерального введения можно приготовить в виде препаратов немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты 10 модифицированного высвобождения включают препараты задержанного, замедленного, импульсного, регулируемого, направленного и программированного высвобождения. Так, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде твердого вещества, полужидкого вещества или тиксотропной жидкости для введения в виде 15 имплантированной формы-депо, обеспечивающей модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких препаратов включают стенты с покрытием из лекарственного средства и микросферы сополимера гликолевой и молочной кислоты.

Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также 20 можно вводить местно в кожу или слизистую оболочку, т.е. кожно или чрескожно. Типичные препараты, которые используют для этой цели, включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, порошки для опудривания, повязки, пенки, пленки, чрескожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, перевязочные материалы и микроэмульсии. Также можно использовать 25 липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкое вазелиновое масло, белое вазелиновое масло, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Можно добавить средства, улучшающие проницаемость; см., например, публикацию J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Другие средства местного введения включают 30 доставку с помощью электропорации, ионтофореза, фонофореза, сонофореза и введение путем инъекции с использованием микроиглы или без использования иглы.

Препараты для местного введения можно приготовить в виде препаратов немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают препараты задержанного, замедленного, импульсного, регулируемого, направленного и

5 программированного высвобождения.

Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить ректально или вагинально, например, в виде суппозитория, пессария или клизмы. Обычной основой для суппозитория является масло какао, но, если это является подходящим, можно использовать различные альтернативные

10 материалы. Препараты для ректального/вагинального введения можно приготовить в виде препаратов немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают препараты задержанного, замедленного, импульсного, регулируемого, направленного и программированного высвобождения.

Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе. Другие препараты, подходящие для введения в глаза или в уши включают мази,

20 биологически разлагающиеся (например, рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и биологически не разлагающиеся (например, силикон) имплантаты, пластинки, линзы и системы, содержащие частицы или везикулы, такие как ниосомы или липосомы. Вместе с консервантом, таким как бензалконийхлорид, можно добавлять полимер, такой как сшитая полиакриловая кислота,

25 поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидоксиэтилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например, геллановая камедь. Такие препараты также можно вводить путем ионтофореза.

Препараты для введения в глаза/уши можно приготовить в виде препаратов

30 немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают препараты задержанного, замедленного, импульсного, регулируемого, направленного и программированного высвобождения.

Пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно объединять с растворимыми высокомолекулярными соединениями, такими как циклодекстрин и его подходящие производные, или с содержащими полиэтиленгликоль полимерами, с целью улучшения их растворимости, скорости растворения, маскирования вкуса, улучшения их биологической доступности и/или стабильности при использовании в любом из описанных выше режимов введения.

Количество вводимого активного соединения зависит от подвергающегося лечению субъекта, тяжести нарушения или патологического состояния, скорости введения, характера соединения и решения лечащего врача. Однако эффективная доза обычно находится в диапазоне, составляющем 0,01-3000 мкг, более предпочтительно 0,5-1000 мкг активного ингредиента или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли в сутки. Суточную дозу можно вводить в виде одной или нескольких доз, предпочтительно от 1 до 4 доз в сутки.

Фармацевтические композиции обычно могут содержаться в разовой дозированной форме и их можно приготовить по любой из методик, хорошо известных в фармацевтике.

Предпочтительно, если композиция представляет собой разовую дозированную форму, например, таблетку, капсулу или дозирующее аэрозольное устройство, так чтобы пациент мог ввести разовую дозу.

Пептидное соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, являются подходящими для применения для лечения патологического состояния или заболевания, связанного с активацией пути Nrf2.

Патологическое состояние или заболевание может быть выбрано из болезни Паркинсона, депрессии, болезни Альцгеймера, атеросклероза, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, диабета, рака, COPD, связанными с COPD обострениями, острым поражением легких, вызванного радиацией дерматита, вызванного воздействием химических веществ дерматита, контактного дерматита, простого буллезного эпидермолиза, врожденной пахионихии, болезни Хейли-Хейли, витилиго, старения кожи вследствие воздействия

ультрафиолетовых лучей и повреждения кожи вследствие воздействия ультрафиолетовых лучей.

ПРИМЕРЫ

Конкретные соединения примеров, предлагаемые в настоящем изобретении, представлены приведенными ниже последовательностями:

Перечень пептидов (SEQ ID NO)

H-Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-OH (SEQ ID NO: 1)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,4-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 2)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 3)

{[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 4)

{[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,4-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 5)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 6)

Ацетил-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 7)

H-Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 8)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 9)

Ацетил-Phe(п-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 10)

&¹Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro&¹ (SEQ ID NO: 11)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 12)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 13)

5 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 14)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 15)

10 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 16)

{[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 17)

15 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 18)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 19)

20 {[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂]-[&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 20)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 21)

Ацетил-Phe(м-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 22)

Ацетил-Phe(о-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 23)

25 {[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,1'-бифенил)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 24)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 25)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(хиноксалин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 26)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 27)

5 { [Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 28)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 29)

10 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 30)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 31)

15 {[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 32)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 33)

20 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 34)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 35)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 36)

25 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 37)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 38)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 39)

Стеарил-βAla-Leu-Gln-Phe(м-&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-OH (SEQ ID NO: 40)

5 Стеарил-βAla-Phe(м-&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 41)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 42)

10 {[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-MeAla-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 43)

{[Стеарил-βAla-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 44)

15 {[Стеарил-βAla-MeLeu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 45)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-MeLeu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 46)

{[Стеарил-βAla-Lys-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 47)

20 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 48)

{[Стеарил-βAla-Lys(&¹)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 49)

25 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 50)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 51)

{[Стеарил-βAla-Val-Val-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Val-Val-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 52)

{[Стеарил-βAla-Lys-Lys-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Lys-Lys-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 53)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-

5 фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 54)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(3,4,5,6-тетрафторбензол)1,2-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 55)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(3,4,5,6-тетрафторбензол)1,2-

10 диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 56)

{[Стеарил-βAla-Lys-Lys-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 57)

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 58)

15

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 59)

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 60)

20

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(хиноксалин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 61)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)2,6-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 62)

25

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 63)

{[&¹Pro((4S)-NH-Ацетил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 64)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)3,5-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 65)

5 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 66)

{ [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 67)

{ [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg₈-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 68)

{ [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg₁₀-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 69)

15 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Arg-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 70)

{ [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Phe(4-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 71)

20 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 72)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-NH₂)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 73)

25 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 74)

{[Ацетил-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 75)

{[Стеарил-Pro-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 76)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-MeLeu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 77)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 78)

5 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 79)

{[&¹Pro((4S)-NH-миристоил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 80)

10 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Lys-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 81)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Lys-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 82)

{[&¹Pro((4S)-NH-пальмитоил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 83)

15 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&¹(пиридин)3,5-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 84)

{[&¹Pro((4S)-NH-лаурил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 85)

20 {[&¹Pro((4S)-NH-α-линоленил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 86)

{[&¹Pro((4S)-NH-элаидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 87)

{[&¹Pro((4S)-NH-олеил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 88)

25 {[&¹Pro((4S)-NH-бегенил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 89)

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 90)

{[&¹Lys(N⁶-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 91)

{[Стеарил-Lys(&¹)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 92)

5 {[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 93)

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 94)

10 {[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 95)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 96)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 97)

15 {[&¹Pro((4S)-NH-нонадеканоил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 98)

{[Стеарил-βAla-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-NH₂][&¹(3,3-оксетандиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 99)

20 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(тетрагидро-2Н-пиран-4,4-диил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 100)

или их фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер.

Синтез пептидных аналогов

25 Пептиды, предлагаемые в настоящем изобретении, синтезировали вручную с помощью методологии твердофазного синтеза пептидов (SPPS)¹ с использованием стандартной химической методики Fmoc/t-Bu. Все эксперименты, проводимые в твердой фазе, осуществляли в полипропиленовых шприцах, снабженных полиэтиленовый пористым диском, облегчающим

¹ (a) Merrifield, R.B. *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2149, 1963. (b) Merrifield, R.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 24, 799, 1985.

удаление растворителей и растворимых реагентов путем отсасывания при пониженном давлении.

В зависимости от необходимой последовательности использовали твердые подложки двух типов, если пептид содержал С-концевую амидную группу, то использовали амидную смолу Rink; и если пептид содержал С-концевую кислотную группу или если пептид представлял собой бициклический аналог, то предпочтительной являлась 2-хлортритильная (2-ХТХ (хлортритилхлорид)) смола. В зависимости от степени сложности обеспечения удлинения пептидной последовательности полимерными подложками для этих смол являлся полистирол (PS) или полиэтиленгликоль (PEG), как это указано в каждом примере. Использование смолы 2-ХТХ также обеспечивало получение содержащих С-концевую кислотную группу пептидных последовательностей без удаления защитных групп боковых цепей, что обеспечивало возможность синтеза бициклических аналогов.

Для включения аминокислоты в первой методике использовали реагенты сочетания в нейтральной среде, такие как DIPCDI с добавлением OxymaPure[®]. В некоторых случаях, в которых для проведения реакции сочетания требовалась щелочная среда, также использовали такие реагенты, как HBTU в DIEA. Для исследования завершения включения аминокислот при каждом удлинении проводили стандартные определенные колориметрические² исследования. Общие методики с использованием стратегии Fmoc/t-Bu для удаления группы Fmoc с использованием пиперидина и промывки с помощью DMF/DCM для удаления побочных продуктов из пептидильной смолы проводили так, как это указано ниже. Отщепление от смолы проводили в кислых средах и использующаяся TFA являлась концентрированной (95%), если пептид отщепляли с одновременным удалением всех защитных групп (удаление всех защитных групп боковых цепей); и использующаяся TFA являлась разбавленной (2%), если пептид отщепляли без удаления защитных групп боковых цепей.

В настоящем изобретении описаны циклические и бициклические пептиды, некоторые из них конъюгированы с жирной кислотой, конъюгированы с проникающим в клетку пептидом (CPP) или конъюгированы с ними обоими. Структурные характеристики пептидов приведены в таблице 1.

Стадии синтеза для получения циклических и бициклических пептидных аналогов представлены на схеме 1 и 2 соответственно. Удлинение последовательностей проводили на твердой фазе. В большинстве случаев пептиды отщепляли от смолы и циклизацию проводили в растворе с использованием разных методик и получали циклические и бициклические пептиды. Для циклизации линейных последовательностей использовали разные методики в растворе и получали циклические и бициклические пептиды. В настоящем изобретении исследовали связи и мостики разных типов и получали циклические последовательности, обладающие конкретными структурными характеристиками. Методика, использовавшаяся для получения каждого пептида, зависела от структурных характеристик пептидного аналога, а также от типа связи, с помощью которой циклизуют последовательность, которая определена в каждом примере, описанном в настоящем изобретении.

Альтернативно, для получения некоторых циклических пептидных аналогов использовали методику твердофазной циклизации (схема 3). С помощью этой методики можно получить циклические пептидные последовательности полностью на твердой фазе без необходимости проведения реакций в растворе. Последняя стадия таких синтезов заключается в отщеплении от смолы, что обеспечивает получение конечных неочищенных пептидов, готовых для очистки.

Во всех случаях, описанных в настоящем изобретении, пептиды очищали с помощью оборудования для полупрепаративной RP-HPLS и получали пептиды, обладающие чистотой, достаточной для из исследования. Для очистки пептидов использовали две системы кислотных элюентов, одна была основана на растворе трифторуксусной кислоты и другая на растворе муравьиной кислоты. В случае пептидных последовательностей, обладающих суммарным отрицательным зарядом, соответствующие пептиды получали в виде трифторацетатов или формиатов соответственно. Использовали разные условия проведения очистки и градиентные режимы, которые также зависели от последовательности аналога, и они определены в каждом примере, описанном в настоящем изобретении.

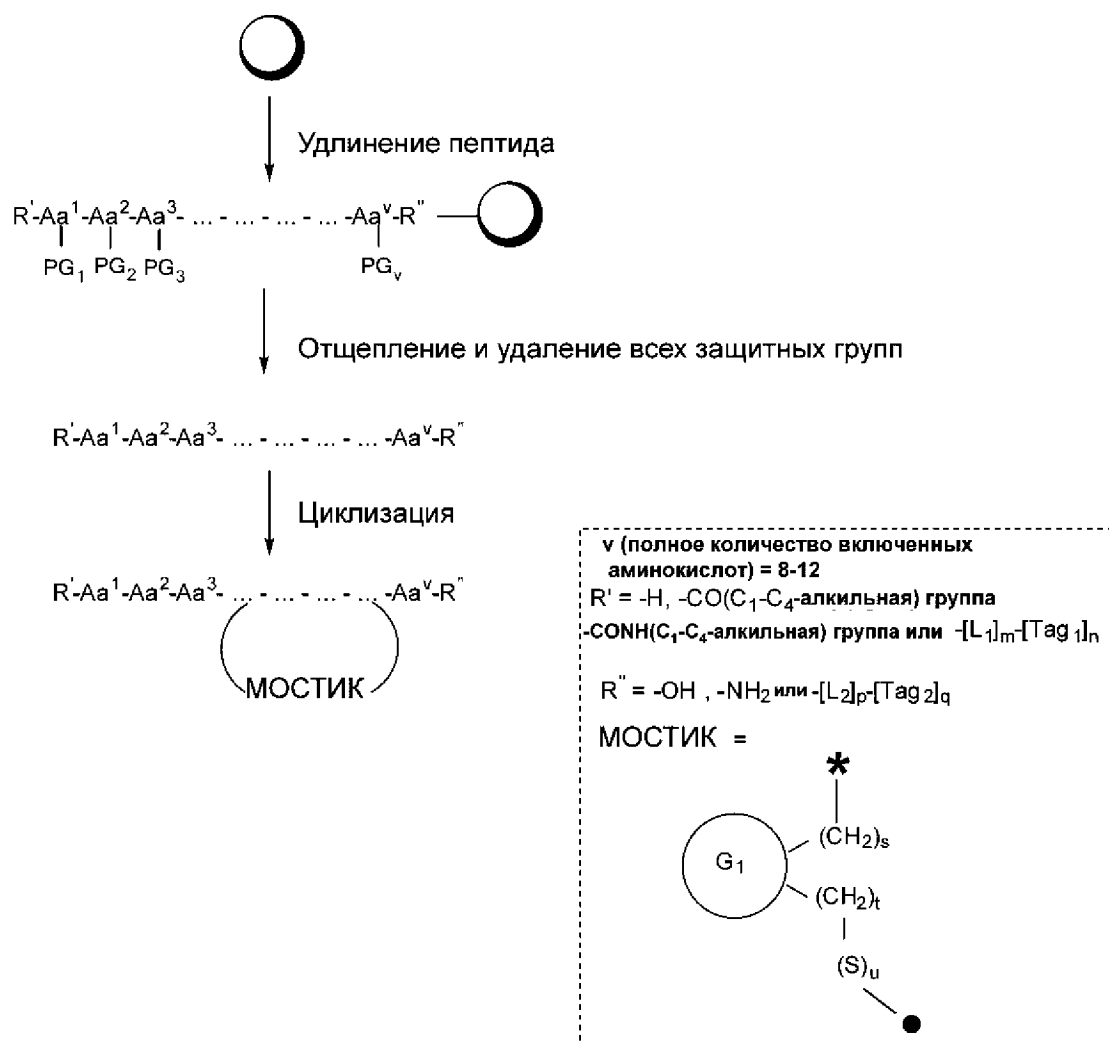
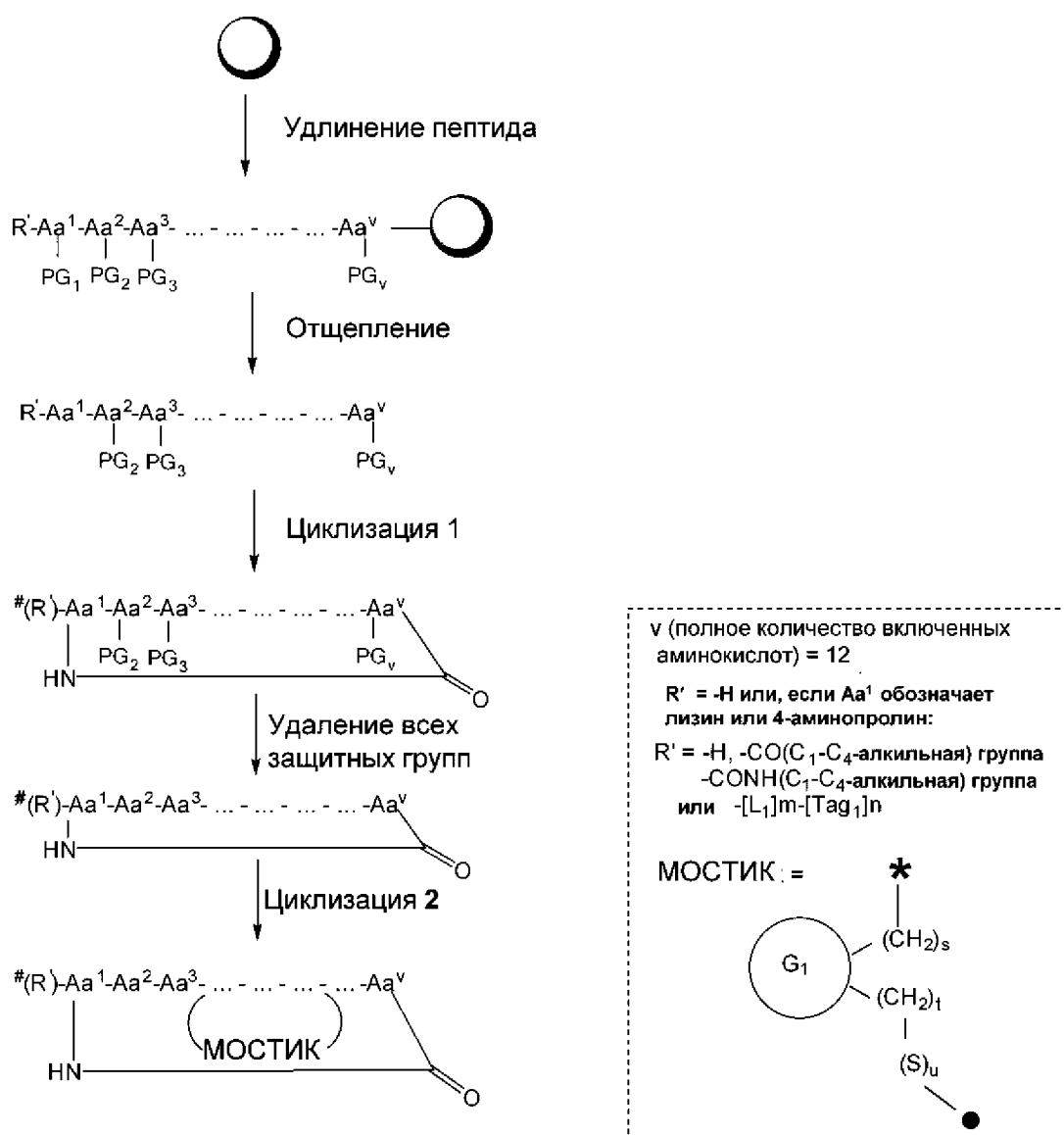


Схема 1. Общий путь синтеза для получения циклических пептидов



#R' в соединениях примеров, в которых Aa^1 обозначает лизин или 4-аминопролин

Схема 2. Общий путь синтеза для получения бициклических пептидов

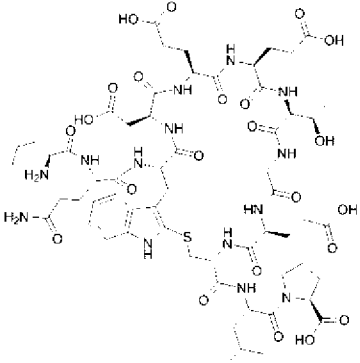
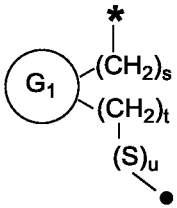
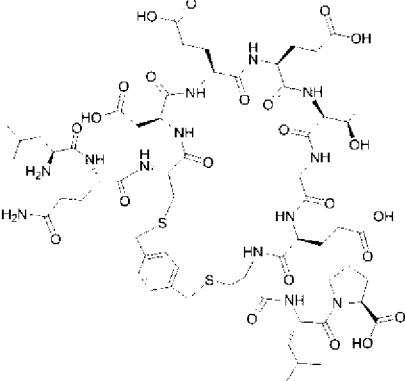
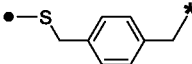
где

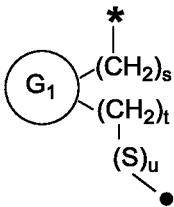
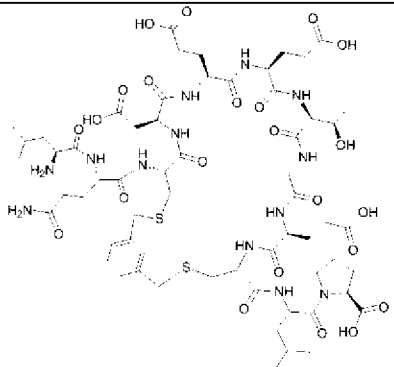
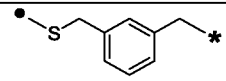
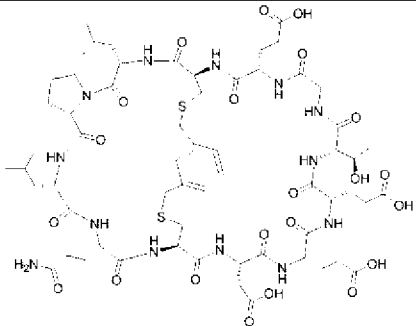
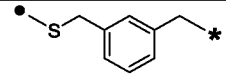
* обозначает положение присоединения атома S, содержащегося в Cys⁸³,

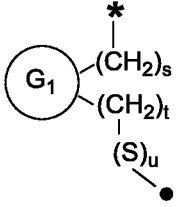
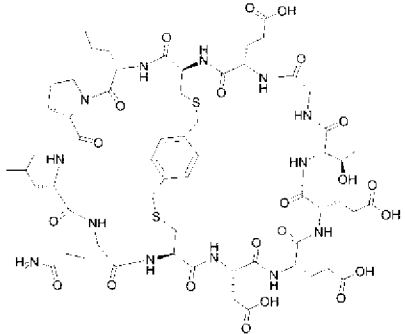
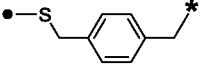
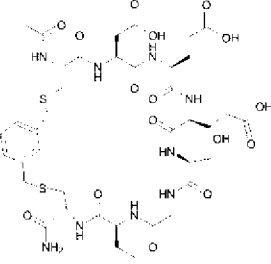
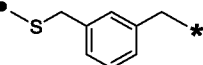
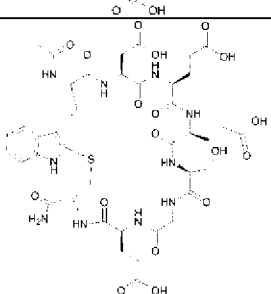
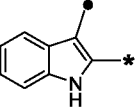
• обозначает положение присоединения атома углерода, содержащегося в боковой цепи остатка Aa, находящегося в положении 76, как это определено в

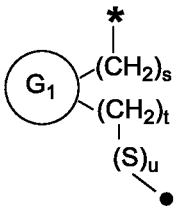
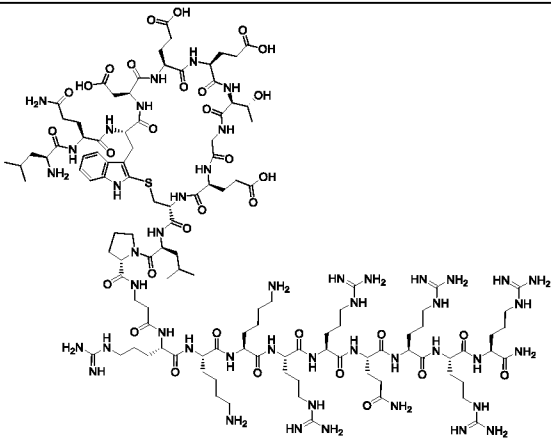
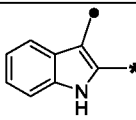
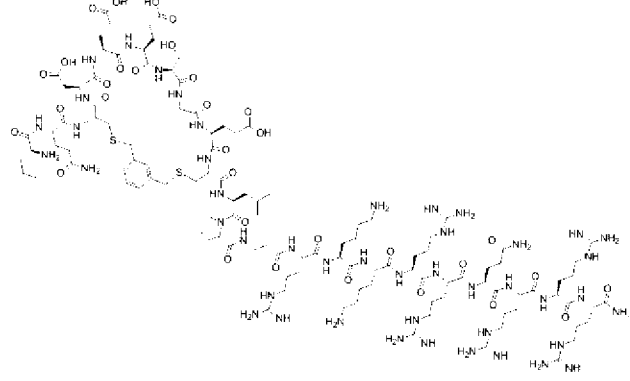
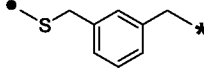
5 формуле (I)', формуле (I), формуле (IA)' и формуле (IA).

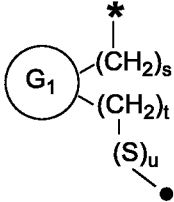
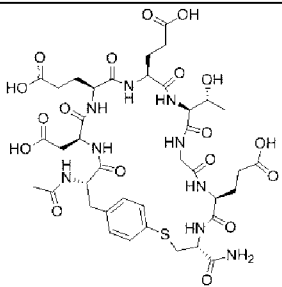
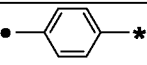
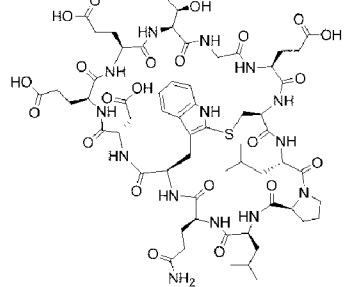
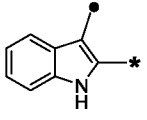
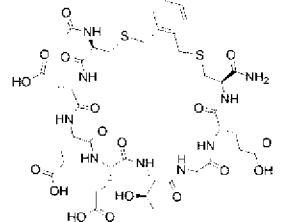
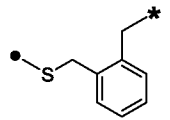
ТАБЛИЦА 1: Структурные характеристики синтезированных пептидов

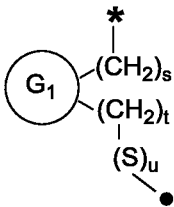
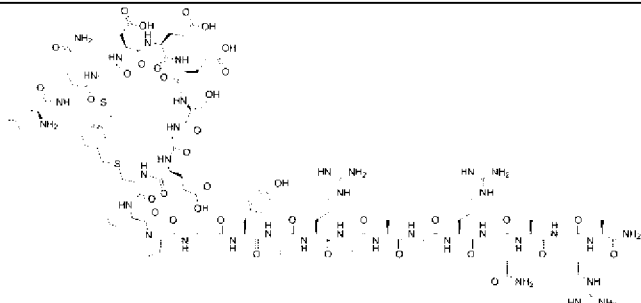
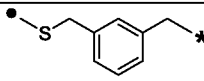
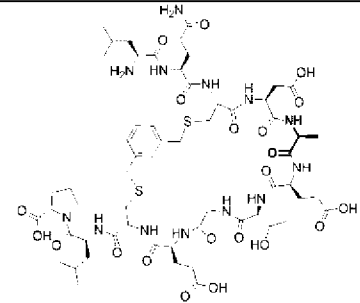
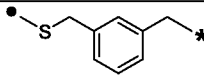
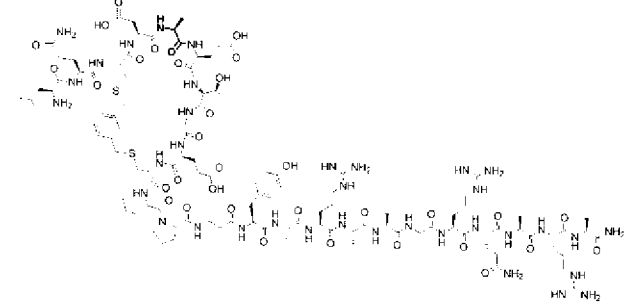
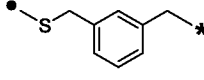
SEQ ID NO	Полное количество Aa	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
1	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-OH	-Glu-	
2	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-OH	-Glu-	

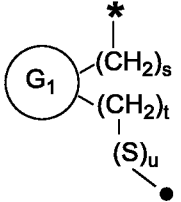
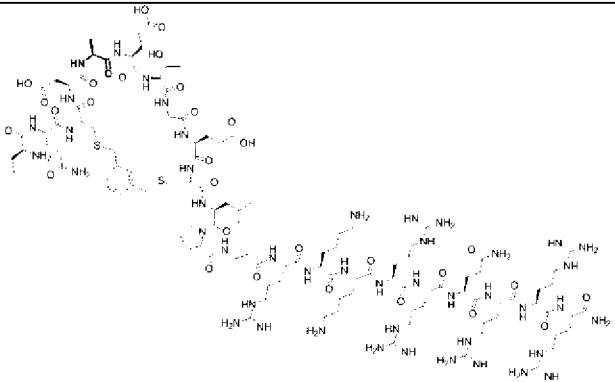
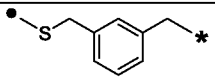
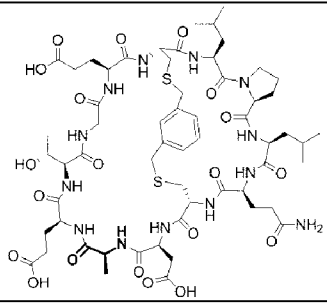
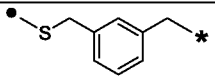
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
3	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-OH	-Glu-	
4	12		-Gln-Leu-	-Leu-Pro-	-Glu-	

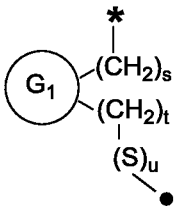
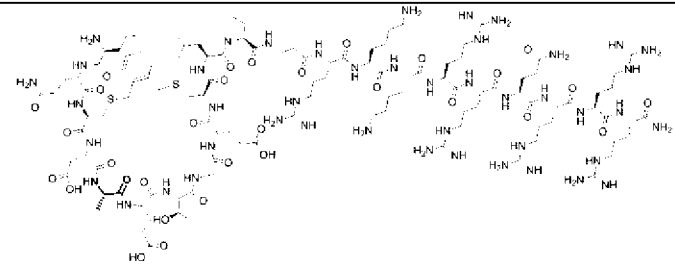
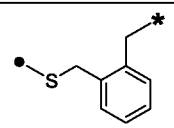
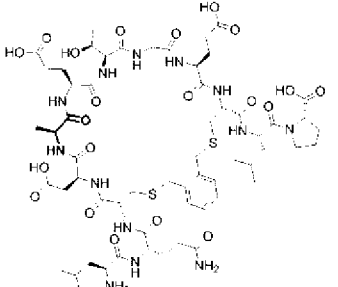
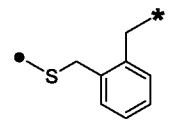
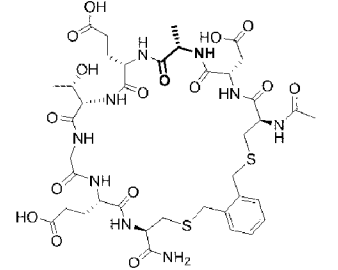
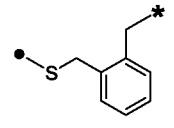
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
5	12		-Gln-Leu-	-Leu-Pro-	-Glu-	
6	8		-COCH ₃	-NH ₂	-Glu-	
7	8		-COCH ₃	-NH ₂	-Glu-	

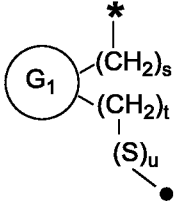
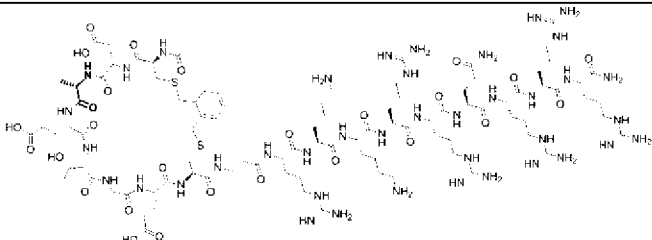
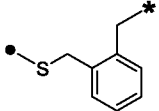
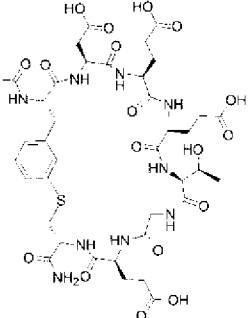
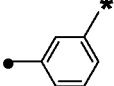
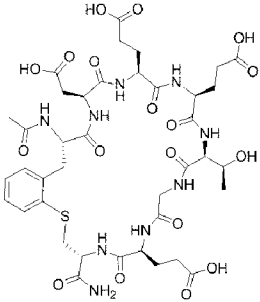
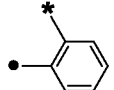
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
8	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Glu-	
9	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Glu-	

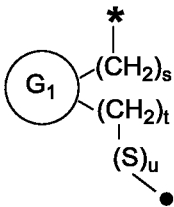
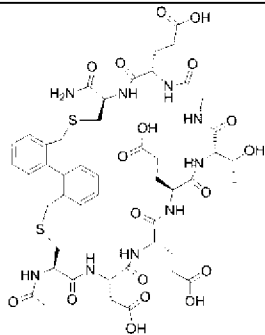
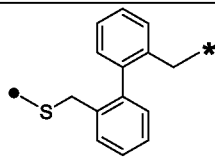
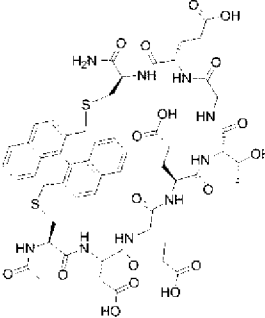
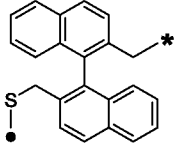
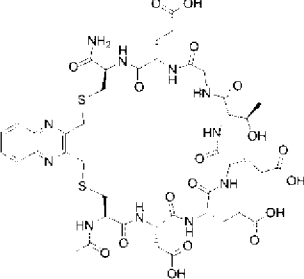
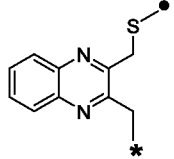
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
10	8		-COCH ₃	-NH ₂	-Glu-	
11	12		-Gln-Leu-	-Leu-Pro-	-Glu-	
12	8		-COCH ₃	-NH ₂	-Glu-	

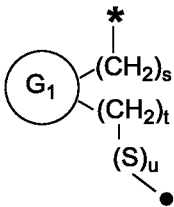
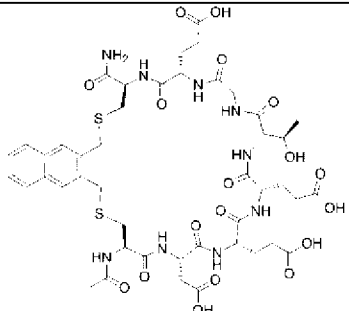
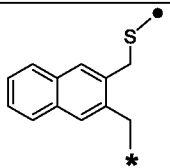
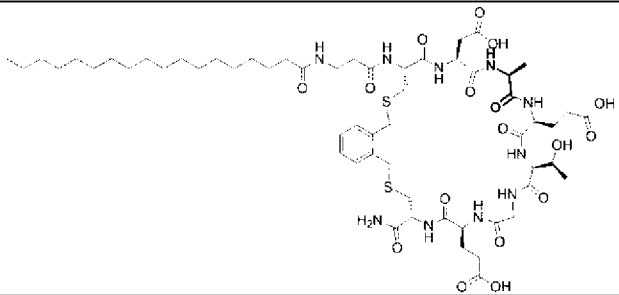
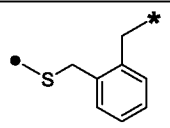
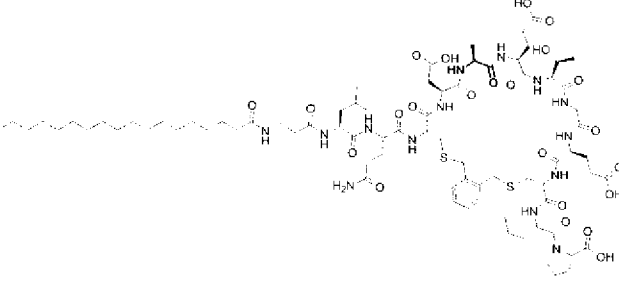
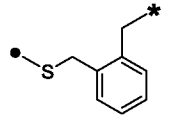
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
13	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH ₂	-Glu-	
14	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-OH	-Ala-	
15	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH ₂	-Ala-	

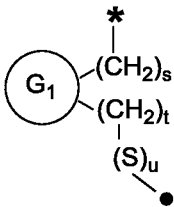
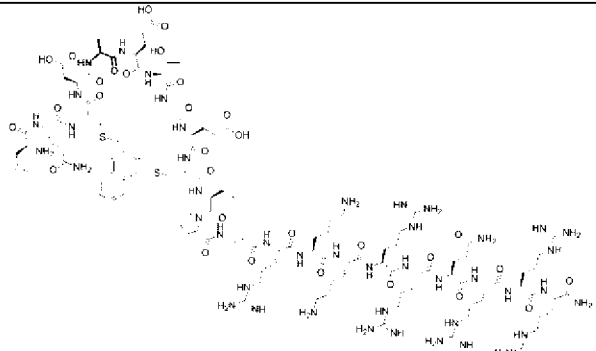
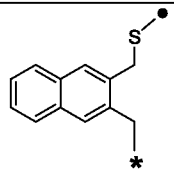
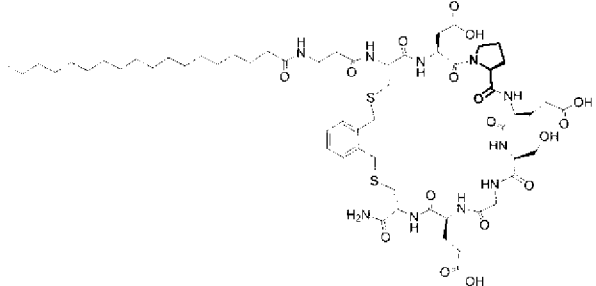
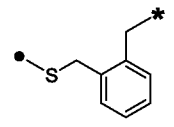
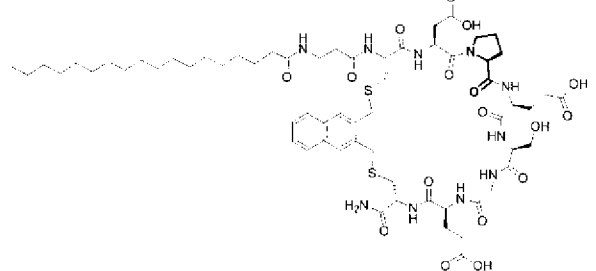
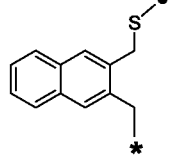
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
16	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Ala-	
17	12		-Gln-Leu-	-Leu-Pro-	-Ala-	

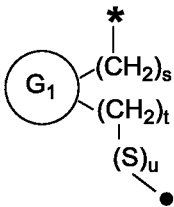
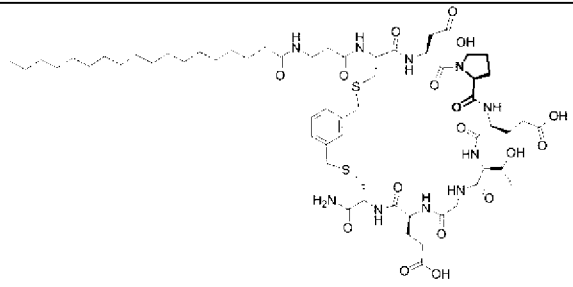
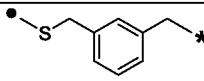
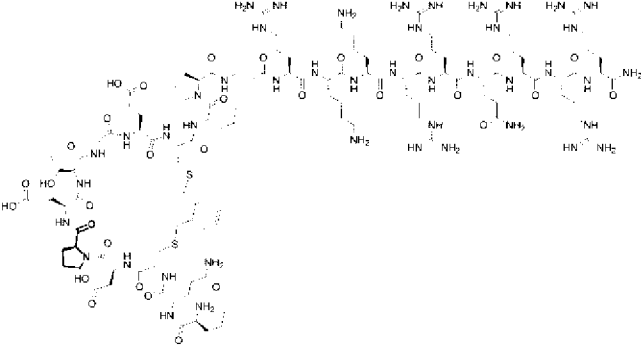
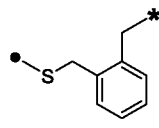
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
18	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH- (CH ₂) ₂ -CO- Arg-Lys-Lys- Arg-Arg-Gln- Arg-Arg-Arg- NH ₂	-Ala-	
19	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-OH	-Ala-	
20	8		-COCH ₃	-NH ₂	-Ala-	

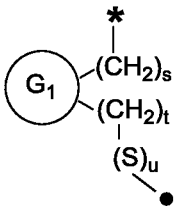
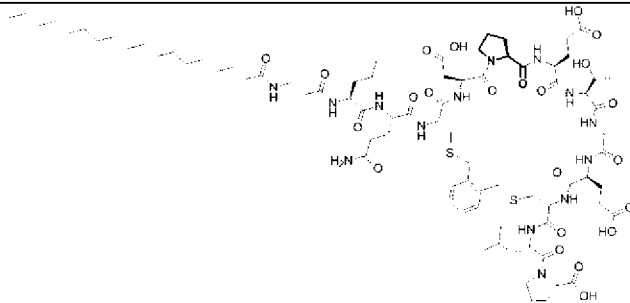
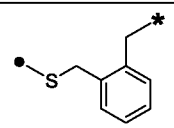
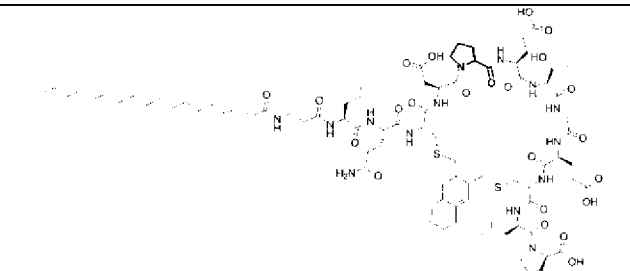
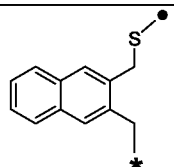
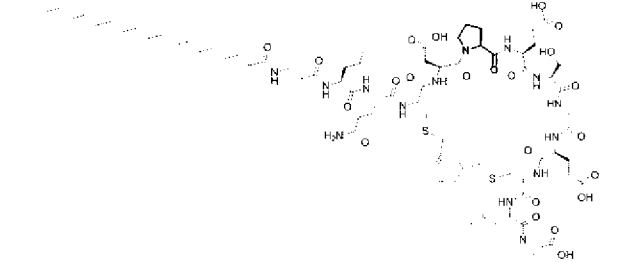
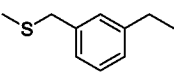
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
21	8		-COCH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Ala-	
22	8		-COCH ₃	-NH ₂	-Glu-	
23	8		-COCH ₃	-NH ₂	-Glu-	

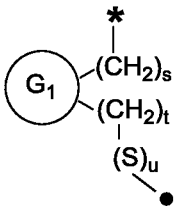
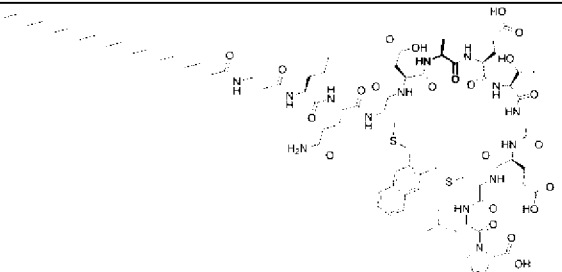
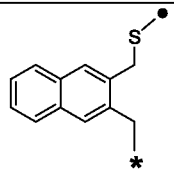
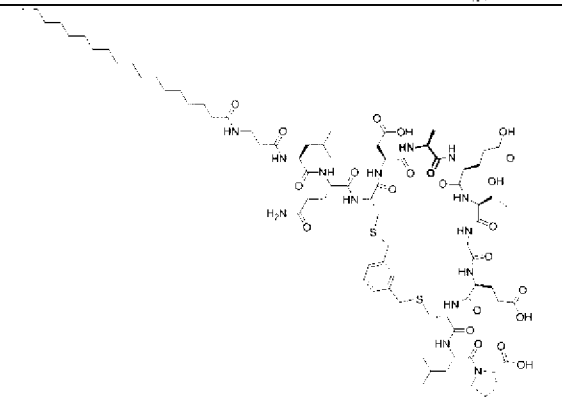
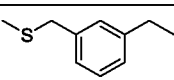
SEQ ID NO	Полное количество Aa	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
24	8		-COCH ₃	-NH ₂	-Glu-	
25	8		-COCH ₃	-NH ₂	-Glu-	
26	8		-COCH ₃	-NH ₂	-Glu-	

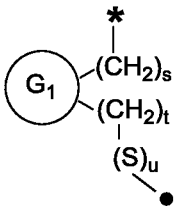
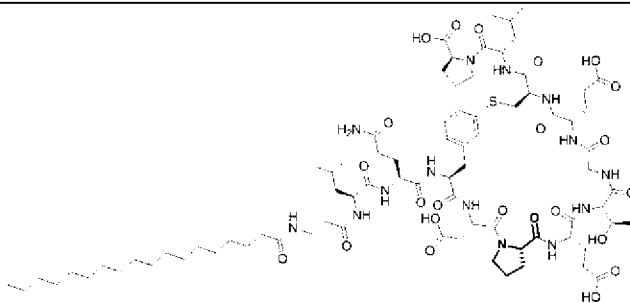
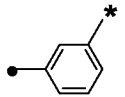
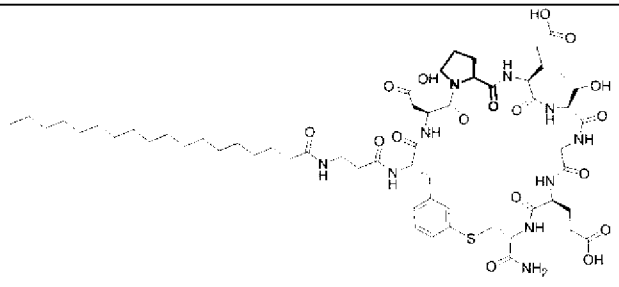
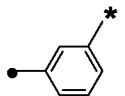
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
27	8		-COCH ₃	-NH ₂	-Glu-	
28	8		-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-NH ₂	-Ala-	
29	12		-Gln-Leu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-OH	-Ala-	

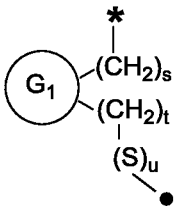
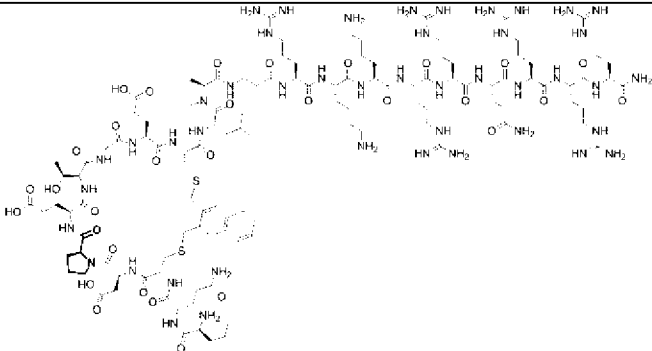
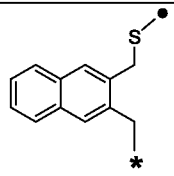
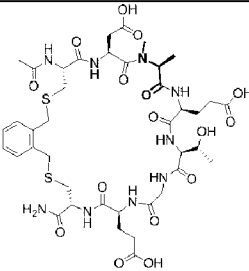
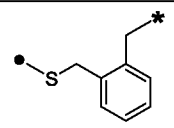
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
30	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Ala-	
31	8		-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-NH ₂	-Pro-	
32	8		-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-NH ₂	-Pro-	

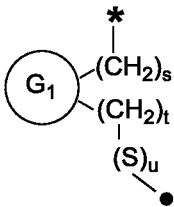
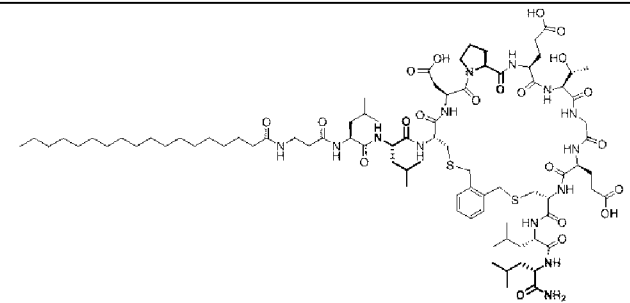
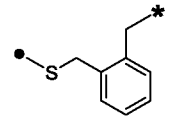
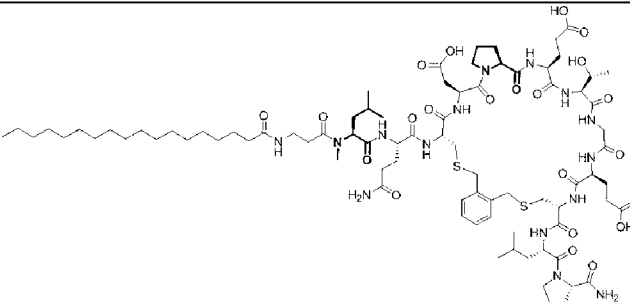
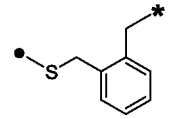
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
33	8		-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-NH ₂	-Pro-	
34	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Pro-	

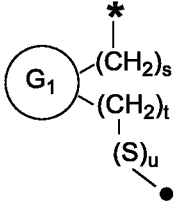
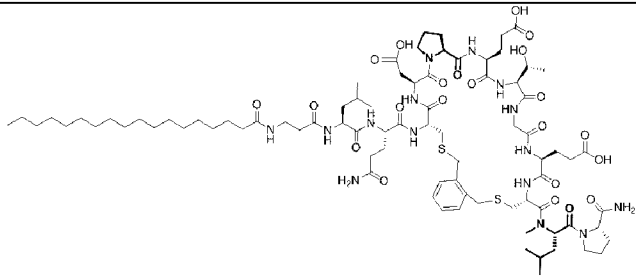
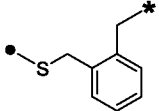
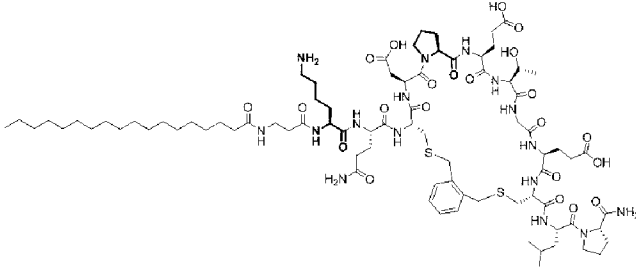
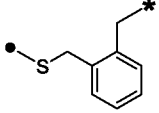
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
35	12		-Gln-Leu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-OH	-Pro-	
36	12		-Gln-Leu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-OH	-Pro-	
37	12		-Gln-Leu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-OH	-Pro-	

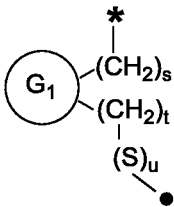
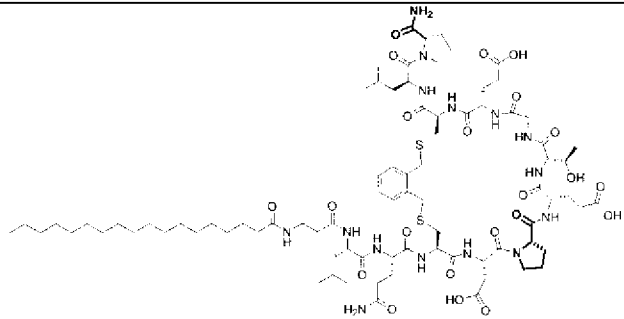
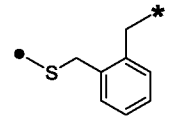
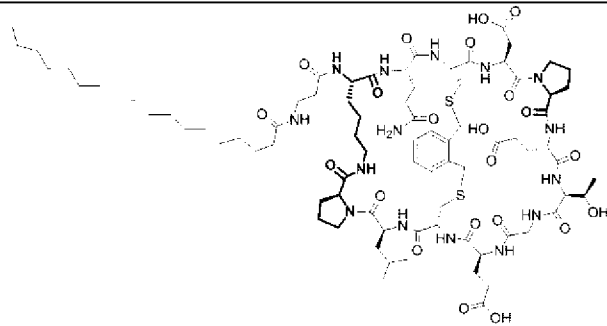
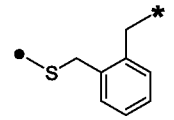
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
38	12		-Gln-Leu-CO- (CH ₂) ₂ -NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-OH	-Ala-	
39	12		-Gln-Leu-CO- (CH ₂) ₂ -NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-OH	-Ala-	

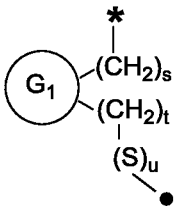
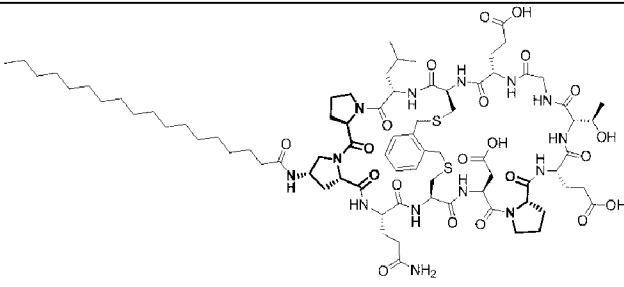
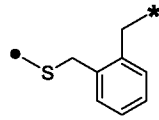
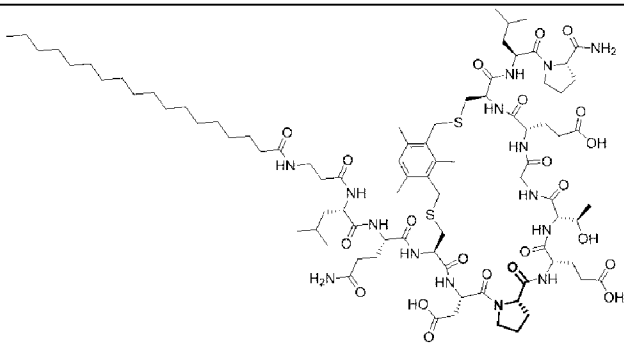
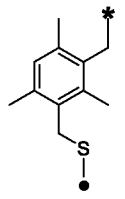
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
40	12		-Gln-Leu-CO- (CH ₂) ₂ -NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-OH	-Pro-	
41	8		-CO-(CH ₂) ₂ - NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-NH ₂	-Pro-	

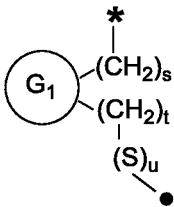
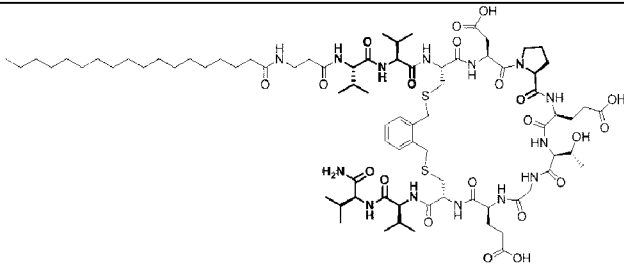
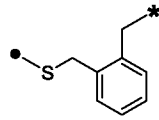
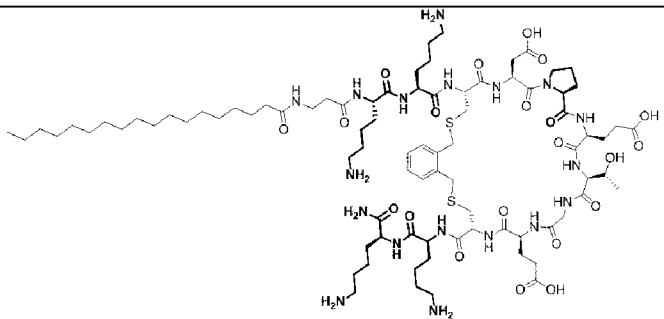
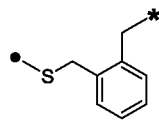
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
42	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Pro-	
43	8		-COCH ₃	-NH ₂	-MeAla-	

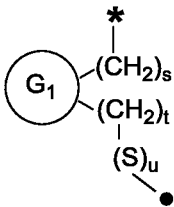
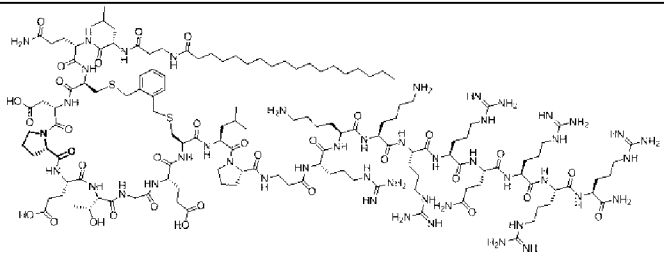
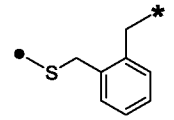
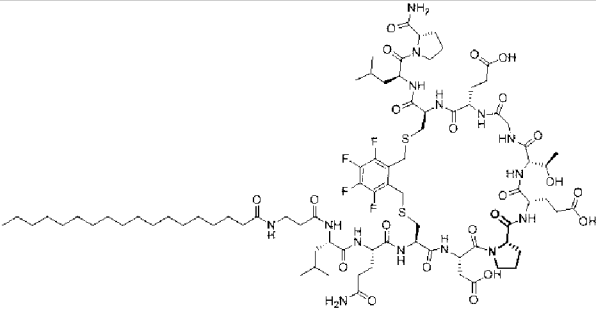
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
44	12		-Leu-Leu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Leu-NH ₂	-Pro-	
45	12		-Gln-MeLeu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-NH ₂	-Pro-	

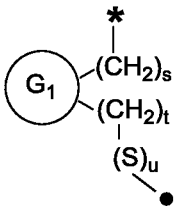
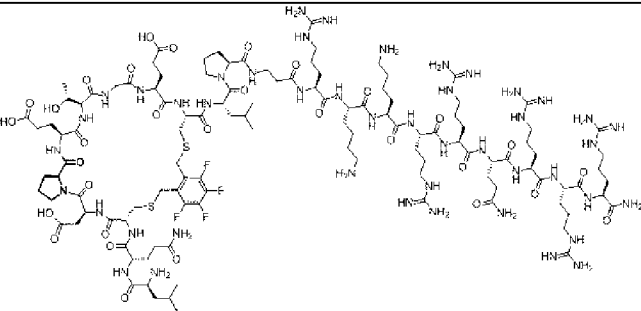
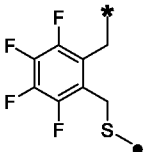
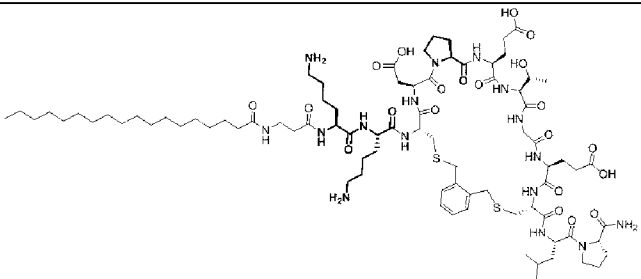
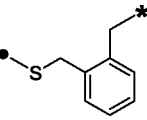
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
46	12		-Gln-Leu-CO- (CH ₂) ₂ -NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-MeLeu-Pro- NH ₂	-Pro-	
47	12		-Gln-Lys-CO- (CH ₂) ₂ -NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-NH ₂	-Pro-	

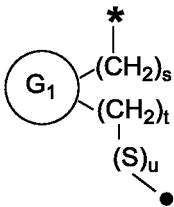
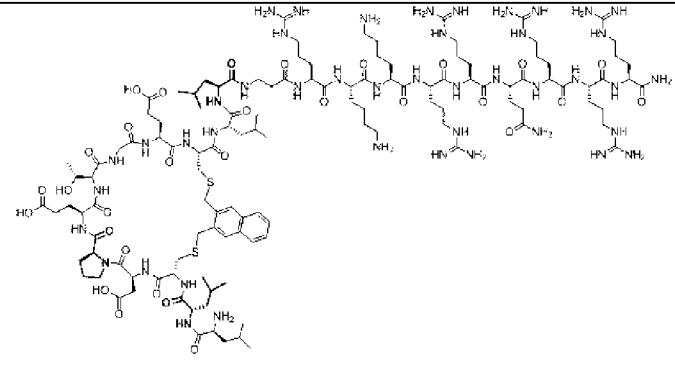
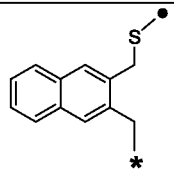
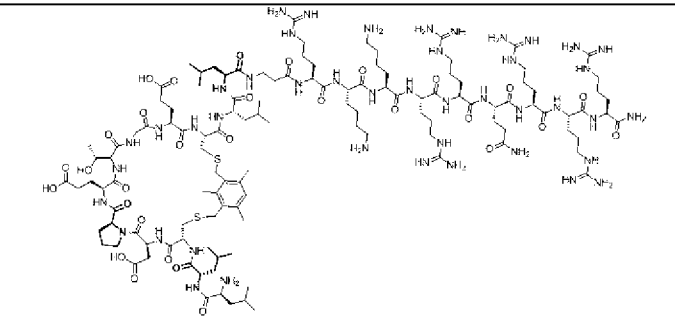
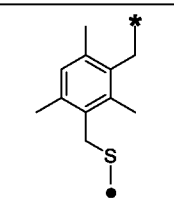
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
48	12		-Gln-Leu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-NH ₂	-Pro-	
49	12		-Gln-Lys(-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-Pro-	-Pro-	

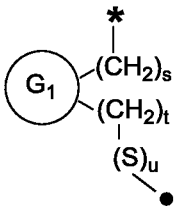
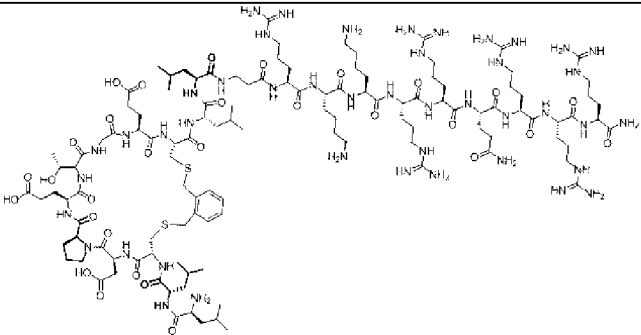
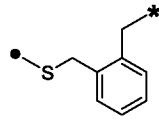
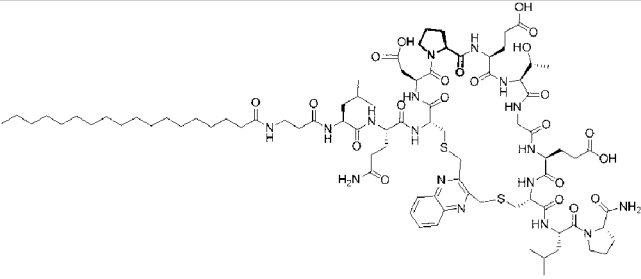
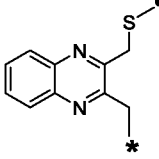
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
50	12		-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	
51	12		-Gln-Leu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-NH ₂	-Pro-	

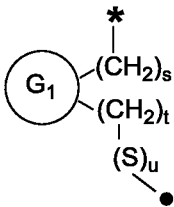
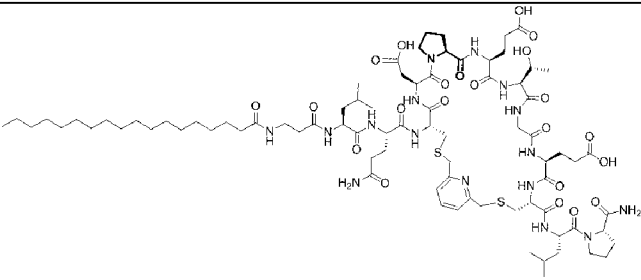
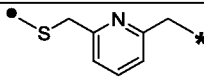
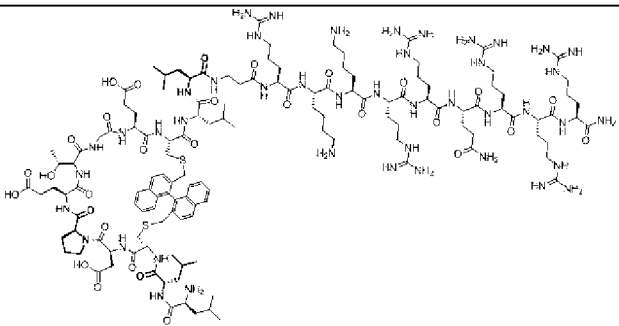
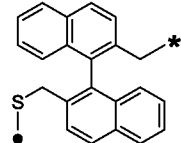
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
52	12		-Val-Val-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Val-Val-NH ₂	-Pro-	
53	12		-Lys-Lys-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Lys-Lys-NH ₂	-Pro-	

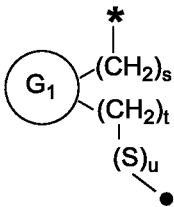
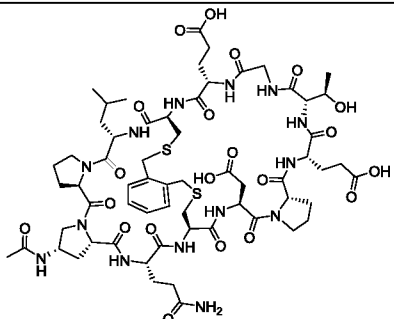
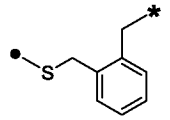
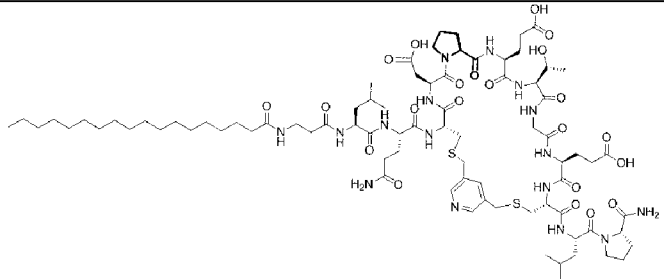
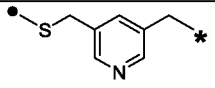
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
54	12		-Gln-Leu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂ ;	-Pro-	
55	12		-Gln-Leu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-NH ₂	-Pro-	

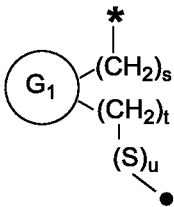
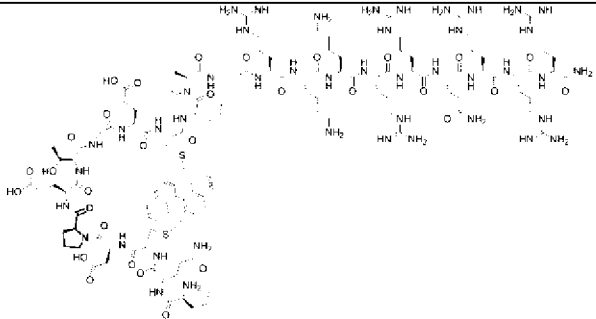
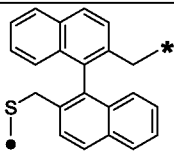
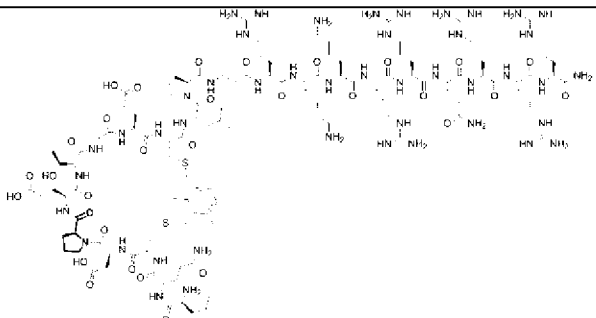
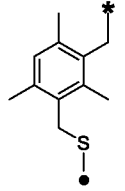
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
56	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Pro-	
57	12		-Lys-Lys-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-NH ₂	-Pro-	

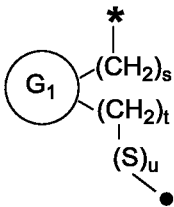
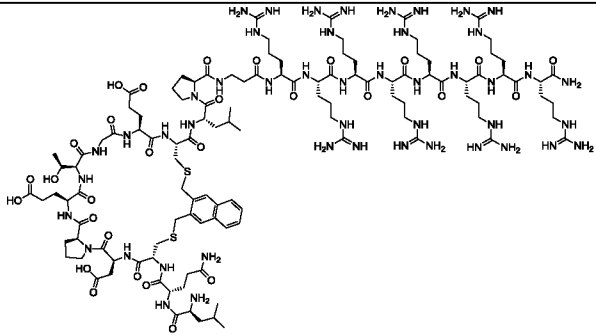
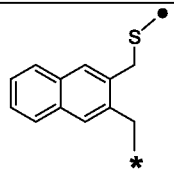
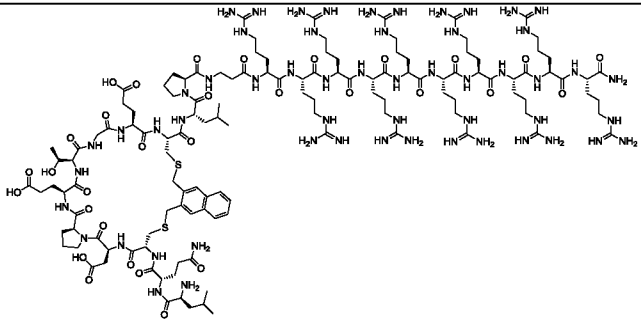
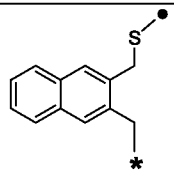
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
58	12		-Leu-Leu-H	-Leu-Leu-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Pro-	
59	12		-Leu-Leu-H	-Leu-Leu-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Pro-	

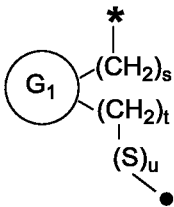
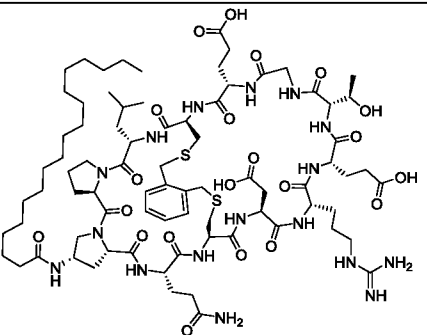
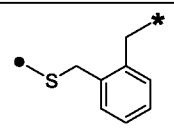
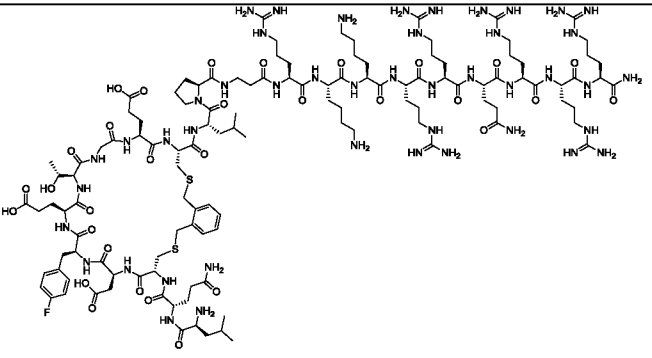
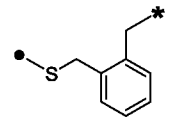
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
60	12		-Leu-Leu-H	-Leu-Leu-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Pro-	
61	12		-Gln-Leu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-NH ₂	-Pro-	

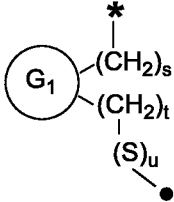
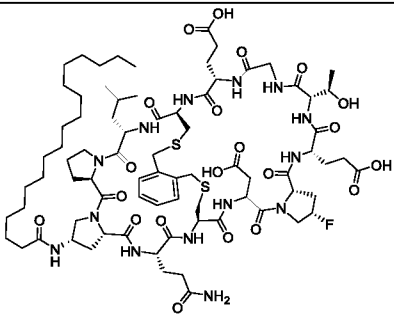
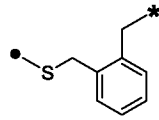
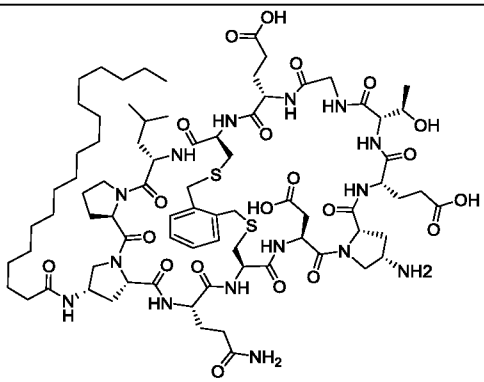
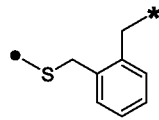
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
62	12		-Gln-Leu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-NH ₂	-Pro-	
63	12		-Leu-Leu-H	-Leu-Leu-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Pro-	

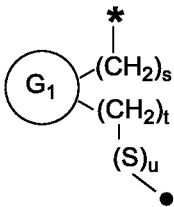
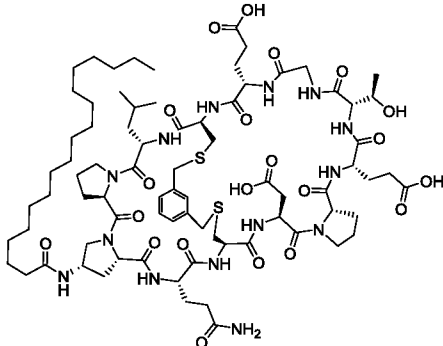
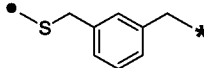
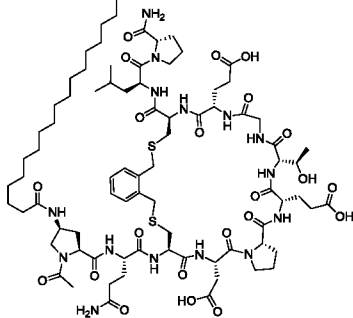
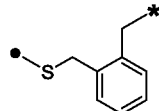
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
64	12		-Gln-Pro((4S)-NHC(O)CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	
65	12		-Gln-Leu-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-Pro-NH ₂	-Pro-	

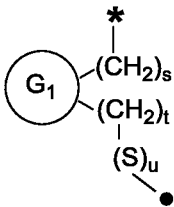
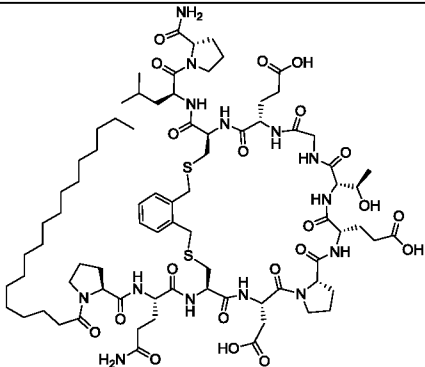
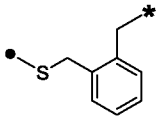
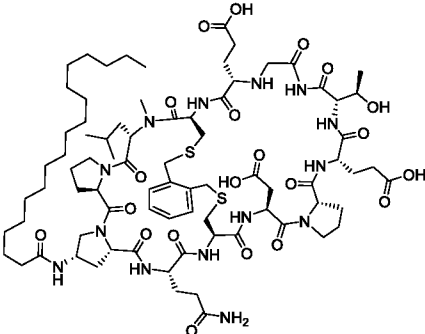
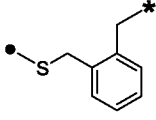
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
66	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Pro-	
67	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Pro-	

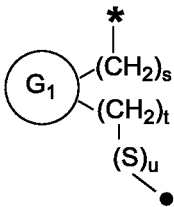
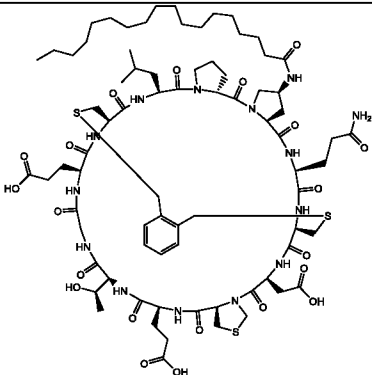
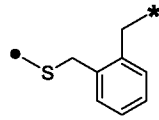
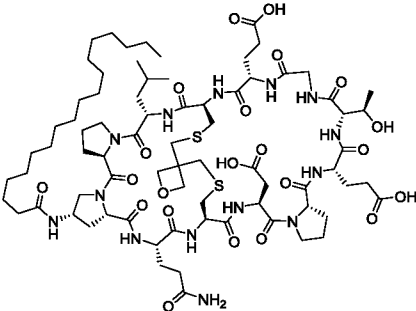
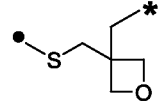
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
68	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Pro-	
69	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-Pro-	

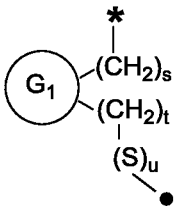
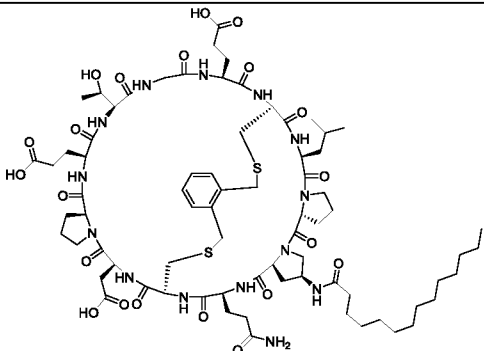
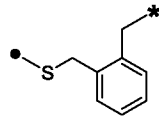
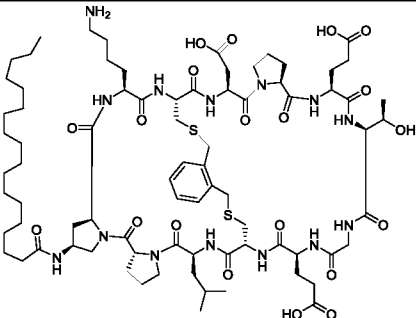
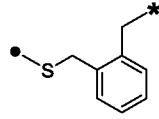
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
70	12		-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Arg-	
71	12		-Gln-Leu-H	-Leu-Pro-NH-(CH ₂) ₂ -CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	-(4-F)Phe-	

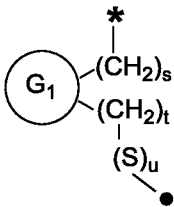
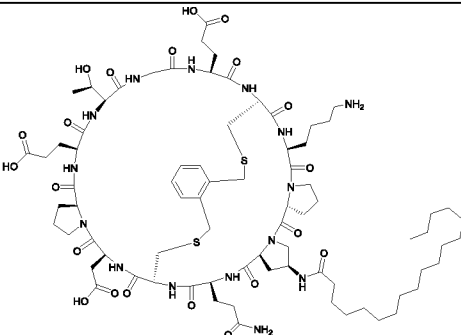
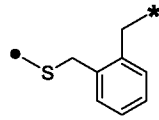
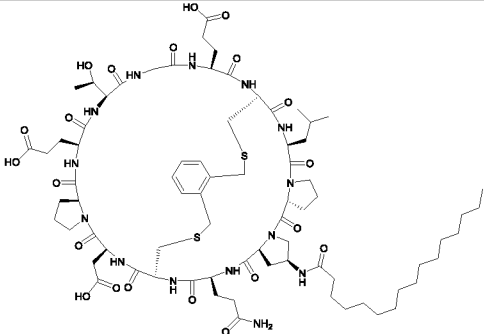
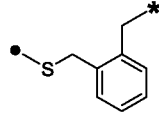
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
72	12		-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-(4-F)Pro-	
73	12		-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-(4-NH ₂)Pro-	

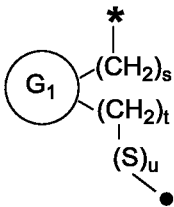
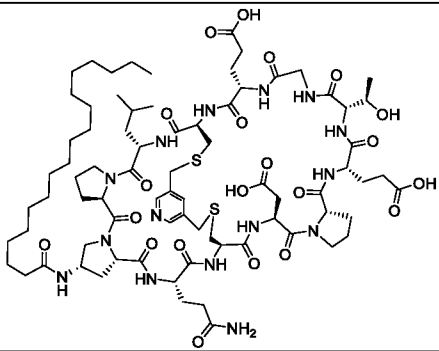
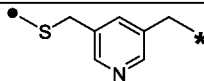
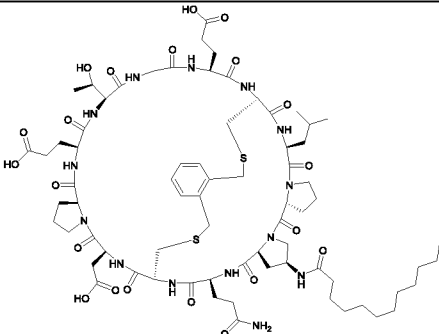
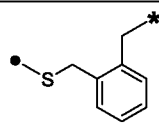
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
74	12		-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	
75	12		-Gln-AcPro((4S)-NH-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-NH ₂	-Pro-	

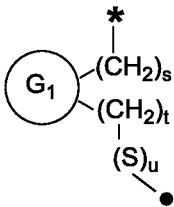
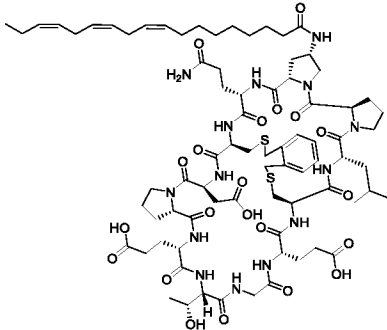
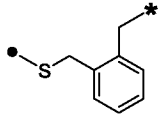
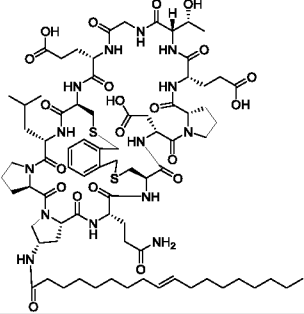
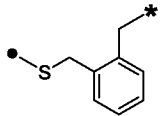
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
76	12		-Gln-Pro-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-Leu-D-Pro- NH ₂	-Pro-	
77	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-MeLeu-D- Pro-	-Pro-	

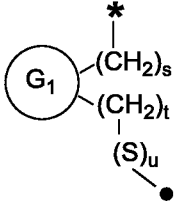
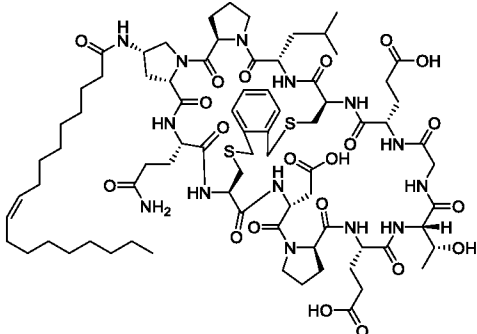
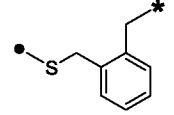
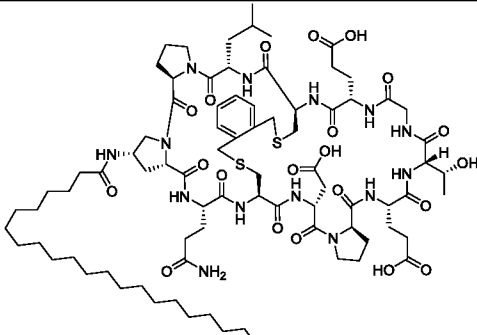
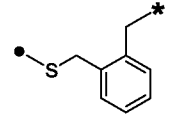
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
78	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Thz-	
79	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	

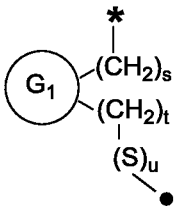
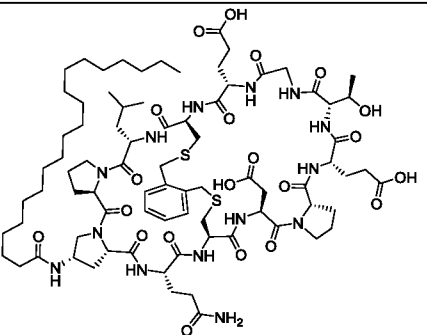
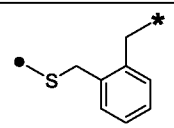
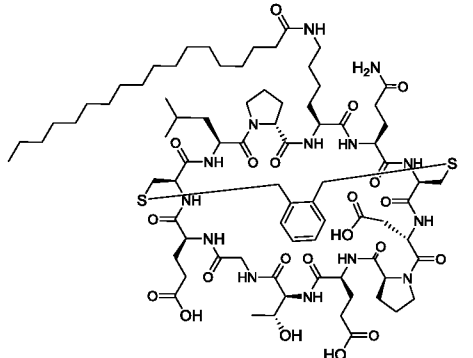
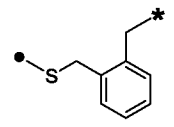
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
80	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₂ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	
81	12		-Lys-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	

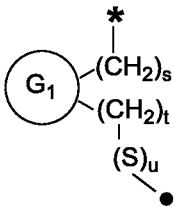
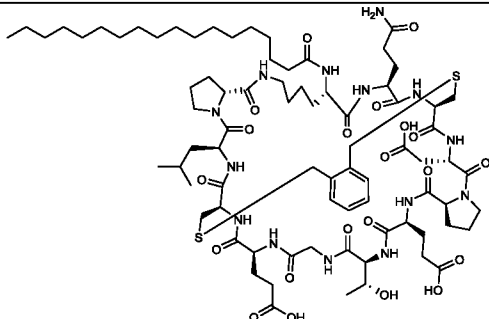
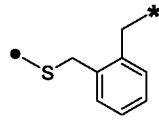
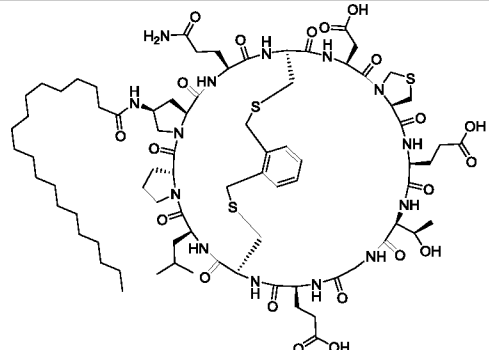
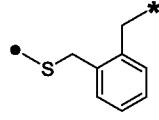
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
82	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Lys-D-Pro-	-Pro-	
83	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₄ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	

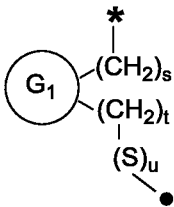
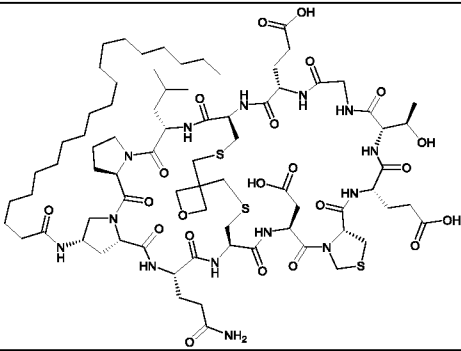
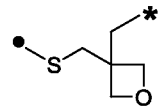
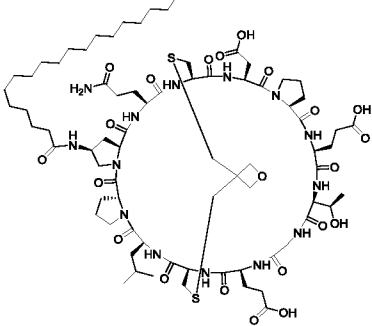
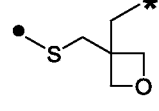
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
84	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	
85	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₀ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	

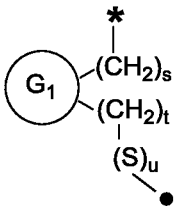
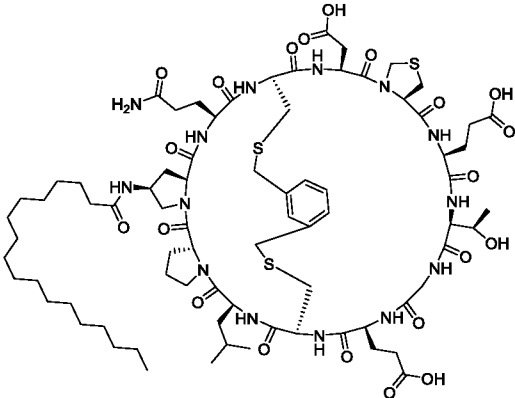
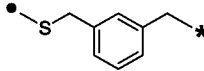
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
86	12		-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH ₂) ₇ -(Z-CH=CH)-CH ₂) ₃ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	
87	12		-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH ₂) ₇ -(E-CH=CH)-CH ₂) ₁ -(CH ₂) ₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	

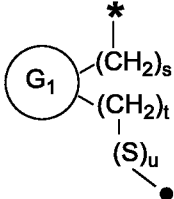
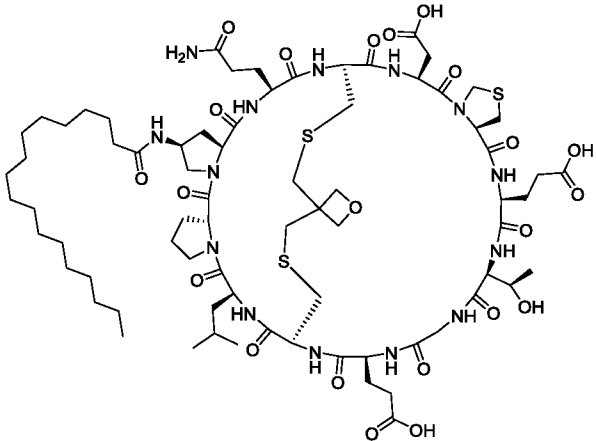
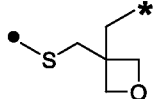
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
88	12		-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH ₂) ₇ -((Z-CH=CH)-CH ₂) ₁ -(CH ₂) ₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	
89	12		-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH ₂) ₂₀ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	

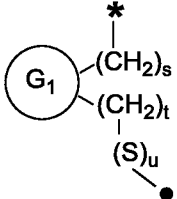
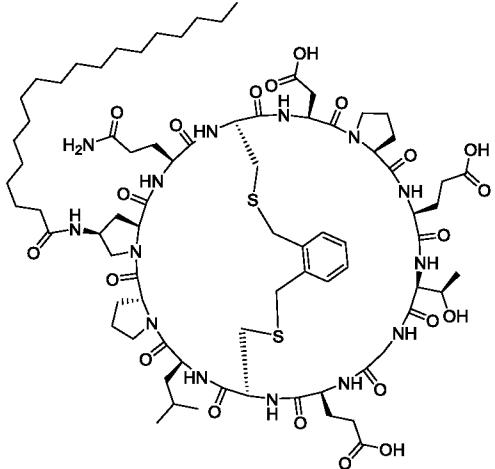
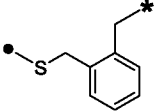
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
90	12		-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH ₂) ₁₈ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	
91	12		-Gln-Lys(N ⁶ -CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	

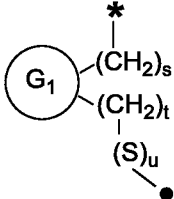
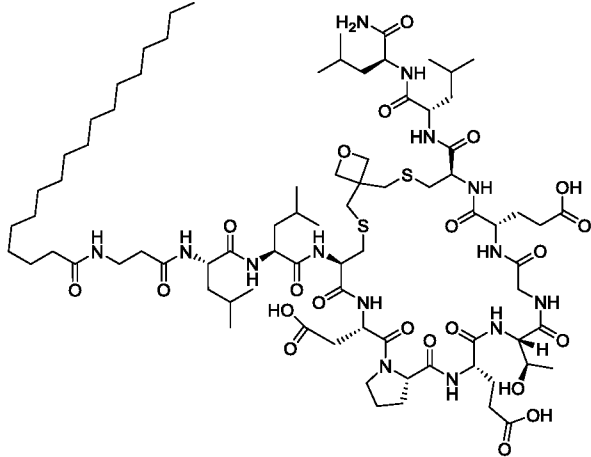
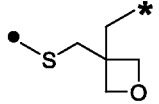
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
92	12		-Gln-Lys(-CO-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	
93	12		-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH ₂) ₁₈ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Thz-	

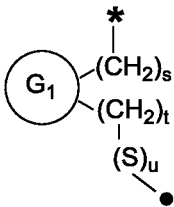
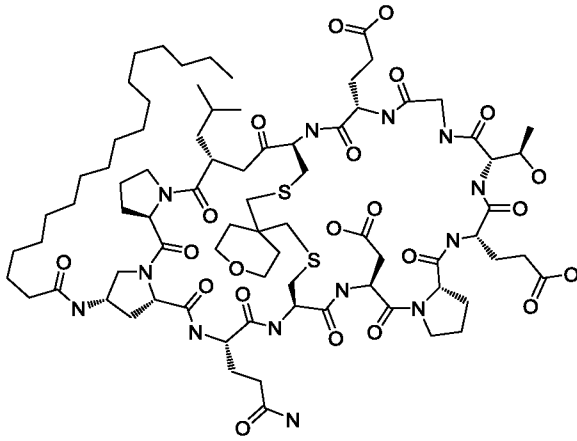
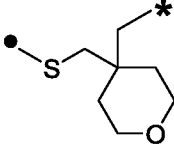
SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
94	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₈ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Thz-	
95	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₈ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	

SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
96	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Thz-	

SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
97	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₆ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Thz-	

SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	$-R^1$	$-R^2$	$-Aa_{78}-$	
98	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO- (CH ₂) ₁₇ -CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	

SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	$-R^1$	$-R^2$	$-Aa_{78}-$	
99	12		$-Leu-Leu-CO-$ $(CH_2)_2-NH-CO-$ $(CH_2)_{16}-CH_3$	$-Leu-Leu-NH_2$	$-Pro-$	

SEQ ID NO	Полное количество Аа	Структура пептида	-R ¹	-R ²	-Aa ₇₈ -	
100	12		-Gln-Pro((4S)- NH-CO-(CH ₂) ₁₆ - CH ₃)-	-Leu-D-Pro-	-Pro-	

Аббревиатуры

	Aa:	аминокислота
	Ac:	ацетил
	ACN:	ацетонитрил
5	AM:	аминометил
	Alloc:	аллилоксикарбонил
	β Ala:	-NH-(CH ₂) ₂ -CO- или -CO-(CH ₂) ₂ -NH-, см. таблицу 1
	Boc:	трет-бутоксикарбонил
	CPP:	проникающий в клетку пептид
10	экв.:	эквивалент
	Fmoc:	9-флуоренилметилоксикарбонил
	DCM:	дихлорметан
	DIEA:	N,N'-диизопропилэтиламин
	DIPCDI:	N,N'-диизопропилкарбодиимид
15	DMF:	N,N'-диметилформамид
	DMSO:	диметилсульфоксид
	HBTU:	N-[(6-хлор-1H-бензотриазол-1-ил)-(диметиламино)метилен]- N-метилметанамминийгексафторфосфат-N-оксид
	Mmt:	4-метокситритил
20	MM:	молекулярная масса
	m/z:	отношение массы к заряду
	Охума Pure [®] :	этил-2-циано-2-(гидроксимино)ацетат
	Pbf:	2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил
	PEG:	полиэтиленгликоль
25	PG:	защитная группа
	PS:	полистирол
	PyBOP:	1-бензотриазол-1- илокситрис(пирролидино)фосфонийгексафторфосфат
	PTD4-NH ₂ :	-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH ₂
30	КТ:	комнатная температура
	RP-HPLS:	высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой
	RP-HPLS-ESI-MS:	высокоэффективная жидкостная хроматография

- с обращенной фазой, связанная с масс-спектрометрией
с ионизацией электрораспылением
- RP-UPLS: сверхэффективная жидкостная хроматография
с обращенной фазой
- 5 RP-UPLS-ESI-MS: сверхэффективная жидкостная хроматография
с обращенной фазой - масс-спектрометрия с ионизацией
электрораспылением
- SPPS: твердофазный синтез пептидов
- TAT-NH₂: -Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂
- 10 t-Bu: трет-бутил
- t-BuOH: трет-бутанол
- TSEP: трис(2-карбоксиэтил)фосфин
- TFA: трифторуксусная кислота
- Thz: L-тиопролин ((4R)-4-тиазолиденкарбоновая кислота)
- 15 TIS: триизопропилсилан
- t_R: время удерживания
- Trt: тритил
- УФ: ультрафиолетовый
- Материалы и методики
- 20 Производные Fmoc-L-Ala-OH, Fmoc-β-Ala-OH, Fmoc-D-Pro-OH, смолы 2-
хлортритилхлорид-PS и Fmoc-Rink-амид-AM-PS и HBTU приобретали у фирмы
IRIS Biotech (Marktredwitz, Germany). Смолы Fmoc-Rink-амид-AM ChemMatrix
(0,49 ммоль/г) и смолу H-Rink-амид-AM ChemMatrix (0,47 ммоль/г) приобретали
у фирмы PCAS (Quebec, Canada). Fmoc-L-Phe(4-I)-OH, Fmoc-L-Phe(3-I)-OH и
- 25 Fmoc-L-Phe(2-I)-OH приобретали у фирмы Chem-Impex Int. (Illinois, USA).
Производные Fmoc-L-NMe-Ala-OH, стеариновую кислоту, каприловую кислоту,
2,3-бис(бромметил)нафталин, 2,6-бис(бромметил)пиридин, PyBOP, Oxyma Pure[®],
DIEA, DIPCDI, t-BuOH, TSEP, I₂, CuI, этиленгликоль, NH₄HCO₃, цис-
циклогексан-1,2-диол, Ac₂O, фенилсилан, Pd(Ph₃P)₄, TIS, 3,3-
- 30 бис(бромметил)оксетан и муравьиную кислоту приобретали у фирмы Aldrich
(Schnelldorf, Germany). 3,5-Бис(хлорметил)пиридин·HCl и диметиловый эфир
тетрагидро-2H-пиран-4,4-дикарбоновой кислоты приобретали у фирмы

Fluorochem (Derbyshire, UK). 1,2-Бис(бромметил)бензол, 1,3-
бис(бромметил)бензол, 1,4-бис(бромметил)бензол, 2,2'-бис(бромметил)-1,1'-
бифенил, (R)-2,2'-бис(бромметил)-1,1'-бинафтил, 2,4-бис(хлорметил)мезитилен и
2,3-бис(бромметил)хиноксалин приобретали у фирмы Alfa Aesar (Karlsruhe,
5 Germany). 1,2-Бис(бромметил)-3,4,5,6-тетрафторбензол получали в соответствии
с публикацией Coe, P.L. *et al*, *Tetrahedron* (1967), 23(1), 505-8. Соль $MgSO_4$
приобретали у фирмы Acros Organics-Thermo Fisher Scientific (New Jersey, US) и
соль K_2CO_3 приобретали у фирмы Panreac (Castellar del Vallès, Spain). TFA
приобретали у фирмы Scharlau (Barcelona, Spain). DMF, DCM, DMSO, MeOH,
10 Et_2O , пиперидин и ACN (чистота для ВЭЖХ) приобретали у фирмы SDS (Peypin,
France). Все имеющиеся в продаже реагенты и растворители использовали в том
виде, в котором они были получены.

Тетрагидро-2Н-пиран-4,4-диил)бис(метилен) бис(трифторметансульфонат)
получали из тетрагидро-2Н-пиран-4,4-диил)бис(гидроксиметилена) (получали из
15 диметилового эфира тетрагидро-2Н-пиран-4,4-дикарбоновой кислоты в
соответствии с US 2010/0099688, пример получения 17) по обычным методикам.

1. Методики анализа

Аналитическая RP-HPLS

Аналитическую RP-HPLS проводили с использованием прибора Waters,
20 включающего модуль разделения (Waters 2695), устройство для автоматического
инжектирования (автоматический пробоотборник Waters 717), детектор на
фотодиодной матрице (Waters 2998) и контроллер с системой программного
обеспечения (Empower). УФ детектирование проводили при 220 нм и
элюирование в линейном градиентном режиме, элюент В ($ACN + 0,036\%$ TFA) в
25 элюенте А (вода + $0,045\%$ TFA), проводили при скорости потока, равной 1,0
мл/мин, в течение 8 мин.

Градиентные режимы в аналитической RP-HPLS, использовавшиеся для
определения времени удерживания (t_R) пептидов, описанных в настоящем
изобретении (таблица 2), представлены, как разные количества элюента В в
30 элюенте А.

Пример градиентного режима с использованием колонки 1, градиентный режим (В, %) = 0-100:

Время (мин)	Элюент А (%)	Элюент В (%)
0	100	0
8	0	100

Колонка 1: C18, XBridgeTM BEH130 с обращенной фазой, 4,6×100 мм, 3,5 мкм, выпускающаяся фирмой WATERS.

В некоторых случаях для аналитической ВЭЖХ использовали колонку 2 и для этих градиентных режимов необходимо полное время проведения градиентного режима, составляющее 30 мин вместо 8 мин.

Колонка 2: C18, XBridgeTM с обращенной фазой, 4,6×150 мм, 5 мкм, выпускающаяся фирмой WATERS.

Аналитическая RP-UPLS

Аналитическую RP-UPLS проводили с использованием системы Waters Acquity, снабженной детектором ФДМ (на фотодиодной матрице) ел, пробоотборника FNT, устройством для подачи четырех растворителей и контроллером с системой программного обеспечения (Empower). Элюирование в линейном градиентном режиме, элюент В (ACN + 0,036% TFA) в элюенте А (вода + 0,045% TFA), проводили при скорости потока, равной 0,6 мл/мин, в течение 2 мин.

Градиентные режимы в аналитической RP-HPLS, использовавшиеся для определения времени удерживания (t_R) пептидов, описанных в настоящем изобретении (таблица 2), представлены, как разные количества элюента В в элюенте А.

Колонка 1: C18, Acquity BEH с обращенной фазой, 2,1×50 мм, 1,7 мкм, Waters.

Аналитическая RP-HPLS-ESI-MS

Аналитическую RP-HPLS-ESI-MS проводили с использованием спектрометра Waters Micromass ZQ, включающего модуль разделения (Waters 2695), устройство для автоматического инжектирования (автоматический пробоотборник Waters 717), детектор на фотодиодной матрице (Waters 2998) и контроллер с системой программного обеспечения MassLynx v. 4.1. УФ детектирование проводили при 220 нм, сканирование по массе проводили в

режиме положительных ионов и элюирование в линейном градиентном режиме, элюент В (ACN + 0,07% муравьиной кислоты) в элюенте А (вода + 0,1% муравьиной кислоты), проводили при скорости потока, равной 0,3 мл/мин, в течение 8 мин.

5 Колонка: C18, SunFireTM с обращенной фазой, 2,1×100 мм, 5 мкм, выпускающаяся фирмой WATERS.

Аналитическая RP-UPLS-ESI-MS

10 Аналитическую RP-UPLS-ESI-MS проводили с использованием системы Waters Acquity, снабженной детектором ФДМ еλ, пробоотборником FNT, устройством для подачи четырех растворителей, детектором для МС ZSpray и контроллером с системой программного обеспечения MassLynx v4.1.

Элюирование в линейном градиентном режиме, элюент В (ACN + 0,7% МК (муравьиная кислота)) в элюенте А (вода + 0,1% МК), проводили при скорости потока, равной 0,6 мл/мин, в течение 2 мин, и масс-спектры снимали в режиме 15 положительных ионов.

Колонка 1: C18, Acquity BEH с обращенной фазой, 2,1×50 мм, 1,7 мкм, Waters.

Полупрепаративная RP-HPLS

20 Для очистки пептидных аналогов использовали две системы для полупрепаративной RP-HPLS и три разные колонки с обращенной фазой:

Оборудование А: Полупрепаративную RP-HPLS проводили с использованием системы Waters Delta 600, включающей устройство для автоматического инжектирования (автоматический пробоотборник Waters 2747), контроллер (Waters 600), детектор поглощения при двух длинах волн λ (УФ/ВИД 25 (УФ-видимая область спектра) (Waters 2487), устройство для сбора фракций II и контроллер с системой программного обеспечения (MassLynx). УФ детектирование проводили при 220 и 254 нм.

Оборудование В: Полупрепаративную RP-HPLS проводили с использованием системы Waters 2545, включающей устройство для 30 автоматического инжектирования (автоматический пробоотборник Waters 2707), контроллер (модуль для градиентного режима четырех растворителей Waters 2545), детектор поглощения при двух длинах волн λ (УФ/ВИД) (Waters 2489), устройство для сбора фракций III и контроллер с системой программного

обеспечения (Waters Chromscope). УФ детектирование проводили при 220 и 254 нм.

Колонка 1: C18 XBridge™ Prep OBD с обращенной фазой, 130 Å, 19×100 мм, 5 мкм, выпускающаяся фирмой WATERS.

5 Колонка 2: C12 Jupiter Proteo 90 Å, AXI с обращенной фазой, 21,2×100 мм, 10 мкм, выпускающаяся фирмой Phenomenex.

Колонка 3: C18 XBridge™ Prep BEH130 с обращенной фазой, 19×100 мм, 5 мкм, выпускающаяся фирмой WATERS.

10 Колонка 4: C8 XBridge™ Prep OBD с обращенной фазой, 19×100 мм, 5 мкм, выпускающаяся фирмой WATERS.

ТАБЛИЦА 2: Характеризация конечных синтезированных пептидов

SEQ ID NO	Анализ с помощью RP-HPLS				Масс-спектрометрия		Методика очистки
	t _R (мин)	Градиентный режим (В, %)	Колонка	%	МС, рассчитано	МС, найдено	
1	6,5	18-25	1 (ВЭЖХ)	93	1416,6	1418 [M + H] ⁺	G
2	4,2	20-40	1 (ВЭЖХ)	98	1437,6	1439 [M + H] ⁺	G
3	4,2	20-40	1 (ВЭЖХ)	99,3	1437,6	1439 [M + H] ⁺	G
4	3,4	30-40	1 (ВЭЖХ)	94,5	1419,6	1421 [M + H] ⁺	G
5	6,6	25-30	1 (ВЭЖХ)	97,7	1419,6	1421 [M + H] ⁺	G
6	4,5	15-30	1 (ВЭЖХ)	99,7	1027,3	1028 [M + H] ⁺	G
7	6,4	10-25	1 (ВЭЖХ)	99,3	1006,3	1007 [M + H] ⁺	G
8	17,5	10-20	2	97,8	2807,5	1405 [M + 2H] ^{+/2} 937 [M + 3H] ^{+/3}	H
9	21,2	10-20	2	93,6	2828,5	1416 [M + 2H] ^{+/2} 944 [M + 3H] ^{+/3}	H
10	4,0	10-30	1 (ВЭЖХ)	99,9	967,3	968 [M + H] ⁺	G
11	6,0	25-30	1 (ВЭЖХ)	94,9	1398,6	1400 [M + H] ⁺	G
12	5,5	15-30	1 (ВЭЖХ)	99,2	1027,3	1028 [M + H] ⁺	G
13	4,8	20-30	1 (ВЭЖХ)	97,3	2693,3	1348 [M + 2H] ^{+/2} 899 [M + 3H] ^{+/3}	H
14	5,1	20-40	1 (ВЭЖХ)	99,1	1379,6	1381 [M + H] ⁺	G
15	4,0	20-40	1 (ВЭЖХ)	99,9	2635,3	1319 [M + 2H] ^{+/2} 880 [M + 3H] ^{+/3}	H
16	5,9	10-30	1 (ВЭЖХ)	99,9	2770,5	1388 [M + 2H] ^{+/2} 925 [M + 3H] ^{+/3}	H
17	3,8	30-40	1 (ВЭЖХ)	99,9	1361,6	1363 [M + H] ⁺	G
18	5,9	10-30	1 (ВЭЖХ)	99,9	2770,5	1388 [M + 2H] ^{+/2} 925 [M + 3H] ^{+/3}	H
19	6,1	20-30	1 (ВЭЖХ)	94,5	1379,6	1381 [M + H] ⁺	G
20	3,8	20-40	1 (ВЭЖХ)	99,9	969,3	970 [M + H] ⁺	G
21	6,0	5-30	1 (ВЭЖХ)	99,9	2361,2	1182 [M + 2H] ^{+/2} 788 [M + 3H] ^{+/3}	H
22	4,8	5-50	1 (ВЭЖХ)	99,9	967,3	968 [M + H] ⁺	G
23	4,5	5-50	1 (ВЭЖХ)	99,9	967,3	968 [M + H] ⁺	G
24	4,2	20-40	1 (ВЭЖХ)	99,9	1103,4	1105 [M + 2H] ⁺	G
25	4,7	30-50	1 (ВЭЖХ)	99,9	1203,4	1205 [M + 2H] ⁺	G
26	5,5	10-30	1 (ВЭЖХ)	98,0	1079,3	1081 [M + 2H] ⁺	G
27	3,2	25-40	1 (ВЭЖХ)	96,1	1077,3	1079 [M + 2H] ⁺	G

SEQ ID NO	Анализ с помощью RP-HPLS				Масс-спектрометрия		Методика очистки
	t _R (мин)	Градиентный режим (В, %)	Колонка	%	МС, рассчитано	МС, найдено	
28	5,4	70-100	1 (ВЭЖХ)	95,6	1264,6	1267 [M + 2H] ⁺	I
29	4,1	80-100	1 (ВЭЖХ)	92,5	1716,9	1719 [M + 2H] ⁺	I
30	5,9	0-50	1 (ВЭЖХ)	99,7	2820,5	942 [M + 3H] ^{+/3} 707 [M + 4H] ^{+/4}	H
31	5,6	70-100	1 (ВЭЖХ)	97,7	1290,6	1292,0 [M + H] ⁺ 646,0 [M + 2H] ^{+/2}	I
32	6,4	70-100	1 (ВЭЖХ)	97,0	1340,6	1341,9 [M + H] ⁺ 670,8 [M + 2H] ^{+/2}	I
33	5,2	70-100	1 (ВЭЖХ)	98,7	1290,6	1291,8 [M + H] ⁺ 645,9 [M + 2H] ^{+/2}	I
34	5,6	0-50	1 (ВЭЖХ)	97,4	2796,5	700,0 [M + 4H] ^{+/4} 560,1 [M + 5H] ^{+/5}	H
35	4,0	80-100	1 (ВЭЖХ)	98,5	1742,9	872,2 [M + 2H] ^{+/2} 581,8 [M + 3H] ^{+/3}	I
36	4,4	80-100	1 (ВЭЖХ)	94,2	1792,9	897,7 [M + 2H] ^{+/2} 598,8 [M + 3H] ^{+/3}	I
37	4,0	80-100	1 (ВЭЖХ)	94,8	1742,9	872,6 [M + 2H] ^{+/2} 582,1 [M + 3H] ^{+/3}	I
38	4,3	80-100	1 (ВЭЖХ)	93,2	1766,9	1769 [M + 2H] ⁺	I
39	5,2	70-100	1 (ВЭЖХ)	97,6	1716,9	1717 [M + H] ⁺	I
40	5,3	70-100	1 (ВЭЖХ)	96,3	1682,9	1683 [M + H] ⁺	I
41	6,4	60-100	1 (ВЭЖХ)	99,9	1230,6	1231 [M + H] ⁺	I
42	6,3	0-50	1 (ВЭЖХ)	95,1	2846,5	712,4 [M + 4H] ^{+/4} 750,1 [M + 5H] ^{+/5}	H
43	2,9	10-60	1 (ВЭЖХ)	99,9	983,3	985 [M + 2H] ⁺	G
44	6,2	80-100	1 (ВЭЖХ)	95,3	1742,9	872,4 [M + 2H] ^{+/2} 582,0 [M + 3H] ^{+/3}	I
45	4,3	80-100	1 (ВЭЖХ)	96,3	1755,9	1756,1 [M + H] ⁺ 879,1 [M + 2H] ^{+/2}	I
46	5,2	70-90	1 (ВЭЖХ)	99,5	1755,9	1756,0 [M + H] ⁺ 879,0 [M + 2H] ^{+/2}	I
47	6,9	50-70	1 (ВЭЖХ)	98,7	1756,9	879,5 [M + 2H] ^{+/2} 586,6 [M + 3H] ^{+/3}	J
48	3,9	80-100	1 (ВЭЖХ)	97,1	1741,9	1745 [M + 3H] ⁺	I
49	4,9	70-100	1 (ВЭЖХ)	95,0	1739,9	1743 [M + 3H] ⁺	I
50	5,3	70-100	1 (ВЭЖХ)	98,6	1652,8	1654,1 [M + H] ⁺ 827,0 [M + 2H] ^{+/2}	I
51	4,9	70-100	1 (ВЭЖХ)	94,5	1784,0	1788 [M + 4H] ⁺	I
52	6,3	70-100	1 (ВЭЖХ)	91,7	1686,9	844,6 [M + 2H] ^{+/2} 563,5 [M + 3H] ^{+/3}	I
53	5,9	30-80	1 (ВЭЖХ)	97,3	1803,0	902,3 [M + 2H] ^{+/2} 602,2 [M + 3H] ^{+/3}	J
54	4,7	45-55	1 (ВЭЖХ)	95,3	3133,8	1047 [M + 3H] ^{+/3} 786 [M + 4H] ^{+/4}	H
55	6,4	75-80	1 (ВЭЖХ)	91,7	1813,9	1817 [M + 3H] ⁺	I
56	3,8	20-40	1 (ВЭЖХ)	95,5	2868,5	959 [M + 3H] ^{+/3} 719 [M + 4H] ^{+/4}	H
57	5,2	50-70	1 (ВЭЖХ)	95,0	1756,9	879,6 [M + 2H] ^{+/2} 586,8 [M + 3H] ^{+/3}	H
58	5,8	10-50	1 (ВЭЖХ)	96,0	2848,6	712,8 [M + 4H] ^{+/4} 570,6 [M + 5H] ^{+/5}	H
59	3,8	20-60	1 (ВЭЖХ)	97,0	2839,6	948,1 [M + 3H] ^{+/3} 711,3 [M + 4H] ^{+/4}	H

SEQ ID NO	Анализ с помощью RP-HPLS				Масс-спектрометрия		Методика очистки
	t _R (мин)	Градиентный режим (В, %)	Колонка	%	МС, рассчитано	МС, найдено	
60	3,3	20-60	1 (ВЭЖХ)	96,0	2797,5	700,5 [M + 4H] ^{+/4} 560,8 [M + 5H] ^{+/5}	Н
61	4,8	70-100	1 (ВЭЖХ)	99,5	1793,9	898,3 [M + 2H] ^{+/2} 599,2 [M + 3H] ^{+/3}	Ж
62	4,6	70-100	1 (ВЭЖХ)	98,0	1742,9	872,7 [M + 2H] ^{+/2} 582,0 [M + 3H] ^{+/3}	Ж
63	5,3	20-60	1 (ВЭЖХ)	99,5	2973,6	992,2 [M + 3H] ^{+/3} 744,7 [M + 4H] ^{+/4}	Н
64	3,8	20-60	1 (ВЭЖХ)	99,0	1428,6	1430,0 [M + H] ⁺ 715,6 [M + 2H] ^{+/2}	Г
65	3,2	70-100	1 (ВЭЖХ)	98,0	1742,9	1744,7 [M + H] ⁺ 872,6 [M + 2H] ^{+/2}	Ж
66	3,9	25-35	1 (ВЭЖХ)	95,6	2972,6	744,3 [M + 4H] ^{+/4} 595,8 [M + 5H] ^{+/5}	Н
67	6,1	10-40	1 (ВЭЖХ)	97,9	2838,5	710,8 [M + 4H] ^{+/4} 569,2 [M + 5H] ^{+/5}	Н
68	5,7	0-60	1 (ВЭЖХ)	97,3	2774,5	1388,4 [M + 2H] ^{+/2} 925,9 [M + 3H] ^{+/3}	Н
69	6,5	0-50	1 (ВЭЖХ)	98,3	3086,7	773,2 [M + 4H] ^{+/4} 618,9 [M + 5H] ^{+/5} 515,9 [M + 6H] ^{+/6}	Н
70	5,3	70-100	1 (ВЭЖХ)	95,1	1711,8	1712,8 [M + H] ⁺ 857,2 [M + 2H] ^{+/2} 572,0 [M + 3H] ^{+/3}	Ж
71	12,7	10-25	2 (ВЭЖХ)	90,2	2864,5	1433,6 [M + 2H] ^{+/2} 956,2 [M + 3H] ^{+/3} 717,4 [M + 4H] ^{+/4} 574,2 [M + 5H] ^{+/5}	Н
72	5,2	70-100	1 (ВЭЖХ)	91,7	1670,8	1694,1 [M + Na] ⁺ 1671,2 [M + H] ⁺ 836,6 [M + 2H] ^{+/2}	И
73	3,7	70-100	1 (ВЭЖХ)	98,0	1667,8	1668,8 [M + H] ⁺	И
74	5,3	70-100	1 (ВЭЖХ)	97,6	1652,8	1654,6 [M + H] ⁺ 827,6 [M + 2H] ^{+/2}	И
75	5,2	60-100	1 (ВЭЖХ)	98,3	1711,8	1713,9 [M + H] ⁺ 857,1 [M + 2H] ^{+/2}	И
76	5,2	60-100	1 (ВЭЖХ)	94,5	1654,8	1655,6 [M + H] ⁺ 828,7 [M + 2H] ^{+/2}	И
77	1,2	70-100	1 (ВЭЖХ)	92,2	1666,8	1689,6 [M + Na] ⁺ 1667,0 [M + H] ⁺	И
78	4,9	70-100	3	93,5	1670,8	1671,9 [M+H] ⁺ 836,6 [M+2H] ^{+/2}	И
79	4,7	70-100	1 (ВЭЖХ)	93,4	1634,0	1634,3 [M+H] ⁺ 817,7 [M+2H] ^{+/2}	И
80	5,1	50-100	3	99,3	1596,8	1598,5 [M+H] ⁺ 799,8 [M+2H] ^{+/2}	И
81	3,6	60-90	3	97,6	1652,9	1654,0 [M+H] ⁺ 827,8 [M+2H] ^{2+/2}	И
82	3,1	60-90	3	94,8	1667,8	1669,0 [M+H] ⁺ 835,1 [M+2H] ^{2+/2}	И
83	6,4	50-100	3	98,6	1624,8	1625,8 [M+H] ⁺ 813,7 [M+2H] ^{+/2}	И
84	1,22	50-100	1 (СЭЖХ)	93,6	1653,8	1654,8 [M+H] ⁺ 828,2 [M+2H] ^{2+/2}	К

SEQ ID NO	Анализ с помощью RP-HPLS				Масс-спектрометрия		Методика очистки
	t _R (мин)	Градиентный режим (В, %)	Колонка	%	МС, рассчитано	МС, найдено	
85	6,5	40-70	1 (ВЭЖХ)	99,6	1568,7	1569,7 [M+H] ⁺ 785,6 [M+2H] ^{2+/2}	I
86	5,5	50-80	3	94,0	1646,8	1647,9 [M+H] ⁺ 824,5 [M+2H] ^{2+/2}	K
87	4,8	65-85	3	95,6	1650,8	1651,9 [M+H] ⁺ 826,5p [M+2H] ^{2+/2}	K
88	4,7	70-100	3	96,1	1650,8	1651,4 [M+H] ⁺ 826,6 [M+2H] ^{2+/2}	K
89	8,9	45-60	4	95,1	1708,9	855,4 [M+2H] ^{2+/2}	K
90	7,9	45-55	4	97,3	1680,9	841,6 [M+2H] ^{2+/2}	K
91	6,0	70-100	3	97,0	1668,9	835,7 [M+2H] ^{2+/2} 846,6 [M+H+Na] ^{2+/2}	I
92	6,0	70-100	3	98,3	1668,9	846,6 [M+H+Na] ^{2+/2}	I
93	0,58	70-100	1 (ВЭЖХ)	90,8	1652,8	1653,8 [M+H] ⁺ 846,7 [M+2H] ^{+/2}	I
94	5,9	80-100	1 (ВЭЖХ)	95,1	1698,8	1699,5 [M+H] ⁺ 850,3 [M+2H] ^{+/2}	I
95	0,76	70-100	1 (СЭЖХ)	99,3	1662,0	831,7 [M+2H] ^{2+/2}	I
96	0,76	70-100	1 (ВЭЖХ)	99,3	1662,0	831,7 [M+2H] ^{+/2}	I
97	5,2	70-100	1 (ВЭЖХ)	98,8	1650,8	1651,5 [M+H] ⁺ 826,5 [M+2H] ^{+/2}	I
98	6,9	70-100	1 (ВЭЖХ)	94,9	1666,8	834,5 [M+2H] ^{2+/2}	I
99	0,82	70-100	1 (СЭЖХ)	95,1	1723,0	1746,4 [M+Na] ⁺ 1762,4 [M+K] ⁺	K
100	4,48	70-100	1 (ВЭЖХ)	100, 0	1662,0	1662,7 [M + H] ⁺¹ 1680,1 [M+H ₂ O] ⁺¹ 831,6 [M + 2H/2] ⁺¹	I

Общие методики синтеза

1. Твердофазный синтез пептидов

1а). Пептидные последовательности с С-концевой амидной группой

5 Линейные последовательности с С-концевой амидной группой

синтезировали на смоле Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Смолу (0,2 ммоль; 1 экв.; 0,69 или 0,71 ммоль/г) сначала промывали с помощью DCM и DMF (3×1 мин; 1 мл каждого растворителя в пересчете на 100 мг смолы).

Альтернативно, некоторые пептиды синтезировали на смоле на основе PEG, 10 Fmoc-Rink-амид-AM ChemMatrix. В этих случаях смолу (0,2 ммоль; 1 экв.; 0,49 ммоль/г) сначала промывали с помощью DCM и DMF (3×1 мин; 1 мл каждого растворителя в пересчете на 100 мг смолы) и затем ее обрабатывали смесью TFA-DCM (1:99) (6×30 с, 1 мл в пересчете на 100 мг смолы) при непрерывном перемешивании при КТ. Смолу промывали с помощью DCM (3×1 мин) и

нейтрализовывали путем обработки смесью DIEA-DCM (5:95) (6×30 с, 1 мл в пересчете на 100 мг смолы) при непрерывном перемешивании при КТ и в заключение промывали с помощью DCM и DMF (3×1 мин; 1 мл каждого растворителя в пересчете на 100 мг смолы).

5 Пептидные аналоги, в которых на твердой фазе включали мостик, синтезировали на смоле на основе PEG, смоле H-Rink-амид-AM ChemMatrix (0,1 ммоль; 1 экв.; 0,47 ммоль/г), проводя такую же начальную обработку, как и в случае других смол ChemMatrix. В этом случае начальную загрузку уменьшали
10 путем изменения количества эквивалентов первой связанной Аа, как это описано в примерах 68 и 69.

Группу Fmoc отщепляли от смолы путем обработки смесью пиперидин - DMF (1:4) (1×1 мин, 2×5 мин, 1 мл в пересчете на 100 мг смолы). После отщепления Fmoc пептидильную смолу тщательно и последовательно промывали с использованием DMF/DCM/DMF.

15 Включение Fmoc-Аа проводили в нейтральной среде путем добавления к смоле раствора Fmoc-Аа-OH (3 экв.), Охута Pure[®] (3 экв.) и DIPCDI (3 экв.) в DMF (0,2 М), предварительно активированных в течение 5 мин. Включение каждой Аа проводили при непрерывном встряхивании при КТ в течение 40 мин. Во всех случаях после включения Аа смолу промывали путем проведения
20 циклов с использованием DCM/DMF и проводили колориметрическое исследование с использованием нингидрина для определения степени завершения реакции. Если результаты исследования указывали на наличие свободных аминогрупп (положительный результат), то проводили еще одну попытку включения Аа с использованием условий нейтральной или щелочной
25 среды. В последнем случае к пептидильной смоле добавляли раствор Fmoc-Аа (3 экв.), HBTU (3 экв.) и DIEA (3 экв.) в DMF (0,2 М) и смеси давали реагировать при непрерывном встряхивании при КТ в течение 40 мин. Если включения Аа завершались, то пептидильную смолу промывали и Fmoc отщепляли по такой же методике, как описанная выше.

30 В случае пептидных аналогов, в которых проводили N-концевое ацетилирование, после отщепления последней группы Fmoc требовалось проведение дополнительной стадии. N-Концевое ацетилирование проводили путем добавления к пептидильной смоле смеси Ac₂O (10 экв.) и DIEA (10 экв.) в

DMF (0,2 M) и смеси давали реагировать при КТ в течение 30 мин. Требовались последующие промывки с использованием DMF/DCM и завершение ацетилирования также подтверждали с помощью исследования с использованием нингидрина.

5 Если в последовательности содержалась группа Alloc, то ее отщепление проводили путем добавления к пептидильной смоле раствора $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,1 экв.) в DCM (0,2 M), затем добавляли фенилсилан (10 экв.) в течение 3×15 мин при КТ при непрерывном встряхивании. Полученную после отщепления смесь фильтровали и без проведения какой-либо промывки проводили еще две
10 последовательные обработки для отщепления Alloc. Затем для удаления остатков, образующихся вследствие использования содержащего палладий реагента, пептидильную смолу тщательно и последовательно промывали с использованием DCM/DMF/DCM.

15 В случае пептидных аналогов, конъюгированных с жирной кислотой, при использовании таких же условий нейтральной среды и количеств эквивалентов, описанных для включения Fmoc-Aa, для их связывания требовалось более продолжительное время проведение реакции, составляющее 120 мин.

20 После удлинения линейных последовательностей, содержащих C-концевую амидную группу, получали пептидильные смолы, предназначенные для проведения отщепления (раздел 2, приведенный ниже).

1b). Пептидные последовательности с C-концевой кислотной группой
Линейные последовательности с C-концевой кислотной группой синтезировали на смоле 2-хлортритилхлорид-PS. Смолу (0,2 ммоль; 0,8 экв.; 1,6 ммоль/г) сначала промывали с помощью DCM и DMF (3×1 мин, 1 мл каждого
25 растворителя в пересчете на 100 мг смолы) и затем включение первой Fmoc-Aa (0,5-0,8 экв.) в DCM (0,2 M) проводили путем проводимого двумя порциями добавления к смоле DIEA, сначала 3 экв. и через 10 мин 7 экв., затем смеси давали реагировать при КТ в течение 45 мин. Затем к полученной выше смеси добавляли MeOH (0,8 мкл в пересчете на 1 мг смолы) для кэпирования
30 свободных активных центров смолы. Через 10 мин пептидильную смолу последовательно промывали с использованием DCM/DMF и группу Fmoc первой Aa удаляли, что позволяло определить количество новой загрузки смолы. Отщепление Fmoc проводили путем обработки смесью пиперидин-DMF (1:4)

(1×1 мин, 2×5 мин; 1 мл в пересчете на 100 мг смолы) и все оставшиеся растворы удаляли путем отсасывания и собирали в мерную колбу. После отщепления Fmoc требовалось повторно тщательно промыть пептидильную смолу с помощью DMF и оставшийся промывочный раствор также объединяли с растворами, полученными после предыдущих обработок пиперидином. Этот конечный раствор, находящийся в мерной колбе, разбавляли с помощью DMF до полного объема (V), равного 100 мл. Аликвоту этого раствора объемом 1 мл (V₁) разбавляли с помощью DMF до объема, равного 10 мл (V₂). Интенсивность поглощения в УФ-области (A) определяли при 290 нм и нормировали на результаты для DMF, используемого в качестве стандарта. Загрузку смолы рассчитывали следующим образом:

$$\text{Новая загрузка смолы (ммоль/г)} = (A \times V_2 \times V) / (l \times \epsilon \times V_1 \times m)$$

(где l обозначает длину кюветы = 1 см; ϵ обозначает коэффициент экстинкции = 5800 л·моль⁻¹·см⁻¹ и m обозначает полное количество смолы в граммах).

Принимая во внимание заново рассчитанную загрузку смолы, в пептидильную смолу включали следующие Fmoc-Aa при таких же условиях, как описанные для получения последовательностей с С-концевой амидной группой (раздел 1а). Удаление групп Fmoc/Alloc, стадию ацетилирования и включение жирной кислоты проводили с использованием таких же методик, как подробно описанные в разделе 1а.

После удлинения линейных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу, получали пептидильные смолы, предназначенные для проведения отщепления (стадия 2, описанная ниже). Точнее, эти пептидные аналоги в зависимости от необходимой последовательности можно отщепить от смолы по двум разным методикам (раздел 2а или 2b).

2. Отщепление от смолы с удалением/без удаления всех защитных групп

2а). Бициклические пептиды: Отщепление без удаления всех защитных групп: ациклические пептиды с защищенными боковыми цепями

Для получения бициклических пептидов необходим ациклический предшественник, содержащий защищенные боковые цепи и свободные N- и С-концы (циклизация 1, схема 2).

После удлинения линейной последовательности пептидильную смолу (0,2 ммоль) обрабатывали смесью TFA-DCM (2:98) (7×30 с, 1 мл в пересчете на 100 мг смолы) при непрерывном перемешивании при КТ. Все кислые промывочные растворы фильтровали и собирали в колбу, содержащую небольшое количество воды (1 мл в пересчете на 100 мг смолы), и органические растворители удаляли путем продувки азотом. Раствор разбавляли смесью H₂O-ACN до объема, равного 20 мл, его лиофилизировали и получали неочищенный ациклический пептид в виде твердого вещества, которое использовали без очистки на следующей стадии (раздел 3, циклизация 1, методика E).

2b). Отщепление с удалением всех защитных групп: ациклические пептиды с незащищенными боковыми цепями

Моноциклические пептиды, цикл которых образован посредством мостика, лучше всего получать из ациклического предшественника, содержащего незащищенные боковые цепи (схема 1).

После удлинения линейной последовательности пептидильную смолу (0,2 ммоль) обрабатывали смесью TFA-TIS-H₂O (95:2,5:2,5, об./об./об.) (10 мл) при КТ в течение 1 ч. Полученную после отщепления смесь фильтровали и собирали в колбу. Полученную пептидильную смолу промывали с использованием той же смеси для отщепления (3×1 мин, 1 мл в пересчете на 100 мг смолы) и объединенные растворы добавляли к полученному ранее. Раствор концентрировали в вакууме до объема, равного примерно 5 мл и неочищенный пептид осаждали с использованием холодного Et₂O (40 мл). Смесь центрифугировали и твердое вещество дважды промывали с помощью Et₂O (40 мл). Альтернативно, конечный кислый раствор выливали в холодный Et₂O (30 мл). Смесь центрифугировали и твердое вещество дважды промывали с помощью Et₂O (30 мл). До проведения циклизации полученный промежуточный пептид сушили при КТ.

3. Циклизация

3a). Методика циклизации A (боковая цепь с боковой цепью посредством мостика в растворе в H₂O-ACN)

Эту методику циклизации использовали для пептидов, растворимых в водной среде (неконъюгированные пептиды и пептиды, конъюгированные с CPP)

В круглодонной колбе не содержащий никаких защитных групп
5 неочищенный ациклический пептид (1 экв.), полученный после отщепления по методике 2b, при непрерывном перемешивании при 35-40°C растворяли в смеси H₂O-ACN (1:1 или 4:1; 0,5-1 mM). В случае пептидных аналогов, конъюгированных с CPP, к раствору добавляли 3,3,3-фосфантриилтрипропановую кислоту (TSEP) (1-5 экв.) и затем добавляли
10 соответствующий бис(бромметил)арильный или бис(хлорметил)арильный мостик (2 экв.), затем добавляли NH₄HCO₃ (20-40 mM) (или DIEA в тех случаях, если бикарбонат являлся неэффективным). Реакционную смесь перемешивали при 35-40°C до завершения реакции по данным аналитической RP-HPLS. Смесь сразу лиофилизировали и твердый неочищенный пептид сразу очищали по
15 методике, описанной в разделе 5a.

3b). Методика циклизации В (боковая цепь с боковой цепью посредством мостика в растворе в DMF)

Эту методику циклизации использовали для пептидов, растворимых только в DMF (конъюгированные с жирной кислотой)

В круглодонной колбе не содержащий никаких защитных групп
20 неочищенный ациклический пептид (1 экв.), полученный после отщепления по методике 2b, при непрерывном перемешивании при КТ растворяли в DMF (0,5-1 mM). Добавляли соответствующий бис(бромметил)арильный или бис(хлорметил)арильный мостик (2 экв.; 0,5-2 mM), затем по каплям добавляли
25 NH₄HCO₃ (5, 20 или 40 mM), предварительно растворенный в H₂O (2%, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при КТ до завершения реакции по данным аналитической RP-HPLS. Раствор концентрировали почти досуха в вакууме и получали неочищенный пептид, который сразу очищали по методике, описанной в разделе 5b.

30 3с). Методика циклизации С (поперечная связь Trp-Cys)

В круглодонной колбе ациклический пептид, у которого удалены все защитные группы (1 экв.), растворяли в смеси H₂O-ACN (0,5 mM). В

круглодонную колбу по каплям добавляли раствор I_2 (2-5 экв.) в ACN и смесь перемешивали при КТ. За протеканием реакции до ее завершения следили с помощью аналитической RP-HPLS. В заключение реакционную смесь промывали вплоть до 5 раз с помощью DCM для удаления избытка I_2 и растворитель удаляли с помощью лиофилизации.

3d). Методика циклизации D (поперечная связь Phe-Cys)

Эту методику циклизации использовали для неконъюгированных пептидов.

В круглодонную колбу добавляли ациклический пептид, у которого удалены все защитные группы (1 экв.; 0,5 мМ), CuI (0,5 экв.) и K_2CO_3 (2 экв.) и систему продували с помощью N_2 (газ) в течение 10 мин. В круглодонную колбу добавляли этиленгликоль (2 экв.), растворенный в воде, и смесь перемешивали при $50^\circ C$ в атмосфере N_2 (газ). За протеканием реакции до ее завершения следили с помощью аналитической RP-HPLS. В заключение растворитель удаляли с помощью лиофилизации.

3e). Методика циклизации E (поперечная связь Phe-Cys)

Эту методику циклизации использовали для пептидов, конъюгированных с жирной кислотой.

В круглодонную колбу добавляли ациклический пептид, у которого удалены все защитные группы (1 экв.; 0,5 мМ), CuI (0,5 экв.) и цис-циклогексан-1,2-диол (2 экв.) добавляли и систему продували с помощью N_2 (газ) в течение 10 мин. В круглодонную колбу добавляли DIEA (2 экв.), растворенный в смеси вода-*t*-BuOH (1:1) и смесь перемешивали при $70-75^\circ C$ в атмосфере N_2 (газ). За протеканием реакции до ее завершения следили с помощью аналитической RP-HPLS. В заключение растворитель удаляли с помощью лиофилизации.

3f). Методика двойной циклизации F ((1) образование лактама и (2) путем включения мостика или поперечной связи Trp-Cys)

Эту методику циклизации использовали для неконъюгированных бициклических пептидных аналогов (схема 2). Две методики циклизации не проводили последовательно, поскольку после циклизации 1 и перед проведением циклизации 2 необходимо удаление всех защитных групп (как показано в разделе 4).

Циклизация 1 (образование лактама между C- и N-концами или между C-концом и боковой цепью Aa):

В круглодонной колбе полностью защищенный ациклический пептид (1 экв.) и HBTU (2 экв.) растворяли в ACN или в смесях ACN-DMF (0,5-1 мМ). Для обеспечения значения pH, равного 8, добавляли DIEA (0,5-1%, об./об.) и реакцию смесь перемешивали при КТ. За протеканием реакции до ее завершения следили с помощью аналитической RP-HPLS. Растворитель удаляли в вакууме и полученное неочищенное вещество растворяли в DCM. Содержащую DCM фазу вплоть до 3 раз промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и сушили над безводным MgSO_4 . MgSO_4 удаляли фильтрованием и DCM выпаривали при пониженном давлении и получали полностью защищенный циклический промежуточный продукт. После обработки, описанной в разделе 4, у неочищенного пептида удаляли все защитные группы и проводили циклизацию 2.

Циклизация 2a (боковая цепь с боковой цепью посредством мостика): Не содержащий никаких защитных групп неочищенный циклический пептид, полученный после удаления всех защитных групп (раздел 4), циклизовали в соответствии с процедурой, подробно описанной в методике циклизации A.

Циклизация 2b (поперечная связь Trp-Cys): Не содержащий никаких защитных групп неочищенный циклический пептид, полученный после удаления всех защитных групп (раздел 4), циклизовали в соответствии с процедурой, подробно описанной в методике циклизации C.

3g). Методика двойной циклизации G ((1) образование лактама и (2) включение мостика)

Эту методику циклизации использовали для бициклических пептидных аналогов (схема 2), конъюгированных с жирной кислотой. Две методики циклизации не проводили последовательно, поскольку после циклизации 1 и перед проведением циклизации 2 необходимо удаление всех защитных групп.

Циклизация 1 (образование лактама): В круглодонной колбе полностью защищенный неочищенный ациклический пептид, полученный после отщепления по методике 2a, при непрерывном перемешивании при КТ растворяли в DMF (1 мМ). К раствору добавляли HBTU или PyBOP (2 экв.), затем для обеспечения $\text{pH} = 8-9$ добавляли DIEA (1%, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при КТ до завершения реакции по данным аналитической

RP-HPLS. Раствор концентрировали почти досуха в вакууме и получали циклический промежуточный продукт, который обрабатывали так, как это описано в разделе 4, для удаления из циклической последовательности всех защитных групп.

- 5 Циклизация 2 (боковая цепь с боковой цепью посредством мостика): Не содержащий никаких защитных групп неочищенный циклический пептид, полученный после удаления всех защитных групп (раздел 4), циклизовали по методике, аналогичной описанной в методике циклизации А (в случае последовательностей, не содержащих жирную кислоту) или методике В (в
- 10 случае последовательностей, содержащих жирную кислоту).

3h). Методика циклизации Н (на твердой фазе посредством мостика)

- После удлинения пептида группы Mmt, которые использовали для защиты боковых цепей двух Cys, селективно удаляли путем обработки пептидильной смолы смесью TFA-TIS-DCM (2:2,5:95,5, об./об./об.) (3×10 мин, 1 мл в пересчете
- 15 на 100 мг смолы) и промывали с помощью DCM и DMF (3×1 мин, 1 мл каждого растворителя в пересчете на 100 мг смолы). Затем пептидильную смолу обрабатывали смесью производного бис(бромметил)арила или бис(хлорметил)арила (3 экв.) и DIEA (6 экв.) в DMF (1 мл в пересчете на 50-100
- 20 мг смолы) при КТ в течение 3 ч и получали полностью защищенный циклический пептид, закрепленный на смоле. Пептидильную смолу промывали с помощью DMF и находящуюся на N-конце группу Fmoc удаляли с использованием смеси пиперидин-DMF (1:4) (1×1 мин, 2×5 мин, 1 мл в пересчете
- на 100 мг смолы). В заключение у циклического пептида удаляли защитные группы и одновременно его отщепляли от смолы с использованием смеси TFA-
- 25 TIS-H₂O (95:2,5:2,5, об./об./об.) (1 мл в пересчете на 100 мг смолы) при КТ в течение 2-16 ч (в зависимости от количества Arg, содержащихся в пептиде, у которых удаление защитных групп требует более длительного времени). Кислую смесь концентрировали в вакууме до объема, равного 5 мл, и пептид осаждали с использованием холодного Et₂O (10 мл в пересчете на 100 мг пептида).
- 30 Неочищенный пептид центрифугировали и остаток дважды промывали холодным Et₂O (10 мл в пересчете на 100 мг пептида). Циклический пептид сушили при КТ.

3i). Методика циклизации I (боковая цепь с боковой цепью посредством оксетанового мостика).

Не содержащий никаких защитных групп неочищенный циклический пептид, полученный после удаления всех защитных групп (раздел 4), растворяли в DMF при концентрации, равной 15 мМ, и перемешивали в присутствии TSEP (0,5-1 экв.) и K_2CO_3 (5 экв.) в атмосфере N_2 при 37°C в течение 30 мин. Затем к раствору по каплям добавляли соответствующий 3,3-бис(бромметил)оксетановый мостик (1,1 экв.), предварительно растворенный в растворе KI (1,1 экв.) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 37°C до завершения реакции по данным аналитической RP-HPLS. Если завершения реакции не происходило, то проводили добавление дополнительного количества 3,3-бис(бромметил)оксетана (1,1 экв.). Раствор концентрировали почти досуха в вакууме и получали неочищенный пептид, который непосредственно очищали по методике, описанной в разделе 5b.

4. Удаление всех защитных групп для бициклических пептидов

В круглодонной колбе полностью защищенный циклический пептид обрабатывали смесью TFA-вода-TIS (95:2,5:2,5, об./об./об.) (5 мл в пересчете на 100 мг пептида) при КТ в течение 1-2 ч. Кислую смесь выпаривали в вакууме до объема, равного 5 мл, и пептид осаждали с использованием холодного Et_2O (10 мл в пересчете на 100 мг пептида). Неочищенный пептид центрифугировали и остаток дважды промывали холодным Et_2O (10 мл в пересчете на 100 мг пептида). Промежуточный циклический пептид сушили при КТ.

Альтернативно, кислую смесь непосредственно выливали в холодный Et_2O (10 мл в пересчете на 100 мг пептида). Суспензию центрифугировали и остаток дважды промывали холодным Et_2O (10 мл в пересчете на 100 мг пептида). Промежуточный циклический пептид сушили при КТ.

В случае соединений, которые содержали ненасыщенную жирную кислоту, использовали аналогичную методику, но обработку смесью TFA-этантриол-вода-TIS (70:25:2,5:2,5, об./об./об./об.) в течение 3 ч использовали вместо описанной выше реакции с использованием смеси TFA-вода-TIS (95:2,5:2,5, об./об./об.), проводимой в течение 1-2 ч.

5. Очистка

Конечные циклические и бициклические неочищенные пептиды очищали с помощью стандартной полупрепаративной RP-HPLS. Элюенты и линейные градиентные режимы оптимизировали для каждого неочищенного пептида.

5 Фракции собирали и анализировали с помощью аналитической RP-HPLS и RP-HPLS-ESI-MS. Содержащие чистый продукт фракции объединяли и лиофилизировали и получали конечные чистые пептиды. Все пептиды получали в виде белых порошкообразных веществ, обладающих чистотой > 90%.

5а). Методика G

10 Неочищенные пептиды растворяли в минимальном количестве воды или смеси вода-ACN, фильтровали и очищали с помощью полупрепаративной RP-HPLS, проводя несколько инъектирований. При каждом инъектировании растворы неочищенных пептидов загружали в колонку для RP-HPLS и элюировали в линейном градиентном режиме с использованием В (ACN + 0,05% муравьиной кислоты) в А (вода + 0,1% муравьиной кислоты) при скорости
15 скорость потока, равной 16 или 20 мл/мин, в течение 20 мин. За протеканием элюирования следили при длинах волн, равных 220 нм и 254 нм. В случае пептидов, обладающих суммарным отрицательным зарядом, конечные лиофилизированные продукты получали в виде формиатов.

5b). Методика H

20 Неочищенные пептиды растворяли в минимальном количестве воды или смеси вода-ACN, фильтровали и очищали с помощью полупрепаративной RP-HPLS, проводя несколько инъектирований. При каждом инъектировании растворы неочищенных пептидов загружали в колонку для RP-HPLS и элюировали в линейном градиентном режиме с использованием В (ACN + 0,05%
25 TFA) в А (вода + 0,1% TFA) при скорости потока, равной 16 мл/мин, в течение 20 мин. За протеканием элюирования следили при длинах волн, равных 220 нм и 254 нм. В случае пептидов, обладающих суммарным отрицательным зарядом, конечные лиофилизированные продукты получали в виде трифторацетатов.

30 5с). Методика I

Неочищенные пептиды растворяли в минимальном количестве MeOH, DMF или DMSO, фильтровали и очищали с помощью полупрепаративной RP-HPLS, проводя несколько инъектирований. При каждом инъектировании растворы

неочищенных пептидов загружали в колонку для RP-HPLS и элюировали в линейном градиентном режиме с использованием В (ACN + 0,05% муравьиной кислоты) в А (вода + 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока, равной 16 мл/мин, в течение 20 мин. За протеканием элюирования следили при
5 длинах волн, равных 220 нм и 254 нм. В случае пептидов, обладающих суммарным отрицательным зарядом, конечные лиофилизированные продукты получали в виде формиатов.

5d). Методика J

Неочищенные пептиды растворяли в минимальном количестве MeOH, DMF, фильтровали и очищали с помощью полупрепаративной RP-HPLS, проводя
10 несколько инъектирований. При каждом инъектировании растворы неочищенных пептидов загружали в колонку для RP-HPLS и элюировали в линейном градиентном режиме с использованием В (ACN + 0,05% TFA) в А (вода + 0,1% TFA) при скорости потока, равной 16 мл/мин, в течение
15 20 мин. За протеканием элюирования следили при длинах волн, равных 220 нм и 254 нм. В случае пептидов, обладающих суммарным отрицательным зарядом, конечные лиофилизированные продукты получали в виде трифторацетатов.

5e). Методика K

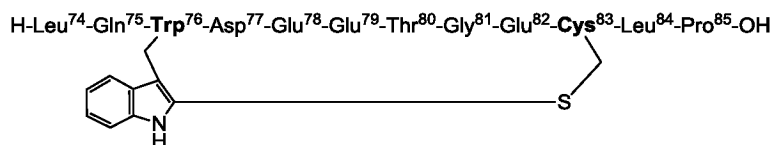
Неочищенные пептиды очищали так, как это описано в методике J (5d), но
20 их дважды лиофилизировали с использованием 5% муравьиной кислоты в H₂O/ACN (1:1, об./об.) и получали пептид в виде формиата, если он обладал суммарным отрицательным зарядом.

Для образования названий пептидов использовали правила номенклатуры, описанные в публикации *Spengler, J., Jiménez, J.-C., Burger, K., Giralt, E., Albericio, F.* Abbreviated nomenclature for cyclic and branched homo- and hetero-
25 detic peptides. *J. Peptide Res.*, 2005, 65, 550–555.

Метиленовая группа при использовании в настоящем изобретении (метиленовый мостик, метиленовый мостиковый фрагмент или метандиильная группа) представляет собой любую часть молекулы и описывается формулой "
30 CH₂-" ; а именно, атом углерода, связанный с двумя атомами водорода, и соединенный ординарными связями с двумя другими отдельными атомами, содержащимися в остальной части молекулы.

Пример 1

H-Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-OH (SEQ ID NO: 1)

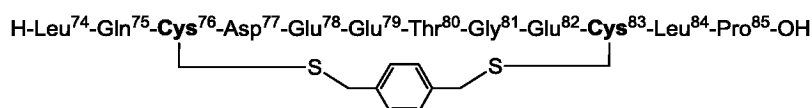


Этот 12-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей
 5 схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в
 разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую
 кислотную группу. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп
 проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию с образованием
 поперечной связи Trp-Cys проводили по методике С. В заключение
 10 неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в
 соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество,
 представляющее собой формиат и обладающее чистотой, составляющей 93%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с
 использованием колонки 1 (градиентный режим: 18-25; $t_R = 6,5$ мин) и RP-HPLS-
 15 ESI-MS (рассчитано: 1416,6 (M); найдено: 1418 $[M + H]^+$).

Пример 2

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,4-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 2)

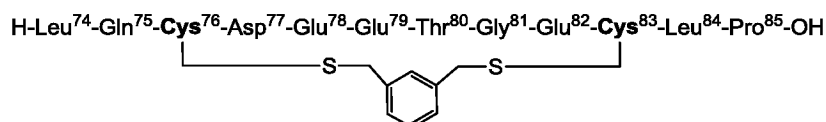


Этот 12-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей
 20 схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в
 разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую
 кислотную группу. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп
 проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,4-
 25 бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике
 А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и
 колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество,
 представляющее собой формиат и обладающее чистотой, составляющей 98%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-40; $t_R = 4,2$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1437,6 (M); найдено: 1439 $[M + H]^+$).

Пример 3

5 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 3)

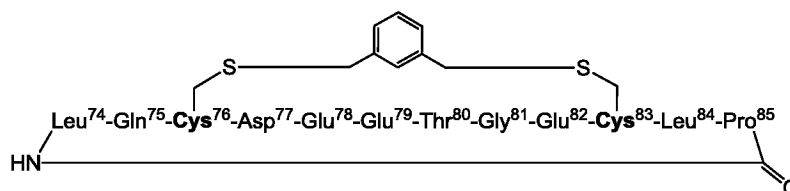


10 Этот 12-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и
15 колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, представляющее собой формиат и обладающее чистотой, составляющей 99,3%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-40; $t_R = 4,2$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1437,6 (M); найдено: 1439 $[M + H]^+$).

20 Пример 4

{[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 4)



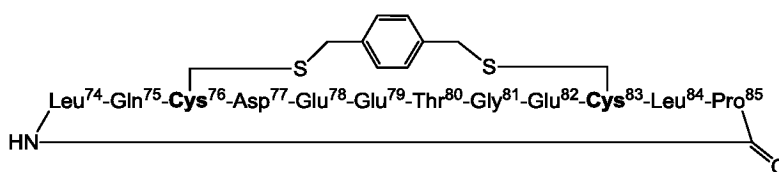
25 Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a. Циклизацию

1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике F, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике F, циклизация 2а. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 94,5%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 30-40; $t_R = 3,4$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1419,6 (M); найдено: 1421 $[M + H]^+$).

Пример 5

{[1 Leu-Gln-Cys(2)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(3)-Leu-Pro 1]](2 (1,4-фенилендиил)диметилен 3)} (SEQ ID NO: 5)

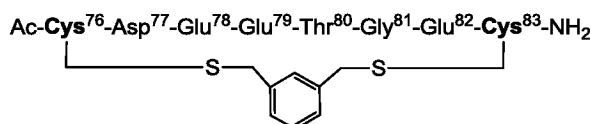


Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике F, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,4-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике F, циклизация 2а. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 97,7%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 25-30; $t_R = 6,6$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1419,6 (M); найдено: 1421 $[M + H]^+$).

Пример 6

5 { [Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂] [&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²] } (SEQ ID NO: 6)

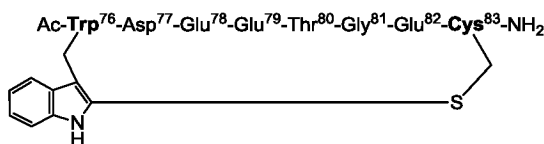


Этот 8-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. N-Концевое ацетилирование проводили в соответствии с методикой, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,7%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 15-30; $t_R = 4,5$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1027,3 (M); найдено: 1028 $[M + H]^+$).

Пример 7

Ацетил-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 7)



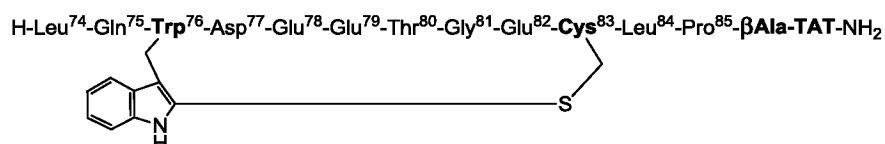
Этот 8-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. N-

Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию с образованием поперечной связи Trp-Cys проводили по методике С. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,3%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 10-25; t_R = 6,4 мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1006,3 (M); найдено: 1007 $[M + H]^+$).

Пример 8

H-Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 8)

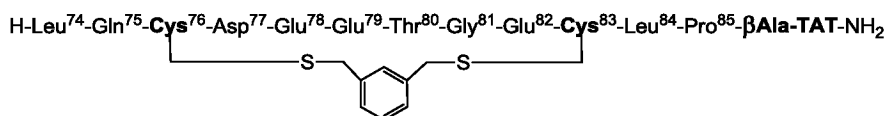


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию с образованием поперечной связи Trp-Cys проводили по методике С. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой H и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 97,8%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 2 (градиентный режим: 10-20; t_R = 17,5 мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2807,5 (M); найдено: 1405 $[M + 2H]^+/2$ и 937 $[M + 3H]^+/3$).

Пример 9

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]}
(SEQ ID NO: 9)

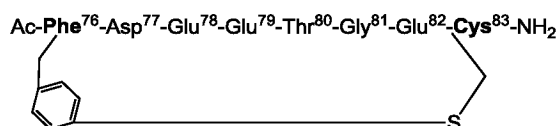


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 93,6%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 2 (градиентный режим: 10-20; t_R = 21,2 мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2828,5 (М); найдено: 1416 [М + 2H]⁺/2 и 944 [М + 3H]⁺/3).

Пример 10

Ацетил-Phe(п-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 10)



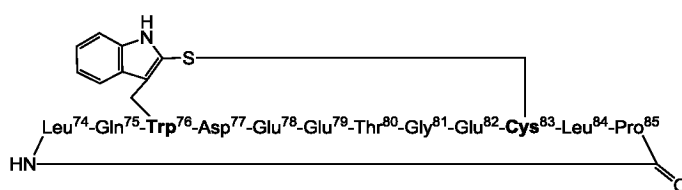
Этот 8-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Этот

аналог синтезировали путем включения Fmoc-L-Phe(4-I)-ОН в положение 76 для обеспечения циклизации с Cys, находящимся в положении 83. N-Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию проводили по методике D. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 10-30; $t_R = 4,0$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 967,3 (M); найдено: 968 $[M + H]^+$).

Пример 11

&¹Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro&¹
(SEQ ID NO: 11)

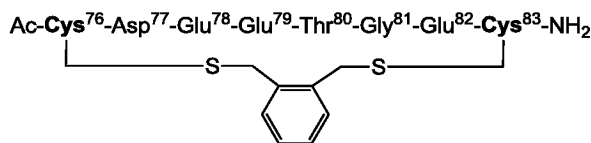


Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике F, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) с образованием поперечной связи Trp-Cys проводили по методике F, циклизация 2b. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 94,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 25-30; $t_R = 6,0$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1398,6 (M); найдено: 1400 $[M + H]^+$).

Пример 12

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 12)

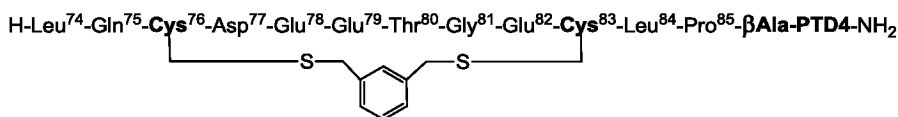


Этот 8-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ-PS. N-Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в разделе 1а. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 15-30; t_R = 5,5 мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1027,3 (M); найдено: 1028 [M + H]⁺).

Пример 13

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 13)



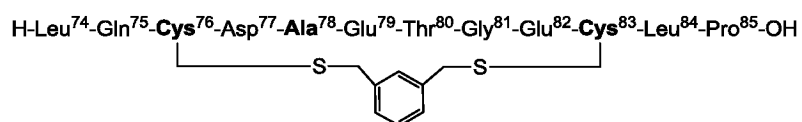
Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP PTD4, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ-PS. Включение CPP PTD4 проводили на твердой фазе постадийно до получения его последовательности,

состоящей из 11 аминокислот. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 97,3%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-30; $t_R = 4,8$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2693,3 (М); найдено: $1348 [M + 2H]^+/2$ и $899 [M + 3H]^+/3$).

Пример 14

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 14)

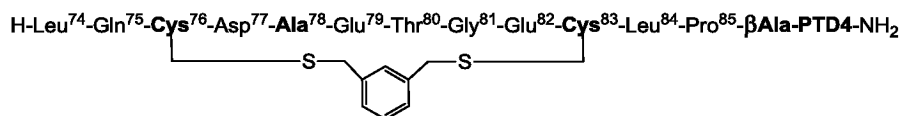


Этот 12-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал аланин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой Г и получали белое твердое вещество, представляющее собой формиат и обладающее чистотой, составляющей 99,1%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-40; $t_R = 5,1$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1379,6 (М); найдено: $1381 [M + H]^+$).

Пример 15

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 15)

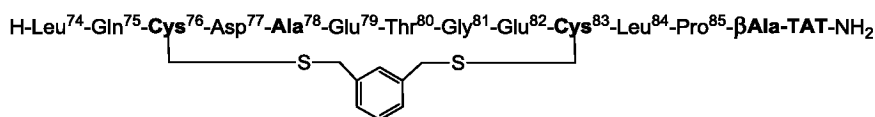


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP PTD4, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ-PS. Включение CPP PTD4 проводили на твердой фазе постадийно до получения его последовательности, состоящей из 11 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал аланин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-40; t_R = 4,0 мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2635,3 (М); найдено: 1319 [М + 2H]⁺/2 и 880 [М + 3H]⁺/3).

Пример 16

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 16)



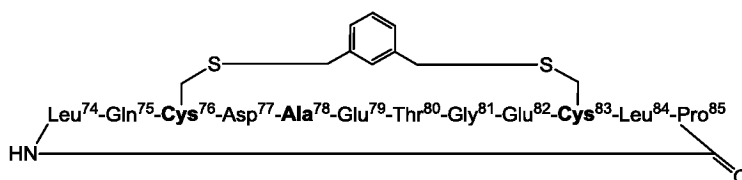
Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность

получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ-PS. Включение CPP ТАТ проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал аланин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 10-30; $t_R = 5,9$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2770,5 (M); найдено: $1388 [M + 2H]^+/2$ и $925 [M + 3H]^+/3$).

Пример 17

{[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 17)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал аланин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике F, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили в соответствии с методикой F, циклизация 2а. В

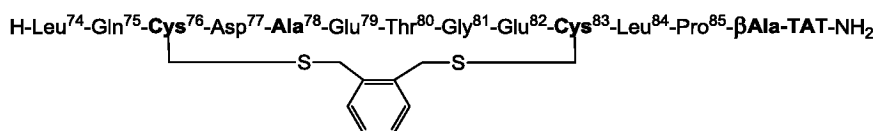
заклучение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 30-40; $t_R = 3,8$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1361,6 (M); найдено: 1363 $[M + H]^+$).

Пример 18

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]}

(SEQ ID NO: 18)

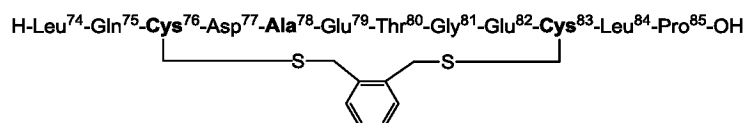


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал аланин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 10-30; $t_R = 5,9$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2770,5 (M); найдено: 1388 $[M + 2H]^+/2$ и 925 $[M + 3H]^+/3$).

Пример 19

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO:19)

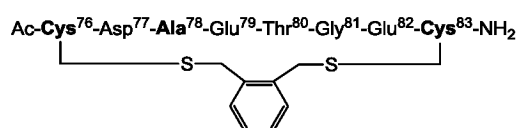


Этот 12-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей
 5 схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в
 разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую
 кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал аланин вместо
 глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп
 проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-
 10 бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике
 А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и
 колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество,
 представляющее собой формиат и обладающее чистотой, составляющей 94,5%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с
 15 использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-30; t_R = 6,1 мин) и RP-HPLS-
 ESI-MS (рассчитано: 1379,6 (M); найдено: 1381 [M + H]⁺).

Пример 20

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂]-[&¹(1,2-
 фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO:20)



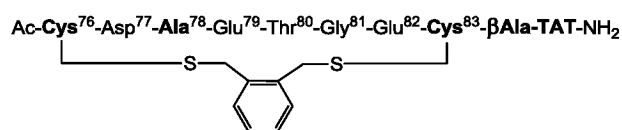
Этот 8-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей
 схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в
 разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую
 амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. N-
 25 Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в
 разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал аланин вместо глутаминовой
 кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили
 так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-
 бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике

А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-40; $t_R = 3,8$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 969,3 (M); найдено: 970 $[M + H]^+$).

Пример 21

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 21)

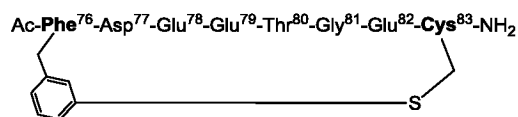


Этот 8-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. N-Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в разделе 1а. Этот аналог в положении 78 содержал аланин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 5-30; $t_R = 6,0$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2361,2 (M); найдено: 1182 $[M + 2H]^+/2$ и 788 $[M + 3H]^+/3$).

Пример 22

Ацетил-Phe(м-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 22)

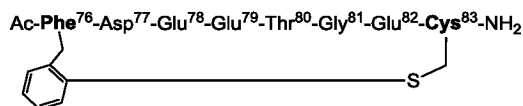


Этот 8-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Этот аналог синтезировали путем включения Fmoc-L-Phe(3-I)-ОН в положение 76 для обеспечения циклизации с Cys, находящимся в положении 83. N-Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию проводили по методике D. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, представляющее собой формиат и обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 5-50; $t_R = 4,8$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 967,3 (M); найдено: 968 $[M + H]^+$).

Пример 23

Ацетил-Phe(o-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 23)



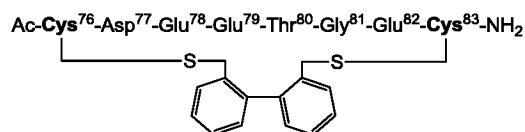
Этот 8-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Этот аналог синтезировали путем включения Fmoc-L-Phe(2-I)-ОН в положение 76 для обеспечения циклизации с Cys, находящимся в положении 83. N-Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию проводили по методике D. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в

соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 5-50; $t_R = 4,5$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 967,3 (M); найдено: 968 $[M + H]^+$).

Пример 24

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,1'-бифенил)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 24)

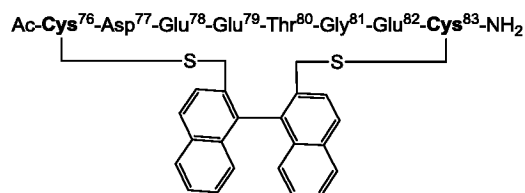


Этот 8-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. N-Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 2,2'-бис(бромметил)-1,1'-бифенильного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-40; $t_R = 4,2$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1103,4 (M); найдено: 1105 $[M + 2H]^+$).

Пример 25

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 25)

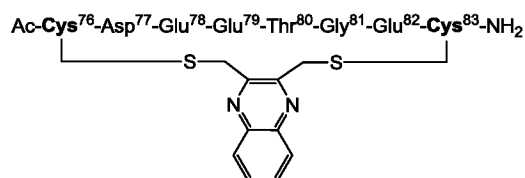


Этот 8-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. N-Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения (R)-2,2'-бис(бромметил)-1,1'-бинафтильного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 30-50; $t_R = 4,7$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1203,4 (M); найдено: 1205 $[M + 2H]^+$).

Пример 26

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(хиноксалин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 26)

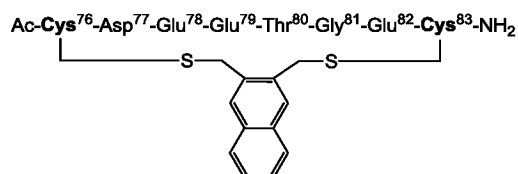


Этот 8-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. N-Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 2,3-бис(бромметил)хиноксалинового мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 98%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 10-20; $t_R = 5,5$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1079,3 (M); найдено: 1081 $[M + 2H]^+$).

Пример 27

5 { [Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂] [&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²] } (SEQ ID NO: 27)

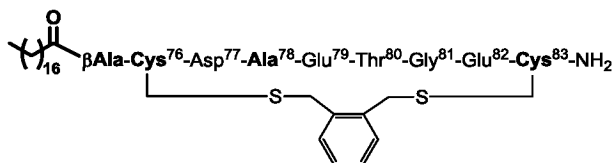


Этот 8-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. N-Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 2,3-бис(бромметил)нафталинового мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования А и колонки 1 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 96,1%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 25-40; $t_R = 3,2$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1077,3 (M); найдено: 1079 $[M + 2H]^+$).

Пример 28

{ [Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂] [&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²] } (SEQ ID NO: 28)



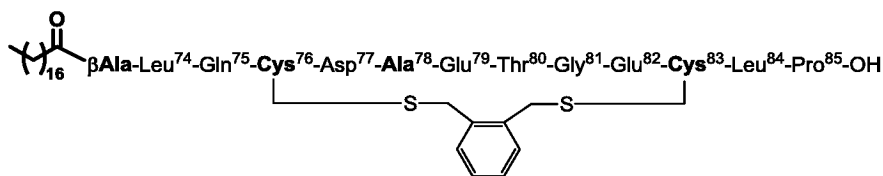
Этот 8-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную

последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал аланин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 1 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 5,4$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1264,6 (M); найдено: 1267 $[M + 2H]^+$).

Пример 29

{[Стеарил- β Ala-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 29)



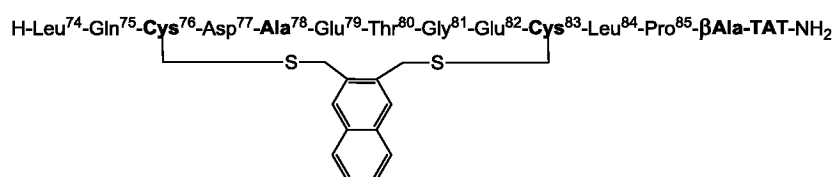
Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал аланин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 1 в

соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 92,5%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 80-100; $t_R = 4,1$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1716,9 (M); найдено: 1719 $[M + 2H]^+$).

Пример 30

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 30)

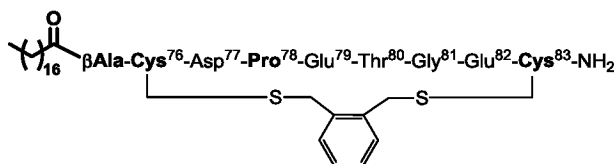


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал аланин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 2,3-бис(бромметил)нафталинового мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 1 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 0-50; $t_R = 5,9$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2820,5 (M); найдено: 942 $[M + 3H]^+/3$ и 707 $[M + 4H]^+/4$).

Пример 31

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 31)

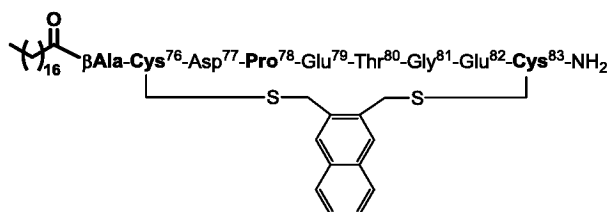


Этот 8-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1а. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 97,7%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 5,6$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1290,6 (M); найдено: 1292,0 $[M + H]^+$ и 646,0 $[M + 2H]^+/2$).

Пример 32

{[Стеарил- $\beta\text{Ala-Cys}(\&^1)$ -Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys($\&^2$)-NH₂][$\&^1$ (нафталин)2,3-диилдиметилен $\&^2$]} (SEQ ID NO: 32)



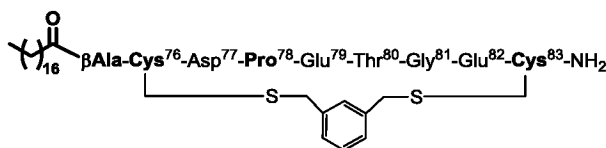
Этот 8-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение стеариновой

кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 2,3-бис(бромметил)нафталинового мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 97,0%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 6,4$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1340,6 (M); найдено: 1341,0 $[M + H]^+$ и 670,8 $[M + 2H]^+/2$).

Пример 33

{[Стеарил- β Ala-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 33)

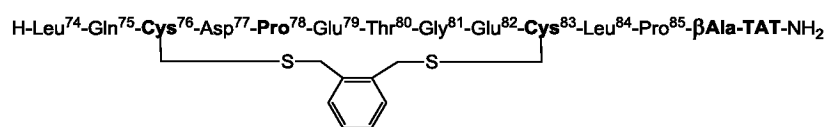


Этот 8-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих C-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 98,7%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 5,2$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1290,6 (M); найдено: 1291,8 $[M + H]^+$ и 645,9 $[M + 2H]^+/2$).

5 Пример 34

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 34)



10 Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике

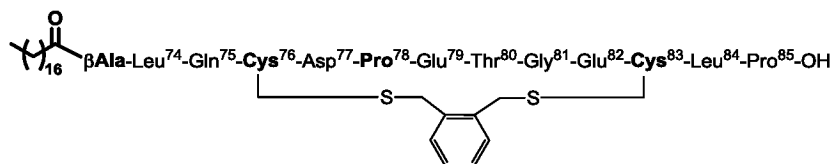
15 А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 97,4%.

25 Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 0-50; $t_R = 5,6$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2796,5 (M); найдено: 700,0 $[M + 4H]^+/4$ и 560,1 $[M + 5H]^+/5$).

Пример 35

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 35)

30

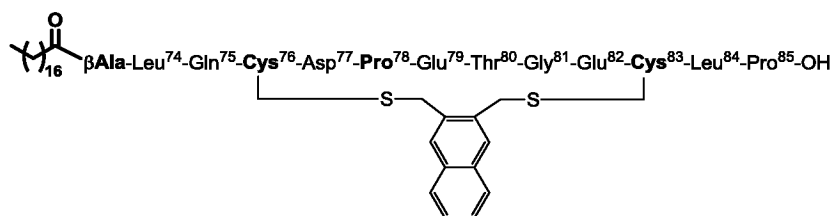


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 98,5%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 80-100; $t_R = 4,0$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1742,9 (M); найдено: $872,2 [M + 2H]^+ / 2$ и $581,8 [M + 3H]^+ / 3$).

Пример 36

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 36)



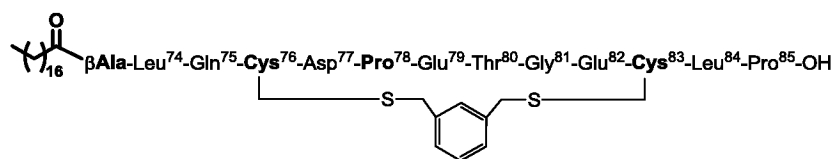
Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом

положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 2,3-бис(бромметил)нафталинового мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 94,2%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 80-100; $t_R = 4,4$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1792,9 (M); найдено: $897,7 [M + 2H]^+ / 2$ и $598,8 [M + 3H]^+ / 3$).

Пример 37

{[Стеарил- β Ala-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 37)

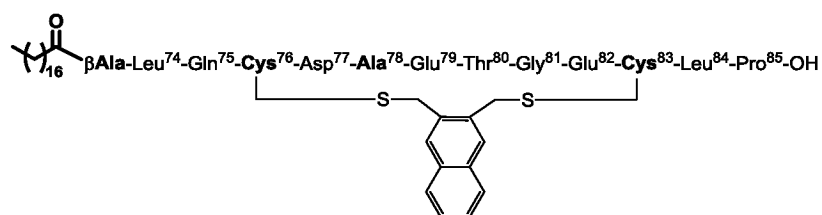


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 94,8%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 80-100; $t_R = 4,0$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1742,9 (M); найдено: $872,6 [M + 2H]^+ / 2$ и $582,1 [M + 3H]^+ / 3$).

5 Пример 38

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 38)

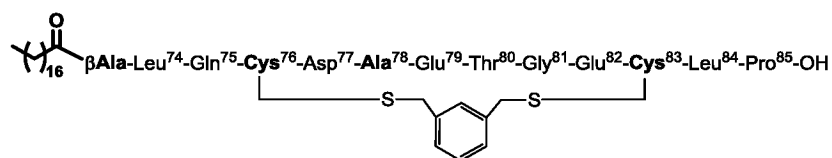


10 Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в
15 положении 78 содержал аланин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 2,3-бис(бромметил)нафталинового мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в
20 соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 93,2%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 80-100; $t_R = 4,3$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1766,9 (M); найдено: $1769 [M + 2H]^+$).

25 Пример 39

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 39)

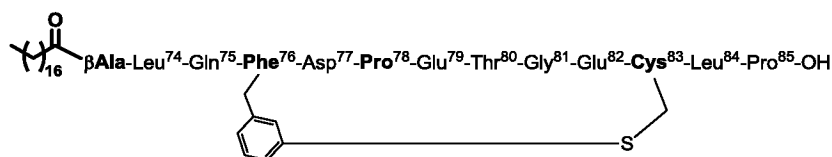


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидов, содержащих С-концевую кислотную группу. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал аланин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 97,6%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 5,2$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1716,9 (M); найдено: 1717 [M + H]⁺).

Пример 40

Стеарил-βAla-Leu-Gln-Phe(м-&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-OH (SEQ ID NO: 40)



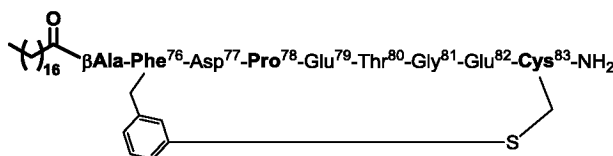
Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Этот аналог синтезировали путем включения Fmoc-L-Phe(3-I)-OH в положение 76 для

обеспечения циклизации с Cys, находящимся в положении 83. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию проводили по методике Е. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 96,3%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 5,3$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1682,9 (M); найдено: 1683 $[M + H]^+$).

Пример 41

Стеарил- β Ala-Phe(m- $\&^I$)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys($\&^I$)-NH₂ (SEQ ID NO: 41)

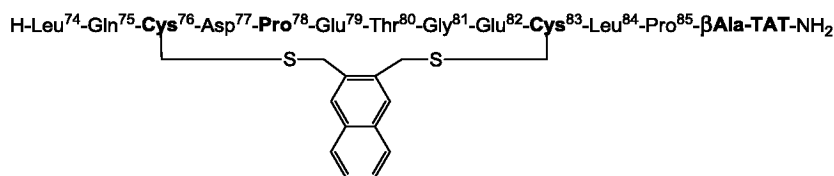


Этот 8-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Этот аналог синтезировали путем включения Fmoc-L-Phe(3-I)-ОН в положение 76 для обеспечения циклизации с Cys, находящимся в положении 83. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию проводили по методике Е. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 40-100; $t_R = 6,4$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1230,6 (M); найдено: 1231 $[M + H]^+$).

Пример 42

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 42)

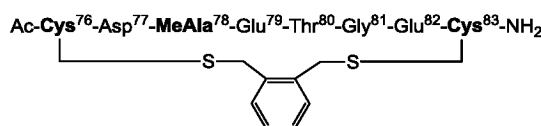


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с ПКП ТАТ, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ-PS. Включение CPP ТАТ проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 2,3-бис(бромметил)нафталинового мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 95,1%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 0-50; t_R = 6,3 мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2846,5 (М); найдено: 712,4 [М + 4H]⁺/4 и 750,1 [М + 5H]⁺/5).

Пример 43

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-MeAla-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 43)

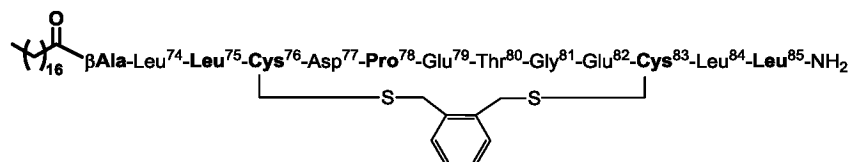


Этот 8-мерный пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. N-Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал N-метилаланин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 10-60; $t_R = 2,9$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 983,3 (M); найдено: 985 $[M + 2H]^+$).

Пример 44

{[Стеарил- β Ala-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 44)



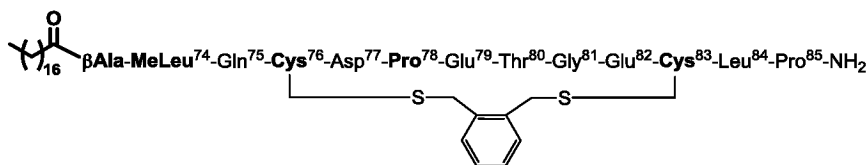
Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты и в положениях 75 и 85 два лейцина вместо глутамин и пролина соответственно. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами

проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 95,3%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 80-100; $t_R = 6,2$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1742,9 (M); найдено: $872,4 [M + 2H]^+/2$ и $582,0 [M + 3H]^+/3$).

Пример 45

{[Стеарил- β Ala-MeLeu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 45)

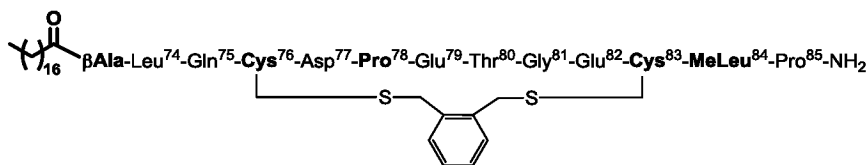


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты и в положении 74 N-метиллейцин вместо лейцина. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 96,3%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 80-100; $t_R = 4,3$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1755,9 (M); найдено: $1756,1 [M + H]^+$ и $879,1 [M + 2H]^+/2$).

Пример 46

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-MeLeu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 46)

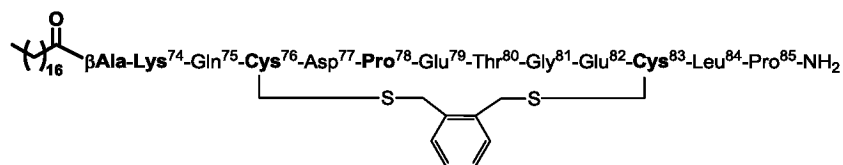


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1а. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты и в положении 84 N-метиллейцин вместо лейцина. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,5%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-90; t_R = 5,2 мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1755,9 (M); найдено: 1756,0 [M + H]⁺ и 879,0 [M + 2H]⁺/2).

Пример 47

{[Стеарил-βAla-Lys-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 47)



Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с

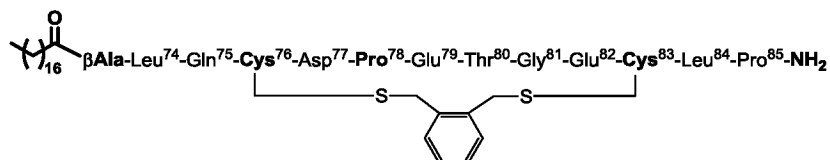
использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1а. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты и в положении 74 лизин вместо лейцина.

- 5 Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой J и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 98,7%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 50-70; $t_R = 6,9$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1756,9 (M); найдено: $879,5 [M + 2H]^+ / 2$ и $586,6 [M + 3H]^+ / 3$).

Пример 48

{[Стеарил- β Ala-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 48)



- 20 Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение стеариновой
- 25 кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1а. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами
- 30 проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с

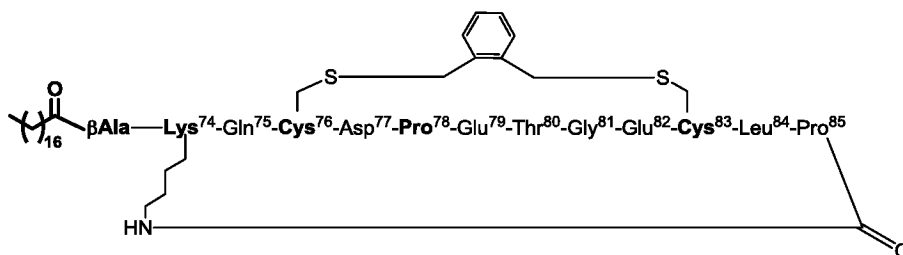
помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 97,1%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 80-100; $t_R = 3,9$ мин) и RP-

5 HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1741,9 (M); найдено: 1745 $[M + 3H]^+$).

Пример 49

{[Стеарил- β Ala-Lys(&¹)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 49)



10 Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой

15 кислоты и в положении 74 лизин вместо лейцина. Лизин включали в виде Fmoc-Lys(Alloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это

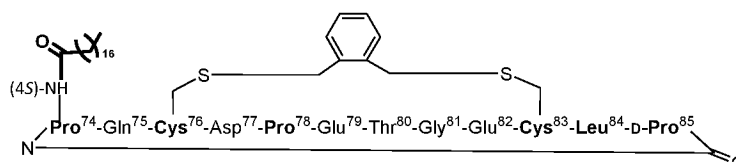
20 описано в разделе 2a. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и боковой цепью лизина проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике

25 G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 95,0%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 4,9$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1739,9 (M); найдено: 1743 $[M + 3H]^+$).

Пример 50

5 { [1 Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 50)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.

10 Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-OH и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали

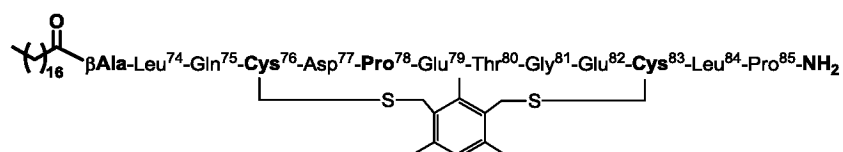
20 линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2

25 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 98,6%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 5,3$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1652,8 (M); найдено: 1654,1 $[M + H]^+$ и 827,0 $[M + 2H]^+/2$).

5 Пример 51

{[Стеарил- β Ala-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 51)

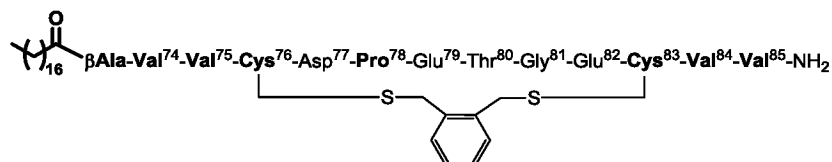


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1а. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 2,4-бис(хлорметил)мезитиленового мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид растворяли в DMSO и очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 94,5%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 4,9$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1784,0 (M); найдено: 1788 $[M + 4H]^+$).

Пример 52

{[Стеарил- β Ala-Val-Val-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Val-Val-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 52)

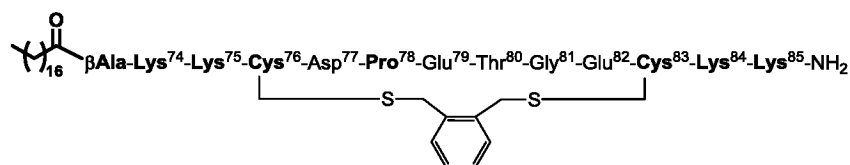


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ ChemMatrix (0,49 ммоль/г). Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1а. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты и в положениях 74, 75, 84 и 85 четыре валина вместо лейцина, глутамина, лейцина и пролина соответственно. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид растворяли в смеси DMSO с DMF (1:1) и очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 91,7%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 6,3$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1686,9 (M); найдено: $844,6 [M + 2H]^+ / 2$ и $563,5 [M + 3H]^+ / 3$).

Пример 53

{[Стеарил-βAla-Lys-Lys-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Lys-Lys-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 53)



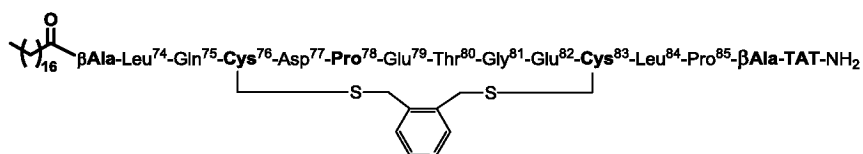
Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с

использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты и в положениях 74, 75, 84 и 85 четыре лизина вместо лейцина, глутамин, лейцина и пролина соответственно. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой J и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 97,3%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 30-80; $t_R = 5,9$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1803,0 (M); найдено: 902,3 $[M + 2H]^+ / 2$ и 602,2 $[M + 3H]^+ / 3$).

Пример 54

{[Стеарил- β Ala-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro- β Ala-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 54)



Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT и со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1.

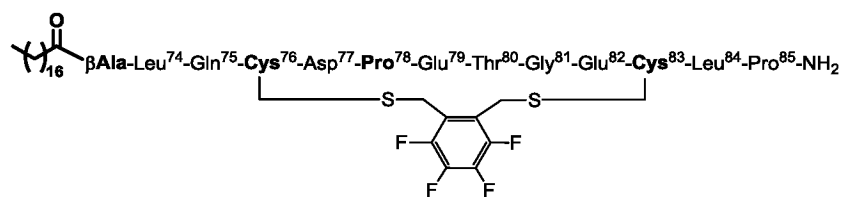
Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих C-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой

кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид растворяли в H₂O–ACN (4:1) и очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 95,3%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 45-55; t_R = 4,7 мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 3133,8 (М); найдено: 1047 [М + 3H]⁺/3 и 786 [М + 4H]⁺/4).

Пример 55

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(3,4,5,6-тетрафторбензол)1,2-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 55)

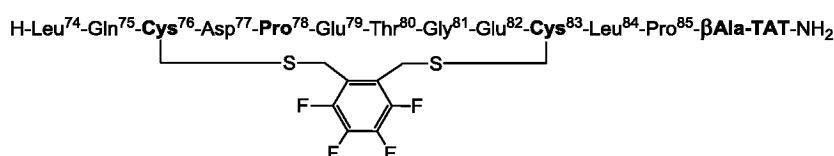


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)-3,4,5,6-тетрафторбензольного мостика между цистеинами проводили путем уменьшения концентрации NH₄HCO₃ до равной 5 мМ и по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 91,7%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 75-80; $t_R = 6,4$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1813,9 (M); найдено: 1817 $[M + 3H]^+$).

Пример 56

5 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH₂][&¹(3,4,5,6-тетрафторбензол)1,2-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 56)

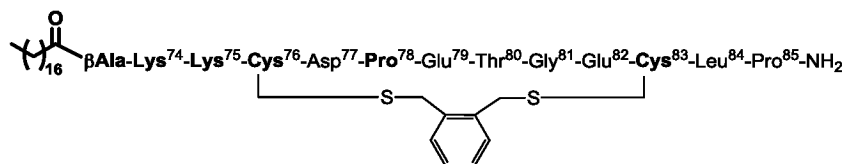


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)-3,4,5,6-тетрафторбензольного мостика между цистеинами путем растворения неочищенного пептида в H₂O и с использованием оснований двух типов, NH₄HCO₃ (10 мМ) и DIEA (10 мМ, по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 95,5%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-40; $t_R = 3,8$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2868,5 (M); найдено: 959 $[M + 3H]^+/3$ и 719 $[M + 4H]^+/4$).

Пример 57

30 { [Стеарил-βAla-Lys-Lys-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 57)

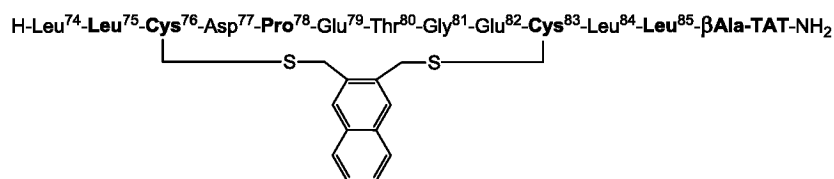


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1а. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты и в положениях 74 и 75 два лизина вместо лейцина и пролина соответственно. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид растворяли в H₂O и очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 95,0%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 50-70; t_R = 5,2 мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1756,9 (M); найдено: 879,6 [M + 2H]⁺/2 и 586,8 [M + 3H]⁺/3).

Пример 58

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 58)



Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных

последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо

5 глутаминовой кислоты и в положениях 75 и 85 два лейцина вместо глутамин и пролина соответственно. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 2,3-бис(бромметил)нафталинового мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с

10 помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 96,0%.

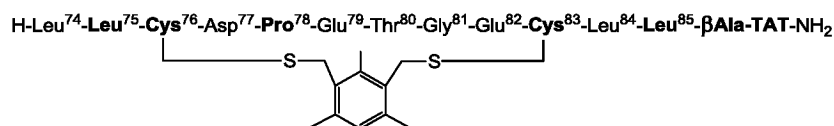
Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 10-50; $t_R = 5,8$ мин) и RP-HPLS-

15 ESI-MS (рассчитано: 2848,6 (M); найдено: $712,8 [M + 4H]^+ / 4$ и $750,6 [M + 5H]^+ / 5$).

Пример 59

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-

20 диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 59)



Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных

25 последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты и в положениях 75 и 85 два лейцина вместо глутамин и пролина соответственно. Отщепление от смолы с удалением всех защитных

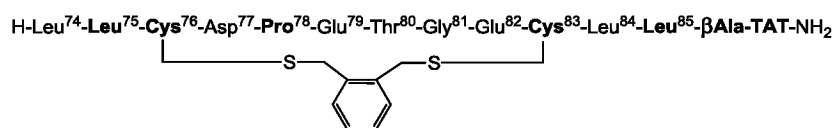
30 групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем

включения 2,4-бис(хлорметил)мезитиленового мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 97,0%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-60; $t_R = 3,8$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2839,6 (М); найдено: 948,1 $[M + 3H]^+/3$ и 711,3 $[M + 4H]^+/4$).

Пример 60

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 60)



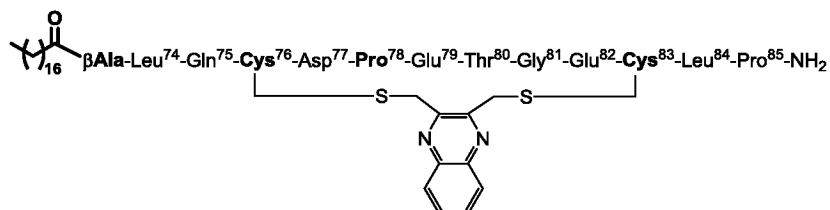
Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ-PS. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты и в положениях 75 и 85 два лейцина вместо глутамин и пролина соответственно. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 96,0%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-60; $t_R = 3,3$ мин) и RP-HPLS-

ESI-MS (рассчитано: 2797,5 (M); найдено: 700,5 $[M + 4H]^+/4$ и 560,8 $[M + 5H]^+/5$).

Пример 61

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(хиноксалин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 61)

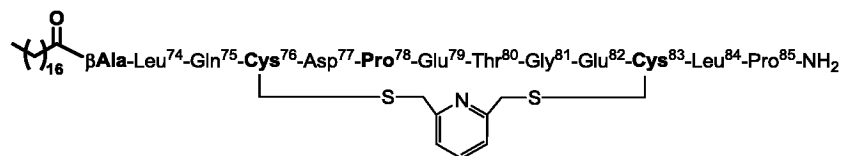


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 2,3-бис(бромметил)хиноксалинового мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой J и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 99,5%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; t_R = 4,8 мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1793,9 (M); найдено: 898,3 $[M + 2H]^+/2$ и 599,2 $[M + 3H]^+/3$).

Пример 62

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)2,6-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 62)

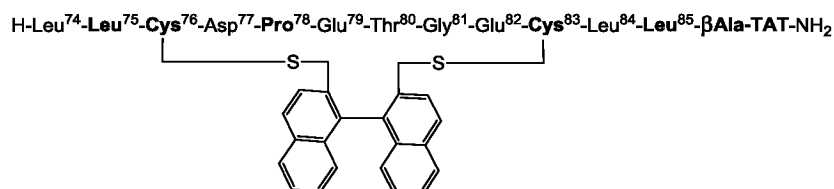


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-АМ-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1а. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 2,6-бис(бромметил)пиридинового мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой J и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 98,0%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 4,6$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1742,9 (M); найдено: 872,7 $[M + 2H]^+ / 2$ и 582,0 $[M + 3H]^+ / 3$).

Пример 63

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 63)



Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных

последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо

5 глутаминовой кислоты и в положениях 75 и 85 два лейцина вместо глутамин и пролина соответственно. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения (R)-2,2'-бис(бромметил)-1,1'-бинафтильного мостика между цистеинами проводили по методике А. В заключение неочищенный пептид

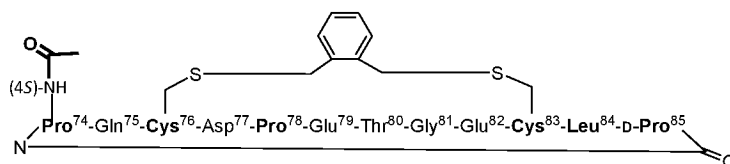
10 очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 99,5%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-60; $t_R = 5,3$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2973,6 (M); найдено: 992,2 $[M + 3H]^+/3$ и 744,7 $[M + 4H]^+/4$).

15

Пример 64

{[&¹Pro((4S)-NH-Ацетил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 64)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78

25 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a.

Содержащуюся в боковой цепи (4S)-аминопролина аминогруппу, у которой

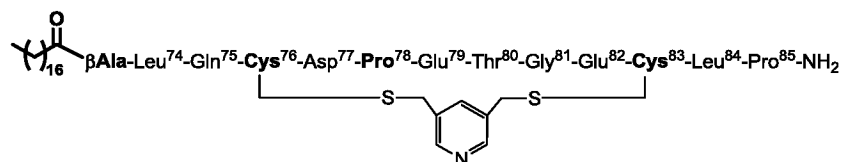
30 удалена защитная группа, ацетилировали на твердой фазе по методике, подробно

описанной в разделе 1а. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-Ac)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. 5 схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике F, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике F, циклизация 2а. В заключение 10 неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой G и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,0%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 20-60; $t_R = 3,8$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1428,6 (M); найдено: 1430,0 $[M + H]^+$ и 715,6 $[M + 2H]^+/2$). 15

Пример 65

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)3,5-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 65)



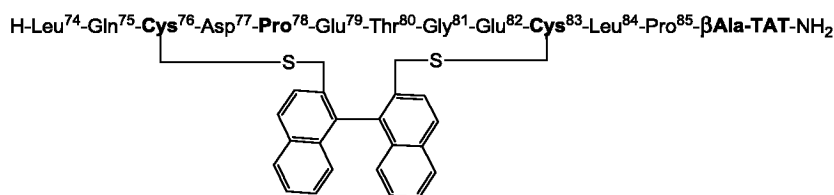
Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение стеариновой 20 кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1а. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию 25 путем включения 3,5-бис(бромметил)пиридинового мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с 30

помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой J и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 98,0%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 3,2$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1742,9 (M); найдено: 1744,7 $[M + H]^+$ и 872,6 $[M + 2H]^+/2$).

Пример 66

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 66)



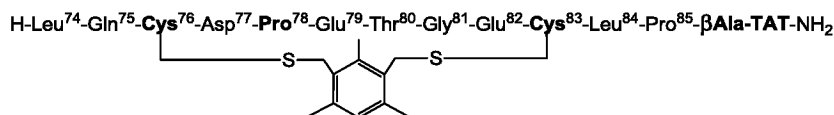
Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 3 для проведения циклизации на твердой фазе. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы H-Rink-амид-АМ ChemMatrix (0,47 ммоль/г). Для содействия протеканию циклизации на твердой фазе загрузку смолы уменьшали до составляющей 0,12 ммоль/г путем уменьшения количества эквивалентов первой Аа (Arg), связанной со смолой. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе и поэтапно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Два цистеина включали в виде Fmoc-L-Cys(Mmt)-ОН и защитную группу Mmt удаляли после удлинения пептида (до циклизации) по методике, подробно описанной в разделе 3h. Циклизацию на твердой фазе путем включения (R)-2,2'-бис(бромметил)-1,1'-бинафтильного мостика между цистеинами проводили по методике Н. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили после циклизации так, как это описано в разделе 3h. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество,

представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 95,6%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 25-35; $t_R = 3,9$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2972,6 (M); найдено: $744,3 [M + 4H]^+ / 4$ и $595,8 [M + 5H]^+ / 5$).

Пример 67

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилбензол&²]} (SEQ ID NO: 67)

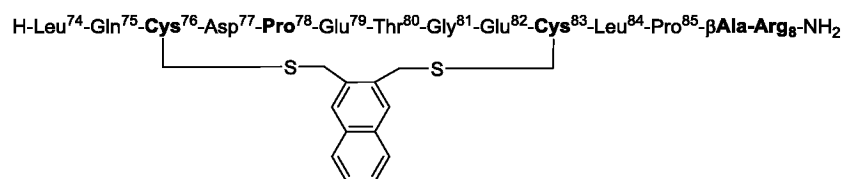


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 3 для проведения циклизации на твердой фазе. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы H-Rink-амид-AM ChemMatrix (0,47 ммоль/г). Для содействия протеканию циклизации на твердой фазе загрузку смолы уменьшали до составляющей 0,12 ммоль/г путем уменьшения количества эквивалентов первой Аа (Arg), связанной со смолой. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе и поэтапно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Два цистеина включали в виде Fmoc-L-Cys(Mmt)-ОН и защитную группу Mmt удаляли после удлинения пептида (до циклизации) по методике, подробно описанной в разделе 3h. Циклизацию на твердой фазе путем включения 2,4-бис(хлорметил)мезитиленового мостика между цистеинами проводили по методике Н. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили после циклизации так, как это описано в разделе 3h. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 97,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 10-40; $t_R = 6,1$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2838,5 (M); найдено: 710,8 $[M + 4H]^+$ /4 и 569,2 $[M + 5H]^+/5$).

5 Пример 68

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg₈-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 68)



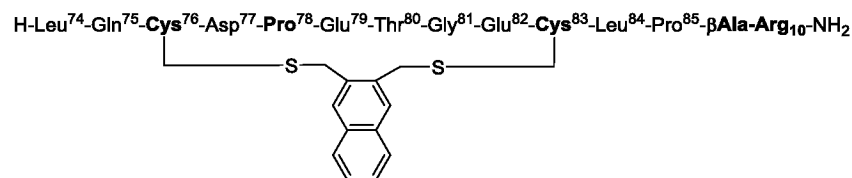
Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP L-Arg₈, синтезировали в соответствии с общей схемой 3 для проведения циклизации на твердой фазе. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы H-Rink-амид-AM ChemMatrix (0,47 ммоль/г). Для содействия протеканию циклизации на твердой фазе загрузку смолы уменьшали до составляющей 0,40 ммоль/г путем уменьшения количества эквивалентов первой Аа (Arg), связанной со смолой. Включение CPP L-Arg₈ проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Два цистеина включали в виде Fmoc-L-Cys(Mmt)-ОН и защитную группу Mmt удаляли после удлинения пептида (до циклизации) по методике, подробно описанной в разделе 3h. Циклизацию на твердой фазе путем включения 2,3-бис(бромметил)нафталинового мостика между цистеинами проводили по методике Н. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили после циклизации так, как это описано в разделе 3h. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 97,3%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 0-60; $t_R = 5,7$ мин) и RP-HPLS-

ESI-MS (рассчитано: 2774,5 (M); найдено: 1388,4 [M + 2H]⁺/2 и 925,9 [M + 3H]⁺/3).

Пример 69

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg₁₀-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 69)



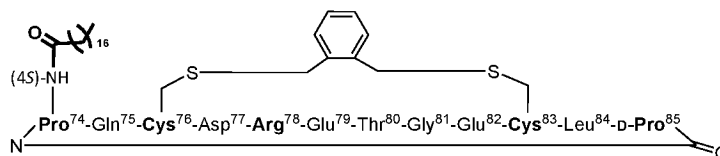
Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP поли-L-Arg₁₀, синтезировали в соответствии с общей схемой 3 для проведения циклизации на твердой фазе. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы H-Rink-амид-АМ ChemMatrix (0,47 ммоль/г). Для содействия протеканию циклизации на твердой фазе загрузку смолы уменьшали до составляющей 0,30 ммоль/г путем уменьшения количества эквивалентов первой Аа (Arg), связанной со смолой. Включение CPP поли-L-Arg₁₀ проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты. Два цистеина включали в виде Fmoc-L-Cys(Mmt)-ОН и защитную группу Mmt удаляли после удлинения пептида (до циклизации) по методике, подробно описанной в разделе 3h. Циклизацию на твердой фазе путем включения 2,3-бис(бромметил)нафталинового мостика между цистеинами проводили по методике Н. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили после циклизации так, как это описано в разделе 3h. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 98,3%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 0-50; t_R = 6,5 мин) и RP-HPLS-

ESI-MS (рассчитано: 3086,7 (M); найдено: 773,2 [M + 4H]⁺/4, 618,9 [M + 5H]⁺/5 и 515,9 [M + 6H]⁺/6).

Пример 70

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Arg-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
5 Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 70)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.

Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b
10 для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал аргинин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно
15 описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-
20 стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Arg-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH.

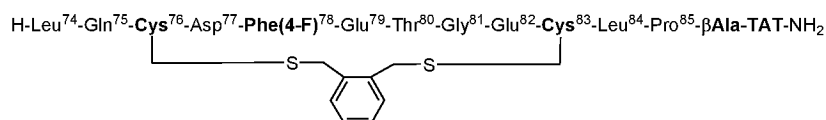
Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили по методике, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между
25 цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой J и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 95,1%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с
30 использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; t_R = 5,3 мин) и RP-

HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1711,8 (M); найдено: 1712,8 [M + H]⁺, 857,2 [M + 2H]⁺/2 и 572,0 [M + 3H]⁺/3).

Пример 71

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Phe(4-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]}
(SEQ ID NO: 71)

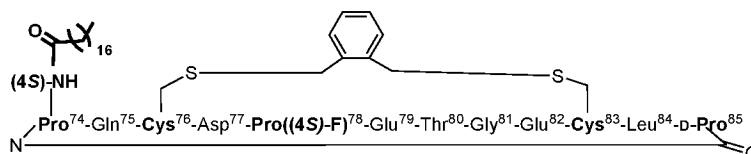


Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный с CPP TAT, синтезировали в соответствии с общей схемой 3 для проведения циклизации на твердой фазе. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы H-Rink-амид-АМ ChemMatrix (0,47 ммоль/г). Для содействия протеканию циклизации на твердой фазе загрузку смолы уменьшали до составляющей 0,30 ммоль/г путем уменьшения количества эквивалентов первой Аа (Arg), связанной со смолой. Включение CPP TAT проводили на твердой фазе и постадийно до получения его последовательности, состоящей из 9 аминокислот. Этот аналог в положении 78 содержал 4-фторфенилаланин вместо глутаминовой кислоты. Два цистеина включали в виде Fmoc-L-Cys(Mmt)-ОН и защитную группу Mmt удаляли после удлинения пептида (до циклизации) по методике, подробно описанной в разделе 3h. Циклизацию на твердой фазе путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике Н. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили после циклизации так, как это описано в разделе 3h. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 3 в соответствии с методикой Н и получали белое твердое вещество, представляющее собой трифторацетат и обладающее чистотой, составляющей 90,2%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 2 (градиентный режим: 10-25; t_R = 12,7 мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 2864,5 (M); найдено: 1433,6 [M + 2H]⁺/2, 956,2 [M + 3H]⁺/3, 717,4 [M + 4H]⁺/4, 574,2 [M + 5H]⁺/5).

Пример 72

{[$\text{Pro}((4S)\text{-NH-стеарил})\text{-Gln-Cys}(\text{Et})\text{-Asp-Pro}((4S)\text{-F})\text{-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys}(\text{Et})\text{-Leu-D-Pro}(\text{Et})$][(1,2-фенилендиил)диметилен]} (SEQ ID NO: 72)

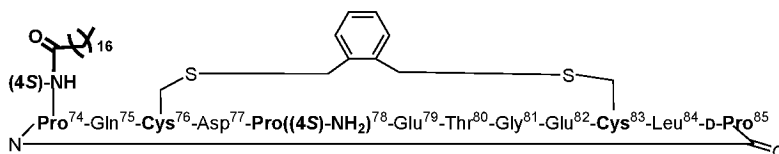


Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал (4S)-фторпролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-OH и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro((4S)F)-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили по методике, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 91,7%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 5,2$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1670,8 (M); найдено: 1694,1 $[M + Na]^+$, 1671,2 $[M + H]^+$ и 836,6 $[M + 2H]^+/2$).

Пример 73

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-NH₂)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 73)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.

Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал (4S)-аминопролин вместо

глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в положении 78 в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NH_{Boc})-OH. (4S)-Аминопролин включали в положении 74 в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-OH и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1а. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-

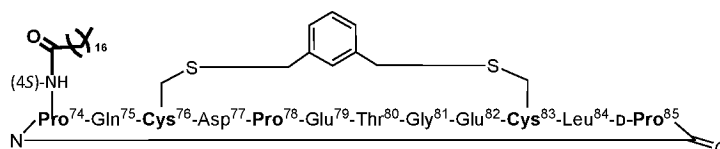
аминопролина, находящегося в положении 74, после удаления Allos и по методике, подробно описанной в разделе 1а. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro((4S)-NHBoc)-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между C-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-

бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 98,0%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 3,7$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1667,8 (М); найдено: 1668,8 $[M + H]^+$).

Пример 74

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 74)

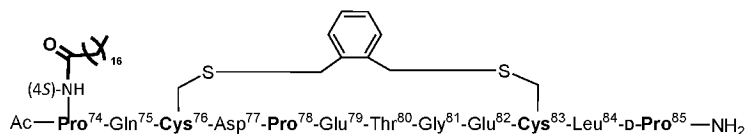


Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-OH и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили по методике, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 97,6%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; t_R = 5,3 мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1652,8 (M); найдено: 1654,6 [M + H]⁺ и 827,6 [M + 2H]⁺/2).

Пример 75

{[Ацетил-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен²]} (SEQ ID NO: 75)



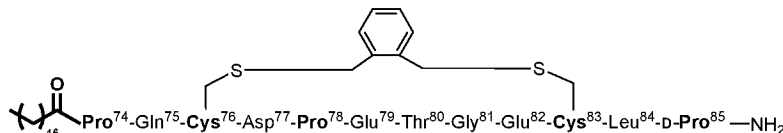
5 Этот 12-мерный моноциклический пептидный аналог, конъюгированный со
стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 3 для
проведения циклизации на твердой фазе. Линейную последовательность
получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных
последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с
10 использованием смолы H-Rink-амид-AM ChemMatrix (0,47 ммоль/г). Для
содействия протеканию циклизации на твердой фазе загрузку смолы уменьшали
до составляющей 0,40 ммоль/г путем уменьшения количества эквивалентов
первой Аа (D-Pro), связанной со смолой. Этот аналог в положении 78 содержал
пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-
15 пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин
включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc
удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1а. Два цистеина включали
в виде Fmoc-L-Cys(Mmt)-ОН и защитную группу Mmt удаляли после удлинения
пептида (до циклизации) по методике, подробно описанной в разделе 3h. N-
20 Концевое ацетилирование проводили по методике, подробно описанной в
разделе 1а. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в
положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc по методике,
подробно описанной в разделе 1а. Циклизацию на твердой фазе путем
включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами
25 проводили по методике Н. Отщепление от смолы с удалением всех защитных
групп проводили после циклизации так, как это описано в разделе 3h. В
заклучение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и
колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество,
обладающее чистотой, составляющей 98,3%.

30 Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с
использованием колонки 1 (градиентный режим: 60-100; t_R = 5,2 мин) и RP-

HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1711,8 (M); найдено: 1713,9 [M + H]⁺ и 857,1 [M + 2H]⁺/2).

Пример 76

{[Стеарил-Pro-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен²]} (SEQ ID NO: 76)



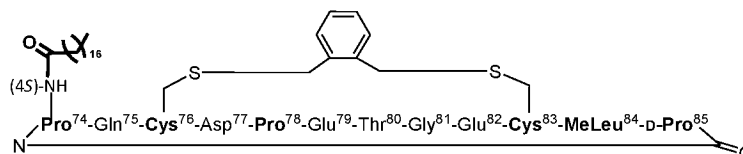
Этот 12-мерный моноциклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 3 для проведения циклизации на твердой фазе. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1а для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы H-Rink-амид-АМ ChemMatrix (0,47 ммоль/г). Для содействия протеканию циклизации на твердой фазе загрузку смолы уменьшали до составляющей 0,40 ммоль/г путем уменьшения количества эквивалентов первой Аа (D-Pro), связанной со смолой. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. Два цистеина включали в виде Fmoc-L-Cys(Mmt)-ОН и защитную группу Mmt удаляли после удлинения пептида (до циклизации) по методике, подробно описанной в разделе 3h. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1а. Циклизацию на твердой фазе путем включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике Н. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили после циклизации так, как это описано в разделе 3h. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 94,5%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 60-100; t_R = 5,2 мин) и RP-

HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1654,8 (M); найдено: 1655,6 [M + H]⁺ и 828,7 [M + 2H]⁺/2).

Пример 77

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
5 MeLeu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 77)



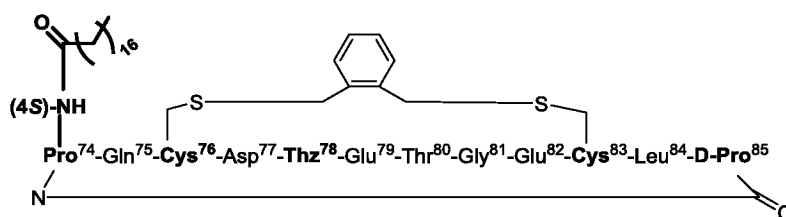
Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.

Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b
10 для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина и в положении 84 N-метиллейцин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-OH и защитную
15 группу удаляли в соответствии с методикой, подробно описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную
20 последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-MeLeu-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2
25 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 92,2%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 1,2$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1666,8 (M); найдено: 1689,6 $[M + Na]^+$ и 1667,0 $[M + H]^+$).

5 Пример 78

$\{[&^1\text{Pro}((4S)\text{-NH-стеарил})\text{-Gln-Cys}(\&^2)\text{-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys}(\&^3)\text{-Leu-D-Pro}\&^1][\&^2(1,2\text{-фенилендиил})\text{диметилен}\&^3]\}$ (SEQ ID NO: 78)



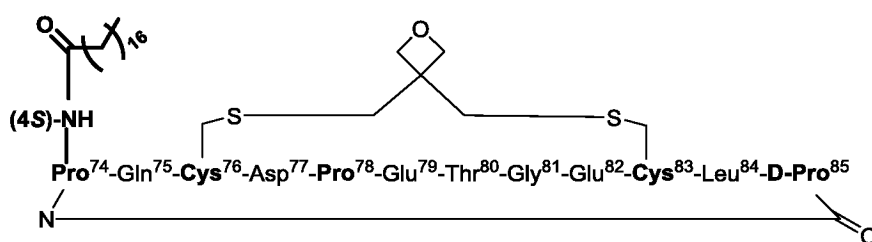
10 Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал L-тиопролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в 15 положении 74 (4S)-амино-L-пролин вместо лейцина. (4S)-Амино-L-пролин включали в виде Fmoc-L-Pro((4S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-амино-L-пролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. 20 Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Thz-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-ОН. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G2, 25 циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с

помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 93,5%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 3 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 4,9$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1670,8 (M); найдено: 1671,9 $[M + H]^+$ и 836,6 $[M + 2H]^{2+}$).

Пример 79

{[$\&^1$ Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys($\&^2$)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys($\&^3$)-Leu-D-Pro $\&^1$][$\&^2$ (3,3-оксетандиил)диметилен $\&^3$]} (SEQ ID NO: 79)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.

Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную

группу. Этот аналог в положении 78 содержал L-пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-амино-L-пролин вместо лейцина. (4S)-Амино-L-пролин включали в виде Fmoc-L-Pro((4S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике,

подробно описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-амино-L-пролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-ОН. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G2, циклизация 1.

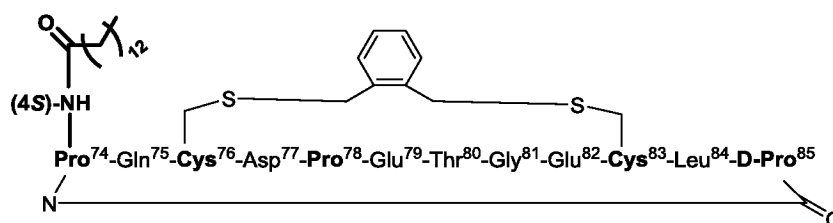
Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 3,3-бис(бромметил)оксетанового мостика между цистеинами проводили по методике

циклизации I (раздел 3i). В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 93,4%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 3 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 4,7$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1634,0 (M); найдено: 1634,3 $[M + H]^+$ и 817,7 $[M + 2H]^+/2$).

Пример 80

{[1 Pro((4S)-NH-миристоил)-Gln-Cys(2)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(3)-Leu-D-Pro 1][2 (1,2-фенилендиил)диметилен 3]} (SEQ ID NO: 80)



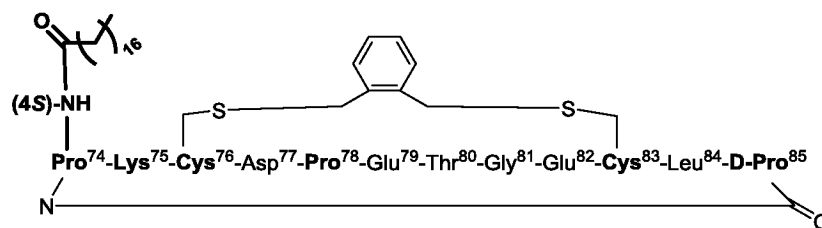
Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный с миристиновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-амино-L-пролин вместо лейцина. (4S)-Амино-L-пролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение миристиновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-амино-L-пролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-миристил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-ОН. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G2, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-

бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,3%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 3 (градиентный режим: 50-100; $t_R = 5,1$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1596,8 (M); найдено: 1598,5 $[M + H]^+$ и 799,8 $[M + 2H]^+/2$).

Пример 81

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Lys-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 81)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.

Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина, в положении 75 лизин вместо глутамин и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Lys(Boc)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в

соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение

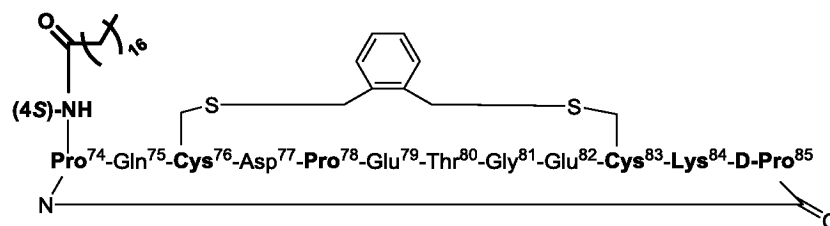
неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в

соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, представляющее собой формиат и обладающее чистотой, составляющей 97,6%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 3 (градиентный режим: 60-90; $t_R = 3,6$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1652,9 (M); найдено: 1654,0 $[M + H]^+$ и 827,8 $[M + 2H]^{2+}/2$).

Пример 82

{[1 Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(2)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(3)-Lys-D-Pro 1][2 (1,2-фенилендиил)диметилен 3]} (SEQ ID NO: 82)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.

Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой

кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина, в положении 84 лизин вместо лейцина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-

Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи

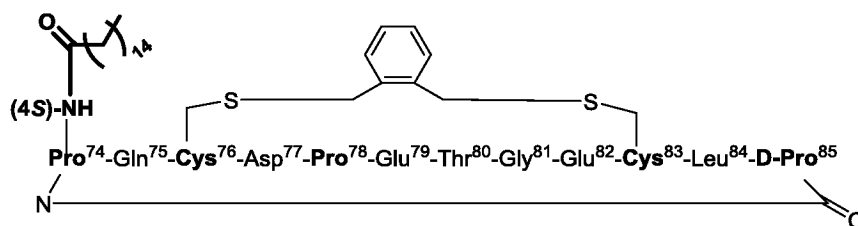
(4S)-аминопролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Lys(Boc)-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с

образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, представляющее собой формиат и обладающее чистотой, составляющей 94,8%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 3 (градиентный режим: 60-90; $t_R = 3,1$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1667,8 (M); найдено: 1669,0 $[M + H]^+$ и 835,1 $[M + 2H]^{2+/2}$).

Пример 83

{[1 Pro((4S)-NH-пальмитоил)-Gln-Cys(2)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(3)-Leu-D-Pro 1][2 (1,2-фенилендиил)диметилен 3]} (SEQ ID NO: 83)



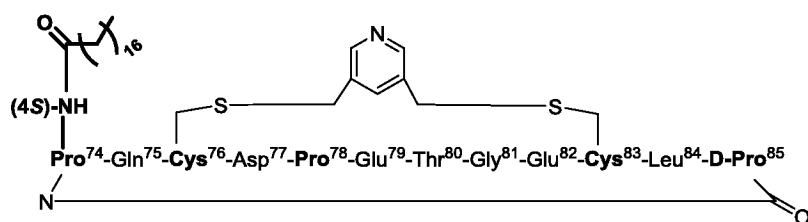
Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный с пальмитиновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-амино-L-пролин вместо лейцина. (4S)-Амино-L-пролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение пальмитиновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-амино-L-пролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-

Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-пальмитоил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G2, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 98,6%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 3 (градиентный режим: 50-100; $t_R = 6,4$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1624,8 (M); найдено: 1625,8 $[M + H]^+$ и 813,7 $[M + 2H]^+/2$).

Пример 84

{[$\&^1$ Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys($\&^2$)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys($\&^3$)-Leu-D-Pro $\&^1$][$\&^1$ (пиридин)3,5-диилдиметилен $\&^2$]} (SEQ ID NO: 84)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.

Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-OH и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали

линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH.

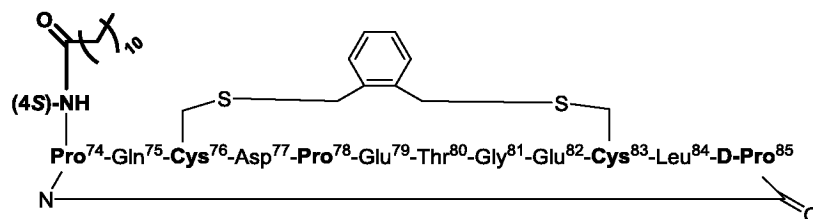
Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 3,5-бис(хлорметил)пиридинового мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой К и получали белое твердое вещество,

представляющее собой формиат и обладающее чистотой, составляющей 93,6%.

Этот чистый пептид анализировали помощью аналитической RP-UPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 50-100; $t_R = 1,22$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1653,8 (M); найдено: 1654,8 $[M + H]^+$ и 828,2 $[M + 2H]^{2+}/2$).

Пример 85

{[1 Pro((4S)-NH-лаурил)-Gln-Cys(2)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(3)-Leu-D-Pro 1][2 (1,2-фенилендиил)диметилен 3]} (SEQ ID NO: 85)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный с лауриновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.

Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-амино-L-пролин вместо лейцина. (4S)-Амино-L-пролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-OH и защитную группу Alloc удаляли по методике,

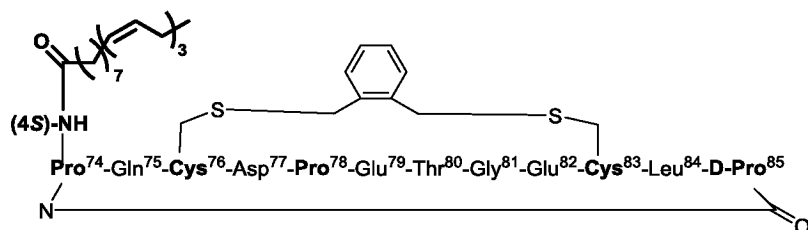
подробно описанной в разделе 1a. Включение лауриновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-амино-L-пролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы

без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-лаурил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G2, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,6%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 40-70; $t_R = 6,5$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1568,7 (M); найдено: 1569,7 $[M + H]^+$ и 785,6 $[M + 2H]^+/2$).

Пример 86

{[1 Pro((4S)-NH- α -линоленил)-Gln-Cys(2)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(3)-Leu-D-Pro 1][2 (1,2-фенилендиил)диметилен 3]} (SEQ ID NO: 86)



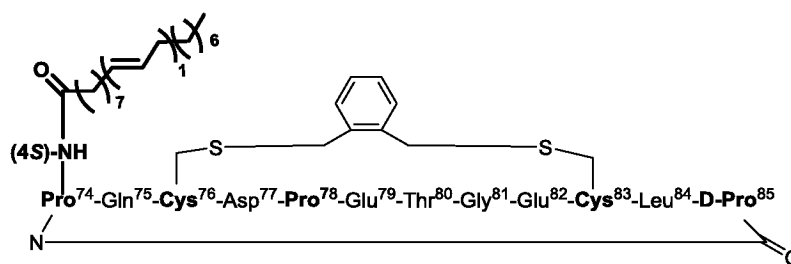
Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный с α -линоленовой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-OH и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1а. Включение α -линоленовой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1а. Отщепление от смолы

без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH- α -линоленил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4, с внесением соответствующих изменений для использования ненасыщенных жирных кислот. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой К и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 94,0%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 3 (градиентный режим: 50-80; $t_R = 5,5$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1646,8 (M); найдено: 1647,9 $[M + H]^+$ и 824,5 $[M + 2H]^{2+}/2$).

Пример 87

{[1 Pro((4S)-NH-элаидил)-Gln-Cys(2)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(3)-Leu-D-Pro 1][2 (1,2-фенилендиил)диметилен 3]} (SEQ ID NO: 87)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный с элаидиновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-OH и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1а. Включение элаидиновой кислоты проводили на твердой

фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-элаидил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH.

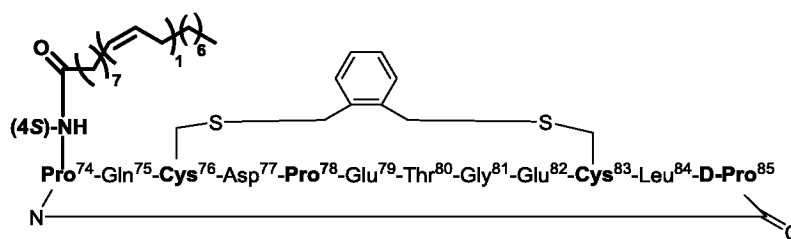
Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между C-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4, с внесением соответствующих изменений для использования ненасыщенных жирных кислот.

Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования B и колонки 2 в соответствии с методикой K и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 95,6%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 3 (градиентный режим: 65-85; $t_R = 4,8$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1650,8 (M); найдено: 1651,9 $[M + H]^+$ и 826,5 $[M + 2H]^{2+}/2$).

Пример 88

{[&¹Pro((4S)-NH-олеил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 88)



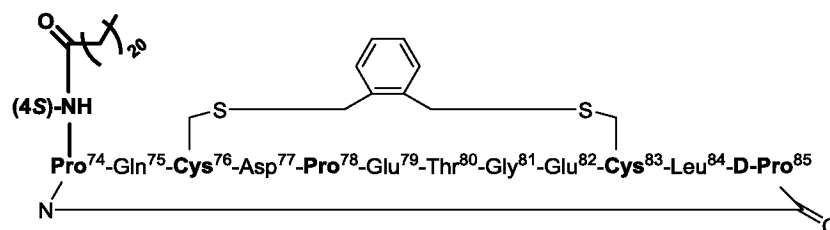
Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный с олеиновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих C-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-

ОН и защитную группу Allos удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1а. Включение олеиновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Allos и по методике, подробно описанной в разделе 1а. Отщепление от смолы без удаления
 5 всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-олеил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп
 10 проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4, с внесением соответствующих изменений для использования ненасыщенных жирных кислот. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью
 15 оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой К и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 96,1%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 3 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 4,7$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1650,8 (M); найдено: 1651,4 $[M + H]^+$ и 826,6 $[M + 2H]^{2+/2}$).
 20

Пример 89

{[$\&^1$ Pro((4S)-NH-бегенил)-Gln-Cys($\&^2$)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys($\&^3$)-Leu-D-Pro $\&^1$][$\&^2$ (1,2-фенилендиил)диметилен $\&^3$]} (SEQ ID NO: 89)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный с бегеновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в
 25

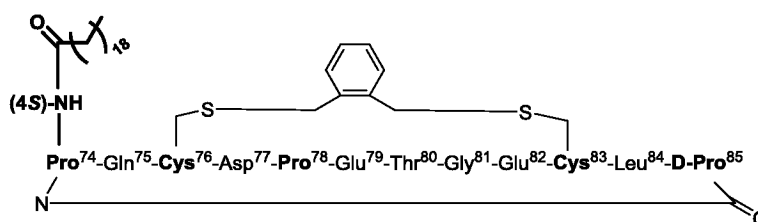
положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1а. Включение бегеновой кислоты проводили на твердой фазе в

- 5 положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1а. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-бегенил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-ОН.
- 10 Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение
- 15 неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 4 в соответствии с методикой К и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 95,1%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 4 (градиентный режим: 45-60; $t_R = 8,9$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1708,9 (M); найдено: 855,4 $[M + 2H]^{2+/2}$).

Пример 90

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 90)



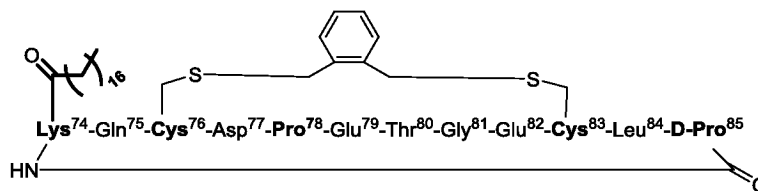
- 25 Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный с арахидиновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой

кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1а. Включение арахидиновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1а. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-ОН. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 4 в соответствии с методикой К и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 95,1%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 4 (градиентный режим: 45-55; $t_R = 7,9$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1680,9 (M); найдено: 841,6 $[M + 2H]^{2+/2}$).

Пример 91

{[1 Lys(N⁶-стеарил)-Gln-Cys(2)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(3)-Leu-D-Pro(1)](2 (1,2-фенилендиил)диметилен 3)} (SEQ ID NO: 91)



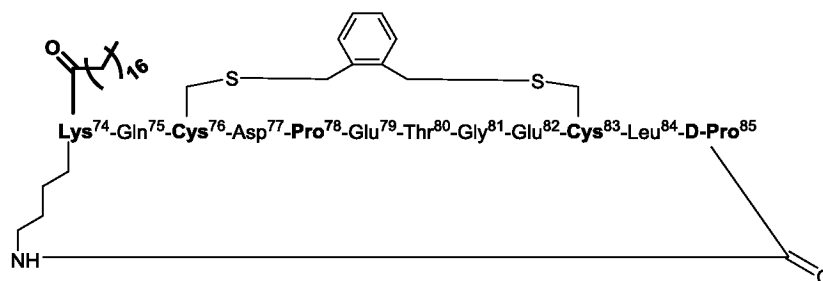
Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 лизин

вместо лейцина. Стеариновую кислоту присоединяли к боковой цепи находящегося в положении 74 лизина, тогда как удлинение пептида проводили по его находящемуся в α -положении атому N. Удаление Allos из боковой цепи находящегося в положении 74 лизина проводили по методике, подробно описанной в разделе 1а. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Lys(NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 97,0%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 3 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 6,0$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1668,9 (M); найдено: 835,7 $[M + 2H]^+ / 2$ и 846,6 $[M + H + Na]^+ / 2$).

Пример 92

{[Стеарил-Lys(&¹)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 92)



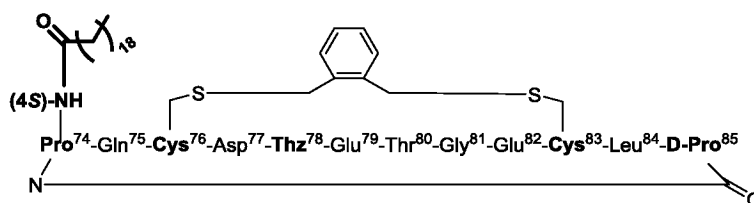
Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную

группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 лизин вместо лейцина. Удлинение пептида проводили по боковой цепи находящегося в положении 74 лизина, тогда как стеариновую кислоту присоединяли к его находящемуся в α -положении атому N. Удаление Allos из боковой цепи находящегося в положении 74 лизина проводили по методике, подробно описанной в разделе 1а. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Lys[Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH]-стеарил-. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 98,3%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 3 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 6,0$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1668,9 (M); найдено: 846,6 $[M+H+Na]^{2+/2}$).

Пример 93

{[$\&^1$ Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys($\&^2$)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys($\&^3$)-Leu-D-Pro $\&^1$][$\&^2$ (1,2-фенилендиил)диметилен $\&^3$]} (SEQ ID NO: 93)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный с арахидоновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал L-тиопролин вместо

глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-амино-L-пролин вместо лейцина. (4S)-Амино-L-пролин включали в виде Fmoc-L-Pro((4S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1а. Включение

5 арахидиновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-амино-L-пролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1а. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а, и получали линейную

10 последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Thz-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-ОН. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G2, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2

15 (см. схему 2) посредством включения 1,2-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 4 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 95,1%.

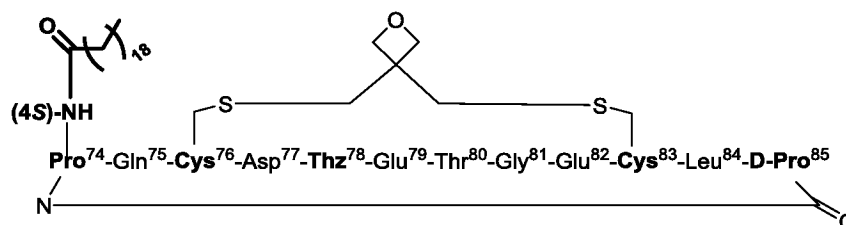
Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с

20 использованием колонки 1 (градиентный режим: 80-100; $t_R = 5,9$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1698,8 (M); найдено: 1699,5 $[M + H]^+$ и 850,3 $[M + 2H]^{+2}$).

Пример 94

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-

25 Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 94)



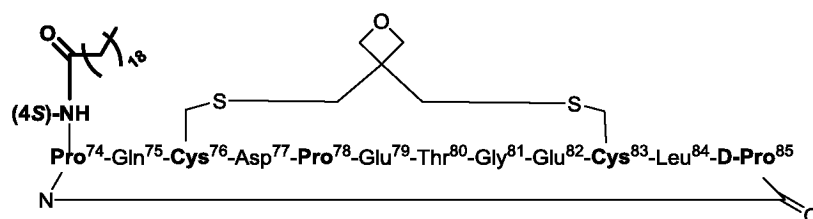
Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный с арахидоновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b

для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал L-тиопролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-амино-L-пролин вместо лейцина. (4S)-Амино-L-пролин включали в виде Fmoc-L-Pro((4S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1а. Включение арахидиновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-амино-L-пролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1а. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2а, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Thz-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-ОН. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G2, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 3,3-бис(бромметил)оксетанового мостика между цистеинами проводили по методике I. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 4 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,1%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 7,1$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1678,8 (M); найдено: 1681,7 $[M + H]^+$ и 840,6 $[M + 2H]^{+2}$).

Пример 95

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 95)



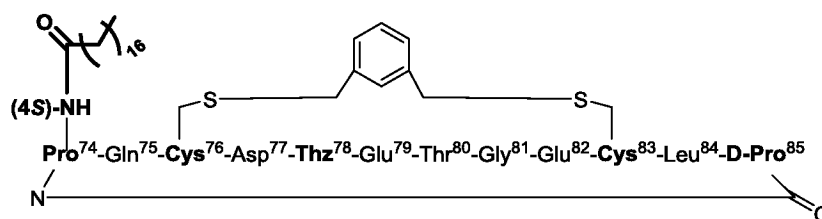
Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный с арахидиновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.

Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение арахидиновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-ОН. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 3,3-бис(бромметил)оксетанового мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 4 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 99,3%

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-UPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 0,76$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1662,0 (M); найдено: 831,7 $[M + 2H]^{2+/2}$).

Пример 96

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 96)



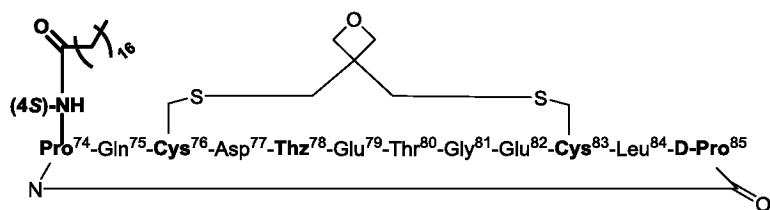
Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.

Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную группу. Этот аналог в положении 78 содержал L-тиопролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в
5 положении 74 (4S)-амино-L-пролин вместо лейцина. (4S)-Амино-L-пролин включали в виде Fmoc-L-Pro((4S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-амино-L-пролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a.
10 Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Thz-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-ОН. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G2,
15 циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,3-бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали
20 белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 96,4%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 6,1$ мин) и RP-HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1670,8 (M); найдено: 1671,8 $[M + H]^+$ и 836,4 $[M + 2H]^{+2}$).

Пример 97

{[$\&^1$ Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys($\&^2$)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys($\&^3$)-Leu-D-Pro $\&^1$][$\&^2$ (3,3-оксетандиил)диметилен $\&^3$]} (SEQ ID NO: 97)



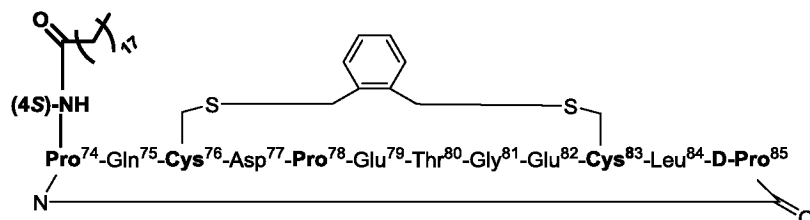
5 Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со
стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.
Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b
для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную
группу. Этот аналог в положении 78 содержал L-тиопролин вместо
10 глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в
положении 74 (4S)-амино-L-пролин вместо лейцина. (4S)-Амино-L-пролин
включали в виде Fmoc-L-Pro((4S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc
удаляли по методике, подробно описанной в разделе 1a. Включение стеариновой
кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-амино-L-
15 пролина после удаления Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a.
Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это
описано в разделе 2a, и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-
Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Thz-
Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-ОН. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием
20 амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G2,
циклизация 1. Удаление всех защитных групп проводили в соответствии с
методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством
включения 3,3-бис(бромметил)оксетанового мостика между цистеинами
проводили по методике I. В заключение неочищенный пептид очищали с
25 помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали
белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 98,8%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с
использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; t_R = 5,2 мин) и RP-

HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1650,8 (M); найдено: 16251,5 [M + H]⁺ и 826,5 [M + 2H]⁺/2).

Пример 98

{[&¹Pro((4S)-NH-нонадеканоил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-
5 Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 98)

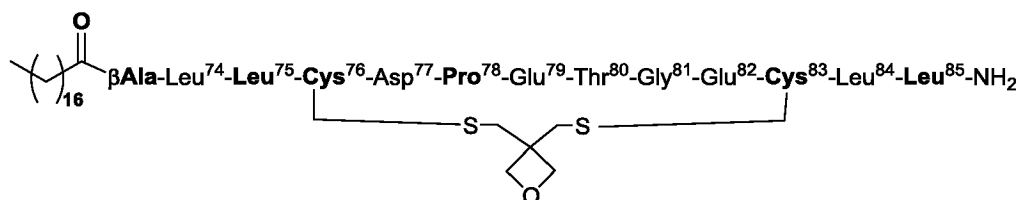


Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный с
нонадекановой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.
Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b
10 для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную
группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой
кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-
аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-
Pro(4-(S)-NHAlloc)-OH и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно
15 описанной в разделе 1a. Включение наонадекановой кислоты проводили на
твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления
Alloc и по методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы
без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a,
и получали линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-
20 Pro((4S)-NH-нонадеканоил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-
Bu)-Gly-OH. Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между
С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех
защитных групп проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4.
Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения 1,2-
25 бис(бромметил)бензольного мостика между цистеинами проводили по методике
G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью
оборудования В и колонки 4 в соответствии с методикой I и получали белое
твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 94,9%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 6,9$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1666,8 (M); найдено: 834,5[M + 2H]^{2+/2}).

Пример 99

- 5 { [Стеарил-βAla-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-NH₂][&¹(3,3-оксетандиил)диметилен&²] } (SEQ ID NO: 99)

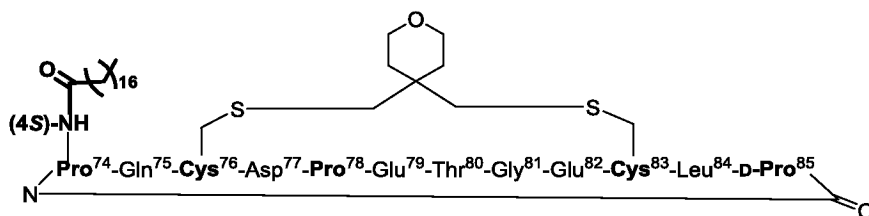


- Этот 12-мерный пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 1. Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1a для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую амидную группу, и с использованием смолы Fmoc-Rink-амид-AM-PS. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в N-концевом положении по методике, подробно описанной в разделе 1a. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты и в положениях 75 и 85 два лейцина вместо глутамин и пролина соответственно. Отщепление от смолы с удалением всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2b. Циклизацию путем включения 3,3-бис(бромметил)оксетанового мостика между цистеинами проводили по методике В. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой К и получали белое твердое вещество, обладающее чистотой, составляющей 95,1%.

- Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-UPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; $t_R = 0,82$ мин) и RP-UPLS-ESI-MS (рассчитано: 1723,0 (M); найдено: 1746,4 [M + Na]⁺ и 1762,4 [M + K]⁺).

Пример 100

{[$\&^1$ Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys($\&^2$)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys($\&^3$)-Leu-D-Pro $\&^1$][$\&^2$ (тетрагидро-2H-пиран-4,4-диил)диметилен $\&^3$]} (SEQ ID NO: 100)



Этот 12-мерный бициклический пептидный аналог, конъюгированный со стеариновой кислотой, синтезировали в соответствии с общей схемой 2.

Линейную последовательность получали по методике, описанной в разделе 1b для пептидных последовательностей, содержащих С-концевую кислотную

группу. Этот аналог в положении 78 содержал пролин вместо глутаминовой кислоты, в положении 85 D-пролин вместо L-пролина и в положении 74 (4S)-

аминопролин вместо лейцина. (4S)-Аминопролин включали в виде Fmoc-L-Pro(4-(S)-NHAlloc)-ОН и защитную группу Alloc удаляли по методике, подробно

описанной в разделе 1a. Включение стеариновой кислоты проводили на твердой фазе в положении боковой цепи (4S)-аминопролина после удаления Alloc и по

методике, подробно описанной в разделе 1a. Отщепление от смолы без удаления всех защитных групп проводили так, как это описано в разделе 2a, и получали

линейную последовательность H-Glu(O-t-Bu)-Cys(Trt)-Leu-D-Pro-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln(Trt)-Cys(Trt)-Asp(O-t-Bu)-Pro-Glu(O-t-Bu)-Thr(t-Bu)-Gly-OH.

Циклизацию 1 (см. схему 2) с образованием амидной связи между С-концом и N-концом проводили по методике G, циклизация 1. Удаление всех защитных групп

проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 4. Циклизацию 2 (см. схему 2) посредством включения тетрагидро-2H-пиран-4,4-

диил)бис(метиленового) мостика между цистеинами проводили по методике G, циклизация 2. В заключение неочищенный пептид очищали с помощью

оборудования В и колонки 2 в соответствии с методикой I и получали белое твердое вещество, представляющее собой формиат и обладающее чистотой,

составляющей 100,0%.

Этот чистый пептид анализировали с помощью аналитической RP-HPLS с использованием колонки 1 (градиентный режим: 70-100; t_R = 4,48 мин) и RP-

HPLS-ESI-MS (рассчитано: 1662,04 (M); найдено: 1662,7 [M + H]⁺; 1680,1 [M+H₂O]⁺ and 831,6 [M + 2H/2]⁺).

Исследование связывания Nrf2-Keap1 с помощью ОФРВ (однородная флуоресценция с разрешением по времени)

- 5 Для идентификации соединений, которые нарушают связывание пептида ETGE (QLQLDEETGEFL, обладающий высоким сродством домен Nrf2) со связывающимся с мальтозой белком Keap1 (метка СМБ) использовали однородный анализ с помощью резонансного переноса энергии флуоресценции РПЭФ с разрешением по времени (РВ-РПЭФ).
- 10 В 384-луночном планшете (ref. 4513, Corning) 2 мкл исследуемого соединения, разведенного с помощью буфера для анализа (50 мМ фосфатный буфер, pH 7, 0,1% БСА (бычий сывороточный альбумин)), смешивали с 4 мкл Keap1-СМБ (2,5 нМ). Конечная концентрация DMSO составляла 1%. После предварительного инкубирования соединения в течение 10 мин в каждую лунку
- 15 добавляли 4 мкл 10 нМ ETGE-биотин. После инкубирования соединения в течение 30 мин в качестве реагентов для детектирования добавляли 50 нг стрептавидин-d2 (флуорофор-донор, ref. 610SADLA, Cisbio) и 20 нг антител к СМБ-Eu³⁺ (флуорофор-акцептор, ref. 61MBPKAB, Cisbio), разведенных с помощью буфера для анализа + 0,2М KF. Через 2 ч и 30 мин с помощью прибора
- 20 Envision определяли интенсивность флуоресценции (длина волны испускания равна 665 нм и длина волны возбуждения равна 620 нм). Если Keap1-СМБ и пептид ETGE являлись связанными, то перенос энергии между флуорофором-донором и флуорофором-акцептором определяли, как интенсивность флуоресценции флуорофора-акцептора. Уменьшение интенсивности
- 25 флуоресценции указывает на то, что соединение конкурирует с меченым пептидом ETGE за связывание с Keap-СМБ.

- Для расчета результаты нормировали на результаты, полученные для, DMSO и положительного контроля (в качестве положительного контроля использовали 2,2'-(нафталин-1,4-диилбис(((4-метоксифенил)сульфонил)азандиил)))диуксусную кислоту при концентрации,
- 30 равной 10 мкМ, описанную в публикации J. Med. Chem. 2014, 57, 2736–2745 использовали).

Значения IC_{50} приведены ниже. Значения объединены в категории. К категории А относятся значения, меньшие, чем 0,001 мкМ. К категории В относятся значения, меньшие, чем 0,1, но большие или равные 0,001 мкМ. К категории С относятся значения, меньшие, чем 5, но большие или равные 0,1 мкМ.

ТАБЛИЦА 3: Связывание (IC_{50}) ETGE-Keap1 для конечных синтезированных пептидов

Пример	Связывание (IC_{50}) ETGE-Keap1
1	В
2	С
3	В
4	А
5	В
6	В
7	В
8	В
9	В
10	С
11	В
12	В
13	В
14	А
15	В
16	А
17	В
18	В
19	В
20	В
21	В
22	В
23	В
24	В
25	В
26	В
27	В
28	В
29	В
30	В
31	В
32	В
33	В
34	В
35	В
36	В

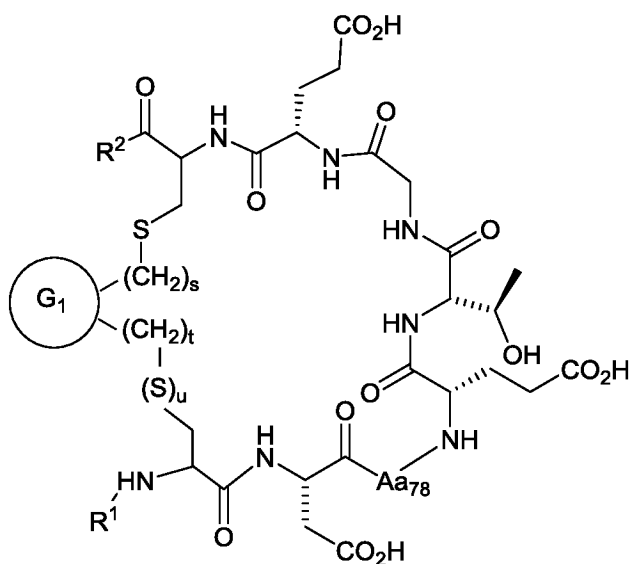
Пример	Связывание (IC ₅₀) ETGE-Keap1
37	B
38	B
39	B
40	B
41	B
42	A
43	B
44	B
45	B
46	B
47	A
48	B
49	B
50	A
51	B
52	B
53	B
54	B
55	B
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	B
62	B
63	B
64	A
65	A
67	B
68	B
69	B
70	A
71	B
72	B
73	B
74	A
75	B
76	B
77	B
78	A
79	B
80	A
81	B
82	B
83	A
84	B

Пример	Связывание (IC ₅₀) ETGE-Keap1
85	A
86	A
87	B
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A
98	A
99	A
100	B

Эти результаты показывают, что пептидные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают высоким сродством связывания с Keap1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептидное соединение, где пептидное соединение представляет собой соединение формулы (I)' или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер:



Формула (I)'

в которой

• R¹ обозначает атом водорода, группу –CO(C₁-C₄-алкил), группу

10 CONH(C₁-C₄-алкил) или группу –Aa₇₅-Aa₇₄-[L₁]_m-[Tag₁]_n;

• R² обозначает группу –OH, группу –NH₂ или группу –Aa₈₄-Aa₈₅-[L₂]_p-[Tag₂]_q;

• Aa₇₄ обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый, фенилаланиновый, пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, где если Aa₇₄ отличается от прямой связи, то (а) Aa₇₄ необязательно связан с Aa₈₅; и/или (b) Aa₇₄ необязательно алкилирован C₁-C₄-алкильной группой по атому N пептидной связи, и где если Aa₇₄ обозначает пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, то он является незамещенным или замещен группой –NH₂ или группой –NHC(O)CH₃;

20 • Aa₇₅ обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый, валиновый, фенилаланиновый или аргининовый остаток, где если Aa₇₅

отличается от прямой связи, то Aa₇₅ необязательно алкилирован C₁-C₄-алкильной группой по атому N пептидной связи;

• m и n каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa₇₄ не связан с Aa₈₅, то одна или все концевые аминокислоты, содержащиеся в R¹, представляют собой группу -NH₂ или группу -NHC(O)CH₃, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa₇₄ и Aa₇₅ не могут одновременно обозначать прямую связь;

• если m равно 1 и n равно 1, то L₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)₍₁₋₄₎-NH-, и если m равно 1 и n равно 0, то L₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)₍₁₋₄₎-NH₂;

• Tag₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)_r-CH₃ или группу -C(O)-(CH₂)₇-(CH=CH-CH₂)₁₋₃-(CH₂)₀₋₆-CH₃, где если Aa₇₄ обозначает 4-аминопролиновый или 4-амино-N-ацетилпролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag₁ связана с Aa₇₄ через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка или через 4-аминный заместитель 4-амино-N-ацетилпролинового остатка;

• r обозначает целое число, выбранное от 6 до 24;

• Aa₈₄ обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый или аргининовый остаток, где если Aa₈₄ отличается от прямой связи, то Aa₈₄ необязательно алкилирован C₁-C₄-алкильной группой по атому N пептидной связи;

• Aa₈₅ обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый или D-пролиновый остаток, где если Aa₈₅ отличается от прямой связи, то (a) Aa₈₅ необязательно связан с Aa₇₄; и/или (b) Aa₈₅ необязательно алкилирован C₁-C₄-алкильной группой по атому N пептидной связи;

• p и q каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1, где если каждый p и q равен 0 и Aa₇₄ не связан с Aa₈₅, то одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в R², представляют собой группу -COOH или группу -CONH₂, и в случае, если каждый p и q равен 0, то Aa₈₄ и Aa₈₅ не могут одновременно обозначать прямую связь;

• если p равно 1 и q равно 1, то L_2 обозначает группу $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{CO}-$, и если p равно 1 и q равно 0, то L_2 обозначает группу $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{COOH}$ или $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{CONH}_2$;

• Tag_2 обозначает пептид, содержащий от 6 до 20 аминокислот, где по меньшей мере три из этих аминокислот выбраны из группы, состоящей из лизина и аргинина, где одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в Tag_2 , представляют собой группу $-\text{COOH}$ или группу $-\text{CONH}_2$;

• s равно 0 или 1;

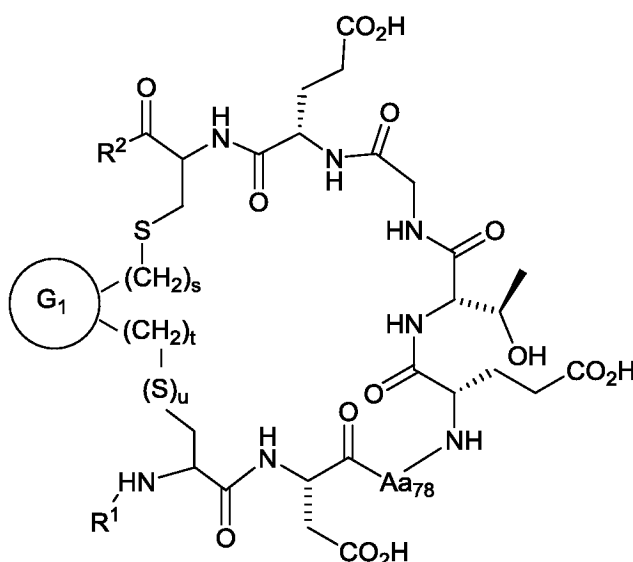
• t равно 0 или 1;

• u равно 0 или 1;

• Aa_{78} обозначает пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один, два или три заместителя, выбранных из атома галогена и аминогруппы, и где Aa_{78} необязательно алкилирован C_1 - C_4 -алкильной группой по атому N пептидной связи; и

• G_1 обозначает C_6 - C_{20} -арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы; или 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; где арильная и гетероарильная группы необязательно содержат один или более заместителей, выбранных из C_1 - C_4 -алкильной группы и атома галогена; или 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом кислорода, выбранную из оксетанильной группы, тетрагидрофуранильной группы и тетрагидро-2H-пиранильной группы.

2. Пептидное соединение по п. 1, где пептидное соединение представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер:



Формула (I)

в которой

- R^1 обозначает атом водорода, группу $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, группу $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ или группу $-\text{Aa}_{75}\text{-Aa}_{74}\text{-}[\text{L}_1]_m\text{-}[\text{Tag}_1]_n$;

5 $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ или группу $-\text{Aa}_{75}\text{-Aa}_{74}\text{-}[\text{L}_1]_m\text{-}[\text{Tag}_1]_n$;

- R^2 обозначает группу $-\text{OH}$, группу $-\text{NH}_2$ или группу $-\text{Aa}_{84}\text{-Aa}_{85}\text{-}[\text{L}_2]_p\text{-}[\text{Tag}_2]_q$;

• Aa_{74} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый, фенилаланиновый, пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, где если Aa_{74} отличается от прямой связи, то (а) Aa_{74} необязательно связан с Aa_{85} ; и/или (б) Aa_{74} необязательно алкилирован $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкильной}$ группой по атому N пептидной связи, и где если Aa_{74} обозначает пролиновый или N-ацетилпролиновый остаток, то он является незамещенным или замещен группой $-\text{NH}_2$ или группой $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;

15 • Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый, валиновый, фенилаланиновый или аргининовый остаток, где если Aa_{75} отличается от прямой связи, то Aa_{75} необязательно алкилирован $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкильной}$ группой по атому N пептидной связи;

20 • m и n каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые аминогруппы, содержащиеся в R^1 , представляют собой группу $-\text{NH}_2$ или группу

$-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут одновременно обозначать прямую связь;

- если m равно 1 и n равно 1, то L_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{NH}-$, и если m равно 1 и n равно 0, то L_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{NH}_2$;

5 • Tag_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый или 4-амино-N-ацетилпролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка или через 4-аминный заместитель 4-амино-N-ацетилпролинового остатка;

10 • r обозначает целое число, выбранное от 6 до 18;

- Aa_{84} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый или аргининовый остаток, где если Aa_{84} отличается от прямой связи, то Aa_{84} необязательно алкилирован C_1 - C_4 -алкильной группой по атому N пептидной связи;

15 • Aa_{85} обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый, лизиновый, аргининовый или D-пролиновый остаток, где если Aa_{85} отличается от прямой связи, то (а) Aa_{85} необязательно связан с Aa_{74} ; и/или (b) Aa_{85} необязательно алкилирован C_1 - C_4 -алкильной группой по атому N пептидной связи;

20 • p и q каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1, где если каждый p и q равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в R^2 , представляют собой группу $-\text{COOH}$ или группу $-\text{CONH}_2$, и в случае, если каждый p и q равен 0, то Aa_{84} и Aa_{85} не могут одновременно обозначать прямую связь;

25 • если p равно 1 и q равно 1, то L_2 обозначает группу $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{CO}-$, и если p равно 1 и q равно 0, то L_2 обозначает группу $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{COOH}$ или $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-\text{CONH}_2$;

- Tag_2 обозначает пептид, содержащий от 6 до 20 аминокислот, где по меньшей мере три из этих аминокислот выбраны из группы, состоящей из

лизина и аргинина, где одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в Tag₂, представляют собой группу -COOH или группу -CONH₂;

- s равно 0 или 1;

- t равно 0 или 1;

5

- u равно 0 или 1;

- Aa₇₈ обозначает пролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, аланиновый, фенилаланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один, два или три заместителя, выбранных из атома галогена и аминокетильной группы, и где Aa₇₈ необязательно алкилирован C₁-C₄-алкильной группой по атому N пептидной связи; и

- G₁ обозначает C₆-C₂₀-арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы; или 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; где арильная и гетероарильная группы необязательно содержат один или более заместителей, выбранных из C₁-C₄-алкильной группы и атома галогена.

3. Пептидное соединение по п.п. 1-2, в котором Aa₇₄ обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, пролиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток, где (a) если Aa₇₄ отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa₈₅; и/или (b) если Aa₇₄ обозначает лейцин, то лейциновый остаток необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи.

4. Пептидное соединение по п.п. 1-3, в котором Aa₇₅ обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток.

5. Пептидное соединение по любому из п.п. 1-4, в котором, если m равно 1 и n равно 1, то L₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)₂-NH-.

6. Пептидное соединение по п. 1, в котором Tag₁ обозначает группу –C(O)-(CH₂)_r-CH₃, группу -C(O)-(CH₂)₇-((E-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃, группу -C(O)-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃ или группу -C(O)-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₃-CH₃, где если Aa₇₄ обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag₁ связана с Aa₇₄ через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка; и r равно от 6 до 20.

7. Пептидное соединение по п. 6, в котором Tag₁ обозначает группу –C(O)-(CH₂)_r-CH₃, где если Aa₇₄ обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag₁ связана с Aa₇₄ через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка; и r равно от 6 до 20.

8. Пептидное соединение по п. 1, в котором в –Aa₇₅-Aa₇₄-[L₁]_m-[Tag₁]_n:

- Aa₇₄ обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, пролиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток, где (a) если Aa₇₄ отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa₈₅; и/или (b) если Aa₇₄ обозначает лейцин, то лейциновый остаток необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи);

- Aa₇₅ обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток;

- (i) m равно 0 и n равно 0; или (ii) m равно 0 и n равно 1; или (iii) m равно 1 и n равно 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa₇₄ не связан с Aa₈₅, то одна или все концевые аминогруппы, содержащиеся в R¹, обычно представляют собой группу –NH₂, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa₇₄ и Aa₇₅ не могут одновременно обозначать прямую связь;

- L₁ обозначает группу –C(O)-(CH₂)₂-NH-;

- Tag₁ обозначает группу –C(O)-(CH₂)_r-CH₃, группу -C(O)-(CH₂)₇-((E-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃, группу -C(O)-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃ или группу -C(O)-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₃-CH₃, где если Aa₇₄ обозначает 4-

аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка; и

- r равно от 6 до 20.

5 9. Пептидное соединение по п. 8, в котором в $-\text{Aa}_{75}-\text{Aa}_{74}-[\text{L}_1]_m-[\text{Tag}_1]_n$:

- Aa_{74} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, пролиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток, где (a) если Aa_{74} отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa_{85} ; и/или (b) если Aa_{74} обозначает лейцин, то лейциновый остаток необязательно

10 алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи);

- Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток;

15 • (i) m равно 0 и n равно 0; или (ii) m равно 0 и n равно 1; или (iii) m равно 1 и n равно 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые аминокислоты, содержащиеся в R^1 , обычно представляет собой группу $-\text{NH}_2$, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут одновременно обозначать прямую связь;

- L_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$; и

20 • Tag_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка; и

- r равно от 6 до 20.

25 10. Пептидное соединение по любому из п.п. 1-9, в котором Tag_1 обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка; и r равно 6 или 16.

30 11. Пептидное соединение по любому из п.п. 1-10, в котором в $-\text{Aa}_{75}-\text{Aa}_{74}-[\text{L}_1]_m-[\text{Tag}_1]_n$:

- Aa_{74} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый, лизиновый, пролиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток, где (a) если Aa_{74} отличается от прямой связи, то он необязательно связан с Aa_{85} ; и/или (b) если Aa_{74} обозначает лейцин, то лейциновый остаток необязательно

5 алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи);

- Aa_{75} обозначает прямую связь, глутаминовый, лейциновый, лизиновый или валиновый остаток;

10 • (i) m равно 0 и n равно 0; или (ii) m равно 0 и n равно 1; или (iii) m равно 1 и n равно 1, где если каждый m и n равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые аминогруппы, содержащиеся в R^1 , обычно представляет собой группу $-NH_2$, и в случае, если каждый m и n равен 0, то Aa_{74} и Aa_{75} не могут одновременно обозначать прямую связь;

- L_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_2-NH-$;

15 • Tag_1 обозначает группу $-C(O)-(CH_2)_r-CH_3$, где если Aa_{74} обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag_1 связана с Aa_{74} через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка; и

- r равно 6 или 16.

20 12. Пептидное соединение по любому из п.п. 1-11, в котором R^1 обозначает группу $-COCH_3$ или группу $-Aa_{75}-Aa_{74}-[L_1]_m-[Tag_1]_n$.

25 13. Пептидное соединение по любому из п.п. 1-12, в котором Aa_{84} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый или лизиновый остаток, где если Aa_{84} обозначает лейциновый остаток, то Aa_{84} необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейцин необязательно метилирован по атому N пептидной связи).

30 14. Пептидное соединение по любому из п.п. 1-13, в котором Aa_{85} обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый, лизиновый или

D-пролиновый остаток, где если Aa_{85} отличается от прямой связи, то он
необязательно связан с Aa_{74} .

15. Пептидное соединение по любому из п.п. 1-14, в котором если p равно 1
и q равно 1, то L_2 обозначает группу $-NH-(CH_2)_2-CO-$.

16. Пептидное соединение по любому из п.п. 1-15, в котором Tag_2
обозначает проникающий в клетку пептид, содержащий от 8 до 11 аминокислот,
где по меньшей мере три из этих аминокислот выбраны из группы, состоящей из
лизина и аргинина, и где одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся
в Tag_2 , представляют собой группу $-CONH_2$.

17. Пептидное соединение по любому из п.п. 1-16, в котором в $-Aa_{84}-Aa_{85}-$
 $[L_2]_p-[Tag_2]_q$:

- Aa_{84} обозначает прямую связь, лейциновый, валиновый или лизиновый
остаток, где если Aa_{84} обозначает лейциновый остаток, то Aa_{84} необязательно
алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи (т.е. лейциновый
остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи);
- Aa_{85} обозначает прямую связь, пролиновый, лейциновый, валиновый,
лизиновый или D-пролиновый остаток, где если Aa_{85} отличается от прямой
связи, то он необязательно связан с Aa_{74} ;
- (i) p равно 0 и q равно 0; или (ii) p равно 1 и q равно 1, где если каждый p
и q равен 0 и Aa_{74} не связан с Aa_{85} , то одна или все концевые карбоксигруппы,
содержащиеся в R^2 , представляют собой группу $-COOH$ или группу $-CONH_2$ и в
случае, если каждый p и q равен 0, то Aa_{84} и Aa_{85} не могут одновременно
обозначать прямую связь;
- L_2 обозначает группу $-NH-(CH_2)_2-CO-$; и
- Tag_2 обозначает пептид, содержащий от 8 до 11 аминокислот, где по
меньшей мере три из этих аминокислот выбраны из группы, состоящей из
лизина и аргинина, и одна или все концевые карбоксигруппы, содержащиеся в
 Tag_2 , представляют собой группу $-CONH_2$.

18. Пептидное соединение по любому из п.п. 1-17, в котором R^2 обозначает группу $-NH_2$ или группу $-Aa_{84}-Aa_{85}-[L_2]_p-[Tag_2]_q$.

- 5 19. Пептидное соединение по п. 1, в котором:
- R^1 выбран из:
 - ◇ $-COCH_3$;
 - ◇ $-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3$;
 - ◇ $-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_6-CH_3$;
 - 10 ◇ $-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{20}-CH_3)-$;
 - ◇ $-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{18}-CH_3)-$;
 - ◇ $-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{17}-CH_3)-$;
 - ◇ $-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3)-$;
 - ◇ $-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{14}-CH_3)-$;
 - 15 ◇ $-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{12}-CH_3)-$;
 - ◇ $-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{10}-CH_3)-$;
 - ◇ $-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_7-((E-CH=CH)-CH_2)_1-(CH_2)_6-CH_3)-$;
 - ◇ $-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_7-((Z-CH=CH)-CH_2)_1-(CH_2)_6-CH_3)-$;
 - ◇ $-Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH_2)_7-((Z-CH=CH)-CH_2)_3-CH_3)-$;
 - 20 ◇ $-Gln-Pro((4S)-NHC(O)CH_3)-$;
 - ◇ $-Gln-Leu-H$;
 - ◇ $-Gln-Leu-$;
 - ◇ $-Gln-Leu-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3$;
 - ◇ $-Gln-Leu-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_6-CH_3$;
 - 25 ◇ $-Gln-MeLeu-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3$;
 - ◇ $-Gln-Lys-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3$;
 - ◇ $-Gln-Lys(-CO-(CH_2)_2-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3)-$;
 - ◇ $-Gln-Lys(N^6-CO-(CH_2)_{16}-CH_3)-$;
 - ◇ $-Gln-Lys(-CO-(CH_2)_{16}-CH_3)-$;
 - 30 ◇ $-Gln-AcPro((4S)-NH-CO-(CH_2)_{16}-CH_3)$;

- $\diamond$ -Gln-Pro-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
 $\diamond$ -Leu-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
 $\diamond$ -Leu-Leu-H;
 $\diamond$ -Lys-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
5 $\diamond$ -Lys-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)- ; и
 $\diamond$ -Val-Val- CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
 $\bullet$ R² выбран из;
 $\diamond$ -NH₂;
 $\diamond$ -NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
10 $\diamond$ -Leu-D-Pro-;
 $\diamond$ -Leu-D-Pro-NH₂;
 $\diamond$ -Leu-Leu-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
 $\diamond$ -Leu-Leu-NH₂;
 $\diamond$ -Leu-Pro-OH;
15 $\diamond$ -Leu-Pro-NH₂;
 $\diamond$ -Leu-Pro-;
 $\diamond$ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
 $\diamond$ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
 $\diamond$ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
20 $\diamond$ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂;
 $\diamond$ -MeLeu-D-Pro-;
 $\diamond$ -MeLeu-Pro-NH₂;
 $\diamond$ -Lys-Lys-NH₂;
 $\diamond$ -Lys-D-Pro-; и
25 $\diamond$ -Val-Val-NH₂;
 $\bullet$ или (i) каждый s, t и u равен 0; или (ii) каждый s, t и u равен 1;
 $\bullet$ Aa₇₈ обозначает незамещенный аланиновый, аргининовый, глутаминовый
кислотный или L-тиопролиновый остаток, или пролиновый или
фенилаланиновый остаток, необязательно содержащий один заместитель,

выбранный из атома фтора и аминогруппы, и где Aa₇₈ необязательно алкилирован метильной группой по атому N пептидной связи; и

- G₁ обозначает незамещенную 6-10-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой группы; или C₆-C₂₀-арильную группу, выбранную из фенильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы, где эта арильная группа необязательно содержит три или четыре заместителя, выбранных из метильной группы и атома галогена; или 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом кислорода, выбранную из оксетанильной группы и тетрагидро-2H-пиранильной группы.

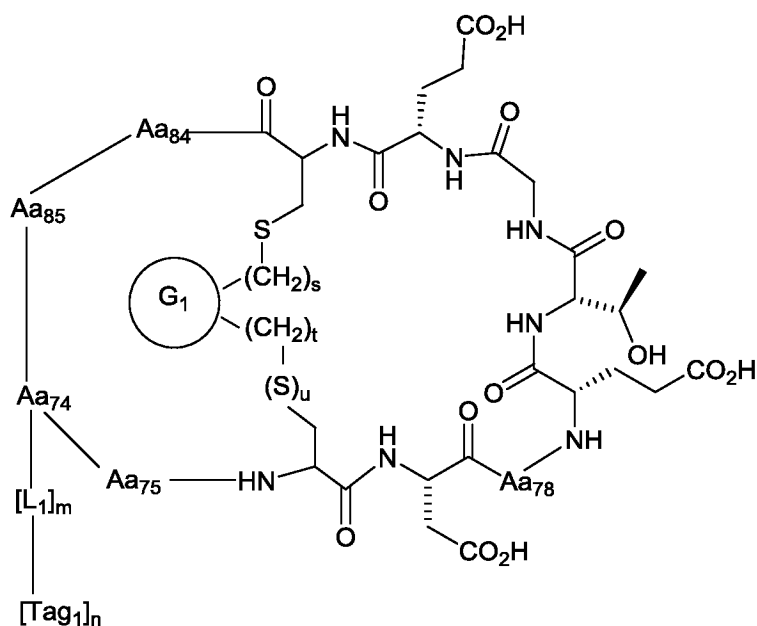
20. Пептидное соединение по любому из п.п. 1-19, в котором:

- R¹ выбран из:
 - ◇ -COCH₃;
 - 15 ◇ -CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
 - ◇ -CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₆-CH₃;
 - ◇ -Gln-Pro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
 - ◇ -Gln-Pro((4S)-NHC(O)CH₃)-;
 - ◇ -Gln-Leu-H;
 - 20 ◇ -Gln-Leu-;
 - ◇ -Gln-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
 - ◇ -Gln-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₆-CH₃;
 - ◇ -Gln-MeLeu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
 - ◇ -Gln-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
 - 25 ◇ -Gln-Lys(-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃)-;
 - ◇ -Gln-AcPro((4S)-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃);
 - ◇ -Gln-Pro-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
 - ◇ -Leu-Leu-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
 - ◇ -Leu-Leu-H;
 - 30 ◇ -Lys-Lys-CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃; и

- $\diamond$ -Val-Val- CO-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₁₆-CH₃;
 • R² выбран из;
 $\diamond$ -NH₂;
 $\diamond$ -NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
 5 $\diamond$ -Leu-D-Pro-;
 $\diamond$ -Leu-D-Pro-NH₂;
 $\diamond$ -Leu-Leu-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
 $\diamond$ -Leu-Leu-NH₂;
 $\diamond$ -Leu-Pro-OH;
 10 $\diamond$ -Leu-Pro-NH₂;
 $\diamond$ -Leu-Pro-;
 $\diamond$ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
 $\diamond$ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH₂;
 $\diamond$ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂;
 15 $\diamond$ -Leu-Pro-NH-(CH₂)₂-CO-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂;
 $\diamond$ -MeLeu-D-Pro-;
 $\diamond$ -MeLeu-Pro-NH₂;
 $\diamond$ -Lys-Lys-NH₂; и
 $\diamond$ -Val-Val-NH₂;
 20 • или (i) каждый s, t и u равен 0; или (ii) каждый s, t и u равен 1;
 • Aa₇₈ обозначает незамещенный аланиновый, аргининовый или
 глутаминовый кислотный остаток, или пролиновый или фенилаланиновый
 остаток, необязательно содержащий один заместитель, выбранный из атома
 фтора и аминогруппы, и где Aa₇₈ необязательно алкилирован метильной группой
 25 по атому N пептидной связи; и
 • G₁ обозначает незамещенную 6-10-членную гетероарильную группу,
 выбранную из пиридиновой группы, индолильной группы и хиноксалиновой
 группы; или C₆-C₂₀-арильную группу, выбранную из фенильной группы,
 нафтильной группы, бифенильной группы и бинафтильной группы, эта арильная

группа необязательно содержит три или четыре заместителя, выбранных из метильной группы и атома галогена.

21. Пептидное соединение по п. 1, где пептидным соединением является
соединение формулы (IA)' или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер:



Формула (IA)'

в которой

- Aa₇₄ обозначает лейциновый, лизиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток;
- Aa₇₅ обозначает глутаминовый или лизиновый остаток;
- m и n каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1;
- если m равно 1 и n равно 1, то L₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)₍₁₋₄₎-NH-,
- и если m равно 1 и n равно 0, то L₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)₍₁₋₄₎-NH₂;
- Tag₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)_r-CH₃, группу -C(O)-(CH₂)₇-((E-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃, группу -C(O)-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₁-(CH₂)₆-CH₃ или группу -C(O)-(CH₂)₇-((Z-CH=CH)-CH₂)₃-CH₃, где если Aa₇₄ обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag₁ связана с Aa₇₄ через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка;
- r обозначает целое число, выбранное от 6 до 20;

• Aa₈₄ обозначает лейциновый остаток или лизиновый остаток, где лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи;

• Aa₈₅ обозначает пролиновый или D-пролиновый остаток;

• s равно 0 или 1;

• t равно 0 или 1;

• u равно 0 или 1;

• Aa₇₈ обозначает пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, L-тиопролиновый, аланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из атома галогена и аминоксигруппы; и

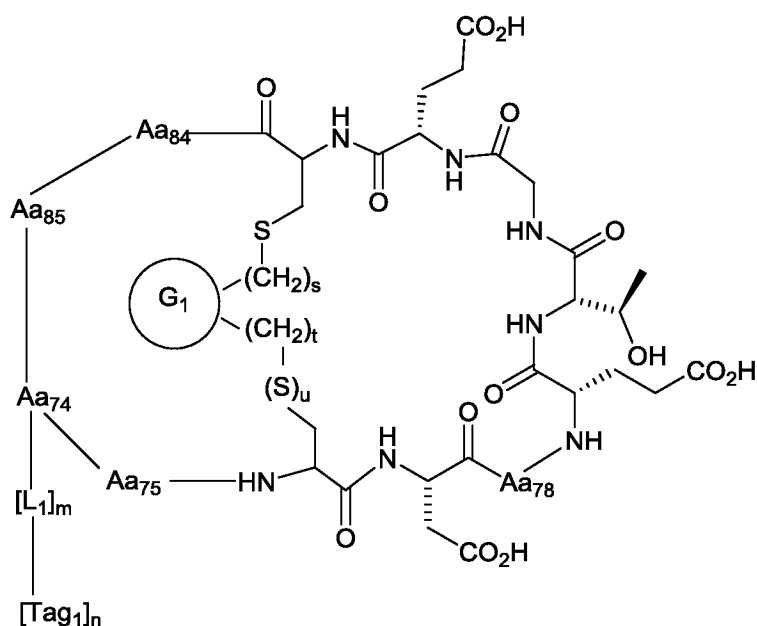
• G₁ обозначает фенильную группу, пиридиновую группу или индолильную группу; где фенильная, пиридиновая и индолильная группы необязательно содержат один, два, три или четыре заместителя, выбранных из C₁-C₄-алкильной группы и атома галогена; или 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом кислорода, выбранную из оксетанильной группы и тетрагидро-2H-пиранильной группы.

22. Пептидное соединение формулы (IA)' по п. 21, в котором:

• Tag₁ обозначает группу -C(O)-(CH₂)_r-CH₃, где если Aa₇₄ обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag₁ связана с Aa₇₄ через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка; и

• r обозначает целое число, выбранное от 6 до 20.

23. Пептидное соединение по любому из п.п. 1-22, где пептидным соединением является соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер:



Формула (IA)

в которой

- Aa₇₄ обозначает лейциновый, лизиновый, 4-аминопролиновый или 4-ацетиламинопролиновый остаток;
- Aa₇₅ обозначает глутаминовый остаток;
- m и n каждый независимо обозначает целое число, выбранное из 0 и 1;
- если m равно 1 и n равно 1, то L₁ обозначает группу –C(O)–(CH₂)₍₁₋₄₎–NH–, и если m равно 1 и n равно 0, то L₁ обозначает группу –C(O)–(CH₂)₍₁₋₄₎–NH₂;
- Tag₁ обозначает группу –C(O)–(CH₂)_r–CH₃, где если Aa₇₄ обозначает 4-аминопролиновый остаток и m равно 0, то группа Tag₁ связана с Aa₇₄ через 4-аминный заместитель 4-аминопролинового остатка;
- r обозначает целое число, выбранное от 6 до 18;
- Aa₈₄ обозначает лейциновый остаток, где лейциновый остаток необязательно метилирован по атому N пептидной связи;
- Aa₈₅ обозначает пролиновый или D-пролиновый остаток;
- s равно 0 или 1;
- t равно 0 или 1;
- u равно 0 или 1;
- Aa₇₈ обозначает пролиновый, аланиновый, аргининовый или глутаминовый кислотный остаток, где пролиновый, аланиновый, аргининовый

или глутаминовый кислотный остаток необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из атома галогена и аминогруппы; и

• G₁ обозначает фенильную группу или индолильную группу; где фенильная и индолильная группы необязательно содержат один, два, три или четыре заместителя, выбранных из C₁-C₄-алкильной группы и атома галогена.

24. Пептидное соединение по п. 1, где пептидное соединение имеет последовательность, выбранную из:

H-Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-OH (SEQ ID NO: 1)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,4-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 2)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 3)

{[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 4)

{[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,4-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 5)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 6)

Ацетил-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 7)

H-Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 8)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 9)

Ацетил-Phe(п-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 10)

&¹Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro&¹ (SEQ ID NO: 11)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 12)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂][&¹(1,3-

5 фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 13)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 14)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂][&¹(1,3-

10 фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 15)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 16)

{[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 17)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 18)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 19)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂]-[&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 20)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 21)

25 Ацетил-Phe(м-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 22)

Ацетил-Phe(о-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 23)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,1'-бифенил)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 24)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 25)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(хиноксалин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 26)

5 { [Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 27)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 28)

10 { [Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 29)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 30)

15 { [Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 31)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 32)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 33)

20 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 34)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 35)

25 { [Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 36)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 37)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 38)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 39)

5 Стеарил-βAla-Leu-Gln-Phe(м-&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-OH (SEQ ID NO: 40)

Стеарил-βAla-Phe(м-&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 41)

10 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 42)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-MeAla-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 43)

15 {[Стеарил-βAla-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 44)

{[Стеарил-βAla-MeLeu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 45)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-MeLeu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 46)

20 {[Стеарил-βAla-Lys-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 47)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 48)

25 {[Стеарил-βAla-Lys(&¹)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 49)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 50)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 51)

{[Стеарил-βAla-Val-Val-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Val-Val-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 52)

{[Стеарил-βAla-Lys-Lys-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Lys-Lys-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 53)

5 { [Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 54)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(3,4,5,6-тетрафторбензол)1,2-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 55)

10 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(3,4,5,6-тетрафторбензол)1,2-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 56)

{[Стеарил-βAla-Lys-Lys-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 57)

15 {[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 58)

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 59)

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 60)

25 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(хиноксалин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 61)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)2,6-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 62)

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 63)

5 {[&¹Pro((4S)-NH-Ацетил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 64)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)3,5-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 65)

10 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 66)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 67)

15 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 68)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg₁₀-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 69)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Arg-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 70)

20 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Phe(4-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 71)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 72)

25 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-NH₂)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 73)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 74)

{[Ацетил-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен²]} (SEQ ID NO: 75)

{[Стеарил-Pro-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен²]} (SEQ ID NO: 76)

5 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-MeLeu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 77)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 78)

10 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 79)

{[&¹Pro((4S)-NH-миристоил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 80)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Lys-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 81)

15 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Lys-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 82)

{[&¹Pro((4S)-NH-пальмитоил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 83)

20 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&¹(пиридин)3,5-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 84)

{[&¹Pro((4S)-NH-лаурил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 85)

{[&¹Pro((4S)-NH-α-линоленил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 86)

25 {[&¹Pro((4S)-NH-элаидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 87)

{[&¹Pro((4S)-NH-олеил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 88)

{[&¹Pro((4S)-NH-бегенил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 89)

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 90)

5 {[&¹Lys(N⁶-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-
Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 91)

{[Стеарил-Lys(&¹)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-
Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 92)

10 {[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 93)

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 94)

{[&¹Pro((4S)-NH-арахидил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 95)

15 {[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 96)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Thz-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(3,3-оксетандиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 97)

20 {[&¹Pro((4S)-NH-нонадеканоил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-
Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 98)

{[Стеарил-βAla-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-
Leu-NH₂][&¹(3,3-оксетандиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 99)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-
Leu-D-Pro&¹][&²(тетрагидро-2Н-пиран-4,4-диил)диметилен&³]} (SEQ ID NO:
25 100)

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или N-оксид, или
стереоизомер.

25. Пептидное соединение по п. 1-24, где пептидное соединение имеет
30 последовательность, выбранную из:

H-Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-OH (SEQ ID NO: 1)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,4-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 2)

5 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 3)

{[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 4)

10 {[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,4-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 5)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 6)

Ацетил-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 7)

15 H-Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 8)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 9)

20 Ацетил-Phe(п-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 10)

&¹Leu-Gln-Trp(индол-2-ил-&²)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro&¹ (SEQ ID NO: 11)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 12)

25 {[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 13)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 14)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Tyr-Ala-Arg-Ala-Ala-Ala-Arg-Gln-Ala-Arg-Ala-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 15)

5 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 16)

{[&¹Leu-Gln-Cys(&²)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 17)

10 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 18)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 19)

15 {[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂]-[&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 20)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 21)

Ацетил-Phe(м-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 22)

Ацетил-Phe(о-&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 23)

20 {[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,1'-бифенил)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 24)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 25)

25 {[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(хиноксалин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 26)

{[Ацетил-Cys(&¹)-Asp-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 27)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 28)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 29)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 30)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 31)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 32)

{[Стеарил-βAla-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 33)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 34)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 35)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 36)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 37)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 38)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Ala-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-OH][&¹(1,3-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 39)

Стеарил-βAla-Leu-Gln-Phe(м-&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-Leu-Pro-OH (SEQ ID NO: 40)

Стеарил-βAla-Phe(м-&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&¹)-NH₂ (SEQ ID NO: 41)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 42)

5 { [Ацетил-Cys(&¹)-Asp-MeAla-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 43)

{[Стеарил-βAla-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 44)

{[Стеарил-βAla-MeLeu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 45)

10 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-MeLeu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 46)

{[Стеарил-βAla-Lys-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 47)

15 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 48)

{[Стеарил-βAla-Lys(&¹)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 49)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 50)

20 {[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 51)

{[Стеарил-βAla-Val-Val-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Val-Val-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 52)

25 {[Стеарил-βAla-Lys-Lys-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Lys-Lys-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 53)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 54)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(3,4,5,6-тетрафторбензол)1,2-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 55)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(3,4,5,6-тетрафторбензол)1,2-

5 диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 56)

{[Стеарил-βAla-Lys-Lys-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 57)

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 58)

10

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-

диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 59)

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 60)

15

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(хиноксалин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 61)

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)2,6-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 62)

20

{[H-Leu-Leu-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Leu-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-

диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 63)

{[&¹Pro((4S)-NH-Ацетил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 64)

25

{[Стеарил-βAla-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-NH₂][&¹(пиридин)3,5-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 65)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,1'-бинафталин)2,2'-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 66)

5 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,3,5-триметилбензол)2,4-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 67)

{[H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg₈-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 68)

10 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg₁₀-NH₂][&¹(нафталин)2,3-диилдиметилен&²]} (SEQ ID NO: 69)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Arg-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 70)

15 { [H-Leu-Gln-Cys(&¹)-Asp-Phe(4-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-Pro-βAla-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 71)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-F)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 72)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro((4S)-NH₂)-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 73)

20 { [&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-Leu-D-Pro&¹][&²(1,3-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 74)

{[Ацетил-Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 75)

25 { [Стеарил-Pro-Gln-Cys(&¹)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&²)-Leu-D-Pro-NH₂][&¹(1,2-фенилендиил)диметилен&²]} (SEQ ID NO: 76)

{[&¹Pro((4S)-NH-стеарил)-Gln-Cys(&²)-Asp-Pro-Glu-Thr-Gly-Glu-Cys(&³)-MeLeu-D-Pro&¹][&²(1,2-фенилендиил)диметилен&³]} (SEQ ID NO: 77)

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая пептидное соединение по любому из п.п. 1-25 вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей.

5

27. Пептидное соединение по п.п. 1-25 или фармацевтическая композиция по п. 26 для применения в способе лечения организма человека или животного путем терапии.

10

28. Пептидное соединение по п.п. 1-25 или фармацевтическая композиция по п. 26 для применения для лечения патологического состояния или заболевания, связанного с активацией пути Nrf2.

15

29. Пептидное соединение по п.п. 1-25 или фармацевтическая композиция по п. 26 для применения по п. 28, где патологическое состояние или заболевание выбрано из болезни Паркинсона, депрессии, болезни Альцгеймера, атеросклероза, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, диабета, рака, COPD (хроническое обструктивное заболевание легких), обострения связанного с COPD, острого поражения легких, вызванного радиацией дерматита, вызванного воздействием химических веществ дерматита, контактного дерматита, простого буллезного эпидермолиза, врожденной пахионихии, болезни Хейли-Хейли, витилиго, старения кожи вследствие воздействия ультрафиолетовых лучей и повреждения кожи вследствие воздействия ультрафиолетовых лучей.

20

25

30. Способ лечения субъекта, страдающего патологическим состоянием или заболеванием определенным в п. 28 или п. 29, который включает введение указанному субъекту пептидного соединения по любому из п.п. 1-25 или фармацевтической композиции по п. 26 в эффективном количестве.

30

31. Применение соединения по п.п. 1-25 или фармацевтической композиции по п. 26 для приготовления лекарственного средства для лечения патологического состояния или заболевания, определенного в п. 28 или п. 29.