

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090513 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.24(22) Дата подачи заявки
2018.09.07

(51) Int. Cl. *A61K 38/02* (2006.01)
A61K 38/08 (2019.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
C07K 1/107 (2006.01)
C07K 7/02 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 1/113 (2006.01)
C07K 14/435 (2006.01)

(54) АГЕНТЫ, МОДУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ БЕТА-КАТЕНИНА, И СВЯЗАННЫЕ СПОСОБЫ

(31) 62/555,519

(32) 2017.09.07

(33) US

(86) PCT/US2018/050102

(87) WO 2019/051327 2019.03.14

(88) 2019.04.18

(71) Заявитель:
ФОГ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

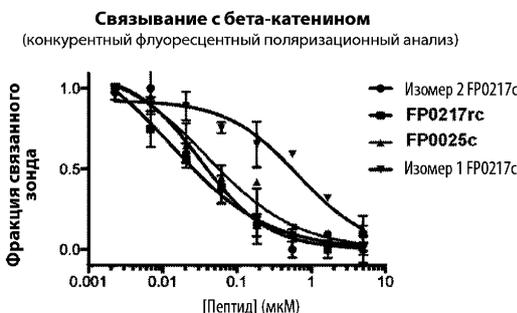
(72) Изобретатель:

Хилински Джерард, Шим Со Юн,
Паттон Мэттью Рейсер, Макги
Джон Хэнни, Ортет Паула, Вердин
Грегори Л. (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыу
Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров
А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев
В.В., Парамонова К.В. (RU)

(57) Среди прочего, данное описание обеспечивает технологии для модулирования функций бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления данное описание относится к сшитым пептидам, которые взаимодействуют с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды взаимодействуют с бета-катенином в актинсвязывающем сайте бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает соединения, композиции и способы для предотвращения и/или лечения патологических состояний, расстройств и заболеваний, которые связаны с бета-катенином.



A1

202090513

202090513

A1

АГЕНТЫ, МОДУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ БЕТА-КАТЕНИНА, И СВЯЗАННЫЕ СПОСОБЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 62/555519, поданной 7 сентября 2017 года, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Бета-катенин представляет собой многофункциональный белок и участвует во многих биологических путях и процессах.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Бета-катенин выполняет множество функций и регулирует, и координирует многие процессы, например, транскрипцию генов, межклеточную адгезию, эмбриогенез, рост клеток, регенерацию и т. д. Среди прочего, бета-катенин играет важную роль в пути Wnt/бета-катенин. Многие патологические состояния, расстройства и заболевания, включая ряд раковых заболеваний (например, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак легкого, злокачественные опухоли молочной железы, рак яичников и эндометрия и т. д.), различные формы заболеваний сердца и т. д., связаны с бета-катенином (например, с его отклоняющимися от нормы уровнями, активностями, локализацией и т. д.).

[0004] Среди прочего, данное описание обеспечивает технологии (например, соединения, композиции, способы и т.д.) для модуляции функции бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления такие технологии полезны, например, для предотвращения или лечения связанных с бета-катенином патологических состояний, расстройств или заболеваний.

[0005] В некоторых вариантах осуществления данное описание включает установление того, что может быть полезным селективно или специфически модулировать одну или более определенных функций бета-катенина, например, функции, которые связаны с актин-связывающим сайтом бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления такие функции включают взаимодействия актина с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает технологии для селективной или специфической модуляции функций бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления предложенные технологии селективно или специфически модулируют функции бета-катенина, связанные с одним или более сайтами бета-катенина, которые взаимодействуют

с аксином. В некоторых вариантах осуществления предложенные технологии селективно или специфически модулируют функции бета-катенина, которые включают взаимодействия между бета-катенином и аксином.

[0006] Среди прочего, данное изобретение относится к агентам, например сшитым пептидам, которые физически взаимодействуют с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты связываются с бета-катенином в сайте, в котором аксин связывается с бета-катенином (например, в сайте, который перекрывается или идентичен сайту, в котором связывается аксин; альтернативно или дополнительно, в некоторых вариантах осуществления в сайте достаточно близком к такому аксин-связывающему сайту, что предложенный агент конкурирует с аксином за связывание с бета-катенином). В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты взаимодействуют с некоторыми или всеми аминокислотными остатками бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином, когда аксин связывается с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты конкурируют с аксином за связывание с бета-катенином.

[0007] В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты представляют собой сшитые пептиды. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды содержат ряд природных или неприродных аминокислотных остатков (например, 7-50, 10-25, 10-20, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 и т. д.) и одну или более сшивок, каждая из которых независимо представляет собой линкер, который может связывать один аминокислотный остаток с другим аминокислотным остатком и, как понятно специалистам в данной области техники, не является частью пептидного скелета.

[0008] В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает понимание того, что структурные элементы сшивок (например, химия [например, углеводороды, неуглеводороды (например, содержат один или более гетероатомов или гетероатомсодержащих фрагментов, таких как амино, карбамат и т. д.)] стереохимия [например, стереохимия атомов остова, с которой связаны сшивки (например, если сшивки связаны с альфа-атомами углерода аминокислотных остатков, причем такие атомы углерода являются хиральными (R/S) или ахиральными)], позиционирование (к каким аминокислотным остаткам/атомам остова присоединены сшивки), размеры (длина сшивок и т. д.), пептидные последовательности, длины и/или другие модификации (например, включение неприродных аминокислот, меток, целевых фрагментов [углеводов, белковых лигандов) и т. д.] и т. д.) могут значительно влиять на свойства и/или активность и могут использоваться для конструирования сшитых пептидов, обладающих значительно

улучшенными свойствами и/или активностями (например, повышенной растворимостью, повышенной проницаемостью клеток, повышенной стабильностью, увеличенной селективностью, пониженной токсичностью, повышенной активностью и т. д.).

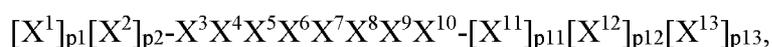
[0009] Среди прочего, данное описание обеспечивает сшивки с различными структурными элементами и пептиды, которые их содержат. В некоторых вариантах осуществления сшивка представляет собой углеводородную сшивку. В некоторых вариантах осуществления сшивка представляет собой неуглеводородную сшивку в том смысле, что она содержит один или более гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления сшивка содержит аминокислотный фрагмент (например, $-N(R')$ -, где R' является таким, как описано в данном описании). В некоторых вариантах осуществления сшивка содержит карбаматный фрагмент (например, $-N(R)-C(O)-O-$, где R является таким, как описано в данном описании). В некоторых вариантах осуществления сшивка представляет собой Pro -сшивку, где конец сшивки соединен с остатком пролина. В некоторых вариантах осуществления сшивка собой $-L^s$ - как описано в данном описании.

[0010] В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды, содержащие сшивку, содержащую аминокислотный фрагмент или карбаматный фрагмент, имеют улучшенную растворимость по сравнению с подходящим эталонным пептидом (например, в некоторых вариантах осуществления пептиды, которые в остальном идентичны, но не содержат никаких сшивок или содержат углеводородные сшивки вместо сшивок, содержащих аминокислотный или карбаматный фрагмент). В некоторых вариантах осуществления предложенные пептиды, содержащие сшивку, содержащую аминокислотный фрагмент или карбаматный фрагмент, имеют повышенную проницаемость для клеток по сравнению с подходящим эталонным пептидом. В некоторых вариантах осуществления предложенные пептиды, содержащие сшивку, содержащую аминокислотный фрагмент или карбаматный фрагмент, обладают повышенной активностью, например, повышенным ингибированием экспрессии генов, ростом клеток и т. д.

[0011] В некоторых вариантах осуществления сшивка соединяет аминокислотный остаток i и $i+m$ (где каждый из i и m является независимо, как описано в данном описании), и соединяющие атомы в аминокислотном остатке i (C^i) и в аминокислотном остатке $i+m$ (C^{i+m}) независимо являются хиральными и ахиральными и, если они хиральные, независимо являются рацемическими, R или S . В некоторых вариантах осуществления оба C^i и C^{i+m} представляют собой атомы углерода. В некоторых вариантах осуществления C^i является ахиральным, а C^{i+m} является хиральным. В некоторых вариантах осуществления C^i является хиральным и C^{i+m} является R . В некоторых вариантах осуществления C^i является хиральным и C^{i+m} является S . В некоторых вариантах осуществления C^i является хиральным

и C^{i+m} является ахиральным. В некоторых вариантах осуществления C^i является R и C^{i+m} является ахиральным. В некоторых вариантах осуществления C^i является S и C^{i+m} является ахиральным. В некоторых вариантах осуществления C^i является R и C^{i+m} является R . В некоторых вариантах осуществления C^i является R и C^{i+m} является S . В некоторых вариантах осуществления C^i является S и C^{i+m} является R . В некоторых вариантах осуществления C^i является S и C^{i+m} является S . В некоторых вариантах осуществления контроль химической реакции и/или стереохимии значительно улучшает выходы и/или чистоту полученных сшитых пептидов, и/или свойства и активность предложенных сшитых пептидов.

[0012] В некоторых вариантах осуществления данное описание относится к пептиду, содержащему:



где:

каждый из $p1$, $p2$, $p11$, $p12$ и $p13$ независимо равен 0 или 1;

каждый из X , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , и X^{13} независимо представляет собой аминокислотный остаток;

по меньшей мере два из X , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , и X^{13} содержат боковые цепи, которые необязательно связаны друг с другом с образованием сшивки.

[0013] В некоторых вариантах осуществления $p1$ равен 0. В некоторых вариантах осуществления $p1$ равен 1. В некоторых вариантах осуществления $p2$ равен 0. В некоторых вариантах осуществления $p2$ равен 1.

[0014] В некоторых вариантах осуществления $p11$ равен 0. В некоторых вариантах осуществления $p11$ равен 1. В некоторых вариантах осуществления $p12$ равен 0. В некоторых вариантах осуществления $p12$ равен 1. В некоторых вариантах осуществления $p13$ равен 0. В некоторых вариантах осуществления $p13$ равен 1.

[0015] В некоторых вариантах осуществления данное описание относится к пептиду, содержащему сшивку L^s , где L^s представляет собой необязательно замещенную двухвалентную алифатическую группу C_{1-50} , при этом одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-C_y-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$;

каждый $-C_y-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо

выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой -R, -C(O)R, -CO₂R, или -SO₂R;

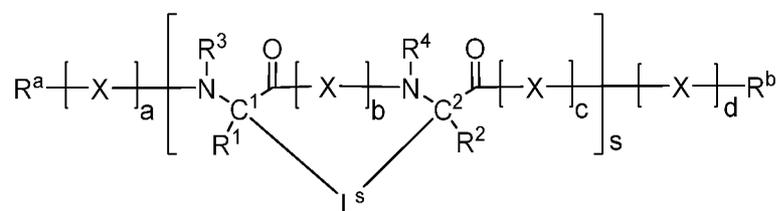
каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₃₀ алифатической группы, C₁₋₃₀ гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арила, C₆₋₃₀ арилатической группы, C₆₋₃₀ арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероцикла, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо объединяют с образованием ковалентной связи, или:

две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[0016] В некоторых вариантах осуществления данное описание относится к пептиду, имеющему структуру:



или его соль, где

каждый из R^a, R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляет собой R';

R^b представляет собой R', -OR' или -N(R')₂;

каждый из X независимо представляет собой аминокислотный остаток;

каждый из a, b, c, s и d независимо равен 1-20;

каждый из C^1 и C^2 независимо представляет собой атом углерода;

каждый L^s независимо представляет собой $-L^{s1}-L^{s2}-L^{s3}-$, где L^{s1} связан с C^1 , а L^{s3} связана с C^2 ;

каждый из L^{s1} , L^{s2} , и L^{s3} независимо представляет собой L ;

каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{20} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cu-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$;

каждый $-Cu-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой $-R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, или $-SO_2R$;

каждый R независимо представляет собой $-H$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-30} алифатической группы, C_{1-30} гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-30} арила, C_{6-30} арилалифатической группы, C_{6-30} арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния или две группы R необязательно и независимо объединяют с образованием ковалентной связи, или:

две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо

выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[0017] В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой R' , где R' является таким, как описано в данном описании. Например, в некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой $-H$. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой $R-C(O)-$.

[0018] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой остаток аминокислоты формулы А-I. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой остаток аминокислоты формулы А-II. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой остаток аминокислоты формулы А-III.

[0019] В некоторых вариантах осуществления a равен 1. В некоторых вариантах осуществления a равен 2. В некоторых вариантах осуществления a равен 3. В некоторых вариантах осуществления a равен 4. В некоторых вариантах осуществления a равен 5. В некоторых вариантах осуществления a равен 6. В некоторых вариантах осуществления a равен 7. В некоторых вариантах осуществления a равен 8. В некоторых вариантах осуществления a равен 9. В некоторых вариантах осуществления a равен 10. В некоторых вариантах осуществления a равен 11. В некоторых вариантах осуществления a равен 12. В некоторых вариантах осуществления a равен 13. В некоторых вариантах осуществления a равен 14. В некоторых вариантах осуществления a равен 15. В некоторых вариантах осуществления a равен 16. В некоторых вариантах осуществления a равен 17. В некоторых вариантах осуществления a равен 18. В некоторых вариантах осуществления a равен 19. В некоторых вариантах осуществления a равен 20.

[0020] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой R' , как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой R , как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-H$. В некоторых вариантах осуществления R^1 не является H . В некоторых вариантах осуществления R^1 и R' фрагмента $-N(R')$ или $-N(R')-C(O)O-$ L^s или L^{s1} представляют собой R и их объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в данном описании.

[0021] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой R' , как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой R как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления R^2 не представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления R^1 и R' фрагмента $-N(R')$ или $-N(R')-C(O)O-$ L^s или L^{s3} представляют собой R и их объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательного замещенного кольца, как описано в данном описании.

вариантах осуществления s равен 3. В некоторых вариантах осуществления s равен 4. В некоторых вариантах осуществления s равен 5.

[0029] В некоторых вариантах осуществления d равен 1. В некоторых вариантах осуществления d равен 2. В некоторых вариантах осуществления d равен 3. В некоторых вариантах осуществления d равен 4. В некоторых вариантах осуществления d равен 5. В некоторых вариантах осуществления d равен 6. В некоторых вариантах осуществления d равен 7. В некоторых вариантах осуществления d равен 8. В некоторых вариантах осуществления d равен 9. В некоторых вариантах осуществления d равен 10. В некоторых вариантах осуществления d равен 11. В некоторых вариантах осуществления d равен 12. В некоторых вариантах осуществления d равен 13. В некоторых вариантах осуществления d равен 14. В некоторых вариантах осуществления d равен 15. В некоторых вариантах осуществления d равен 16. В некоторых вариантах осуществления d равен 17. В некоторых вариантах осуществления d равен 18. В некоторых вариантах осуществления d равен 19. В некоторых вариантах осуществления d равен 20.

[0030] В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой R' , как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой R , как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой $-H$. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой $-OR'$, где R' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой $-OH$. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой $-N(R')_2$ где каждый R' независимо является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой $-NH(R')$, где R' независимо представляет собой, как описано в данном описании.

[0031] В некоторых вариантах осуществления данное описание относится к сшитому пептиду, содержащему сшивку, имеющую структуру L^s . В некоторых вариантах осуществления данное описание относится к сшитому пептиду, содержащему сшивку, имеющую структуру L^s , где:

L^s представляет собой $-L^{s1}-L^{s2}-L^{s3}-$;

один конец L^s присоединен к атому A^{n1} пептидного скелета, где A^{n1} связан с R^1 ;

один конец L^s присоединен к атому A^{n2} пептидного скелета, где A^{n2} связан с R^2 ;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой R' ;

между аминокислотным остатком m , содержащим A^{n1} , и аминокислотным остатком, содержащим A^{n2} , находятся m аминокислотных остатков, не включая аминокислотный остаток, содержащий A^{n1} , и аминокислотный остаток, содержащий A^{n2} ;

m равен целому числу от 1 до 12; и

где каждая другая переменная независимо, как описано в данном описании.

[0032] В некоторых вариантах осуществления A^{n1} представляет собой атом углерода. В некоторых вариантах осуществления R^1 , связанный с A^{n1} и R' фрагмента $-N(R')$ или $-N(R')-C(O)O-$ L^s , представляют собой R и их объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является ахиральным. В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является хиральным. В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является R . В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является S .

[0033] В некоторых вариантах осуществления A^{n2} представляет собой атом углерода. В некоторых вариантах осуществления R^2 , связанный с A^{n1} и R' фрагмента $-N(R')$ или $-N(R')-C(O)O-$ L^s , представляют собой R и их объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления A^{n2} является ахиральным. В некоторых вариантах осуществления A^{n2} является хиральным. В некоторых вариантах осуществления A^{n2} является R . В некоторых вариантах осуществления A^{n2} является S .

[0034] В некоторых вариантах осуществления m равен 1. В некоторых вариантах осуществления m равен 2. В некоторых вариантах осуществления m равен 3. В некоторых вариантах осуществления m равен 4. В некоторых вариантах осуществления m равен 5. В некоторых вариантах осуществления m равен 6. В некоторых вариантах осуществления m равен 7. В некоторых вариантах осуществления m равен 8. В некоторых вариантах осуществления m равен 9. В некоторых вариантах осуществления m равен 10. В некоторых вариантах осуществления m равен 11. В некоторых вариантах осуществления m равен 12.

[0035] В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, например, сшитые пептиды, необязательно конъюгированы со вторым соединением, например, целевым фрагментом (например, углеводом, рецепторным лигандом и т. д.), вторым пептидом и т. д. В некоторых вариантах осуществления предложенные пептиды конъюгированы с одним или более лигандами для направленной доставки в клетки, экспрессирующие рецепторы, с которыми связываются лиганды. В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты конъюгированы с одним или более вторыми фрагментами, которые обладают ферментативной активностью, или лигандами для белков, которые обладают ферментативной активностью (например, E3-убиквитинлигаза).

[0036] В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, например, сшитые пептиды, имеют более низкую токсичность по сравнению с подходящим эталонным пептидом (например, пептидом, имеющим такую же последовательность, но не имеющий сшивки, или имеющий сшивку, которая отличается по одному или более

признакам (например, химии [например, по наличию или отсутствию, и/или количеству и/или типу гетероатомов, степени насыщения и т. д.], стереохимии, длине и т. д.). Среди прочего, как продемонстрировано в данном описании, в некоторых вариантах осуществления предложенные пептиды имеют низкую цитотоксичность и, в частности, низкую неспецифическую цитотоксичность по сравнению с соответствующим эталонным пептидом (например, в некоторых конкретных вариантах осуществления, идентичный в остальном сшитый пептид, имеющий углеводородную сшивку).

[0037] В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, например, сшитые пептиды, обладают неожиданной селективностью и/или специфичностью для модуляции функций бета-катенина и/или пути Wnt по сравнению с другим одним или более сопоставимыми эталонными агентами.

[0038] В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, например, сшитые пептиды, селективно взаимодействуют с аксин-взаимодействующими сайтами бета-катенина и модулируют взаимодействия бета-катенина с другими соединениями (например, белками, небольшими молекулами и т. д.) в таких аксин-взаимодействующих сайтах. Как показано в данном описании, в некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, например, сшитые пептиды, могут селективно нарушать взаимодействия бета-катенина в сайтах аксина без значительного влияния на взаимодействия в BCL9-взаимодействующих сайтах бета-катенина. Технологии оценки селективности широко известны в данной области техники и могут использоваться в соответствии с данным описанием, например, некоторые флюоресцентные анализы, описанные в данном описании.

[0039] В некоторых вариантах осуществления данное описание относится к фармацевтическим композициям, содержащим предложенный агент, например, сшитый пептид, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0040] В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает технологии для модуляции одной или более функций бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает агенты, например, сшитые пептиды, и их композиции для модуляции функций бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает технологии для ингибирования aberrantных активностей бета-катенина. Специалистам в данной области понятно, что бета-катенин играет важную роль в сигнальных путях Wnt и других биологических путях. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает технологии для модуляции сигнального пути Wnt. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает технологии для ингибирования aberrantного Wnt-сигналинга. В некоторых

вариантах осуществления данное описание обеспечивает технологии для модуляции экспрессии последовательности нуклеиновой кислоты в системе, включающие приведение в контакт системы, содержащей бета-катенин, с предложенным сшитым пептидом, причем экспрессия последовательности нуклеиновой кислоты связана с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает технологии для модуляции уровня продукта, кодируемого последовательностью нуклеиновой кислоты в системе, включающие приведение в контакт системы, содержащей бета-катенин, с предложенным пептидом, причем уровень продукта, кодируемого последовательностью нуклеиновой кислоты, связан с бета-катенином.

[0041] В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает способы предотвращения и/или лечения патологического состояния, расстройства или заболеваний, связанных с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает способы предотвращения и/или лечения патологического состояния, расстройства или заболеваний, связанных с Wnt-сигналингом. В некоторых вариантах осуществления предложенные способы включают введение субъекту, восприимчивому или страдающему от патологического состояния, расстройства или заболевания, связанного с бета-катенином и/или Wnt-сигналингом. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние, расстройство или заболевание представляет собой рак.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0042] *Фиг. 1.* Предложенные агенты могут связываться с бета-катенином. На Фиг. 1 показаны иллюстративные данные по связыванию бета-катенина в конкурентном флуоресцентном поляризационном анализе. Растворы пептидов получали в буфере (50 мМ Трис, рН 8,0, 250 мМ NaCl, 2 % глицерин, 0,5 мМ ЭДТА, 0,02 % мас./об. азид натрия) с использованием 3-кратного серийного разведения от 5 мкМ. Раствор зонда (15 нМ полноразмерного β -катенина, 20 нМ FITC-меченного пептида (FITC-PEG1-PQ-S5-ILD-S5-NVRRVWR (углеводородная сшивка образованная двумя S5 посредством метатезиса олефинов) в буфере) получали и инкубировали в течение 5 минут, затем помещали по 40 мкл на лунку в 384-луночный планшет из черного полистирола (Corning). Равный объем титруемого пептида добавляли в планшет и инкубировали в защищенном от света месте в течение 15 минут перед считыванием. Считывания выполняли на Spectramax M5 (Molecular Devices) в двух повторностях.

[0043] *Фиг. 2.* Предложенные агенты активны в клетках. На Фиг. 2 показаны иллюстративные данные из анализов TCF/LEF-репортера. По оси Y показана люминесценция, а по оси X показана концентрация пептидов. Ингибирование активности

репортера TCF/LEF с помощью FP0025c и изомера 2 FP0217c. Клеточные линии HEK293 с репортером люциферазы TCF/LEF (BPS Bioscience) обрабатывали сериями разведений FP0025c и изомера 2 FP00217c в течение 18 часов. 300 нг/мл Wnt3a (Peprotech) добавляли к клеткам в течение последних 6 часов инкубации. Активность люциферазы измеряли с использованием анализа гена люциферазы Bright-Glo (Promega) в соответствии с протоколом производителя.

[0044] *Фиг. 3.* Предложенные агенты модулируют экспрессию генов в клетках. На Фиг. 3 показана модуляция экспрессии гена иллюстративным сшитым пептидом. Клетки DLD-1 обрабатывали серией разведений изомера 2 FP0217c в течение 18 часов. Общую РНК экстрагировали с использованием набора RNeasy Plus (Qiagen) в соответствии с протоколами производителя и транскрибировали обратно в кДНК с использованием мастер-микса SuperScript Vilo IV (ThermoFisher Scientific). Уровни экспрессии генов определяли с помощью кПЦР с использованием зондов Taqman (Applied Biosciences) и мастер-микса Taqman Advanced Fast Master Mix (Applied Biosciences) на QuantStudio 3 (Applied Biosciences). Относительную экспрессию определяли количественно с использованием метода дельта Ct. Для каждой группы слева направо: аксин 2, LEF1, циклин D, LRP6 и с-тус.

[0045] *Фиг. 4.* Предложенные агенты модулируют экспрессию генов в клетках. На Фиг. 4 показана модуляция экспрессии гена иллюстративным сшитым пептидом. Клетки НСТ-116 обрабатывали серией разведений изомера 2 FP0217c в течение 18 часов. Общую РНК экстрагировали с использованием набора RNeasy Plus (Qiagen) в соответствии с протоколами производителя и транскрибировали обратно в кДНК с использованием мастер-микса SuperScript Vilo IV (ThermoFisher Scientific). Уровни экспрессии генов определяли с помощью кПЦР с использованием зондов Taqman (Applied Biosciences) и мастер-микса Taqman Advanced Fast Master Mix (Applied Biosciences) на QuantStudio 3 (Applied Biosciences). Относительную экспрессию определяли количественно с использованием метода дельта Ct. Для каждой группы слева направо: аксин 2, VEGF, циклин D, LRP6 и с-тус.

[0046] *Фиг. 5.* Предложенные агенты могут селективно модулировать экспрессию генов. Клетки DLD-1 обрабатывали или 3 мкМ, или 10 мкМ каждого соединения в течение 18 часов. Общую РНК экстрагировали с использованием набора RNeasy Plus (Qiagen) в соответствии с протоколами производителя и транскрибировали обратно в кДНК с использованием мастер-микса SuperScript Vilo IV (ThermoFisher Scientific). Уровни экспрессии генов определяли с помощью кПЦР с использованием зондов Taqman (Applied Biosciences) и мастер-микса Taqman Advanced Fast Master Mix (Applied Biosciences) на QuantStudio 3

(Applied Biosciences). Относительную экспрессию определяли количественно с использованием метода дельта Ct. Для каждой группы слева направо: Аксин 2, LEF1 и циклин D.

[0047] *Фиг. 6.* Иллюстративные фармакокинетические свойства. Пептиды получали в 10 % ДМСО: 90 % солевом растворе и вводили внутривенно (IV) в дозе 0,5 мг/кг на соединение у трех самцов крыс линии Спрэг-Доули. Серийные заборы крови выполняли в моменты времени 2 мин, 6 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч и анализировали с помощью количественной ЖХ/МС с использованием Thermo Q-Exactive Focus.LC/MS/MS. Образцы получали осаждением белка с помощью MeOH. Данные аппроксимировали для двухкомпонентной модели.

[0048] *Фиг. 7.* Предложенные агенты селективно нарушают взаимодействие с аксином. В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, например, сшитые пептиды, селективно нарушают взаимодействия в одном или более сайтах бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином, относительно взаимодействий в одном или более сайтах бета-катенина, которые взаимодействуют с BCL9. Как показано на панели А, изомер 2 FP0217с и FP0597с вытеснили меченый зонд сайта аксина. Они, как показано на панели В, не вытеснили меченый зонд сайта BCL9, а FP0650с (сшитые пептиды, предназначенные для взаимодействия с одним или более сайтами бета-катенина, которые взаимодействуют с BCL9) вытеснил. Конкурентный FP (флуоресцентный поляризационный) анализ BCL9. Растворы пептидов получали в буфере (50 мМ Трис, рН 8,0, 250 мМ NaCl, 2 % глицерин, 0,5 мМ ЭДТА, 0,02 % мас./об. азид натрия) с использованием 3-кратного серийного разведения от 10 мкМ. Раствор зонда (250 нМ полноразмерного бета-катенина, 20 нМ меченного 5FAM пептида в буфере) готовили и помещали по 40 мкл на лунку в 384-луночный планшет из черного полистирола (Corning). Равный объем титруемого пептида добавляли в планшет и инкубировали в защищенном от света месте в течение 15 минут перед считыванием. Считывания выполняли на Spectramax M5 (Molecular Devices) в двух повторностях. Зонд: Ac-Leu-Ser-Gln-Glu-Gln-Leu-Glu-His-Arg-Glu-Arg-Ser-Leu-Gln-Thr-Leu-Arg-Asp-Ile-Gln-Arg-nLeu-Leu-2NapA-bala-bala-Lys5FAM-NH₂ (из *Biochemistry*, **2009**, 48 (40), pp 9534–9541). Конкурентный FP анализ аксина. Растворы пептидов получали в буфере (50 мМ Трис, рН 8,0, 250 мМ NaCl, 2 % глицерин, 0,5 мМ ЭДТА, 0,02 % мас./об. азид натрия) с использованием 3-кратного серийного разведения от 5 мкМ. Раствор зонда (15 нМ полноразмерного бета-катенина, 20 нМ меченного FITC пептида в буфере) получали и инкубировали в течение 5 минут, затем 40 мкл на лунку помещали в черный полистирольный 384-луночный планшет (Corning). Равный объем титруемого пептида добавляли в планшет и инкубировали в защищенном от света месте в

течение 15 минут перед считыванием. Считывания выполняли на Spectramax M5 (Molecular Devices) в двух повторностях. Зонд: FITC-StAx-33 от Grossmann et al. PNAS **109** 17942-17947.

[0049] *Фиг. 8.* Иллюстративные результаты различных способов метатезиса олефинов. (А) Граббс I, одна обработка в DCE, при 40 ° C, 2 часа. (В) Граббс II, одна обработка в DCE, при 40 ° C, 2 часа. (С) Ховейда-Граббс I, одна обработка в DCE, при 40 ° C, 2 часа. (D) Ховейда-Граббс II, одна обработка в DCE, при 60 °C, 2 часа.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Определения

[0050] Если не указано иное должны применяться следующие определения, используемые в данном документе. В целях данного описания химические элементы идентифицируют в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. и March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

[0051] *Введение.* Используемый в данном документе термин «введение» обычно относится к введению композиции субъекту или в систему. Специалистам в данной области техники известно о множестве путей, которые могут, при соответствующих обстоятельствах, использоваться для введения субъекту, например, человеку. Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть окулярным, пероральным, парентеральным, местным и т. д. В некоторых конкретных вариантах осуществления введение может быть бронхиальным (например, с помощью бронхиальной инстилляции), буккальным, дермальным (которое может быть или включать, например, один или более из местного применения для дермы, интрадермального, интердермального, трансдермального и т. д.), энтеральным, внутриартериальным, интрадермальным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутривенным, внутрижелудочковым, введением внутрь конкретного органа (например, внутripеченочным), мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, сублингвальным, местным, трахеальным (например, путем интратрахеальной инстилляции), вагинальным, витреальным и т.д. В некоторых вариантах осуществления введение может включать введение дозы, которое является прерывистым (например, множество доз, разделенных по времени) и/или периодическим (например, отдельные дозы, разделенные общим периодом времени), введением дозы. В некоторых

вариантах осуществления введение может включать непрерывное введение (например, перфузию) в течение по меньшей мере выбранного периода времени.

[0052] *Агент.* Как правило, термин «агент», используемый в данном документе, может использоваться для обозначения соединения или объекта любого химического класса, включая, например, полипептид, нуклеиновую кислоту, сахарид, липид, малую молекулу, металл или комбинацию, или их комплекс. При соответствующих обстоятельствах, как будет понятно из контекста специалистам в данной области техники, данный термин может использоваться для обозначения объекта, который представляет собой или содержит клетку или организм, или фракцию, экстракт или их компонент. Альтернативно или дополнительно, как будет понятно из контекста, данный термин может использоваться для обозначения природного продукта в том смысле, что он обнаружен в природе и/или получен из природы. В некоторых случаях, опять же, как будет ясно из контекста, этот термин может использоваться для обозначения одного или более объектов, созданных человеком в том смысле, что они разработаны, сконструированы и/или созданы человеком и/или не встречаются в природе. В некоторых вариантах осуществления агент может применяться в выделенной или чистой форме; в некоторых вариантах осуществления агент может применяться в неочищенной форме. В некоторых вариантах осуществления потенциальные агенты могут быть обеспечены в виде коллекций или библиотек, например, которые могут быть подвергнуты скринингу для идентификации или характеристики активных агентов в них. В некоторых случаях термин «агент» может относиться к соединению или объекту, которые являются или содержат полимер; в некоторых случаях этот термин может относиться к соединению или объекту, которые содержат один или более полимерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления термин «агент» может относиться к соединению или объекту, которые не являются полимером, и/или по существу не содержат какого-либо полимера, и/или одного или более конкретных полимерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления термин «агент» может относиться к соединению или объекту, в которых отсутствует или, по существу, отсутствует какой-либо полимерный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой соединение. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой сшитый пептид.

[0053] *Алифатический.* Используемый в данном документе термин «алифатический» означает прямоцепочечную (то есть неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая полностью насыщена или содержит одну или более единиц ненасыщенности, или замещенное или незамещенное моноциклическое, бициклическое или полициклическое углеводородное кольцо, которое является полностью

насыщенным или которое содержит одну или более единиц ненасыщенности или их комбинации. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-100 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-20 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-9 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-7 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В еще других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода, а в еще других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1, 2, 3 или 4 алифатических атома углерода. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды.

[0054] *Алкенил.* Используемый в данном документе термин «алкенил» относится к алифатической группе, как определено в данном документе, имеющей одну или более двойных связей.

[0055] *Алкенилен.* Термин «алкенилен» относится к двухвалентной алкенильной группе.

[0056] *Алкил.* Используемый в данном документе термин «алкил» имеет обычное значение в данной области техники и может включать насыщенные алифатические группы, включая алкильные группы с прямой цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные (алициклические) группы, замещенные алкилом циклоалкильные группы и замещенные циклоалкилом алкильные группы. В некоторых вариантах осуществления алкил имеет 1-100 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью имеет около 1-20 атомов углерода в своем скелете (например, C₁-C₂₀ для прямой цепи, C₂-C₂₀ для разветвленной цепи) и, альтернативно, около 1-10. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные кольца имеют около 3-10 атомов углерода в своей кольцевой структуре, где такие кольца являются моноциклическими, бициклическими или полициклическими и, альтернативно, около 5, 6 или 7 атомов углерода в циклической структуре. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа может представлять собой низшую алкильную группу, где низшая алкильная группа содержит 1-4 атома углерода (например, C₁-C₄ для низших алкилов с прямой цепью).

[0057] *Алкилен.* Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе.

[0058] *Аминокислота:* в его самом широком смысле, как используется в данном

документе, относится к любому соединению и/или веществу, которое может быть включено в полипептидную цепь, например, посредством образования одной или более пептидных связей. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, содержащая аминогруппу и карбоксильную группу. В некоторых вариантах осуществления аминокислота имеет структуру $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{COOH}$, где каждая переменная является независимой, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления аминокислота имеет общую структуру $\text{NH}(\text{R}')-\text{C}(\text{R}')_2-\text{COOH}$, где каждый R' независимо является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления аминокислота имеет общую структуру $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}')_2-\text{COOH}$, где R' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления аминокислота имеет общую структуру $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{R}')-\text{COOH}$, где R' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой природную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой неприродную аминокислоту; в некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой D-аминокислоту; в некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой L-аминокислоту. «Стандартная аминокислота» относится к любой из двадцати стандартных L-аминокислот, обычно встречающихся в природных пептидах. «Нестандартная аминокислота» относится к любой аминокислоте, отличной от стандартных аминокислот, независимо от того, получена она синтетически или получена из природного источника. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, включая C- и/или N-концевую аминокислоту в полипептиде, может содержать структурную модификацию по сравнению с общей структурой, приведенной выше. Например, в некоторых вариантах осуществления аминокислота может быть модифицирована путем метилирования, амидирования, ацетилирования, пегилирования, гликозилирования, фосфорилирования и/или замещения (например, аминогруппы, карбоксильные группы, одного или нескольких протонов, одного или больше атомов водорода и/или гидроксильной группы) по сравнению с общей структурой. В некоторых вариантах осуществления такая модификация может, например, изменять период полужизни в кровотоке полипептида, содержащего модифицированную аминокислоту, по сравнению с таковым, содержащим идентичную в другом случае немодифицированную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления такая модификация существенно не изменяет релевантную активность полипептида, содержащего модифицированную аминокислоту, по сравнению с полипептидом, содержащим в остальном идентичную немодифицированную аминокислоту. Как будет понятно из контекста, в некоторых вариантах осуществления термин «аминокислота» может использоваться для обозначения свободной аминокислоты; в

некоторых вариантах осуществления его можно использовать для обозначения аминокислотного остатка полипептида.

[0059] *Аналог.* Используемый в данном документе термин «аналог» относится к веществу, которое имеет один или более конкретных структурных признаков, элементов, компонентов или фрагментов с эталонным веществом. Как правило, «аналог» демонстрирует значительное структурное сходство с эталонным веществом, например, имеет общее ядро или консенсусную структуру, но также отличается определенными дискретными состояниями. В некоторых вариантах осуществления аналог представляет собой вещество, которое может быть получено из эталонного вещества, например, путем химического воздействия на эталонное вещество. В некоторых вариантах осуществления аналог представляет собой вещество, которое может быть получено в результате выполнения процесса синтеза, по существу, аналогичного (например, совместного использования нескольких стадий) процессу, который генерирует эталонное вещество. В некоторых вариантах осуществления аналог генерируется или может генерироваться посредством выполнения процесса синтеза, отличного от того, который используется для генерации эталонного вещества.

[0060] *Животное:* при использовании в данном документе относится к любому представителю животного мира. В некоторых вариантах осуществления «животное» относится к людям любого пола и на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления «животное» относится к животным, отличным от человека, на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления животное, отличное от человека, представляет собой млекопитающее (например, грызуна, мышь, крысу, кролика, обезьяну, собаку, кошку, овцу, крупный рогатый скот, примата и/или свинью). В некоторых вариантах осуществления животные включают, но не ограничиваются ими, млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий, рыб, насекомых и/или червей. В некоторых вариантах осуществления животное может быть трансгенным животным, генетически модифицированным животным и/или клоном.

[0061] *Приблизительно.* Используемый в данном документе термин «порядка» или «около» применительно к одному или более значениям, представляющим интерес, относятся к значению, которое аналогично установленному эталонному значению. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» или «около» относится к диапазону значений, которые попадают в пределы 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % или менее в любую сторону (больше или меньше) от установленного эталонного значения, если не указано иное или иное не очевидно из контекста (за исключением случаев, когда такое число превышало

бы 100 % от возможного значения).

[0062] *Арил.* Термин «арил», используемый отдельно или как часть большей группы, как в «аралкиле», «аралкокси», «арилоксиалкиле» и т.д., относится к моноциклическим, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до тридцати членов кольца, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую всего от пяти до четырнадцати членов кольца, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов кольца. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой биарильную группу. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах осуществления данного изобретения термин «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, бинафтил, антрацил и тому подобное, которые могут содержать один или более заместителей. В некоторых вариантах осуществления также в объем термина «арил», как он используется в данном документе, входит группа, где ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такими как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и тому подобное, где радикал или точка присоединения находятся на арильном кольце.

[0063] *Связан/а/о с.* Два события или объекта «связаны» друг с другом, так как этот термин используется в данном документе, если наличие, уровень и/или форма одного соотносятся с таковым другого. Например, конкретный объект (например, нуклеиновая кислота (например, геномная ДНК, транскрипты, мРНК и т.д.), полипептид, генетическая сигнатура, метаболит, микроорганизм и т.д.) считается связанным с конкретным заболеванием, расстройством, или патологическим состоянием, если его наличие, уровень и/или форма коррелируют с частотой и/или восприимчивостью к заболеванию, расстройству или патологическому состоянию (например, в соответствующей популяции).

[0064] *Носитель.* Как используется в данном документе, относится к разбавителю, адьюванту, вспомогательному веществу или наполнителю, с которыми вводится композиция. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления носители могут включать стерильные жидкости, такие как, например, вода и масла, включая нефтяные масла, масла животного, растительного или синтетического происхождения, такие как, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления носители представляют собой или

включают один или более твердых компонентов.

[0065] *Сопоставимый.* Используемый в данном документе термин «сопоставимый» относится к двум или более агентам, объектам, ситуациям, наборам условий и т. д., которые могут не быть идентичными друг другу, но которые достаточно похожи, чтобы позволить сравнение между ними, так что специалист в данной области техники поймет, что на основе наблюдаемых различий или сходств могут быть разумно сделаны выводы. В некоторых вариантах осуществления сопоставимые совокупности условий, обстоятельств, индивидуумов или популяций характеризуются множеством по существу идентичных признаков и одним или небольшим количеством различных признаков. В контексте специалистам в данной области техники будет понятно, какая степень идентичности требуется в любом данном случае для двух или более таких агентов, сущностей, ситуаций, наборов условий и т. д. чтобы считаться сопоставимыми. Например, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что совокупности обстоятельств, индивидуумов или популяций сопоставимы друг с другом, когда они характеризуются достаточным количеством и типом по существу идентичных признаков, чтобы сделать разумный вывод о том, что различия в полученных результатах или явлениях, наблюдаемых при или с различными совокупностями обстоятельств, индивидуумов или популяций, вызваны или указывают на различия в этих отличительных признаках.

[0066] *Композиция.* Специалистам в данной области техники будет понятно, что термин «композиция» может использоваться для обозначения дискретного физического объекта, который содержит один или более указанных компонентов. Как правило, если не указано иное, композиция может иметь любую форму, например, газ, гель, жидкость, твердое вещество и т. д.

[0067] *Содержащий.* Композиция или способ, описанные в данном документе как «содержащие» один или более названных элементов или стадий, являются открытыми, что означает, что названные элементы или стадии являются существенными, но другие элементы или стадии могут быть добавлены в пределах объема композиции или способа. Чтобы избежать расплывчатости, следует также понимать, что любая композиция или способ, описанные как «включающие» (или которые «содержащие») один или более названных элементов или стадий, также описывают соответствующую, более ограниченную композицию или способ, «включающие по существу из» (или которые «состоят по существу из») одинаковых именованных элементов или стадий, что означает, что композиция или способ включает названные существенные элементы или стадии и могут также включать дополнительные элементы или стадии, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики(у) композиции или способа.

Также подразумевается, что любая композиция или способ, описанные в данном документе как «включающие» или «состоящие по существу из» одного или более названных элементов или стадий, также описывают соответствующую, более ограниченную и закрытую композицию или способ, «состоящие из» (или «состоят из») названных элементов или стадий, исключая любой другой неназванный элемент или стадию. В любой композиции или способе, описанных в данном документе, известные или раскрытые эквиваленты любого названного существенного элемента или стадии могут быть заменены этим элементом или стадией.

[0068] *Циклоалифатическая.* Используемый в данном документе термин «циклоалифатическая» относится к насыщенным или частично ненасыщенным алифатическим моноциклическим, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, имеющим, например, от 3 до 30 членов, в которых алифатическая кольцевая система является необязательно замещенной. Циклоалифатические группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил, циклооктенил, норборнил, адамантил и циклооктадиенил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил имеет 3-6 атомов углерода. Термины «циклоалифатический» могут также включать алифатические кольца, которые конденсированы с одним или более ароматическими или неароматическими кольцами, такими как декагидронафтил или тетрагидронафтил, где радикал или точка присоединения находится на алифатическом кольце. В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа является бициклической. В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа является трициклической. В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа является полициклической. В некоторых вариантах осуществления «циклоалифатический» (или «карбоцикл» или «циклоалкил») относится к моноциклическому углеводороду C₃-C₆ или бициклическому углеводороду C₈-C₁₀, который полностью насыщен или содержит одну или более единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим, или относится к трициклическому углеводороду C₉-C₁₆, который полностью насыщен или содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим.

[0069] *Производное.* Используемый в данном документе термин «производное» относится к структурному аналогу эталонного вещества. То есть «производное» представляет собой вещество, которое демонстрирует значительное структурное сходство с эталонным веществом, например, имеет ядро или консенсусную структуру, но также отличается определенными дискретными состояниями. В некоторых вариантах осуществления производное представляет собой вещество, которое может быть получено

из эталонного вещества путем химического воздействия. В некоторых вариантах осуществления производное представляет собой вещество, которое может быть получено в результате выполнения процесса синтеза, по существу аналогичного (например, совместного использования нескольких стадий) процессу, который генерирует эталонное вещество.

[0070] *Форма дозировки или единичная форма дозировки.* Специалистам в данной области техники будет понятно, что термин «форма дозировки» можно использовать для обозначения физически дискретной единицы активного агента (например, терапевтического или диагностического агента) для введения субъекту. Как правило, каждая такая единица содержит predetermined количество активного агента. В некоторых вариантах осуществления подобное количество представляет собой величину единичной дозы (или ее целую фракцию), подходящую для введения в соответствии со схемой применения, которая был определена как коррелирующая с желаемым или полезным результатом при введении соответствующей популяции (то есть с терапевтической схемой применения). Для специалистов в данной области техники очевидно, что общее количество терапевтической композиции или агента, вводимое конкретному субъекту, определяется одним или более лечащими врачами и может включать введение нескольких форм дозировки.

[0071] *Схема применения.* Специалистам в данной области техники будет понятно, что термин «схема применения» можно использовать для обозначения набора единичных доз (как правило, более одной), которые отдельно вводят субъекту, как правило, через определенные периоды времени. В некоторых вариантах осуществления заданный терапевтический агент имеет рекомендуемую схему применения, которая может включать одну или более доз. В некоторых вариантах осуществления схема применения включает множество доз, при этом каждая из них отделена по времени от других доз. В некоторых вариантах осуществления применение отдельных доз отделено друг от друга периодом времени одинаковой длины; в некоторых вариантах осуществления схема применения включает нескольких доз и по меньшей мере два разных периода времени, разделяющих прием отдельных доз. В некоторых вариантах осуществления все дозы в рамках схемы применения составляют одинаковое количество для единичной дозы. В некоторых вариантах осуществления разные дозы в рамках схемы применения представляют собой разные количества. В некоторых вариантах осуществления схема применения включает первую дозу в количестве первой дозы, за которой следуют одна или более дополнительных доз во количестве второй дозы, отличном от количества первой дозы. В некоторых вариантах осуществления схема применения включает первую дозу в количестве первой

дозы, за которой следуют одна или более дополнительных доз во количестве второй дозы, таком же, как количество первой дозы. В некоторых вариантах реализации схема применения коррелирует с желаемым или благоприятным результатом при введении в рамках релевантной популяции (т. е. представляет собой терапевтическую схему применения).

[0072] *Галоген*. Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

[0073] *Гетероалифатический*. Термин «гетероалифатический» имеет свое обычное значение в данной области техники и относится к алифатическим группам, как описано в данном документе, в которых один или более атомов углерода заменены одним или более гетероатомами (например, кислородом, азотом, серой, кремнием, фосфором и тому подобным).

[0074] *Гетероалкил*. Термин «гетероалкил» имеет свое обычное значение в данной области техники и относится к алкильным группам, как описано в данном документе, в которых один или более атомов углерода заменен гетероатомом (например, кислородом, азотом, серой, кремнием, фосфором и тому подобным). Примеры гетероалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, алкокси, поли(этиленгликоль)-, алкилзамещенный амино, тетрагидрофуранил, пиперидинил, морфолинил и т.д.

[0075] *Гетероарил*. Термины «гетероарил» и «гетероар-», используемые отдельно или как часть большей группы, например, «гетероаралкила» или «гетероаралкокси», относятся к моноциклическим, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, имеющим, например, всего от пяти до тридцати, например, 5, 6, 9, 10, 14 и т. д. членов кольца, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и по меньшей мере один атом ароматического кольца представляет собой гетероатом. В некоторых вариантах гетероатом представляет собой азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой группу, имеющую от 5 до 10 атомов в кольце (т.е. моноциклическую, бициклическую или полициклическую), в некоторых вариантах осуществления 5, 6, 9 или 10 атомов в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет 6, 10 или 14 π -электронов, совместно используемых в циклической системе; и имеющая, помимо атомов углерода, от одного до пяти гетероатомов. Гетероарильные группы включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой гетеробиарильную группу, такую как бипиридил и тому подобное. Используемые в данном документе термины «гетероарил» и

«гетероар» также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может быть моноциклической, бициклической или полициклической. Термин «гетероарил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», любой из этих терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, где алкильная и гетероарильная части независимо являются необязательно замещенными.

[0076] *Гетероатом*. Термин «гетероатом» означает атом, который не является углеродом и не является водородом. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой кислород, серу, азот, фосфор, бор или кремний (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; четвертичную форму любого основного азота или замещаемый азот гетероциклического кольца (например, N, как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролил), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле) и т. д.). В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой бор, азот, кислород, кремний, серу или фосфор. В некоторых вариантах гетероатом представляет собой азот, кислород, кремний, серу или фосфор. В некоторых вариантах гетероатом представляет собой азот, кислород, серу или фосфор. В некоторых вариантах гетероатом представляет собой азот, кислород или серу.

[0077] *Гетероциклил*. Используемые в данном документе термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к моноциклическому, бициклическому или полициклическому кольцевому фрагменту (например, 3-30-членному), который является насыщенным или частично ненасыщенным и имеет один или более гетероатомов кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой бор, азот, кислород, кремний, серу или фосфор. В некоторых вариантах гетероатом представляет собой азот, кислород, кремний, серу или фосфор. В некоторых вариантах гетероатом представляет собой азот, кислород, серу или фосфор. В некоторых вариантах гетероатом представляет собой азот, кислород, серу или фосфор. В некоторых вариантах гетероатом представляет

собой азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой стабильный 5-7-членный моноциклический или 7-10-членный бициклический гетероциклический фрагмент, который является или насыщенным, или частично ненасыщенным и имеет, помимо атомов углерода, один или более, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает замещенный азот. Например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азотом может быть N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролил), NH (как в пирролидиниле), или ⁺NR (как в *N*-замещенном пирролидиниле). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к соседней группе через любой гетероатом или атом углерода с образованием стабильной структуры, и любой из атомов в кольце может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diaзепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклическое кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» используются в данном документе взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такими как индолинил, 3*H*-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, где радикал или точка присоединения находятся на гетероалифатическом кольце. Гетероциклическая группа может быть моноциклической, бициклической или полициклической. Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильная и гетероциклическая части независимо являются необязательно замещенными.

[0078] *Гомология.* Используемый в данном документе термин «гомология» относится к общему сходству между полимерными молекулами, например, между молекулами нуклеиновых кислот (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между полипептидными молекулами. В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются «гомологичными» друг другу, если их последовательности по меньшей мере на 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % или 99 % идентичны. В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются «гомологичными» друг другу, если их последовательности по меньшей мере на 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %,

85 %, 90 %, 95 % или 99 % сходны (например, содержат остатки со связанными химическими свойствами в соответствующих положениях). Например, как известно специалистам в данной области техники, некоторые аминокислоты обычно классифицируют как сходные друг с другом как «гидрофобные» или «гидрофильные» аминокислоты и/или как имеющие «полярные» или «неполярные» боковые цепи. Замена одной аминокислоты на другую того же типа часто может рассматриваться как «гомологичная» замена. Типичные классификации аминокислот приведены ниже:

Аланин	Ala	A	неполярная	нейтральная	1.8
Аргинин	Arg	R	полярная	положительная	-4.5
Аспарагин	Asn	N	полярная	нейтральная	-3.5
Аспарагиновая кислота	Asp	D	полярная	отрицательная	-3.5
Цистеин	Cys	C	неполярная	нейтральная	2.5
Глутаминовая кислота	Glu	E	полярная	отрицательная	-3.5
Глутамин	Gln	Q	полярная	нейтральная	-3.5
Глицин	Gly	G	неполярная	нейтральная	-0.4
Гистидин	His	H	полярная	положительная	-3.2
Изолейцин	Ile	I	неполярная	нейтральная	4.5
Лейцин	Leu	L	неполярная	нейтральная	3.8
Лизин	Lys	K	полярная	положительная	-3.9
Метионин	Met	M	неполярная	нейтральная	1.9
Фенилаланин	Phe	F	неполярная	нейтральная	2.8
Пролин	Pro	P	неполярная	нейтральная	-1.6
Серин	Ser	S	полярная	нейтральная	-0.8
Треонин	Thr	T	полярная	нейтральная	-0.7
Триптофан	Trp	W	неполярная	нейтральная	-0.9
Тирозин	Tyr	Y	полярная	нейтральная	-1.3
Валин	Val	V	неполярная	нейтральная	4.2

Неоднозначные аминокислоты	3-буквенное	1-буквенное
Аспарагин или аспарагиновая кислота	Asx	B
Глютамин или глутаминовая кислота	Glx	Z
Лейцин или изолейцин	Xle	J
Неустановленная или неизвестная аминокислота	Xaa	X

[0079] Как будет понятно специалистам в данной области техники, доступно множество алгоритмов, которые позволяют сравнивать последовательности для определения степени их гомологии, в том числе путем допуска промежутков определенной длины в одной последовательности относительно другой при рассмотрении того, какие остатки «соответствуют» друг другу в разных последовательностях. Например, вычисление процентной гомологии между двумя последовательностями нуклеиновых кислот может быть выполнено путем выравнивания двух последовательностей с целью оптимального сравнения (например, гэпы могут быть введены в одну или обе из первой и второй последовательностей нуклеиновых кислот для оптимального выравнивания и несоответствующие последовательности могут игнорироваться с целью сравнения). В некоторых вариантах осуществления длина последовательности, выровненной для целей сравнения, составляет по меньшей мере 30 %, по меньшей мере 40 %, по меньшей мере 50 %, по меньшей мере 60 %, по меньшей мере 70 %, по меньшей мере 80 %, по меньшей мере 90 %, по меньшей мере 95 % или по существу 100 % длины эталонной последовательности. Затем сравнивают нуклеотиды в соответствующих положениях нуклеотидов. Когда положение в первой последовательности занято тем же нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы в этом положении идентичны; когда положение в первой последовательности занято тем же нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы в этом положении идентичны. Процент гомологии между двумя последовательностями является функцией от числа совпадающих или сходных положений в последовательностях с учетом числа промежутков и длины каждого гэпа, которые необходимо вносить для оптимального выравнивания двух последовательностей. Иллюстративные алгоритмы и компьютерные программы, полезные для определения процентной гомологии между двумя нуклеотидными последовательностями, включают, например, алгоритм Мейерса и Миллера (CABIOS, 1989, 4: 11-17), который был включен в

программу ALIGN (версия 2.0), используя таблицу весов замен остатков РАМ120, штрафа за продолжение гэпа 12 и штрафа за открытие гэпа 4. Процент гомологии между двумя нуклеотидными последовательностями, в качестве альтернативы, может быть определен, например, с использованием программы GAP из пакета программного обеспечения GCG с использованием матрицы NWSgapdna.CMP.

[0080] *«Улучшенный», «увеличенный» или «уменьшенный»:* эти термины или грамматически сопоставимые сравнительные термины, используемые в данном документе, указывают на значения, которые относятся к сопоставимому эталонному измерению. Например, в некоторых вариантах осуществления оцененное значение, достигнутое с помощью представляющего интерес агента, может быть «улучшено» по сравнению со значением, полученным с помощью сопоставимого эталонного агента. Альтернативно или дополнительно, в некоторых вариантах осуществления оцененное значение, достигнутое у субъекта или системы, представляющей интерес, может быть «улучшено» по сравнению со значением, полученным у того же субъекта или системы при различных условиях (например, до или после события, такого как введение представляющего интерес агента), или в другом, сопоставимом субъекте (например, в сопоставимом субъекте или системе, которая отличается от субъекта или системы, представляющей интерес, присутствием одного или более признаков конкретного заболевания, расстройства или патологического состояния, представляющего интерес, или в предшествующим воздействием патологического состояния или агента и т. д.). В некоторых вариантах осуществления сравнительные термины относятся к статистически значимым различиям (например, которые имеют распространенность и/или величину, достаточную для достижения статистической значимости). Специалисты в данной области техники будут осведомлены или легко смогут определить в данном контексте степень и/или распространенность различий, которая требуется или достаточна для достижения такой статистической значимости.

[0081] *Частично ненасыщенный.* Используемый в данном документе термин «частично ненасыщенный» относится к фрагменту, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин «частично ненасыщенный» предназначен для охвата групп, имеющих более сайтов ненасыщенности, но не предназначен для включения арильных или гетероарильных фрагментов.

[0082] *Пептид.* Используемый в данном документе термин «пептид» относится к полипептиду, который обычно является относительно коротким, например, имеющим длину менее чем около 100 аминокислот, менее чем около 50 аминокислот, менее чем около 40 аминокислот, менее чем около 30 аминокислот, менее чем около 25 аминокислот, менее

чем около 20 аминокислот, менее чем около 15 аминокислот или менее чем 10 аминокислот.

[0083] *Фармацевтическая композиция.* Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» относится к активному агенту, составленному вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах осуществления активный агент присутствует в единичной дозе, подходящей для введения в схему лечения, которая демонстрирует статистически значимую вероятность достижения заранее определенного терапевтического эффекта при применении для соответствующей популяции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут быть специально составлены для введения в твердой или жидкой форме, в том числе адаптированные для следующего: пероральное введение, например, капли (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, те, которые предназначены для буккального, сублингвального и системного всасывания, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; парентеральное введение, например, путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции в виде, например, стерильного раствора, или суспензии, или состава с замедленным высвобождением; местное применение, например, в виде крема, мази, или пластыря, или спрея с контролируемым высвобождением, применяемых на кожу, в легкие или полость рта; интравагинально или интравектально, например, в виде вагинального суппозитория, крема или пены; сублингвально; окулярно; трансдермально; или назально, путем ингаляции и на другие поверхности слизистой оболочки.

[0084] *Фармацевтически приемлемый.* Используемая в данном документе фраза «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

[0085] *Фармацевтически приемлемый носитель.* Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или наполнитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество или материал для инкапсулирования растворителя, участвующие в переносе или транспорте соединения согласно данному изобретению из одного органа, или части тела, в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: сахара, такие как лактоза,

глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; буферные растворы с определенным рН; сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды и другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

[0086] *Фармацевтически приемлемая соль.* Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в данном документе, относится к солям таких соединений, которые подходят для применения в фармацевтической практике, то есть к солям, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без проявления излишней токсичности, раздражения, аллергических реакций и тому подобного и соответствуют рациональному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны. Например, S. M. Berge, et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли присоединения нетоксичных кислот, которые представляют собой соли аминогруппы, образуемые с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других известных способов, таких как ионный обмен. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензенсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитран, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат,

пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *n*-толуолсульфонат, ундеcanoат, валерат и т. д. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, нетоксичные соли присоединения оснований, такие как соли, образованные кислотными группами предложенных соединений (например, фосфатные линкерные группы олигонуклеотидов, фосфоротиоатные линкерные олигонуклеотиды и т.д.) с основаниями. Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т. д. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли аммония (например, $-N(R)_3^+$). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли натрия. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образуемые с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, сульфонат и арилсульфонат.

[0087] *Полипептид*: при использовании в данном документе относится к любой полимерной цепи аминокислот. В некоторых вариантах осуществления полипептид имеет аминокислотную последовательность, которая встречается в природе. В некоторых вариантах осуществления полипептид имеет аминокислотную последовательность, которая не встречается в природе. В некоторых вариантах осуществления полипептид имеет аминокислотную последовательность, которая сконструирована таким образом, что она сконструирована и/или получена человеком. В некоторых вариантах осуществления полипептид может содержать или состоять из природных аминокислот, неприродных аминокислот или обоих. В некоторых вариантах осуществления полипептид может содержать или состоять только из природных аминокислот или только из неприродных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления полипептид может содержать D-аминокислоты, L-аминокислоты или обе. В некоторых вариантах осуществления полипептид может содержать только D-аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления полипептид может содержать только L-аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления полипептид может содержать одну или более боковых групп или другие модификации, например, модифицирующие или присоединенные к одной или более боковым цепям аминокислот, на N-конце полипептида, на C-конце полипептида или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления такие боковые группы или модификации могут быть выбраны из группы, состоящей из ацетилирования, амидирования, липидирования, метилирования, пегилирования и т.д., включая их комбинации. В

некоторых вариантах осуществления полипептид может быть циклическим и/или может содержать циклическую часть. В некоторых вариантах осуществления полипептид не является циклическим и/или не содержит какой-либо циклической части. В некоторых вариантах осуществления полипептид является линейным. В некоторых вариантах осуществления полипептид может представлять собой или содержать сшитый полипептид. В некоторых вариантах осуществления термин «полипептид» может быть добавлен к названию эталонного полипептида, активности или структуры; в таких случаях он используется в данном документе для обозначения полипептидов, которые обладают соответствующей активностью или структурой и, таким образом, могут рассматриваться как члены одного и того же класса или семейства полипептидов. Для каждого такого класса данное описание обеспечивает, и/или специалистам в данной области техники будут известны иллюстративные полипептиды в пределах класса, аминокислотные последовательности и/или функции которого известны; в некоторых вариантах осуществления такие иллюстративные полипептиды являются эталонными полипептидами для класса или семейства полипептидов. В некоторых вариантах осуществления представитель класса или семейства полипептидов демонстрирует значительную гомологию или идентичность последовательности, разделяет общий мотив последовательности (например, характерный элемент последовательности) и/или разделяет общую активность (в некоторых вариантах осуществления на сопоставимом уровне или в указанном диапазоне) с эталонным полипептидом этого класса; в некоторых вариантах осуществления — со всеми полипептидами в пределах класса). Например, в некоторых вариантах осуществления полипептид-представитель демонстрирует общую степень гомологии последовательности или идентичности с эталонным полипептидом, которая составляет по меньшей мере около 30-40 % и часто превышает около 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % или более и/или содержит по меньшей мере одну область (например, консервативную область, которая может в некоторых вариантах осуществления представлять собой или содержать характерный элемент последовательности), которая демонстрирует очень высокую идентичность последовательности, часто более 90 % или даже 95 %, 96 %, 97 %, 98 % или 99 %. Такая консервативная область обычно охватывает по меньшей мере 3-4, а часто до 20 или более аминокислот; в некоторых вариантах осуществления консервативная область охватывает по меньшей мере один участок из по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более смежных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления соответствующий полипептид может содержать или состоять из фрагмента исходного полипептида. В некоторых вариантах осуществления пригодный полипептид, который может содержать

или состоять из множества фрагментов, каждый из которых находится в одном и том же исходном полипептиде в другом пространственном расположении относительно друг друга, чем в представляющем интерес полипептиде (например, фрагменты, которые непосредственно связаны с исходным, могут быть пространственно разделены в представляющем интерес полипептиде или наоборот, и/или фрагменты могут присутствовать в другом порядке в представляющем интерес полипептиде, чем в исходном), так что представляющий интерес полипептид является производным его исходного полипептида.

[0088] *Предотвращение или профилактика* при использовании в связи с возникновением «заболевания, расстройства и/или патологического состояния», как используется в данном документе, относится к снижению риска развития заболевания, расстройства и/или патологического состояния, и/или к задержке появления одной или нескольких характеристик или симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния. Профилактика может считаться завершенной, если начало заболевания, расстройства или патологического состояния было отложено на заранее определенный период времени.

[0089] *Защитная группа*. Используемая в данном документе фраза «защитная группа» относится к временным заместителям, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических превращений. Примеры таких защитных групп включают сложные эфиры карбоновых кислот, простые силиловые эфиры спиртов и ацетали, и кетали альдегидов и кетонов, соответственно. «Si защитная группа» представляет собой защитную группу, содержащую атом Si, такой как Si-триалкил (например, триметилсилил, трибутилсилил, трет-бутилдиметилсилил), Si-триарил, Si-алкилдифенил (например, трет-бутилдифенилсилил) или Si-арилдиалкил (например, Si-фенилдиалкил). Обычно защитная группа Si присоединена к атому кислорода. Был проведен обзор в области химии защитных групп (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). Такие защитные группы (и связанные защищенные группы) подробно описаны ниже.

[0090] Защищенные гидроксильные группы хорошо известны в данной области и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Примеры соответственно защищенных гидроксильных групп дополнительно включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры, карбонаты, сульфонаты, аллиловые эфиры, простые эфиры, простые силиловые

эфиры, простые алкильные эфиры, простые арилалкиловые эфиры и простые алкоксиалкиловые эфиры. Примеры подходящих сложных эфиров включают формиаты, ацетаты, пропионаты, пентаноаты, кротонаты и бензоаты. Конкретные примеры подходящих сложных эфиров включают формиат, бензоилформиат, хлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат, 4,4-(этилендитио)пентаноат, пивалоат (триметоксилацетат), кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-бензилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат. Примеры подходящих карбонатов включают 9-флуоренилметил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(фенилсульфонил)этил, винил, аллил и п-нитробензилкарбонат. Примеры подходящих силиловых эфиров включают триметилсилил, триэтилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, триизопропилсилиловый эфир и другие триалкилсилиловые эфиры. Примеры подходящих простых алкиловых эфиров включают метил, бензил, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, тритил, трет-бутил и аллиловый эфир или их производные. Простые алкоксиалкиловые эфиры включают ацетали, такие как метоксиметилловый, метилтиометилловый, (2-метоксиэтокси)метилловый, бензилоксиметилловый, бета-(триметилсилил)этоксиметилловый и тетрагидропиран-2-иловый простой эфир. Примеры подходящих простых арилалкиловых эфиров включают бензиловый, п-метоксибензиловый (МРМ), 3,4-диметоксибензиловый, О-нитробензиловый, п-нитробензиловый, п-галобензиловый, 2,6-дихлорбензиловый, п-цианобензиловый, 2- и 4-пиколиловый эфир.

[0091] Защищенные амины хорошо известны в данной области техники и включают те, которые подробно описаны в Greene (1999). Подходящие монозащищенные амины дополнительно включают, но не ограничиваются ими, аралкиламины, карбаматы, аллиламины, амиды и тому подобное. Примеры подходящих монозащищенных аминогрупп включают трет-бутилоксикарбониламино(-NHBOC), этилоксикарбониламино метилоксикарбониламино, трихлорэтилоксикарбониламино, аллилоксикарбониламино (-NHAlloc), бензилоксокарбониламино (-NHCBZ), аллиламино, бензиламино (-NHВп), флуоренилметилкарбонило (-NHFmoc), формамидо, ацетамидо, хлорацетамидо, дихлорацетамидо, трихлорацетамидо, фенилацетамидо, трифторацетамидо, бензамидо, трет-бутилдифенилсилил и тому подобное. Подходящие дизащищенные амины включают амины, которые замещены двумя заместителями, независимо выбранными из заместителей, описанных выше, в качестве монозащищенных аминов, и дополнительно включают циклические имиды, такие как фталимид, малеимид, сукцинимид и тому подобное. Подходящие дизащищенные амины также включают пирролы и тому подобное, 2,2,5,5-тетраметил-[1,2,5]азадисилолидин и тому подобное, и азид.

[0092] Защищенные альдегиды хорошо известны в данной области техники и включают те, которые подробно описаны в Greene (1999). Подходящие защищенные альдегиды дополнительно включают, но не ограничиваются ими, ациклические ацетали, циклические ацетали, гидразоны, имины и тому подобное. Примеры таких групп включают диметилацеталь, диэтилацеталь, диизопропилацеталь, дибензилацеталь, бис(2-нитробензил) ацеталь, 1,3-диоксаны, 1,3-диоксоланы, семикарбазоны и их производные.

[0093] Защищенные карбоновые кислоты хорошо известны в данной области техники и включают те, которые подробно описаны в Greene (1999). Подходящие защищенные карбоновые кислоты дополнительно включают, но не ограничиваются ими, необязательно замещенные C₁₋₆ алифатические сложные эфиры, необязательно замещенные ариловые сложные эфиры, силиловые сложные эфиры, активированные сложные эфиры, амиды, гидразиды и тому подобное. Примеры таких сложноэфирных групп включают метиловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый, бутиловый, изобутиловый, бензиловый и фениловый сложный эфир, где каждая группа необязательно замещена. Дополнительные подходящие защищенные карбоновые кислоты включают оксазолины и сложные ортоэфиры.

[0094] Защищенные тиолы хорошо известны в данной области техники и включают те, которые подробно описаны в Greene (1999). Примеры некоторых из подходящих защищенных тиолов дополнительно включают, но не ограничиваются ими, дисульфиды, простые тиоэфиры, силильные простые тиоэфиры, сложные тиоэфиры, тиокарбонаты, тиокарбаматы и тому подобное. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, простые алкилтиоэфиры, бензиловые и замещенные бензиловые простые эфиры, трифенилметилловые простые тиоэфиры и трихлорэтоксикарбонильные сложные тиоэфиры.

[0095] *Эталон* при использовании в данном документе описывает стандарт или контроль, относительно которого выполняется сравнение. Например, в некоторых вариантах осуществления представляющие интерес агент, животное, индивидуум, популяцию, образец, последовательность или значение сравнивают с эталонными или контрольными агентом, животным, индивидуумом, популяцией, образцом, последовательностью или значением. В некоторых вариантах осуществления исследование и/или определение для эталона или контроля проводят практически одновременно с представляющим интерес исследованием или определением. В некоторых вариантах осуществления эталон или контроль представляет собой ретроспективный эталон или контроль, необязательно, отображенный на материальном носителе. Как правило, как очевидно для специалистов в данной области техники, определение или получение характеристик эталона или контроля проводят в условиях или при обстоятельствах,

сравнимых с теми, для которых проводится оценка. Для специалистов в данной области техники очевиден факт присутствия достаточного сходства для подтверждения достоверности и/или сравнения с конкретным возможным эталоном или контролем.

[0096] *Замены* в соответствии с описанием в данном документе, соединения по данному изобретению могут содержать необязательно замещенные и/или замещенные фрагменты В общем случае термин «замещенный», которому предшествует или нет термин «необязательно», означает, что один или более атомов обозначенного фрагмента замещены подходящим заместителем. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждой замещаемой позиции группы, а когда существует возможность замещения более одного положения в любой данной структуре более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть одинаковыми или разными в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренных в данном описании, предпочтительно представляют собой соединения, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. В контексте данного документа термин «стабильный» относится к соединениям, которые по существу не изменяются при воздействии условий, обеспечивающих их получение, выявление и, в определенных вариантах осуществления, их выделение, очистку и применение в одной или более целях, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления примеры заместителей описаны ниже.

[0097] Подходящие моновалентные заместители представляют собой галоген; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSi}(\text{R}^\circ)_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{Si}(\text{R}^\circ)_3$; $-\text{OSi}(\text{R}^\circ)_3$; $-\text{P}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{P}(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{OP}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OP}(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{P}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{B}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OB}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{P}(\text{O})(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{C}_{1-4}$ линейный или разветвленный алкилен) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; или $-(\text{C}_{1-4}$ алкилен с прямой или разветвленной

цепью)C(O)O–N(R°)₂; где каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, C₁₋₂₀ алифатическую группу, C₁₋₂₀ гетероалифатическую группу, имеющую 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы, кремния и фосфора, –CH₂–(C₆₋₁₄ арил), –O(CH₂)₀₋₁(C₆₋₁₄ арил), –CH₂–(5-14-членное гетероарильное кольцо), 5-20-членное, моноциклическое, бициклическое или полициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0–5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы, кремния и фосфора или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых случая R°, объединенные вместе со своим(-ими) промежуточным(-ыми) атомом(-ами) образуют 5–20-членный, моноциклическое, бициклическое, или полициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо с 0-5 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода, серы, кремния и фосфора, которые могут быть замещены, как определено ниже.

[0098] Подходящие моновалентные заместители на R° (или кольце, образованном двумя независимыми случаями R° вместе с их промежуточными атомами) независимо представляют собой галоген, –(CH₂)₀₋₂R°, –(haloR°), –(CH₂)₀₋₂OH, –(CH₂)₀₋₂OR°, –(CH₂)₀₋₂CH(OR°)₂; –O(haloR°), –CN, –N₃, –(CH₂)₀₋₂C(O)R°, –(CH₂)₀₋₂C(O)OH, –(CH₂)₀₋₂C(O)OR°, –(CH₂)₀₋₂SR°, –(CH₂)₀₋₂SH, –(CH₂)₀₋₂NH₂, –(CH₂)₀₋₂NHR°, –(CH₂)₀₋₂NR°₂, –NO₂, –SiR°₃, –OSiR°₃, –C(O)SR°, –(C₁₋₄ линейный или разветвленный алкилен)C(O)OR° или –SSR°, где каждый R° является незамещенным или, в случае, если ему предшествует «галоген», замещенным только одним или более галогенами, и независимо выбран из C₁₋₄ алифатического фрагмента, –CH₂Ph, –O(CH₂)₀₋₁Ph, или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Подходящие двухвалентные заместители на замещаемом атоме углерода R° включают =O и =S.

[0099] Подходящими двухвалентными заместителями являются следующие: =O, =S, =NNR°₂, =NNHC(O)R°, =NNHC(O)OR°, =NNHS(O)₂R°, =NR°, =NOR°, –O(C(R°₂))₂₋₃O–, or –S(C(R°₂))₂₋₃S–, где каждый независимый случай R° выбран из водорода, C₁₋₆ алифатического фрагмента, который может быть замещен в соответствии с определением ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с вицинальными замещаемыми углеродами «необязательно замещенной» группы включают: –O(CR°₂)₂₋₃O–, где каждый независимый случай R° выбран из водорода, C₁₋₆ алифатического фрагмента, который может быть замещен в соответствии с определением ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4

гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00100] Подходящие заместители на алифатической группе R^* представляют собой галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галоген}R^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, в случае, если ему предшествует «галоген», замещенным только одним или более галогенами, и независимо выбран из C_{1-4} алифатического фрагмента, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00101] В некоторых вариантах осуществления подходящими заместителями на замещаемом атоме азота являются $-R^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})R^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})R^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})R^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2R^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$, или $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2R^\dagger$; где каждый R^\dagger независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатический фрагмент, который может быть замещен в соответствии с определением ниже, незамещенный $-\text{OPh}$ или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или, как исключение из вышеприведенного определения, два независимых случая R^\dagger , вместе со своим(-ими) промежуточным(-ыми) атомом(-ами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00102] Подходящие заместители на алифатической группе R^\dagger независимо представляют собой галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галоген}R^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, в случае, если ему предшествует «галоген», замещенным только одним или более галогенами, и независимо выбран из C_{1-4} алифатического фрагмента, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00103] *Субъект.* Используемый в данном документе термин «субъект» или «испытуемый» относится к любому организму, которому вводят предоставленное соединение или композицию в соответствии с данным описанием, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целей. Иллюстративные субъекты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы, отличные от человека, и люди, насекомых; червей; и т.д.) и/или растения. В некоторых вариантах осуществления субъект может страдать от и/или быть предрасположен к заболеванию, расстройству и/или патологическому состоянию. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

[00104] *Предрасположен к.* Индивидуум, который «предрасположен» к заболеванию, расстройству и/или патологическому состоянию, представляет собой индивидуума, который имеет более высокий риск развития заболевания, расстройства и/или патологического состояния, чем представитель широких слоев населения. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, который предрасположен к заболеванию, расстройству и/или патологическому состоянию, возможно, не был диагностирован с заболеванием, расстройством и/или патологическим состоянием. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, который предрасположен к заболеванию, расстройству и/или патологическому состоянию, может проявлять симптомы заболевания, расстройства и/или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, который предрасположен к заболеванию, расстройству и/или патологическому состоянию, может не проявлять симптомов заболевания, расстройства и/или патологического состояния. Например, в некоторых вариантах осуществления оцененное значение, достигнутое с помощью представляющего интерес агента, может быть «улучшена» по сравнению со значением, полученным с помощью сопоставимого эталонного агента. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, который предрасположен к заболеванию, расстройству и/или патологическому состоянию, не будет развиваться заболевание, расстройство и/или патологическое состояние.

[00105] *Терапевтический агент.* Используемая в данном документе фраза «терапевтический агент» относится к агенту, который при введении субъекту оказывает терапевтический эффект и/или вызывает желаемый биологический и/или фармакологический эффект. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой любое вещество, которое может быть использовано для облегчения, ослабления, купирования, ингибирования, предотвращения, задержки начала, снижения степени тяжести и/или уменьшения частоты возникновения одного или более симптомов или признаков заболевания, расстройства и/или патологического состояния.

[00106] *Терапевтические схемы.* «Терапевтическая схема», как этот термин используется в данном документе, относится к схеме применения, использование которой в соответствующей популяции может коррелировать с желательным или благоприятным терапевтическим эффектом.

[00107] *Терапевтически эффективное количество.* Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» означает количество вещества (например, терапевтического агента, композиции и/или состава), которое вызывает желаемый биологический ответ при введении в качестве части терапевтической схемы. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вещества

представляет собой количество, которое является достаточным при введении субъекту, страдающему или предрасположенному к заболеванию, расстройству и/или патологическому состоянию, для лечения, диагностики, предотвращения и/или задержки начала заболевания, расстройства и/или патологического состояния. Как будет понятно специалистам в данной области техники, эффективное количество вещества может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, вещество, подлежащее доставке, целевая клетка или целевая ткань и т. д., например, эффективное количество соединения в составе для лечения заболевания, расстройства и/или патологического состояния представляет собой количество, которое облегчает, ослабляет, купирует, ингибирует, предотвращает, задерживает начало, уменьшает степень тяжести и/или уменьшает частоту возникновения одного или более симптомов или признаков заболевания, расстройства и/или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводят в единичной дозе; в некоторых вариантах осуществления для введения терапевтически эффективного количества требуются множественные единичные дозы.

[00108] *Лечить.* Используемый в данном документе термин «лечить», «лечение» или «процесс лечения» относится к любому способу, используемому для частичного или полного ослабления, облегчения, купирования, ингибирования, предотвращения, задержки начала, уменьшения степени тяжести и/или уменьшения частоты возникновения одного или более симптомов или признаков заболевания, расстройства и/или патологического состояния. Лечение может быть назначено субъекту, у которого нет признаков заболевания, расстройства и/или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может быть назначено субъекту, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, расстройства и/или патологического состояния, например, с целью снижения риска развития патологии, связанной с заболеванием, расстройством и/или патологическим состоянием.

[00109] *Единичная доза.* Используемая в данном документе фраза «единичная доза» относится к количеству, вводимому в виде однократной дозы и/или в физически дискретной единице фармацевтической композиции. Во многих вариантах осуществления единичная доза содержит заранее определенное количество активного агента. В некоторых вариантах осуществления единичная доза содержит целую однократную дозу агента. В некоторых вариантах осуществления вводят более одной единичной дозы для достижения общей однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления введение нескольких единичных доз требуется или ожидается, что потребуется для достижения желаемого эффекта. Единичная доза может представлять собой, например, объем жидкости (например,

приемлемого носителя), содержащей заранее определенное количество одного или более терапевтических агентов, заранее определенное количество одного или более терапевтических агентов в твердой форме, состав с замедленным высвобождением или устройство доставки лекарственных средств, содержащее заранее определенное количество одного или более терапевтических агентов и т. д. Следует иметь в виду, что единичная доза может присутствовать в составе, который содержит любой из множества компонентов в дополнение к терапевтическому агенту(ам). Например, приемлемые носители (например, фармацевтически приемлемые носители), разбавители, стабилизаторы, буферы, консерванты и т.д. могут быть включены, как описано ниже. Специалистам в данной области техники будет понятно, что во многих вариантах осуществления общая подходящая суточная доза конкретного терапевтического агента может содержать часть или множество единичных доз и может быть определена, например, лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского заключения. В некоторых вариантах осуществления конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма может зависеть от множества факторов, включая расстройство, подвергаемое лечению, и степень тяжести расстройства; активность конкретного используемого активного соединения; конкретная используемая композиция; возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета субъекта; время введения и скорость выведения конкретного используемого активного соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства и/или дополнительные методы лечения, используемые в комбинации или одновременно с используемым конкретным соединением(ями), и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

[00110] *Ненасыщенный.* Используемый в данном документе термин «ненасыщенный» означает, что фрагмент имеет одну или более единиц ненасыщенности.

[00111] *Дикий тип.* Используемый в данном документе термин «дикий тип» имеет свое понятное в данной области техники значение, которое относится к объекту, имеющему структуру и/или активность, обнаруженную в природе в «нормальном» (в отличие от мутантного, болезненного, измененного и т. д.) состоянии или контексте. Специалистам в данной области техники понятно, что гены и полипептиды дикого типа часто существуют в нескольких различных формах (например, аллелях).

[00112] Если не указано иное, включены соли, такие как фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот или оснований, стереоизомерные формы и таутомерные формы предложенного соединения.

[00113] Если иное не ясно из контекста, в данном описании (i) под термином «а» может подразумеваться «по меньшей мере один»; (ii) под термином «или» может подразумеваться

«и/или»; (iii) под терминами «содержащий» и «включающий» можно понимать как включающие перечисленные компоненты или стадии, представленные сами по себе или вместе с одним или более дополнительными компонентами или стадиями; и (iv) под терминами «около» и «приблизительно» можно понимать как допускающие стандартное отклонение, которое понятно специалистам в данной области техники; и (v) в случае приведения диапазонов, в них включены конечные точки.

2. Бета-катенин

[00114] Бета-катенин представляет собой белок, который важен для многих биологических процессов, например, для развития тканей у животных. Как часть сигнального пути Wingless и INT-1 (Wnt), бета-катенин участвует в регуляции экспрессии генов, которые, среди прочего, участвуют в дифференцировке, пролиферации и выживании клеток. Аберрантный Wnt-сигналинг и/или поддержание уровней бета-катенина лежит в основе ряда заболеваний человека, включая, помимо прочего, рак, диабет и ожирение [Cell. 2012; 149(6): 1192-1205]. Сообщается, что когда Wnt-сигналинг неактивен, бета-катенин находится в многокомпонентном деструктивном комплексе, который включает белки аксина, белок аденоматозного полипоза толстой кишки (APC), казеинкиназу 1 α (CK1 α) и киназу-3 β гликогенсинтазы (GSK3 β). В деструктивном комплексе бета-катенин может фосфорилироваться с помощью CK1 α и GSK3 β . Следовательно, можно пометить бета-катенин для возможного убиквитинирования и протеасомной деградации. Сообщается также, что, когда Wnt-сигналинг инициируется на клеточной мембране лигандом, образуется комплекс, содержащий белки Frizzled и рецептор, связанный с липопротеинами низкой плотности (LRP). Этот гетеродимерный белковый комплекс, как сообщается, в свою очередь рекрутирует аксин в мембрану, что приводит к диссоциации комплекса деструкции и повышению уровня бета-катенина в цитозоле [Dev Cell. 2009; 18(1): 9-26].

[00115] Сообщается, что бета-катенин, который аккумулялировался в цитозоле, может впоследствии транслоцироваться в ядро, где он может влиять на экспрессию генов через комплекс активации транскрипции. В некоторых отчетах об исследованиях в этом комплексе бета-катенин ассоциируется с несколькими белками, включая различные транскрипционные факторы, модификаторы гистонов и транскрипционные коактиваторы, включая В-клеточную CLL/лимфому 9 (BCL9) [Dev Cell. 2009; 18(1):9-26]. В некоторых случаях BCL9 служит мостиком между бета-катенином и другим белком, пигопус; и исследования показали, что BCL9-опосредованное рекрутирование пигопус необходим для Wnt-сигналинга [Nat Rev Mol Cell Biol. 2009; 10(4): 276-286., Cell. 2002; 109(1): 47-60].

[00116] В некоторых вариантах осуществления одна стратегия для лечения заболеваний,

связанных с сигнальным путем Wnt, заключается в том, чтобы воздействовать на способность β -катенина взаимодействовать с другими компонентами в сигнальном пути. Сообщается, что кристаллические структуры белка демонстрируют, что β -катенин взаимодействует с белками, такими как аксин и BCL9 в деградационный комплекс и транскрипционный комплекс, соответственно. В некоторых описанных структурах аксина и BCL9 связываются с β -катенином посредством взаимодействий, опосредованных их α -спиральными доменами аксин-CBD и HD2, соответственно. [Genes Dev. 2003; 17(22): 2753-2764, Mol Cell. 2006; 24(2): 293-300]. В то время как некоторые небольшие молекулы, как сообщается, модулируют взаимодействие белка β -катенина с белком [Curr Pharm Des. 2012; 19(40): 634-664], в данном описании отмечается, что небольшие молекулы, как правило, сложно нацеливать на сайты взаимодействия с увеличенными площадями поверхности, как в случае между β -катенином и аксином или BCL9.

[00117] В некоторых вариантах осуществления один или более сайтов бета-катенина, взаимодействующих с аксином, представляют собой сайты, которые описаны, например, Xing et al., Genes & Development 2003, 17(22), 2753-2764. В некоторых вариантах осуществления взаимодействия между бета-катенином и аксином, включающие остатки 469-481 домена аксин-CBD *Xenopus* (который является высоко гомологичным человеческому аксину), образующие непрерывную альфа-спираль, которая вписывается в бороздку бета-катенина, образованную Arm-повторами (Armadillo repeats). Сообщается, что аксин-CBD специфически взаимодействует с третьими спиралями Arm-повторов 3 и 4 бета-катенина. Как сообщалось, поверхность взаимодействия бета-катенин/аксин является относительно гидрофобной. Описанные взаимодействия между бета-катенином и аксином *Xenopus* включают водородные связи (например, боковую цепь H476 в аксине *Xenopus* и H260 бета-катенина), солевые мостики (например, боковую цепь или D474 в аксине *Xenopus* и K292 бета-катенина) и/или гидрофобное взаимодействие (например, I472, L473, V477, V480, M481 находятся на поверхности спирали, комплементарной мелкой бороздке бета-катенина; L473 в аксине *Xenopus* находится в неглубоком гидрофобном кармане, образованном F253, F293 и Y254 бета-катенина; H476 и V477 аксина *Xenopus* взаимодействуют с T257 и I296 бета-катенина, соответственно, R469 и M481 аксина *Xenopus* взаимодействуют с S250 и W338 бета-катенина, соответственно). В некоторых вариантах осуществления остатки 469-481 аксина *Xenopus* представляют собой остатки человеческого аксина, соответствующие остаткам 469-481 в аксине *Xenopus*.

[00118] В некоторых вариантах осуществления один или более сайтов бета-катенина, взаимодействующих с BCL9, представляют собой сайты, которые описаны, например, в Sampietro et al., Molecular Cell, 24(2), 293 - 300, 2006; Kawamoto et al., Biochemistry 2009, 48,

9534–9541; и т.д. В некоторых вариантах осуществления взаимодействия между бета-катенином и BCL9 заключаются в том, что остатки 352-374 человеческого BCL9-HD2 образуют непрерывную альфа-спираль, которая упирается в бороздку, образованную между спиралью 2 и 3 Arg-повтора 1 бета-катенина, и образует спиральный пучок с тремя спиралью первого Arg-повтора бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления взаимодействия между бета-катенином и BCL9 включают водородную связь, солевой мостик (например, N-концевая сторона спирали BCL9 с консервативными остатками в бета-катенине, которые образуют кислотный выступ (например, H358 и R359 BCL9, образующие водородную связь и солевой мостик с D162 и D164 бета-катенина, соответственно; S362 BCL9, потенциально образующий водородную связь с H358 бета-катенина и т. д.; см. Sampietro 2006)) и/или гидрофобное взаимодействие (например, C-концевая сторона спирали BCL9 с консервативной поверхностью бета-катенина, содержащая L366/L369/I373 в BCL9 и остатки L156/L159/L178 бета-катенина; M174 бета-катенина, выступающая в гидрофобную поверхность взаимодействия и т. д.; см. Sampietro 2006)).

[00119] Среди прочего, данное описание обеспечивает сшитые пептиды, которые обеспечивают другое терапевтическое воздействие в отношении мишеней, таких как β -катенин. В некоторых вариантах осуществления, по сравнению с небольшими молекулами, при помощи сшитых пептидов могут лучше решаться проблемы нацеливания белок-белковых взаимодействий. В некоторых вариантах осуществления сшитые пептиды представляют функциональные группы боковой цепи полипептида в желаемой конформации для конкурирующих белок-белковых взаимодействий. Дополнительно или альтернативно, сшитые пептиды в некоторых вариантах осуществления могут обладать улучшенной биологической активностью, протеолитической стабильностью и клеточной проницаемостью, чем пептиды без сшивок.

3. Пептидные агенты

[00120] В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты представляют собой сшитые пептиды. В некоторых вариантах осуществления данное описание относится к сшитым пептидам, которые взаимодействуют с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления данное описание относится к сшитым пептидам, которые взаимодействуют с бета-катенином и конкурируют с аксином за взаимодействие с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления данное описание относится к сшитым пептидам, которые физически взаимодействуют с одним или более аминокислотными остатками бета-катенина, которые физически взаимодействуют с аксином.

[00121] Среди прочего, предложенные сшитые пептиды могут модулировать одну или

более функций бета-катенина, включая те, которые участвуют в пути Wnt/бета-катенин. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды полезны для лечения различных патологических состояний, расстройств и/или заболеваний, которые связаны с бета-катенином. Иллюстративные структурные элементы предложенных сшитых пептидов описаны в данном документе.

а. Аминокислотная последовательность

[00122] В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает аминокислотные последовательности для сшитых пептидов. В некоторых вариантах осуществления сшитые пептиды, содержащие предложенные аминокислотные последовательности, взаимодействуют с бета-катенином, например, как определено одним или более способами, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления сшитые пептиды, содержащие предложенные аминокислотные последовательности, взаимодействуют с бета-катенином в одном или более сайтах бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином, например, как определено одним или более способами, как описано в данном описании.

[00123] Как понятно специалистам в данной области техники, читающим данное описание, различные аминокислотные последовательности, включая последовательности, конкретно приведенные в качестве примеров в данном описании, и соответствующие их варианты, могут быть включены в предложенные сшитые пептиды. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность получена из последовательности аксина человека. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность получена из связывающей бета-катенин области аксина (см. Xing et al.). В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность получена из последовательности аксина, которая взаимодействует с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит последовательность аксина или ее вариант. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит последовательность связывающей бета-катенин области аксина или ее варианта. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит последовательность аксина, которая взаимодействует с бета-катенином или его вариантом. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит совокупность остатков аксина или их гомологи. В некоторых вариантах осуществления совокупность остатков аксина являются те, которые взаимодействуют с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления совокупность остатков аксина содержит H476, D474, I472, L473,

V477, V480, P469 и M481 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления совокупность остатков аксина содержит или представляет собой L473, D474 и H476 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления совокупность остатков аксина содержит H476 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления совокупность остатков аксина содержит D474 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления совокупность остатков аксина содержит I472 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления совокупность остатков аксина содержит L473 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления совокупность остатков аксина содержит V477 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления совокупность остатков аксина содержит V480 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления совокупность остатков аксина содержит P469 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления совокупность остатков аксина содержит M481 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления гомолог совокупности остатков аксина представляет собой совокупность остатков аксина, причем одна или более аминокислот из совокупности независимо заменены ее или их гомологами.

[00124] В некоторых вариантах осуществления гомологом аминокислоты является природной или неприродной аминокислотой, которая имеет одно или более сходных свойств с аминокислотой, например, которые обычно классифицируют как похожие друг на друга как «гидрофобные», «гидрофильные», «основные» или «кислотные» аминокислоты и/или как имеющие «полярные», «неполярные», «гидрофобные», «гидрофильные», «основные», «кислотные» и/или «похожие по размеру» боковые цепи. Например, в некоторых вариантах осуществления, в зависимости от контекста, гомолог лейцина может представлять собой необязательно замещенную (замещенную или незамещенную) аминокислоту, выбранную из изолейцина, аланина, гомолейцина, 3-циклобутилаланина, альфа-неопентилглицина, 3-циклопропилаланина, альфа-метиллейцина. и 3-циклогексилаланин; гомолог изолейцина может представлять собой необязательно замещенную аминокислоту, выбранную из аланина, лейцина, гомолейцина, 3-циклобутилаланина, альфа-неопентилглицина, 3-циклопропилаланина, L-аллоизолейцина и альфа-метиллейцина; гомолог фенилаланина может представлять собой необязательно замещенный аминокислотный остаток, выбранный из триптофана, тирозина, 3-(1-нафтилаланина), 3-(2-нафтилаланина), 2-хлорфенилаланина, 3-хлорфенилаланина, 4-хлорфенилаланина, 4-трет-бутилфенилаланина, O-метилтирозина, гомофенилаланина, 4-фторфенилаланина, 4-метилфенилаланина, 4-бромфенилаланина, 4-фенил-L-фенилаланина, 5-хлортриптофана, 5-гидрокситриптофана, 4-трифторметилфенилаланина, 4-гуанидино-L-фенилаланина, 2-хиноил-L-аланина, 3-циклобутилаланина, альфа-неопентилглицина и L-2-аминоадипиновой кислоты; и т.п.

[00125] В некоторых вариантах осуществления гомолог гидрофобной аминокислоты представляет собой другую гидрофобную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления гомолог аминокислоты, содержащей гидрофобную боковую цепь, представляет собой другую гидрофобную аминокислоту, содержащую гидрофобную боковую цепь.

[00126] В некоторых вариантах осуществления гомолог гидрофильной аминокислоты представляет собой другую гидрофильную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления гомолог аминокислоты, содержащей гидрофильную боковую цепь, представляет собой другую гидрофильную аминокислоту, содержащую гидрофильную боковую цепь.

[00127] В некоторых вариантах осуществления гомолог основной аминокислоты представляет собой другую основную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления гомолог аминокислоты, содержащей основную боковую цепь, представляет собой другую основную аминокислоту, содержащую основную боковую цепь.

[00128] В некоторых вариантах осуществления гомолог кислой аминокислоты представляет собой другую кислую аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления гомолог аминокислоты, содержащей кислую боковую цепь, представляет собой другую кислую аминокислоту, содержащую кислую боковую цепь.

[00129] В некоторых вариантах осуществления гомолог ароматической аминокислоты представляет собой другую ароматическую аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления гомолог аминокислоты, содержащий ароматическую боковую цепь, представляет собой другую ароматическую аминокислоту, содержащую ароматическую боковую цепь.

[00130] В некоторых вариантах осуществления гомолог полярной аминокислоты представляет собой другую полярную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления гомолог аминокислоты, содержащей полярную боковую цепь, представляет собой другую полярную аминокислоту, содержащую полярную боковую цепь.

[00131] В некоторых вариантах осуществления гомолог неполярной аминокислоты представляет собой другую неполярную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления гомолог аминокислоты, содержащей неполярную боковую цепь, представляет собой другую неполярную аминокислоту, содержащую неполярную боковую цепь.

[00132] В некоторых вариантах осуществления гомолог аминокислоты стерически сходен с аминокислотой. В некоторых вариантах осуществления гомолог аминокислоты содержит боковую цепь, которая имеет размер, аналогичный боковой цепи аминокислоты.

[00133] В некоторых вариантах осуществления, когда аминокислоту в предложенном агенте, например, в предложенном сшитом пептиде, заменяют ее гомологом, одно или более свойств или активностей предложенного агента значительно не уменьшаются. Например, в некоторых вариантах осуществления, когда аминокислоту в предложенном сшитом пептиде заменяют ее гомологом, взаимодействие сшитого пептида с бета-катенином значительно не уменьшается. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие значительно не снижается в том аспекте, что FP EC50 (например, как показано в Таблице 2, измеренной с помощью конкурентного флуоресцентного поляризационного анализа, описанного в данном описании, (конкуренция с FITC-StAx-33 от Grossmann et al. PNAS **109** 17942-17947 (FITC-PEG1-PQ-S5-ILD-S5-HVRRVWR, углеводородная сшивка, образованная двумя S5 посредством метатезиса олефинов) или FITC-bA-PQ-S5-ILD-S5-HVRRVWR (углеводородная сшивка, образованная двумя S5 посредством метатезиса олефинов)) после замены аминокислоты ее гомологом не увеличивается более чем в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 1000 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более 10 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более 20 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более 30 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более 40 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более 50 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более 60 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более 70 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более 80 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более 90 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более 100 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более 200 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет не более 500 раз. В некоторых вариантах осуществления, как показано в данном описании, замена аминокислоты гомологом улучшает одно или более свойств и/или активностей предложенного сшитого пептида. Например, в некоторых вариантах осуществления, когда аминокислоту в предложенном сшитом пептиде заменяют ее гомологом, взаимодействие сшитого пептида с бета-катенином усиливается. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие усиливается в том аспекте, что FP EC50 (например, как показано в Таблице 2, измеренной с помощью конкурентного флуоресцентного поляризационного анализа, описанного в данном описании, (конкуренция с FITC-StAx-33 от Grossmann et al. PNAS **109** 17942-17947 (FITC-PEG1-PQ-S5-ILD-S5-HVRRVWR, углеводородная сшивка, образованная двумя S5

посредством метатезиса олефинов) или FITC-bA-PQ-S5-ILD-S5-HVRRVWR (углеводородная сшивка, образованная двумя S5 посредством метатезиса олефинов)) после замены аминокислоты ее гомологом снижается по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 1000 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 2 раза (не более $\frac{1}{2}$ от первоначального значения). В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 3 раза. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 4 раза. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 5 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 6 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 7 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 8 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 9 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 10 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 15 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 20 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 30 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 40 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 50 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 60 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 70 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 80 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 90 раз. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере в 100 раз.

[00134] Гомологи аминокислот, как природные, так и неприродные, могут быть использованы в аминокислотных последовательностях в соответствии с данным описанием, включая те, которые известны в данной области техники.

[00135] В некоторых вариантах осуществления гомолог лейцина представляет собой необязательно замещенную аминокислоту, выбранную из изолейцина, аланина, гомолейцина, 3-циклобутилаланина, альфа-неопентилглицина и 3-циклопропилаланина. В некоторых вариантах осуществления гомолог лейцина представляет собой изолейцин, аланин, гомолейцин, 3-циклобутилаланин, альфа-неопентилглицин или 3-циклопропилаланин. В некоторых вариантах осуществления гомолог лейцина представляет собой необязательно замещенную аминокислоту, выбранную из изолейцина, альфа-неопентилглицина, гомолейцина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопропилаланина. В

некоторых вариантах осуществления гомолог лейцина представляет аминокислоту, выбранную из изолейцина, альфа-неопентилглицина, гомолейцина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопропилаланина. В некоторых вариантах осуществления гомолог лейцина представляет собой необязательно замещенную аминокислоту, выбранную из изолейцина, альфа-неопентилглицина, гомолейцина и 3-циклобутилаланина. В некоторых вариантах осуществления гомолог лейцина представляет собой аминокислоту, выбранную из изолейцина, альфа-неопентилглицина, гомолейцина и 3-циклобутилаланина. В некоторых вариантах осуществления гомолог лейцина представляет собой аминокислоту, выбранную из гомолейцина и циклобутилаланина. В некоторых вариантах осуществления гомолог лейцина представляет собой аминокислоту, выбранную из гомолейцина и циклобутилаланина.

[00136] В некоторых вариантах осуществления гомолог изолейцина представляет собой необязательно замещенную аминокислоту, выбранную из лейцина, гомолейцина, 3-циклобутилаланина, альфа-неопентилглицина, 3-циклопропилаланина и L-аллоизолейцина. В некоторых вариантах осуществления гомолог изолейцина представляет собой аминокислоту, выбранную из лейцина, гомолейцина, 3-циклобутилаланина, альфа-неопентилглицина, 3-циклопропилаланина и L-аллоизолейцина. В некоторых вариантах осуществления гомолог изолейцина представляют собой необязательно замещенную аминокислоту, выбранную из лейцина и циклобутилаланина. В некоторых вариантах осуществления гомолог изолейцина представляет собой аминокислоту, выбранную из лейцина и циклобутилаланина.

[00137] В некоторых вариантах осуществления гомолог фенилаланина выбран из необязательно замещенной аминокислоты, выбранной из триптофана, 3-(1-нафтилаланина), 3-(2-нафтилаланина), 2-хлорфенилаланина, 3-хлорфенилаланина, 4-хлорфенилаланина, 4-трет-бутилфенилаланина, O-метилтирозина и гомофенилаланина. В некоторых вариантах осуществления гомолог фенилаланина выбран из аминокислоты, выбранной из триптофана, 3-(1-нафтилаланина), 3-(2-нафтилаланина), 2-хлорфенилаланина, 3-хлорфенилаланина, 4-хлорфенилаланина, 4- трет-бутилфенилаланина, O-метилтирозина и гомофенилаланина. В некоторых вариантах осуществления гомолог фенилаланина представляют собой необязательно замещенную аминокислоту, выбранную из 3-(1-нафтилаланина), 3-(2-нафтилаланина), 3-хлорфенилаланина, 4-хлорфенилаланина и O-метилтирозина. В некоторых вариантах осуществления гомолог фенилаланина представляют собой аминокислоту, выбранную из 3-(1-нафтилаланина), 3-(2-нафтилаланина), 3-хлорфенилаланина, 4-хлорфенилаланина и O-метилтирозина.

[00138] В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная

последовательность представляет собой или содержит аминокислотную последовательность или вариант пептида, выбранные из Таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность представляет собой или содержит аминокислотную последовательность или вариант аминокислотной последовательности, описанной в Sampietro et al., *Molecular Cell*, 24(2), 293 - 300, 2006; или Kawamoto et al., *Biochemistry* 2009, 48, 9534–9541, или WO2017062518; какие аминокислотные последовательности включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит совокупность остатков аксина или их гомолог, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит один или более элементов, которые описаны в данной области техники как необходимые для аффинного связывания с бета-катенином, например, те, которые описаны в Xing, et al.

[00139] В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит совокупность остатков аксина или их гомолог, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления гомолог совокупности остатков аксина представляет собой совокупность остатков аксина, причем одна или более аминокислот из совокупности независимо заменены ее или их гомологами. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит H476, D474, I472, L473, V477, V480, P469 и M481 из аксина *Xenopus* или один или более их гомологов. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит L473, D474 и H476 аксина *Xenopus* или один или более их гомологов. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит H476 аксина *Xenopus* или его гомолог. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит D474 аксина *Xenopus* или его гомолог. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит I472 аксина *Xenopus* или его гомолог. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит L473 аксина *Xenopus* или его гомолог. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит V477 аксина *Xenopus* или его гомолог. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит V480 аксина *Xenopus* или его гомолог. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит P469 аксина *Xenopus* или его гомолог. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит

М481 аксина Xenopus или его гомолог.

[00140] В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит Н476, D474, I472, L473, V477, V480, P469 и М481 из аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит L473, D474 и Н476 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит Н476 аксина Xenopus или его гомолог. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит D474 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит I472 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит L473 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит V477 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит V480 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит P469 аксина Xenopus. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит М481 аксина Xenopus.

[00141] В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность представляет собой последовательность, которая при включении в сшитый пептид, сшитый пептид взаимодействует с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность представляет собой последовательность, включенную в сшитый пептид, и данный сшитый пептид взаимодействует с бета-катенином и конкурирует с взаимодействием бета-катенина с аксином. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность представляет собой последовательность, включенную в сшитый пептид, и данный сшитый пептид взаимодействует с бета-катенином и конкурирует с взаимодействием бета-катенина с FITC-StAx-33 от Grossmann et al. PNAS **109** 17942-17947, и/или FITC-bA-PQ-S5-ILD-S5-HVRRVWR (углеводородная сшивка, образованная двумя S5 посредством метатезиса олефинов). Различные анализы для оценки взаимодействий с бета-катенином могут быть использованы в соответствии с данным описанием, включая те, которые описаны в примерах данного описания.

[00142] В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность является гомологичной последовательности аксина. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность является гомологичной последовательности области аксина, связывающей бета-катенин. В

некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность является гомологичной последовательности аксина, которая взаимодействует с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность является гомологичной последовательности спирали аксина, которая взаимодействует с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность является гомологичной последовательности пептида, описанного в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность гомологична последовательности пептида, описанной в Xing et al.

[00143] В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность гомологична эталонной последовательности в том, что две последовательности по меньшей мере на 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % или 99 % идентичны. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность гомологична эталонной последовательности в том, что две последовательности по меньшей мере на 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % или 99 % сходны (например, содержат остатки со сходными химическими свойствами в соответствующих положениях). В некоторых вариантах осуществления два остатка считаются сходными, причем оба они являются гидрофобными, гидрофильными, полярными, неполярными, кислыми или основными. В некоторых вариантах осуществления два остатка считаются сходными в том смысле, что один остаток является гомологом другого остатка. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 25 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 30 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 35 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 40 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 45 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 50 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 55 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 60 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 65 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 70 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 75 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 80 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по

меньшей мере 85 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 90 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 91 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 92 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 93 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 94 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 95 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 96 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 97 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 98 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет по меньшей мере 99 %.

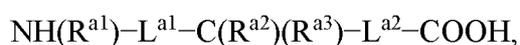
[00144] Предложенные аминокислотные последовательности и сшитые пептиды могут иметь различную длину, например, 2-100, 5-50, 5-40, 5-30, в диапазоне от 2, 3, 4, 5, 6 или 7 до 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 аминокислотных остатков.

[00145] В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 5 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 6 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 7 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 8 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 9 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 10 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 11 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 12 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 13 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 14 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 15 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 16 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 17 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 18 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 19 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 20 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах

некоторых вариантах осуществления длина составляет не более 23 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет не более 24 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет не более 25 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет не более 26 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет не более 27 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет не более 28 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет не более 29 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет не более 30 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет не более 35 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет не более 40 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет не более 50 аминокислотных остатков.

[00148] Как природные, так и неприродные аминокислоты могут быть использованы в соответствии с данным описанием. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой соединение, содержащее аминогруппу, которая может образовывать амидную группу с карбоксильной группой, и карбоксильную группу.

[00149] В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой соединение, имеющее структуру формулы A-I:



A-I

или его соль, где:

каждый из R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} независимо представляет собой $-\text{L}^{\text{a}}\text{-R}'$;

каждый из L^{a} , L^{a1} и L^{a2} независимо представляет собой L;

каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{C}_y-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$;

каждый $-\text{C}_y-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой -R, -C(O)R, -CO₂R, или -SO₂R;

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₃₀ алифатической, C₁₋₃₀ гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арила, C₆₋₃₀ арилафатической группы, C₆₋₃₀ арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния или две группы R необязательно и независимо объединяют с образованием ковалентной связи, или:

две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00150] В некоторых вариантах осуществления L^{a1} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы A-1 имеет структуру NH(R^{a1})-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-COOH.

[00151] В некоторых вариантах осуществления L^{a2} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы A-1 имеет структуру NH(R^{a1})-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-COOH.

[00152] В некоторых вариантах осуществления L^{a1} представляет собой ковалентную связь, а L^{a2} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы A-1 имеет структуру NH(R^{a1})-C(R^{a2})(R^{a3})-COOH.

[00153] В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R^{a1} представляет собой R, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой R, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^{a3}

представляет собой R, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{a1} , R^{a2} и R^{a3} независимо представляет собой R, где R является таким, как описано в данном описании.

[00154] В некоторых вариантах осуществления R^{a1} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{a1} представляет собой водород, и по меньшей мере один из R^{a2} и R^{a3} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{a1} представляет собой водород, один из R^{a2} и R^{a3} представляет собой водород, а другой не является водородом.

[00155] В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-L^a-R$, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-L^a-R$, где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{3-30} циклоалифатической группы, C_{5-30} арила, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы и фосфора. и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-L^a-R$, где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{6-30} арила и 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой боковую цепь аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой боковую цепь стандартной аминокислоты.

[00156] В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-L^a-R$, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-L^a-R$, где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{3-30} циклоалифатической группы, C_{5-30} арила, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы и фосфора. и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-L^a-R$, где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{6-30} арила и 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой боковую цепь аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой боковую цепь стандартной

аминокислоты.

[00157] В некоторых вариантах осуществления в аминокислоте ни один из R^{a2} и R^{a3} не является водородом, например, как в некоторых аминокислотах, представленных в данном описании для сшивки. В некоторых вариантах осуществления один или оба из R^{a2} и R^{a3} содержат олефиновую группу. Аминокислотный остаток, содержащий аминогруппу, может образовывать сшивку с другим аминокислотным остатком, содержащим олефиновую группу, например, путем метатезиса олефиновых групп. В некоторых вариантах осуществления один или оба из R^{a2} и R^{a3} содержат олефиновую группу. В некоторых вариантах осуществления один из R^{a2} и R^{a3} содержит олефиновую группу, а другой представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^{a2} и R^{a3} содержит олефиновую группу, а другой представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} и R^{a3} содержат олефиновую группу. В некоторых вариантах осуществления олефиновая группа представляет собой концевую олефиновую группу. В некоторых вариантах осуществления олефиновая группа представляет собой концевую олефиновую группу, как в аллильной группе. В некоторых вариантах осуществления олефиновая группа представляет собой концевую олефиновую группу, как в аллилоксикарбонильной группе. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой алкенильную группу, содержащую концевой олефин. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой алкенильную группу, содержащую концевой олефин. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-(CH_2)_{1-10}-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-CH_2-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-(CH_2)_2-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-(CH_2)_3-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-(CH_2)_4-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-(CH_2)_5-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-(CH_2)_6-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-(CH_2)_7-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-(CH_2)_8-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-(CH_2)_{1-10}-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-CH_2-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-(CH_2)_2-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-(CH_2)_3-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-(CH_2)_4-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-(CH_2)_5-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-(CH_2)_6-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-(CH_2)_{1-10}-CH=CH_2$.

вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-(CH_2)_7-CH=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-(CH_2)_8-CH=CH_2$.

[00158] В некоторых вариантах осуществления R^{a2} и R^{a3} являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} и R^{a3} являются разными.

[00159] В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой L, где L является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления L^{a1} представляет собой L, где L является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления L^{a2} представляет собой L, где L является таким, как описано в данном описании.

[00160] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную C_{1-20} , например, $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, или C_{20} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную, двухвалентную C_1-C_{20} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную, двухвалентную C_1-C_{15} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную, двухвалентную C_1-C_{10} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$.

[00161] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна метиленовая группа заменена. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную, двухвалентную C_3-C_{20} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены

на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$;

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную, двухвалентную C_3-C_{15} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$;

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную, двухвалентную C_3-C_{10} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$;

[00162] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную C_{1-20} алифатическую группу, где по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на $-N(R')-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную C_{2-20} алифатическую группу, где по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на $-N(R')-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную C_{3-20} алифатическую группу, где по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на $-N(R')-$. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой L, где L представляет собой необязательно замещенную C_{3-10} алифатическую группу, где по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на $-N(R')-$. В некоторых вариантах осуществления только одно метиленовое звено заменено на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')-$ представляет собой $-N(O(CO)OR)$, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')-$ представляет собой $-NAlloc-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(CH_2)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(CH_2)_3-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(CH_2)_4-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(CH_2)_5-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(CH_2)_6-$.

[00163] В некоторых вариантах осуществления один из R^{2a} и R^{3a} представляет собой $-L-R'$, где по меньшей мере одно метиленовое звено L заменена на $-N(R')-$, где каждая из переменных является независимой, как описано в данном описании. В некоторых вариантах

осуществления оба R' из $-N(R')$ – и другие из R^{2a} и R^{3a} представляют собой R и их объединяют вместе с своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо не имеет дополнительных атомов гетероатомного кольца, кроме атома азота. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является насыщенным.

[00164] В некоторых вариантах осуществления один из R^{2a} и R^{3a} представляет собой $-L-R'$, где по меньшей мере одно метиленовое звено L заменена на $-N(R')C(O)O-$, где каждая из переменных является независимой, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления оба R' из $-N(R')C(O)O-$ и другие из R^{2a} и R^{3a} представляют собой R и их объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо не имеет дополнительных атомов гетероатомного кольца, кроме атома азота. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является насыщенным.

[00165] В некоторых вариантах осуществления один из R^{2a} и R^{3a} представляет собой $-CH_2N(Alloc)CH_3$. В некоторых вариантах осуществления один из R^{2a} и R^{3a} представляет собой $-(CH_2)_2N(Alloc)CH_3$. В некоторых вариантах осуществления один из R^{2a} и R^{3a} представляет собой $-(CH_2)_3N(Alloc)CH_3$.

[00166] В некоторых вариантах осуществления два или более из R^{a1} , R^{a2} , и R^{a3} представляют собой R и их объединяют вместе с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в данном описании.

[00167] В некоторых вариантах осуществления R^{a1} и один из R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и их объединяют вместе с образованием необязательно замещенного 3-6-членного кольца, не имеющего дополнительного гетероатома кольца, кроме атома азота, с которым связан R^{a1} . В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой 5-членное кольцо, как в пролине.

[00168] В некоторых вариантах осуществления R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и их объединяют вместе с образованием необязательно замещенного 3-6-членного кольца, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и их объединяют вместе с образованием необязательно замещенного 3-6-членного кольца, имеющего один или более атомов азота в кольце. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и их объединяют вместе с образованием необязательно замещенного 3-6-членного кольца, имеющего один и не более одного гетероатома кольца, который представляет собой атом азота. В некоторых вариантах

кольцо представляет собой насыщенное кольцо. В некоторых вариантах осуществления атом азота необязательно замещен группой alloc ($-N(\text{Alloc})-$).

[00169] В некоторых вариантах осуществления каждый $-Su-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ представляет собой необязательно замещенное кольцо, как описано в данном описании, например, для R и Su^L , но является двухвалентным.

[00170] В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является моноциклическим. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является бициклическим. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является полициклическим. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ содержит насыщенный циклический фрагмент. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ содержит частично ненасыщенный циклический фрагмент. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ содержит ароматический циклический фрагмент. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ содержит комбинацию насыщенного, частично ненасыщенного и/или ароматического циклического фрагмента. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 3-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 4-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 5-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 6-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 7-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 8-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 9-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 10-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 11-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 12-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 13-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 14-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 15-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 16-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 17-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 18-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 19-членным. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ является 20-членным.

[00171] В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ представляет собой необязательно

замещенное двухвалентное C_{3-20} циклоалифатическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное, насыщенное C_{3-20} циклоалифатическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное, частично ненасыщенное C_{3-20} циклоалифатическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-H$ представляет собой необязательно замещенную циклоалифатическую группу, как описано в данном описании, например, циклоалифатические варианты осуществления для R.

[00172] В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенное C_{6-20} арильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенный фенилен. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенный 1,2-фенилен. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенный 1,3-фенилен. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенный 1,4-фенилен. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное нафталиновое кольцо. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-H$ представляет собой необязательно замещенную арильную группу, как описано в данном описании, например, арильные варианты осуществления для R.

[00173] В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 5-20-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 5-20-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, азота и серы. В некоторых

вариантах осуществления $-\text{C}_u\text{-H}$ представляет собой необязательно замещенный гетероарил, как описано в данном описании, например, гетероарильные варианты осуществления для R.

[00174] В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 3-20-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 3-20-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 3-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное гетероциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ представляет собой необязательно замещенное двухвалентное гетероциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u\text{-H}$ представляет собой необязательно замещенный гетероциклический, как описано в данном описании, например, гетероциклические варианты осуществления для R.

[00175] В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, или $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах

осуществления R' представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R' не является водородом. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, где R представляет собой обязательно замещенную C₁₋₂₀ алифатическую группу, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, где R представляет собой обязательно замещенную C₁₋₂₀ гетероалифатическую группу, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, где R представляет собой обязательно замещенный C₆₋₂₀ арил, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, где R представляет собой обязательно замещенную C₆₋₂₀ арилалифатическую группу, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, где R представляет собой обязательно замещенную C₆₋₂₀ арилгетероалифатическую группу, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, где R представляет собой обязательно замещенный 5-20-членный гетероарил, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, где R представляет собой обязательно замещенный 3-20-членный гетероцикл, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления два или более R' представляют собой R и их обязательно и независимо объединяют вместе с образованием обязательно замещенного кольца, как описано в данном описании.

[00176] В некоторых вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой -H или обязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₃₀ алифатической группы, C₁₋₃₀ гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арила, C₆₋₃₀ арилатической группы, C₆₋₃₀ арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероцикла, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или две группы R обязательно и независимо объединяют с образованием ковалентной связи, или:

две или более группы R на одном и том же атоме обязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием обязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более группы R на двух или более атомах обязательно и независимо

объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00177] В некоторых вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой –Н или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₃₀ алифатической, C₁₋₃₀ гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арила, C₆₋₃₀ арилафатической группы, C₆₋₃₀ арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо объединяют с образованием ковалентной связи, или:

две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00178] В некоторых вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой –Н или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₂₀ алифатической группы, C₁₋₂₀ гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₂₀ арила, C₆₋₂₀ арилафатической группы, C₆₋₂₀ арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-20-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо объединяют с образованием ковалентной

связи, или:

две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием необязательно замещенного 3-20-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, сера, фосфора и кремния; или

две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-20-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00179] В некоторых вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₃₀ алифатической, C₁₋₃₀ гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арила, C₆₋₃₀ арилафатической группы, C₆₋₃₀ арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00180] В некоторых вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₂₀ алифатической, C₁₋₂₀ гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₂₀ арила, C₆₋₂₀ арилафатической группы, C₆₋₂₀ арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-20-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00181] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R не является водородом. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₃₀ алифатической группы, C₁₋₃₀ гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арила, 5-30-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных

из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00182] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₂₀ алифатического, фенильного, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, 5- 6-членного моноциклического гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 7-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00183] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₁₋₃₀ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₁₋₂₀ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₁₋₁₅ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₁₋₁₀ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный гексил, пентил, бутил, пропил, этил или метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный гексил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный пентил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный бутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный пропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой гексил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой пентил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой пропил. В некоторых

В некоторых вариантах осуществления R представляет собой циклогентил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой циклопропил.

[00186] В некоторых вариантах осуществления, когда R представляет собой или содержит кольцевую структуру, например, циклоалифатическую, циклогетероалифатическую, арильную, гетероарильную и т.д., циклическая структура может быть моноциклической, бициклической или полициклической. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой или содержит моноциклическую структуру. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой или содержит бициклическую структуру. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой или содержит полициклическую структуру.

[00187] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₁₋₃₀ гетероалифатическую группу, имеющую 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₁₋₂₀ гетероалифатическую группу, имеющую 1-10 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₁₋₂₀ гетероалифатическую группу, имеющую 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора или кремния, необязательно включающую одну или более окисленных форм азота, серы, фосфора или селена. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₁₋₃₀ гетероалифатическую группу,

содержащую 1-10 групп, независимо выбранных из $\text{—}\overset{\text{I}}{\text{N}}\text{—}$, —N= , $\equiv\text{N}$, —S— , —S(O)— , $\text{—S(O)}_2\text{—}$, —O— , =O , $\text{—}\overset{\text{I}}{\text{P}}\text{—}$, $\text{—}\overset{\text{I}}{\text{P}}\text{—}$, $\text{—}\overset{\text{I}}{\text{Si}}\text{—}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\text{Si}}\text{—}$.

[00188] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C₆₋₃₀ арил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой замещенный

фенил.

[00189] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное или арильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное насыщенное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое частично ненасыщенное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое арильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный нафтил.

[00190] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-30-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-30-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-30-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-30-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[00191] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой незамещенное 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой незамещенное 5-6-членное

моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

[00192] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00193] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R выбран из необязательно замещенного пирролила, фуранила или тиенила.

[00194] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В определенных вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее один атом азота и дополнительный гетероатом, выбранный из серы или кислорода. Примеры групп R включают, но не ограничиваются ими, необязательно замещенный пиразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил или изоксазолил.

[00195] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры групп R включают, но не ограничиваются ими, необязательно замещенный триазолил, оксадиазолил или тиадиазолил.

[00196] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее четыре гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры групп R включают, но не ограничиваются ими, необязательно замещенный тетразолил, оксатриазолил и тиатриазолил.

[00197] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 атома азота. В других вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее четыре атома азота. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-

членное гетероарильное кольцо, имеющее три атома азота. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее два атома азота. В определенных вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее один атом азота. Примеры групп R включают, но не ограничиваются ими, необязательно замещенный пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил или тетразинил.

[00198] В определенных вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В других вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1 гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный индолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный азабицикло[3.2.1]октанил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный азаиндолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный бензимидазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный бензотиазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный бензоксазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный индазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00199] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-5 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное

гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный пуринил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, оксазолопиразинил, тиазолопиразинил, имидазопиразинил, оксазолопиридазинил, тиазолопиридазинил или имидазопиридазинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее пять гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00201] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 1,4-дигидропирроло[3,2-*b*]пирролил, 4*H*-фуро [3,2-*b*]пирролил, 4*H*-тиено[3,2-*b*]пирролил, фуро[3, 2-*b*]фуранил, тиено[3,2-*b*]фуранил, тиено[3,2-*b*]тиенил, 1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолил, пирроло[2,1-*b*]оксазолил или пирроло[2,1-*b*]тиазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный дигидропирролоимидазолил, 1*H*-фуроимидазолил, 1*H*-тиеноимидазолил, фурооксазолил, фуроизоксазолил, 4*H*-пирролоксазолил, 4*H*-пирролоизоксазолил, тиенооксазолил, тиеноизоксазолил, 4*H*-пирролотиазолил, фуротиазолил, тиенотиазолил, 1*H*-имидазоимидазолил, имидазооксазолил или имидазо[5,1-*b*]тиазолил.

[00202] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В других вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1 гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный хинолинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный изохинолинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный хиназолин или хиноксалин.

[00203] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 3-30-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 3-30-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах осуществления

имеющее не более 1 гетероатома, где гетероатом представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее не более 1 гетероатома, где гетероатом представляет собой серу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 2 атома кислорода. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 2 атома азота.

[00208] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее не более 1 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее не более 1 гетероатома, где гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее не более 1 гетероатома, где гетероатом представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее не более 1 гетероатома, где гетероатом представляет собой серу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 2 атома кислорода. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 2 атома азота.

[00209] В определенных вариантах осуществления R представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, оксепанил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил, тирианил, тиетанил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил, тиепанил, диоксоланил, оксатиоланил, оксазолидинил,

имидазолидинил, тиазолидинил, дитиоланил, диоксанил, морфолинил, оксатианил, пиперазинил, тиоморфолинил, дитианил, диоксепанил, оксазепанил, оксатиепанил, дитиепанил, диазепанил, дигидрофуранонил, тетрагидропиранонил, оксепанонил, пиролидинонил, пиперидинонил, азепанонил, дигидротиофенонил, тетрагидротиопиранонил, тиепанонил, оксазолидинонил, оксазинанонил, оксаозинанонил, оксазепанонил, диоксоланонил, диоксанонил, диоксепанонил, оксатиолинонил, оксатианонил, оксатиепанонил, тиазолидинонил, тиазинанонил, тиазепанонил, имидазолидинонил, тетрагидропиримидинонил, диазепанонил, имидазолидинедионил, оксазолидинедионил, тиазолидинедионил, диоксоланедионил, оксатиоланедионил, пиперазиндионил, морфолинил, тиоморфолиндионил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, тетрагидротиофенил или тетрагидротиопиранил.

[00210] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную тетрагидропиридинильную, дигидротиазолильную, дигидрооксазолильную или оксазолинильную группу.

[00211] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 7-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-5 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный индолинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный изоиндолинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный азабицикло[3.2.1]октанил.

[00212] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-5 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00213] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-5 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное

кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 1,4-дигидропирроло[3,2-*b*]пирролил, 4*H*-фуро [3,2-*b*]пирролил, 4*H*-тиено[3,2-*b*]пирролил, фуро[3, 2-*b*]фуранил, тиено[3,2-*b*]фуранил, тиено[3,2-*b*]тиенил, 1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолил, пирроло[2,1-*b*]оксазолил или пирроло[2,1-*b*]тиазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный дигидропирролоимидазолил, 1*H*-фуроимидазолил, 1*H*-тиеноимидазолил, фурооксазолил, фуроизоксазолил, 4*H*-пирролоксазолил, 4*H*-пирролоизоксазолил, тиенооксазолил, тиеноизоксазолил, 4*H*-пирролотиазолил, фуротиазолил, тиенотиазолил, 1*H*-имидазоимидазолил, имидазооксазолил или имидазо[5,1-*b*]тиазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее четыре гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее пять гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00214] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В других вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее один гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный индолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный бензофуранил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный бензо[*b*]тиенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой

необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенный азаиндолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенный бензимидазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенный бензотиазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенный бензоксазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенный индазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенный оксазолопиридинил, тиазолопиридинил или имидазопиридинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее четыре гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенный пуринил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, оксазолопиразинил, тиазолопиразинил, имидазопиразинил, оксазолопиридазинил, тиазолопиридазинил или имидазопиридазинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее пять гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00215] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенное 6,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-5 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенное 6,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В других вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенное 6,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенный хинолинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенный изохинолинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенное 6,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой optionally замещенный хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил или нафтиридинил. В

некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный пиридопиримидинил, пиридопиридазинил, пиридопиразинил или бензотриазинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее четыре гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный пиридотриазинил, птеридинил, пиразинопипразинил, пиразинопипридазинил, пиридазинопипридазинил, пиримидопипридазинил или пиримидопиримидинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 6,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее пять гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00216] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₆₋₃₀ арилалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₆₋₂₀ арилалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₆₋₁₀ арилалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления арильный фрагмент арилалифатической группы имеет 6, 10 или 14 атомов углерода арила. В некоторых вариантах осуществления арильный фрагмент арилалифатической группы имеет 6 арильных атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильный фрагмент арилалифатической группы имеет 10 арильных атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильный фрагмент арилалифатической группы имеет 14 арильных атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильный фрагмент представляет собой необязательно замещенный фенил.

[00217] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₆₋₃₀ арилгетероалифатическую группу, имеющую 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C₆₋₃₀ арилгетероалифатическую группу, имеющую 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₆₋₂₀ арилгетероалифатическую группу, имеющую 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C₆₋₂₀ арилгетероалифатическую группу, имеющую 1-10 гетероатомов, независимо выбранных

из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₆₋₁₀ арилгетероалифатическую группу, имеющую 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C₆₋₁₀ арилгетероалифатическую группу, имеющую 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[00218] В некоторых вариантах осуществления две группы R необязательно и независимо объединяют вместе с образованием ковалентной связи. В некоторых вариантах осуществления образуется $-C=O$. В некоторых вариантах осуществления образуется $-C=C-$. В некоторых вариантах осуществления образуется $-C\equiv C-$.

[00219] В некоторых вариантах осуществления две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или В некоторых вариантах осуществления две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием необязательно замещенного 3-20-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием необязательно замещенного 3-10-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием необязательно замещенного 3-6-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием необязательно замещенного 3-5-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00220] В некоторых вариантах осуществления две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными

атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-20-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-10-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-10-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-6-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах осуществления две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-5-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00221] В некоторых вариантах осуществления гетероатомы в группах R или в структурах, образованных двумя или более группами R, объединенными вместе, выбраны из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20-членным. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является частично насыщенным. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является ароматическим. В

некоторых вариантах осуществления образованное кольцо содержит насыщенный, частично насыщенный или ароматический кольцевой фрагмент. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов ароматического кольца. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо содержит не более 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов ароматического кольца. В некоторых вариантах осуществления атомы ароматического кольца выбраны из углерода, азота, кислорода и серы.

[00222] В некоторых вариантах осуществления кольцо, образованное двумя или более группами R (или двумя или более группами, выбранными из R и переменных, которые могут быть R), объединенными вместе, представляет собой C₃₋₃₀ циклоалифатическую группу, C₆₋₃₀ арил, 5-30-членный гетероарил, имеющий 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, кольца, как описано для R, но двухвалентного или многовалентного.

[00223] В некоторых вариантах осуществления аминокислота формулы A-I представляет собой соединение, имеющее структуру формулы A-II:



A-II

или его соль, где каждая переменная является независимой, как описано в данном описании.

[00224] В некоторых вариантах осуществления аминокислота формулы A-I представляет собой соединение, имеющее структуру формулы A-III:



A-III

или его соль, где каждая переменная является независимой, как описано в данном описании.

[00225] В некоторых вариантах осуществления L^a содержит по меньшей мере один -N(R')-, где R' является независимым, как описано в данном описании.

[00226] В некоторых вариантах осуществления аминокислота формулы A-I представляет собой стандартную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота формулы A-I выбрана из Таблиц A-I, A-II и A-III:

Таблица A- I. Иллюстративные аминокислоты (Fmoc-защищенные).

Мономер A (M _A)	Мономер B (M _B)	Мономер C (M _C)
-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

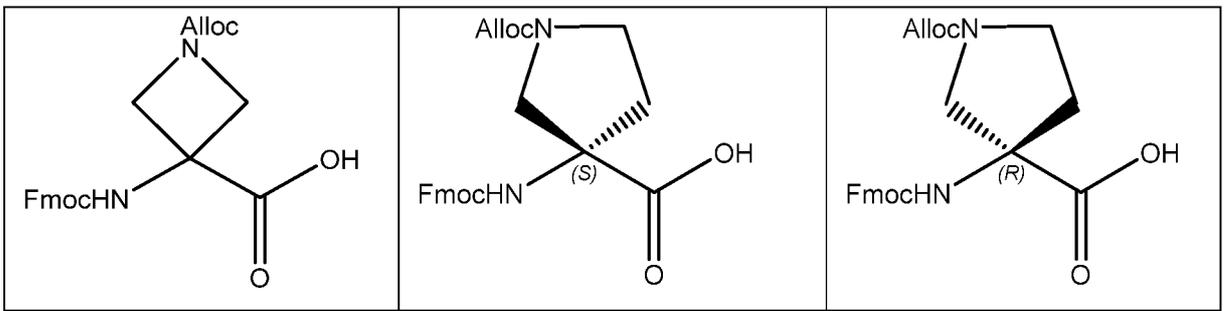


Таблица А-II. Иллюстративные аминокислоты (Fmoc-защищенные).

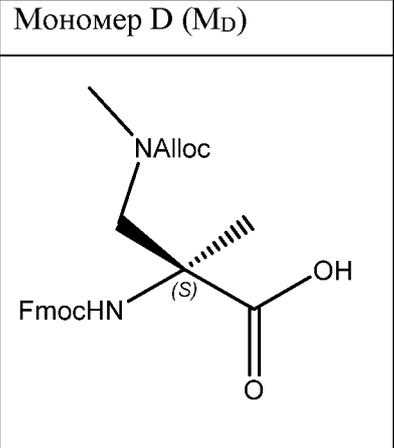
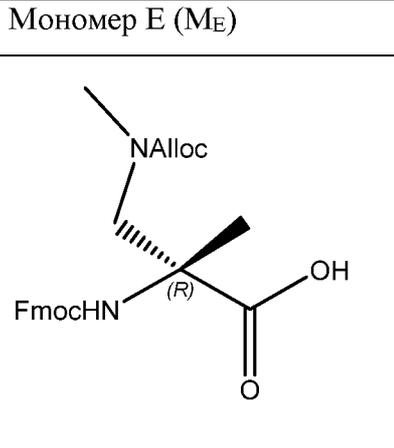
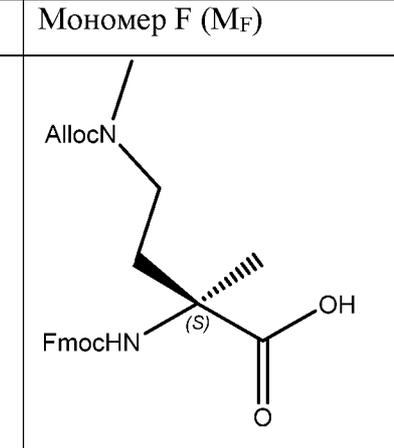
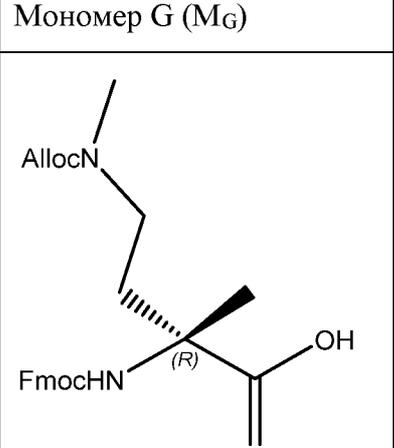
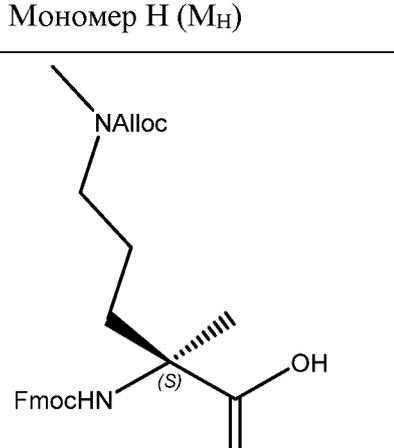
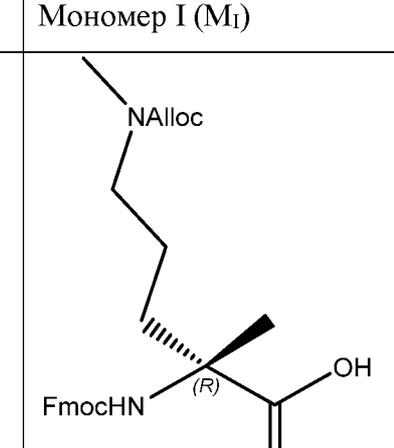
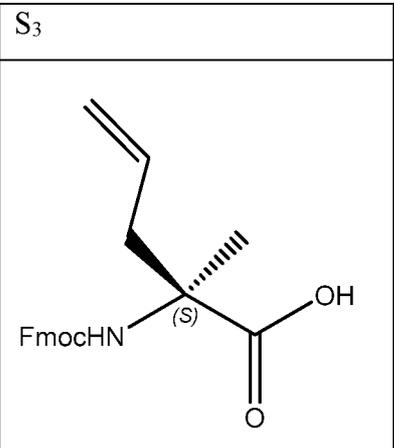
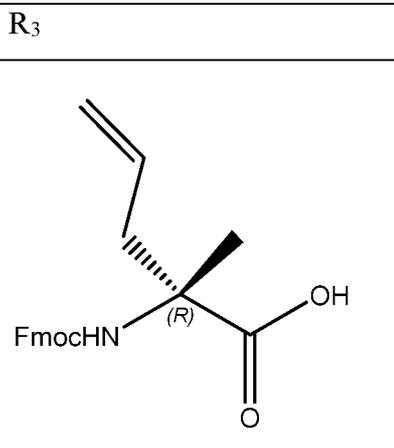
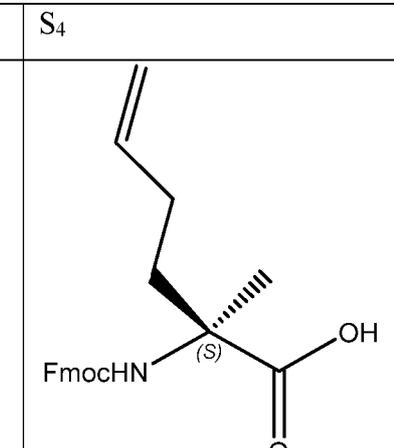
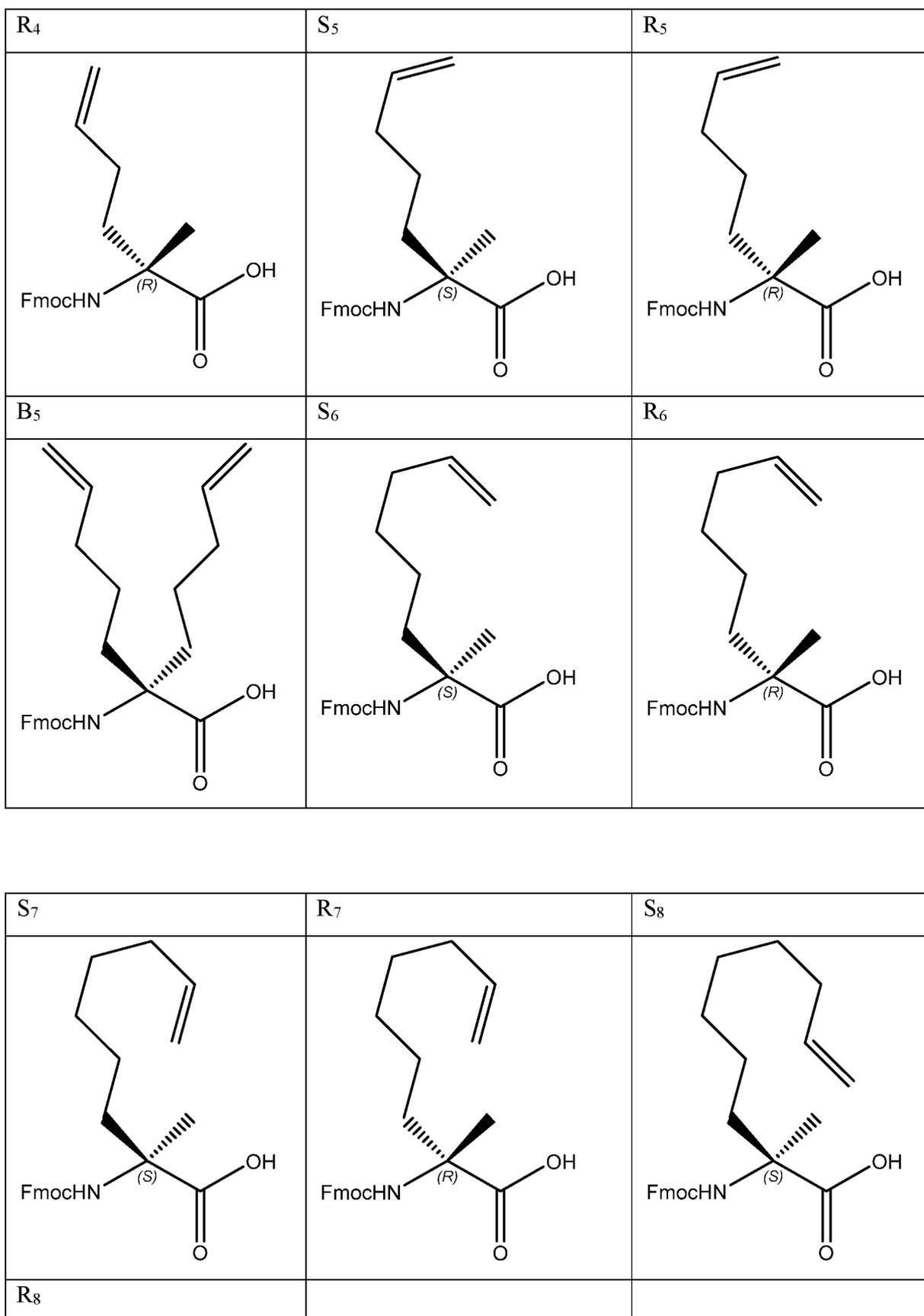
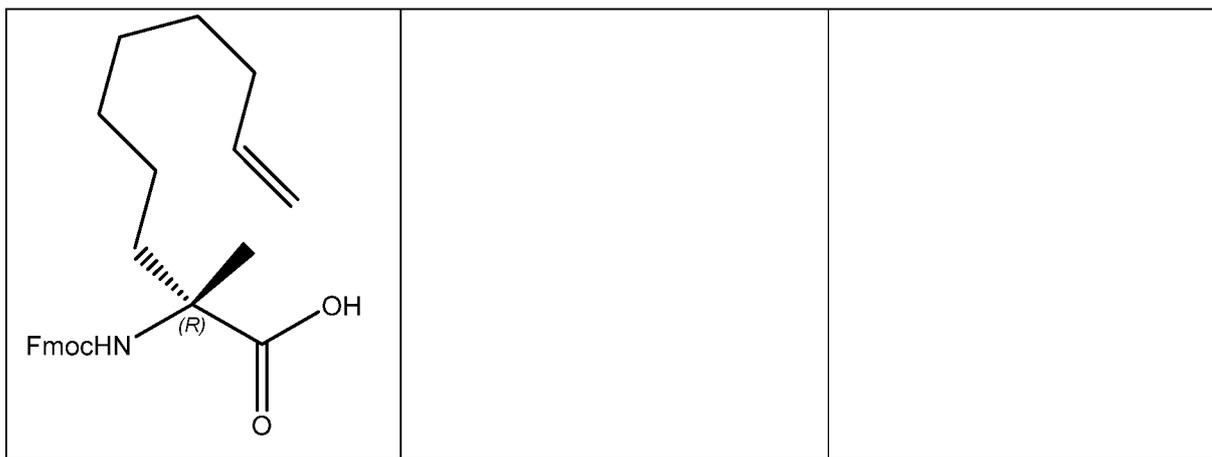
Мономер D (M _D)	Мономер E (M _E)	Мономер F (M _F)
		
Мономер G (M _G)	Мономер H (M _H)	Мономер I (M _I)
		

Таблица А-III. Иллюстративные аминокислоты (Fmoc-защищенные).

S ₃	R ₃	S ₄
		





[00227] В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой альфа-аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой L-аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой D-аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления альфа-углерод аминокислоты является ахиральным.

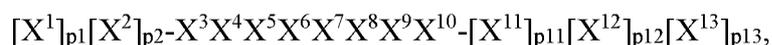
[00228] В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой бета-аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой бета-аланин.

[00229] В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой аминокислоту, остаток которой включен в пептид в Таблице 1.

[00230] В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит два или более аминокислотных остатка, боковые цепи которых связаны друг с другом с образованием одной или более сшивок. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит два или более аминокислотных остатка, каждый из которых независимо имеет боковую цепь, содержащую олефин. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит два или более аминокислотных остатка, каждый из которых независимо имеет боковую цепь, содержащую концевой олефин. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит два и не более двух аминокислотных остатков, каждый из которых независимо имеет боковую цепь, содержащую олефин. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит два и не более двух аминокислотных остатков, каждый из которых независимо имеет боковую цепь, содержащую концевой олефин. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит по меньшей мере один остаток аминокислоты, который содержит олефин и атом азота, отличный от атома азота его

аминогруппы. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит по меньшей мере один остаток аминокислоты, который содержит концевой олефин и атом азота, отличный от атома азота его аминогруппы. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит по меньшей мере один остаток аминокислоты, которая имеет боковую цепь, вместо того чтобы содержать концевой олефин и атом азота. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит по меньшей мере один остаток аминокислоты формулы A-I, где R^{a2} содержит олефин и фрагмент $-N(R')$, где R' является таким, как описано в данном описании (включая в некоторых вариантах осуществления необязательно объединяют вместе с R^{a3} и своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в данном описании). В некоторых вариантах осуществления R^{a2} содержит концевой олефин и фрагмент $-N(R')$, где R' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит по меньшей мере один остаток аминокислоты, выбранный из Таблицы A-I. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит по меньшей мере один остаток аминокислоты, выбранный из Таблицы A-II. В некоторых вариантах осуществления предложенная аминокислотная последовательность содержит по меньшей мере один остаток аминокислоты, выбранный из Таблицы A-III. В некоторых вариантах осуществления два олефина из двух боковых цепей связаны друг с другом посредством метатезиса олефинов с образованием сшивки. В некоторых вариантах осуществления сшивка предпочтительно образована боковыми цепями аминокислотных остатков, которые не находятся в соответствующих положениях остатков аксина, которые взаимодействуют с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления образованная сшивка не нарушает взаимодействие между пептидом и бета-катенином.

[00231] В некоторых вариантах осуществления данное описание относится к пептиду, содержащему:



где:

каждый из $p1$, $p2$, $p11$, $p12$ и $p13$ независимо равен 0 или 1;

каждый из X , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , и X^{13} независимо представляет собой аминокислотный остаток;

по меньшей мере два из X , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , и X^{13} содержат боковые цепи, которые необязательно связаны друг с другом с образованием сшивки.

[00232] В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид представляет собой сшитый пептид, и по меньшей мере два из X^1 - X^{13} содержат боковые цепи, которые связаны друг с другом с образованием сшивки. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид представляет собой несшитый пептид, где по меньшей мере два из X^1 - X^{13} содержат боковые цепи, которые могут быть связаны друг с другом с образованием сшивки. В некоторых вариантах осуществления сшитый пептид или несшитый пептид после сшивки взаимодействуют с бета-катенином в одном или более сайтах бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином. В некоторых вариантах осуществления сшитый пептид или несшитый пептид после сшивки взаимодействуют с бета-катенином и конкурируют за взаимодействие бета-катенина с аксином или пептидом аксина.

[00233] В некоторых вариантах осуществления каждый из X^1 - X^{13} независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты, имеющий структуру формулы А-I.

[00234] В некоторых вариантах осуществления X^i и X^{i+m} , каждый независимо, содержит боковую цепь, которая содержит олефин, и две боковые цепи могут быть связаны вместе с образованием сшивки, например сшивки, как описано в данном описании, посредством метатезиса двух олефинов. В некоторых вариантах осуществления оба олефина представляют собой концевые олефины. В некоторых вариантах осуществления m равен целому числу от 3 до 12, а i равен целому числу от 1 до 18. В некоторых вариантах осуществления m равен целому числу от 3 до 8, а i равен целому числу от 1 до 13. В некоторых вариантах по меньшей мере один из X^i и X^{i+m} содержит боковую цепь, содержащую олефин и атом азота. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X^i и X^{i+m} содержит $-C(R^{2a})(R^{3a})$, являющийся $-C(-L^a-R')(R^{3a})$, где по меньшей мере одно метиленовое звено L^a заменено на $-N(R')$ и R' содержит олефин. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X^i и X^{i+m} содержит $-C(R^{2a})(R^{3a})$, являющийся $-C(-L^a-CH=CH_2)(R^{3a})$, где по меньшей мере одно метиленовое звено L^a заменено на $-N(R')$.

[00235] В некоторых вариантах осуществления i равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17. В некоторых вариантах осуществления i равен 1. В некоторых вариантах осуществления i равен 2. В некоторых вариантах осуществления i равен 3. В некоторых вариантах осуществления i равен 4. В некоторых вариантах осуществления i равен 5. В некоторых вариантах осуществления i равен 6. В некоторых вариантах осуществления i равен 7. В некоторых вариантах осуществления i равен 8. В некоторых вариантах осуществления i равен 9. В некоторых вариантах осуществления i равен 10. В некоторых вариантах осуществления i равен 11. В некоторых вариантах осуществления i равен 12. В

некоторых вариантах осуществления i равен 13. В некоторых вариантах осуществления i равен 14. В некоторых вариантах осуществления i равен 15. В некоторых вариантах осуществления i равен 16. В некоторых вариантах осуществления i равен 17. В некоторых вариантах осуществления i равен 18.

[00236] В некоторых вариантах осуществления m равен 3. В некоторых вариантах осуществления m равен 4. В некоторых вариантах осуществления m равен 5. В некоторых вариантах осуществления m равен 6. В некоторых вариантах осуществления m равен 7. В некоторых вариантах осуществления m равен 8. В некоторых вариантах осуществления m равен 9. В некоторых вариантах осуществления m равен 10. В некоторых вариантах осуществления m равен 11. В некоторых вариантах осуществления m равен 12.

[00237] В некоторых вариантах осуществления каждый из X^i и X^{i+m} независимо выбран из $R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8, M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H, M_I$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X^i и X^{i+m} независимо выбран из $M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H, M_I$. В некоторых вариантах осуществления каждый из X^i и X^{i+m} независимо выбран из $M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H, M_I$.

[00238] В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из $R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8, M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H$, и M_I . В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из $R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, S_4, S_5, S_6, S_7$, и S_8 . В некоторых вариантах осуществления, где X^3 представляет собой аминокислотный остаток R_8 . В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой аминокислотный остаток M_G . В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой аминокислотный остаток R_4 . В некоторых вариантах осуществления X^{10} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из $R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8, M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H$, и M_I . В некоторых вариантах осуществления X^{10} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из $M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H$, и M_I . В некоторых вариантах осуществления X^{10} представляет собой остаток R или его гомолог. В некоторых вариантах осуществления X^{10} представляет собой остаток R .

[00239] В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из $P, A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y$ и α -метилпролина. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из $P, A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W$, и Y . В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из P, K, N, Q, R, Y и α -метилпролина. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой остаток аминокислоты P . В некоторых вариантах осуществления X^2

представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из A, D, E, K, N, Q и R. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой остаток A. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, F, H, L, V, гомолейцина, трет-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина и альфа-неопентилглицина. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, F, H, L и V. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, L, V, гомолейцина, трет-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина и альфа-неопентилглицина. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой остаток I. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из L, F, H, I, V, альфа-метиллейцина, гомолейцина, трет-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина и альфа-неопентилглицина. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из L, F, H, I и V. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из L, I, V, альфа-метиллейцина, гомолейцина, трет-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина и альфа-неопентилглицина. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой остаток L. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из D, A, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, метионинсульфона, 2-аминоадипиновой кислоты, бета-метилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-циклогексилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-бензилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-метилового эфира глутаминовой кислоты, бета-циклогексилового эфира глутаминовой кислоты и бета-бензилового эфира глутаминовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из D, A, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из D, E, H, N, Q, S, T, Y, метионинсульфона, 2-аминоадипиновой кислоты, бета-метилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-циклогексилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-бензилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-метилового эфира глутаминовой кислоты, бета-циклогексилового эфира глутаминовой кислоты и бета-бензилового эфира глутаминовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из D, N и T. В некоторых вариантах осуществления X^7

представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈, M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H, M_I, A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y и альфа-метилаланина. В некоторых вариантах осуществления X⁷ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y и альфа-метилаланина. В некоторых вариантах осуществления X⁷ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈, M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H, и M_I. В некоторых вариантах осуществления X⁷ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W и Y В некоторых вариантах осуществления X⁷ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из A, D, E, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W, Y и альфа-метилаланина. В некоторых вариантах осуществления X⁷ представляет собой остаток A или альфа-метилаланина. В некоторых вариантах осуществления X⁸ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из H, F, I, L, N, Q, V, 1-метилгистидина, 3-метилгистидина, 3-(2-пиридил)аланина, 3-(3-пиридил)аланина 3-(4-пиридил)аланина, бета-2-фурилаланина, бета-2-тиенилаланина, 3-(2-тетразолил)аланина) и бета-4-тиазолилаланина. В некоторых вариантах осуществления X⁸ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из H, F, I, L, N, Q и V. В некоторых вариантах осуществления X⁸ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из H, N, Q, 1-метилгистидина, 3-метилгистидина, 3-(2-пиридил)аланина, 3-(3-пиридил)аланина, 3-(4-пиридил)аланина, бета-2-фурилаланина, бета-2-тиенилаланина, 3-(2-тетразолил)аланина) и бета-4-тиазолилаланина. В некоторых вариантах осуществления X⁸ представляет собой остаток H. В некоторых вариантах осуществления X⁹ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, V, F, H, L, гомолейцина, трет-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина и альфа-неопентилглицина. В некоторых вариантах осуществления X⁹ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, V, F, H и L. В некоторых вариантах осуществления X⁹ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, V, L, гомолейцина, трет-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина и альфа-неопентилглицина. В некоторых вариантах осуществления X⁹ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I и V. В некоторых вариантах осуществления X¹¹ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R, A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, S, T, V, W, Y, 3-(1-нафтилаланина), 2-аминоадипиновой кислоты, асимметричного диметиларгинина, симметричного диметиларгинина, гомоаргинина, N-эпсилон-метиллизина, N-эпсилон-диметиллизина и N-эпсилон-триметиллизина. В некоторых вариантах осуществления X¹¹ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R,

A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, S, T, V, W и Y. В некоторых вариантах осуществления X^{11} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R, A, E, F, K, Q, S, V, Y, 3-(1-нафтилаланина), 2-аминоадипиновой кислоты, асимметричного диметиларгинина, симметричного диметиларгинина, гомоаргинина, N-эпсилон-метиллизина, N-эпсилон-диметиллизина и N-эпсилон-триметиллизина. В некоторых вариантах осуществления X^{11} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R, A, F, K, S, V, 3-(1-нафтилаланина), асимметричного диметиларгинина, симметричного диметиларгинина, гомоаргинина и N-эпсилон-метиллизина. В некоторых вариантах осуществления X^{12} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из V, F, H, I, L, альфа-метилвалина, альфа-метиллейцина, гомолейцина, трет-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина и альфа-неопентилглицина. В некоторых вариантах осуществления X^{12} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из V, F, H, I и L. В некоторых вариантах осуществления X^{12} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, A, L, V, альфа-метиллейцина, гомолейцина, трет-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина, альфа-неопентилглицина, O-пропаргилсерина, L-октилглицина и L-аллоизолейцина. В некоторых вариантах осуществления X^{12} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из V, альфа-метилвалина и альфа-метиллейцина. В некоторых вариантах осуществления X^{13} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из W, A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, Y, d-триптофана, альфа-метилтриптофана, 3-(1-нафтилаланина), 3-(2-нафтилаланина), 4-хлортриптофана, 5-хлортриптофана, 6-хлортриптофана, 7-хлортриптофана, 4-бромтриптофана, 5-бромтриптофана, 6-бромтриптофана, 7-бромтриптофана, 4-фтортриптофана, 5-фтортриптофана, 6-фтортриптофана, 7-фтортриптофана, 1-метилтриптофана, 2-метилтриптофана, 4-метилтриптофана, 5-метилтриптофана, 6-метилтриптофана, 7-метилтриптофана, 2-гидрокситриптофана, 4-гидрокситриптофана, 5-гидрокситриптофана, 6-гидрокситриптофана, 7-гидрокситриптофана, 5-метокситриптофана, 7-азатриптофана, 3-бензотиенилаланина и 4-фенил-L-фенилаланина. В некоторых вариантах осуществления X^{13} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из W, A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, и Y. В некоторых вариантах осуществления X^{13} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из W, D, E, F, Y, d-триптофана, альфа-метилтриптофана, 3-(1-нафтилаланина), 3-(2-нафтилаланина), 5-хлортриптофана, 6-хлортриптофана, 7-хлортриптофана, 5-бромтриптофана, 6-бромтриптофана, 7-бромтриптофана, 5-фтортриптофана, 6-фтортриптофана, 7-фтортриптофана, 1-метилтриптофана, 2-метилтриптофана, 5-

метилтриптофана, 6-метилтриптофана, 7-метилтриптофана, 2-гидрокситриптофана, 5-гидрокситриптофана, 6-гидрокситриптофана, 7-гидрокситриптофана, 5-метокситриптофана, 7-азатриптофана и 3-бензотиенилаланина. В некоторых вариантах осуществления X^{13} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из W, D-триптофана и альфа-метилтриптофана.

[00240] В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид содержит SILDANIQRVW или его гомолог, причем по меньшей мере два аминокислотных остатка SILDANIQRVW или его гомолог независимо заменены на X^i и X^{i+m} . В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид содержит X^i ILDANI X^{i+m} RVW или его гомолог. В некоторых вариантах осуществления боковые цепи X^i и X^{i+m} связаны друг с другом посредством метатезиса олефинов с образованием сшивки, например, такой, какая описана в данном описании. В некоторых вариантах осуществления один или более, или более половины, или все из I, L, D, H и V, соответствующие I472, L473, D474, H476 и V480 аксина Xenopus, не заменяют или заменяют на гомолог, который имеет сходные свойства (например, основной остаток на основной гомолог, кислотный остаток на кислотный гомолог, гидрофобный остаток на гидрофобный гомолог и/или ароматический остаток на ароматический гомолог). В некоторых вариантах осуществления один, или более, или более половины, или все из I, L, D и H, соответствующие I472, L473, D474 и H476 аксина Xenopus, не заменяют. В некоторых вариантах осуществления один из I, L, D и H, соответствующий I472, L473, D474 и H476 аксина Xenopus, не заменяют. В некоторых вариантах осуществления два из I, L, D и H, соответствующие I472, L473, D474 и H476 аксина Xenopus, не заменяют. В некоторых вариантах осуществления три из I, L, D и H, соответствующие I472, L473, D474 и H476 аксина Xenopus, не заменяют. В некоторых вариантах осуществления четыре из I, L, D и H, соответствующие I472, L473, D474 и H476 аксина Xenopus, не заменяют. В некоторых вариантах осуществления все замены, если таковые присутствуют, независимо представляют собой гомолог, который имеет сходные свойства (например, основной остаток на основной гомолог, кислотный остаток на кислотный гомолог, гидрофобный остаток на гидрофобный гомолог и/или ароматический остаток на ароматический гомолог). В некоторых вариантах осуществления все замены, если таковые присутствуют, независимо представляют собой гомолог, где, если заменяют основной остаток, то его заменяют на основной гомолог; если кислотный остаток, то заменяют на кислотный гомолог; если гидрофобный остаток, то заменяют на гидрофобный гомолог, и если ароматический остаток, то заменяют на ароматический гомолог.

[00241] В некоторых вариантах осуществления предлагаемый пептид имеет последовательность, которая на по меньшей мере 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % или 95 %

гомологична PAR₈ILDAHVM_BRVW. В некоторых вариантах осуществления предлагаемый пептид имеет последовательность, которая на по меньшей мере 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % или 95 % гомологична AR₈ILDANIM_BRVW. В некоторых вариантах осуществления предлагаемый пептид имеет последовательность, которая на по меньшей мере 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % или 95 % гомологична AM_GILDANIM_BRVW. В некоторых вариантах гомология составляет по меньшей мере 50 %. В некоторых вариантах гомология составляет по меньшей мере 60 %. В некоторых вариантах гомология составляет по меньшей мере 70 %. В некоторых вариантах гомология составляет по меньшей мере 80 %. В некоторых вариантах гомология составляет по меньшей мере 80 %. В некоторых вариантах гомология составляет по меньшей мере 95 %.

[00242] Иллюстративные пептиды подробно описаны в данном описании, например, в таблицах, примерах и т. д. В некоторых случаях «-» может быть включено в идентификационный номер соединения (например, несшитый пептид, сшитый пептид и т. д.) после «FP». Если не указано иное, число с «-» после «FP» и число без «-» после «FP» относятся к одному и тому же соединению. Например, если не указано иное, FP-0996 (с «-» после «FP») и FP0996 (без «-» после «FP») относятся к одному и тому же соединению (в данном случае, к одному и тому же пептиду). В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид представляет собой пептид из Таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления предложенный сшитый пептид представляет собой пептид из Таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид представляет собой пептид, который может подвергаться метатезису олефинов с образованием пептида из Таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления предложенный сшитый пептид представляет собой FP0217с. В некоторых вариантах осуществления предложенный сшитый пептид представляет собой FP0597с.

[00243] Таблица 1. Иллюстративные пептиды.

Часть А:

ИН*	Последовательность
FP0001с	Ac-P-Q-M _C -I-L-D-A-H-V - S ₈ -R-V-L-NH ₂
FP0003с	Ac-P-A-M _C -I-L-D-A-H-V - S ₈ -R-V-L-NH ₂
FP0005с	Ac-P-A-M _C -I-L-D-A-H-V - S ₈ -R-V -W -NH ₂
FP0006а	Ac-P-A-M _C -I-L-D-A-H-V - S ₈ -R-V -W -NH ₂
FP0007с	Ac-P-A-M _C -I-L-D-A-H-V - S ₈ -R-W -NH ₂
FP0009с	Ac-P-A-M _C -I-A-D-A-H-V - S ₈ -R-V -W-NH ₂
FP0011с	Ac-P-Q-R ₈ -I-L-D-A-H-V-M _B -R-V-L-NH ₂
FP0025с	Ac-P-A-R ₈ -I-L-D-A-H-V-M _B -R-V-W -NH ₂

FP0098	Ac-P-A-S-I-L-D-A-H-V-Q-R-V-W-NH2
FP0099	Ac-P-A-M _c -I-L-D-A-H-V - S ₈ -R-V -W -NH2
FP0110	Ac-P-E- S-I-L-D-E-H-V-Q-R-V-nL-K-NH2
Изомер 2 FP0212s	Ac-P-A-R ₅ -I-L-D-A-H-V-S ₈ -R-V-W-NH2
FP0216c	Ac-P-A-R ₈ -I-L-T-A-H-I-M _B -R-V -W -NH2
FP0217a	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH2
FP0217c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH2
C14-FP0217a	Myr-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH2
C14-FP0217c	Myr-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH2
C16-FP0217a	Pal-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH2
FP0217c_b Afiree	b A-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V -W -NH2
FP0217c_btn	Btn-PEG3-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH2
FP0217c_c18a	C18a-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH2
FP0217rc	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH2
Изомер 1 FP0217s	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-S ₅ -R-V-W-NH2
Изомер 2 FP0217s	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-S ₅ -R-V-W-NH2
FP0217u	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH2
FP0218c	Ac-A-R ₈ -I-L-N-A-H-I-M _B -R-V-W-NH2
FP0219c	Ac-A-R ₈ -I-L-T - A-H-I-M _B -R-V -W -NH2
FP0220c	Ac-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W -NH2
FP0221c	Ac-R ₈ -I-L-N -A-H-I-M _B -R-V-W -NH2
FP0222c	Ac-R ₈ -I-L-T -A-H-I-M _B -R-V -W-NH2
FP0223a	Ac-P-A-M _A -I-L-D-A-H-V - S ₈ -R-V -W -NH2
FP0224a	Ac-P-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _A -R-V -W -NH2
FP0243c	Ac-A-M _A -I-L-pff-A-H-I-S ₈ -ADMA-V-W-NH2
FP0244c	Ac-A-M _A -I-L-pff-A-H-I-S ₈ -Y-V-W-NH2
FP0247c	Ac-A-M _A -I-L-ADMA-A-H-I-S ₈ -ADMA-V-W-NH2
FP0249c	Ac-A-R ₈ -I-L-SDMA-A-H-I-M _A -ADMA-V-W-NH2
FP0250c	Ac-A-M _A -I-L-ADMA-A-H-I-S ₈ -SDMA-V-W-NH2
FP0253c	Ac-A-R ₈ -I-L-N - A-H-I-M _A -pff-V - W -NH2
FP0264c	Ac-A-M _A -I-L-pff-A-H-I-S ₈ -A-V-W-NH2
FP0265c	Ac-A-R ₈ -I-L-Y-A-H-I-M _A -Y-V-W-NH2
FP0268c	Ac-A-M _a -I-L-N-A-H-I-S ₈ -ADMA-V-W-NH2
FP0269c	Ac-A-R ₈ -I-L-ADMA-A-H-I-M _A -N-V-W-NH2
FP0270c	Ac-A-M _F -I-L-ADMA-A-H-I-S ₈ -N-V-W-NH2
FP0271c	Ac-A-M _A -I-L-N-A-H-I-S ₈ -SDMA-V-W-NH2
FP0272c	Ac-A-R ₈ -I-L-ADMA-A-H-I-M _A -L-V-W-NH2

FP0273c	Ac-A-M _A -I-L-SDMA-A-H-I-S ₈ -L-V-W-NH ₂
FP0274c	Ac-A-M _A -I-L-ADMA-A-H-I-S ₈ -L-V-W-NH ₂
FP0278c	Ac-A-M _A -I-L-Q-A-H-I-S ₈ -R-V-W-NH ₂
FP0279c	Ac-A-R ₈ -I-L-N-A-H-I-M _A -Y-V-W-NH ₂
FP0280c	Ac-A-M _A -I-L-Y-A-H-I-S ₈ -N-V-W-NH ₂
FP0281c	Ac-A-R ₈ -I-L-Y-A-H-I-M _A -N-V-W-NH ₂
FP0282c	Ac-A-M _A -I-L-N-A-H-I-S ₈ -Y-V-W-NH ₂
FP0284c	Ac-A-M _a -I-L-SDMA-A-H-I-S ₈ -A-V-W-NH ₂
FP0285c	Ac-A-M _A -I-L-D-A-H-I-S ₈ -R-V-W-NH ₂
FP0286c	Ac-A-M _A -I-L-N - A-H-I- S ₈ -R-V - W -NH ₂
FP0290c	Ac-A-M _A -I-L-N - A-H-I- S ₈ -cpa-V - W -NH ₂
FP0292c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _A -Q-V -W -NH ₂
FP0293c	Ac-A-M _A -I-L-D-A-H-I-S ₈ -Q-V-W-NH ₂
FP0295c	Ac-A-R ₈ -I-L-Q-A-H-I-M _A -N-V -W -NH ₂
FP0296c	Ac-A-M _A -I-L-Q-A-H-I-S ₈ -N -V -W -NH ₂
FP0298c	Ac-A-M _A -I-L-Q-A-H-I- S ₈ -T -V-W -NH ₂
FP0299c	Ac-A-R ₈ -I-L-Q-A-H-I-M _A -T -V -W -NH ₂
FP0300c	Ac-A-M _A -I-L-D-A-H-I-S ₈ -N -V -W -NH ₂
FP0302c	Ac-A-M _A -I-L-N-A-H-I- S ₈ -L-V-W -NH ₂
FP0306c	Ac-A-M _A -I-L-T -A-H-I- S ₈ -N-V-W -NH ₂
FP0317a	Dodec-P-A-R ₈ -I-L-D-A-H-V-M _B -R-V -W -NH ₂
FP0318a	Dec-P-A-R ₈ -I-L-D-A-H-V-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0318c	Dec-P-A-R ₈ -I-L-D-A-H-V-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0321c	Bua-P-A-R ₈ -I-L-D-A-H-V-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0324c	Oct-P-A-R ₈ -I-L-D-A-H-V-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0325a	Hex-P-A-R ₈ -I-L-D-A-H-V-M _B -R-V-W -NH ₂
FP0325c	Hex-P-A-R ₈ -I-L-D-A-H-V-M _B -R-V-W -NH ₂
FP0327c	Ac-P-A-R ₈ -I-A-D-A-H-V-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0327c	Ac-P-A-R ₈ -I-A-D-A-H-V-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0335a	Ac-A-M _E -I-L-D-A-H-I-S ₈ -R-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0335c	Ac-A-M _E -I-L-D-A-H-I-S ₈ -R-V-W-NH ₂
Изомер 2 FP0335c	Ac-A-M _E -I-L-D-A-H-I-S ₈ -R-V-W-NH ₂
FP0336c	Ac-A-M _E -I-L-4FF -A-H-I- S ₈ -Y-V - W -NH ₂
FP0338c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _D -R-V-W-NH ₂
FP0344c	Ac-A-R ₈ -I-L-4FF - A-H-I-M _B -R-V - W -NH ₂
FP0345c	Ac-A-M _A -I-L-4FF - A-H-I- S ₈ -Y-V-W -NH ₂

FP0346c	Ac-A-R ₈ -I-L-4FF -A-H-I-M _A -4FF - V-W-NH ₂
FP0349c	Ac-A-R ₈ -I-L-MeY - A-H-I-M _A -4FF - V-W-NH ₂
FP0350c	Ac-A-R ₈ -I-L-F-A-H-I-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0352c	Ac-A-R ₈ -I-L-F - A-H-I-M _A -4FF -V - W-NH ₂
FP0353c	Ac-A-R ₈ -I-L-1N ap A-A-H-I-M _B -R-V - W -NH ₂
FP0354c	Ac-A-M _A -I-L- 1N ap A-A-H-I- S ₈ -Y-V-W -NH ₂
FP0355c	Ac-A-R ₈ -I-L-1N ap A-A-H-I-M _A -4FF -V - W -NH ₂
FP0357c	Ac-A-M _a -I-L-V-A-H-I-S ₈ -Y-V-W-NH ₂
FP0365c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -1NapA-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0365c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -1NapA-V-W-NH ₂
Изомер 2 FP0365c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -1NapA-V-W-NH ₂
FP0368c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -V-V-W-NH ₂
FP0369c	Ac-A-M _A -I-L-4FF - A-H-I- S ₈ -V-V-W -NH ₂
FP0371c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -F-V-W-NH ₂
FP0380c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-Cha-W-NH ₂
FP0383c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-Cha-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0391c	Ac-A-R ₈ -I-L-2Nap A-A-H-I-M _a -4FF -V-W -NH ₂
FP0395c	Ac-A-R ₈ -I-L-Cha-A-H-I-M _B -R-V -W -NH ₂
FP0405c	Ac-A-R ₈ -A-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0406c	Ac-A-R ₈ -I-A-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0407c	Ac-A-R ₈ -I-L-A-A-H-I-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0408c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-A-I-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0409a	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-A-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0409c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-A-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0409c free	A-R ₈ -I-L-D-A-H-A-M _B -R-V-W-NH ₂
C16-FP0409a	Pal-A-R ₈ -I-L-D-A-H-A-M _B -R-V-W -NH ₂
C16-FP0409c	Pal-A-R ₈ -I-L-D-A-H-A-M _B -R-V-W -NH ₂
FP0410c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -A-V-W-NH ₂
FP0411c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-A-W-NH ₂
FP0412c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-A-NH ₂
FP0495a	Ac-A-R ₇ -I-L-D-A-H-I-M _D -R-V-W-NH ₂
FP0495c	Ac-A-R ₇ -I-L-D-A-H-I-M _D -R-V-W-NH ₂
FP0501c	Ac-A-R ₅ -I-L-D-A-H-I-M _F -R-V-W-NH ₂
FP0502a	Ac-A-R ₆ -I-L-D-A-H-I-M _F -R-V -W -NH ₂
Изомер 1 FP0502c	Ac-A-R ₆ -I-L-D-A-H-I-M _f -R-V -W -NH ₂
Изомер 2 FP0502c	Ac-A-R ₆ -I-L-D-A-H-I-M _F -R-V -W -NH ₂

FP0503a	Ac-A-R ₇ -I-L-D-A-H-I-M _F -R-V -W -NH ₂
FP0503c	Ac-A-R ₇ -I-L-D-A-H-I-M _F -R-V -W -NH ₂
FP0506a	Ac-A-M _I -I-L-D-A-H-I-S ₅ -R-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0506c	Ac-A-M _I -I-L-D-A-H-I-S ₅ -R-V-W -NH ₂
Изомер 2 FP0506c	Ac-A-M _I -I-L-D-A-H-I-S ₅ -R-V-W -NH ₂
FP0507a	Ac-A-M _I -I-L-D-A-H-I-S ₆ -R-V-W-NH ₂
FP0507c	Ac-A-M _I -I-L-D-A-H-I-S ₆ -R-V-W-NH ₂
FP0509a	Ac-A-R ₄ -I-L-D-A-H-I-M _H -R-V-W-NH ₂
FP0509c	Ac-A-R ₄ -I-L-D-A-H-I-M _H -R-V-W-NH ₂
FP0510a	Ac-A-R ₅ -I-L-D-A-H-I-M _H -R-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0510c	Ac-A-R ₅ -I-L-D-A-H-I-M _H -R-V-W-NH ₂
Изомер 2 FP0510c	Ac-A-R ₅ -I-L-D-A-H-I-M _H -R-V-W-NH ₂
FP0511a	Ac-A-R ₆ -I-L-D-A-H-I-M _H -R-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0511c	Ac-A-R ₆ -I-L-D-A-H-I-M _H -R-V-W-NH ₂
Изомер 2 FP0511c	Ac-A-R ₆ -I-L-D-A-H-I-M _H -R-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0516a	Ac-A-R ₇ -I-L-D-A-H-I-M _A -R-V-W-NH ₂
Изомер 2 FP0516a	Ac-A-R ₇ -I-L-D-A-H-I-M _A -R-V-W-NH ₂
FP0516c	Ac-A-R ₇ -I-L-D-A-H-I-M _A -R-V-W-NH ₂
FP0536c	Ac-A-R ₈ -I-L-D - A-thi -I-M _B -R-V - W -NH ₂
FP0537c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-3 pyr-I-M _B -R-V-W -NH ₂
FP0538c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-4pyr-I-M _B -R-V-W -NH ₂
FP0539c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -R-V-W -NH ₂
Изомер 1 FP0539c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -R-V-W -NH ₂
Изомер 2 FP0539c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -R-V-W -NH ₂
FP0540c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-F-I-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0541c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-fur-I-M _B -R-V -W -NH ₂
FP0542c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -S-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0554c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -A-V-W-NH ₂
Изомер 2 FP0554c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -A-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0555c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -F -V -W-NH ₂
Изомер 2 FP0555c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -F -V -W-NH ₂
Изомер 1 FP0556c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -I-V -W -NH ₂
Изомер 2 FP0556c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -I-V -W -NH ₂
Изомер 1 FP0557c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -L-V -W -NH ₂
Изомер 2 FP0557c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -L-V -W -NH ₂
Изомер 1 FP0558c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -N-V-W-NH ₂

Изомер 2 FP0558c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -N-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0559c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Q-V-W-NH ₂
Изомер 2 FP0559c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Q-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0560c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -S-V-W-NH ₂
Изомер 2 FP0560c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -S-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0561c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -T-V -W -NH ₂
Изомер 2 FP0561c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -T-V -W -NH ₂
Изомер 1 FP0562c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -V -V -W-NH ₂
Изомер 2 FP0562c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -V -V -W-NH ₂
Изомер 1 FP0563c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -W -V-W -NH ₂
Изомер 2 FP0563c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -W -V-W -NH ₂
Изомер 1 FP0564c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Y -V -W-NH ₂
Изомер 2 FP0564c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Y -V -W-NH ₂
Изомер 1 FP0565c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Cba-V-W-NH ₂
Изомер 2 FP0565c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Cba-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0566c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Cha-V-W -NH ₂
Изомер 1 FP0567c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Nva-V-W-NH ₂
Изомер 2 FP0567c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Nva-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0568c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -tLeu-V -W -NH ₂
Изомер 2 FP0568c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -tLeu-V -W -NH ₂
Изомер 1 FP0569c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -fur-V -W -NH ₂
Изомер 2 FP0569c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -fur-V -W -NH ₂
Изомер 1 FP0570c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Aib-V-W -NH ₂
Изомер 2 FP0570c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Aib-V-W -NH ₂
Изомер 1 FP0571c	Ac-A-R ₈ -I-L-D - A-2py r-I-M _B -thi -V - W -NH ₂
Изомер 2 FP0571c	Ac-A-R ₈ -I-L-D - A-2py r-I-M _B -thi -V - W -NH ₂
Изомер 1 FP0572c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -2pyr-V-W-NH ₂
Изомер 1 FP0573c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -3 pyr-V -W-NH ₂
Изомер 2 FP0573c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -3 pyr-V -W-NH ₂
Изомер 1 FP0574c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -cpa-V-W -NH ₂
Изомер 1 FP0574c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -cpa-V-W -NH ₂
Изомер 1 FP0575c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Me Y -V-W -NH ₂
Изомер 2 FP0575c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -Me Y -V-W -NH ₂
Изомер 1 FP0576c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -4FF -V -W -NH ₂
Изомер 2 FP0576c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -4FF -V -W -NH ₂
Изомер 1 FP0577c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -lNapA-V-W-NH ₂

Изомер 1 FP0578c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -4MeF -V-W -NH ₂
Изомер 2 FP0578c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-2pyr-I-M _B -4MeF -V-W -NH ₂
FP0587c	Ac-A-M _F -I-L-D-A-H-I-M _F -R-V-W-NH ₂
FP0588c	Ac-A-M _F -I-L-D-A-H-I-M _G -R-V-W -NH ₂
FP0594c	Ac-A-M _G -I-L-D-A-H-I-M _F -R-V -W -NH ₂
FP0596c	Ac-A-M _G -I-L-D-A-H-I-M _E -R-V-W-NH ₂
FP0597c	Ac-A-M _G -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0597c_c12	Dodec-A-M _G -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V -W -NH ₂
FP0597c_c8	Oct-A-M _G -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V -W -NH ₂
FP0598c	Ac-A-M _G -I-L-D-A-H-I-M _C -R-V -W -NH ₂
FP0601c	Ac-A-M _E -I-L-D-A-H-I-M _F -R-V -W -NH ₂
FP0604c	Ac-A-M _E -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0605c	Ac-A-M _E -I-L-D-A-H-I-M _C -R-V -W -NH ₂
FP0611c	Ac-A-M _A -I-L-D-A-H-I-M _F -R-V -W -NH ₂
FP0616c	Ac-A-M _A -I-L-D-A-H-I-M _C -R-V -W -NH ₂
FP0617c	Ac-A-M _A -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V -W -NH ₂
FP0625c	Ac-A-M _A -I-L-D-A-H-I-M _I -R-V-W-NH ₂
FP0626c	Ac-A-M _F -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V -W -NH ₂
FP0628_aib	Ac-A-Aib -I-L-D-A-H-I-Aib -R-V -W -NH ₂
FP0629c	Ac-A-R ₈ -I-L-M ₂ O-A-H-I-M _B -R-V-W -NH ₂
FP0630c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-dW -NH ₂
FP0631c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-V-aMeW-NH ₂
FP0632c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-aMe V -W -NH ₂
FP0633c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -R-aMeL-W-NH ₂
FP0634c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -h Arg-V -W -NH ₂
FP0635c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -K-V -W -NH ₂
FP0636c	Ac- A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B - 1 meK-V-W-NH ₂
FP0639c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -ADM A-V -W -NH ₂
FP0640c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-A-H-I-M _B -SDMA-V-W-NH ₂
FP0644c	Ac-A-R ₈ -I-aMeL-D-A-H-I-M _B -R-V -W -NH ₂
FP0645c	Ac-A-R ₈ -I-L-D-Aib-H-I-M _B -R-V-W-NH ₂
FP0721a	Ac-P-Q-M _A -I-L-D-R ₄ -H-V -R-R-V-W-R-NH ₂
FP0721c	Ac-P-Q-M _A -I-L-D-R ₄ -H-V -R-R-V-W-R-NH ₂
FP0723a	Ac-P-Q-M _A -I-L-D-R ₅ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0723c	Ac-P-Q-M _A -I-L-D-R ₅ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0724c	Ac-P-Q-M _A -I-L-D-S ₅ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂

FP0725a	Ac-P-Q-M _A -I-L-D-R ₆ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0725c	Ac-P-Q-M _A -I-L-D-R ₆ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0727c	Ac-P-Q-M _A -I-L-D-R ₇ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0728c	Ac-P-Q-M _A -I-L-D-S ₇ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0731c	Ac-P-Q-R ₄ -I-L-D-M _A -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0733c	Ac-P-Q-R ₅ -I-L-D-M _A -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0734a	Ac-P-Q-S ₅ -I-L-D-M _A -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0734c	Ac-P-Q-S ₅ -I-L-D-M _A -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0735a	Ac-P-Q-R ₆ -I-L-D-M _A -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0735c	Ac-P-Q-R ₆ -I-L-D-M _A -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0736a	Ac-P-Q-S ₆ -I-L-D-M _A -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0736c	Ac-P-Q-S ₆ -I-L-D-M _A -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0738a	Ac-P-Q-S ₇ -I-L-D-M _A -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0738c	Ac-P-Q-S ₇ -I-L-D-M _A -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0743a	Ac-P-Q-M _C -I-L-D-R ₅ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0743c	Ac-P-Q-M _C -I-L-D-R ₅ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0745a	Ac-P-Q-M _C -I-L-D-R ₆ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0745c	Ac-P-Q-M _C -I-L-D-R ₆ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0751a	Ac-P-Q-M _B -I-L-D-S ₅ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0751c	Ac-P-Q-M _B -I-L-D-S ₅ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0752c	Ac-P-Q-M _B -I-L-D-S ₆ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0753a	Ac-P-Q-M _b -I-L-D-S ₇ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0758a	Ac-P-Q-R ₅ -I-L-D-M _B -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0758c	Ac-P-Q-R ₅ -I-L-D-M _B -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0761c	Ac-P-Q-S ₆ -I-L-D-M _B -H-V-R-R-V -W -R-NH ₂
FP0763a	Ac-P-Q-S ₇ -I-L-D-M _B -H-V-R-R-V -W -R-NH ₂
FP0763c	Ac-P-Q-S ₇ -I-L-D-M _B -H-V-R-R-V -W -R-NH ₂
FP0765c	Ac-P-Q-R ₄ -I-L-D-M _C -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0766c	Ac-P-Q-R ₅ -I-L-D-M _C -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0767a	Ac-P-Q-R ₆ -I-L-D-M _C -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0767c	Ac-P-Q-R ₆ -I-L-D-M _C -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0768a	Ac-P-Q-R ₇ -I-L-D-M _C -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0768c	Ac-P-Q-R ₇ -I-L-D-M _C -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0776c	Ac-P-Q-R ₅ -I-L-D-M _G -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0776a	Ac-P-Q-R ₅ -I-L-D-M _G -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0777c	Ac-P-Q-R ₅ -I-L-D-M _I -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂

FP0777a	Ac-P-Q-R ₅ -I-L-D-M _I -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0778c	Ac-P-Q-M _D -I-L-D- S ₅ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0779c	Ac-P-Q-M _F -I-L-D-S ₅ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0780c	Ac-P-Q-M _H -I-L-D- S ₅ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0782c	Ac-P-Q-M _G -I-L-D-R ₅ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂
FP0783c	Ac-P-Q-M _I -I-L-D-R ₅ -H-V-R-R-V -W -R-NH ₂
FP0783a	Ac-P-Q-M _I -I-L-D-R ₅ -H-V-R-R-V -W -R-NH ₂
FP0787s	Ac-P-Q-S ₅ -I-L-D-S ₅ -H-V-R-R-V-W-R-NH ₂

* u: несшитый;

a, c и s: сшитый, обычно (i, i+4) и (i, i+7). Некоторые сшитые пептиды могут содержать две или более сшивок. Для c, содержащего карбаматную сшивку, которая содержит $-N(R')-C(O)-O-$. Для s, содержащего углеводородную сшивку, которая не содержит ни $-N(R')-C(O)-O-$, ни $-N(R')-$. Для a, содержащего amino сшивку, которая содержит $-N(R')-$, которая не является частью $-N(R')-C(O)-O-$ (может быть образована удалением CO_2 из $-N(R')-C(O)-O-$). Как понятно специалистам в данной области техники, сшивка, образованная двумя боковыми цепями, каждая из которых независимо имеет структуру $-L^a-CH=CH_2$, имеет структуру $-L^a-CH=CH-L^a-$, где два L^a являются одинаковыми или разными. Для amino-линкера $-N(R')-C(O)-O-$ в L^a соответствующего карбаматного линкера заменяют на $-N(R')-$;

г: олефин ($-CH=CH-$) в сшивке, образованной путем метатезиса, восстановлен до $-CH_2-CH_2-$ (например, в gc).

Неприродные аминокислоты (или их защищенная форма) или модификации (или реагенты для введения модификаций) в Таблице 1 (если не указано иное, все аминокислоты, если применимо, являются L-аминокислотами):

Mug = миристоил

Pal = пальмитоил

Ac = ацетил

nL = норлейцин

bA = бета-аланин

Btn = биотин

PEG3 = CAS № 557756-85-1

C18a = CAS № 871-70-5

pff = пентафторфенилаланин

ADMA = асимметричный диметиларгинин

SDMA = симметричный диметиларгинин

cpa = 3-циклопропилаланин

Dodec = додеканоил

Dec = деканоил

Bua = бутирил

Oct = октил

Hex = гексил

4FF = 4-фторфенилаланин

MeY = O-метилтирозин

1NapA = 3-(1-нафтил)-L-аланин

2NapA = 3-(2-нафтил)-L-аланин

Cha = 3-циклогексил-L-аланин

thi = бета-2-тиенилаланин

2pyr = 3-(2-пиридил)-L-аланин

3pyr = 3-(3-пиридил)-L-аланин

4pyr = 3-(4-пиридил)-L-аланин

fur = 2-фурил-L-аланин

cba = 3-циклобутилаланин

Nva = норвалин

tLeu = трет-лейцин

4MeF = 4-метил-L-фенилаланин

Aib = аминокислота

M2O = метионинсульфон

dW = D-триптофан

aMeW = альфа-метил-L-триптофан

aMeV = альфа-метил-L-валин

aMeL = альфа-метил-L-лейцин

hArg = гомоаргинин

1meK = N-эпсилон-метил-L-лизин

FITC = флуоресцеин изотиоцианат

NHBut = аминокислота

NHHex = аминокислота

NHOct = аминокислота

AzWT = азетидин-2-карбоновая кислота

Вip = 4-фенил-L-фенилаланин

5ClW = 5-хлор-L-триптофан

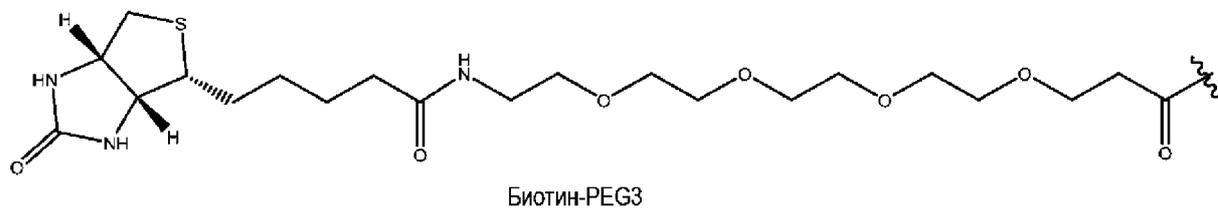
HOW = 5-гидрокси-L-триптофан

H2W = 2,3-дигидро-L-триптофан

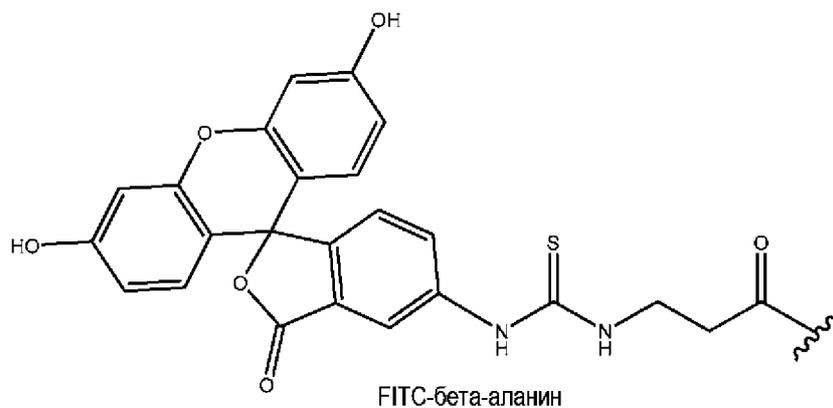
F3MeF = 4-трифторметил-L-фенилаланин

4ClF = 4-хлор-L-фенилаланин

Btn-PEG3 =



FITC-bA =



PEG1 =

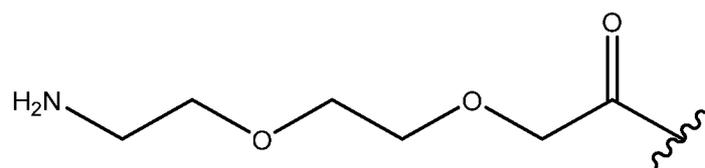
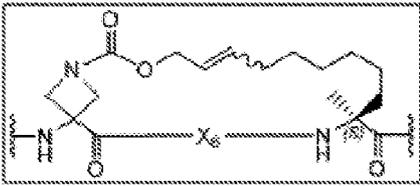
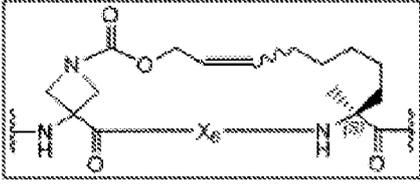
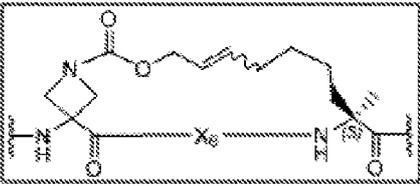
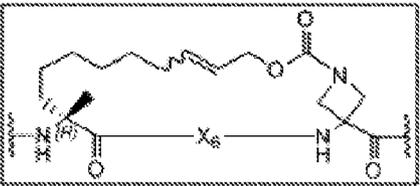
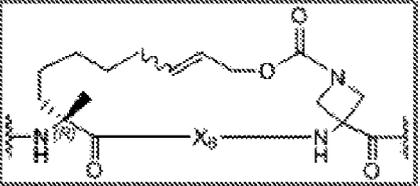
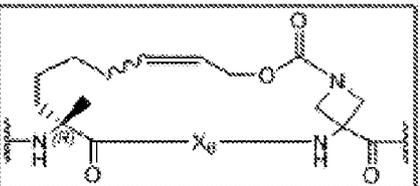
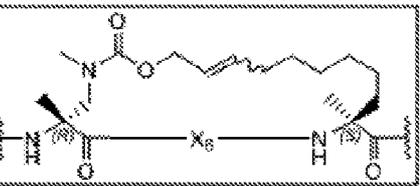
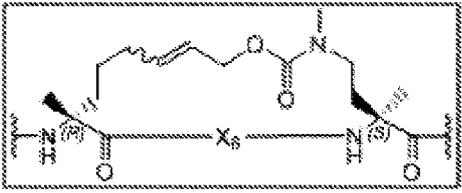
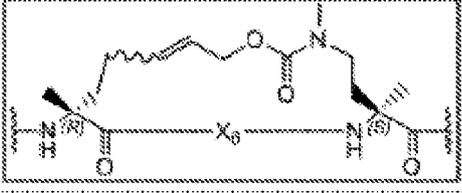
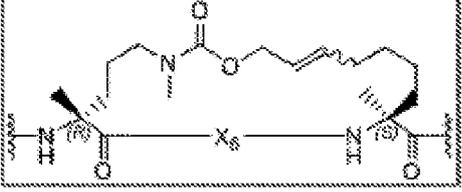
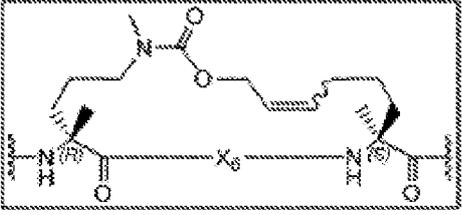
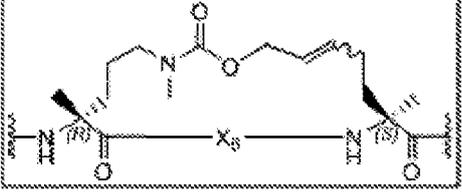
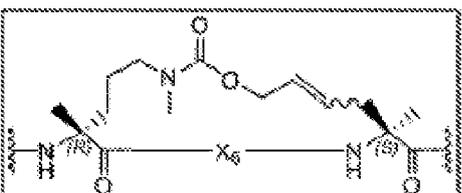
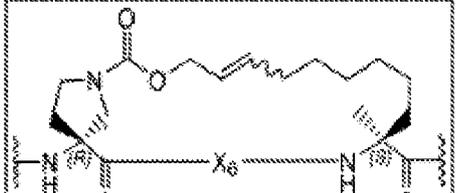


Таблица 1. Часть В - Аминокислотная последовательность такая же, как у FP0217.

Аминокислота 1	Аминокислота 2 (i+7)	ID	Карбаматная сшивка
Мономер A	S ₈	FP0512c	
Мономер A	S ₇	FP0513c	
Мономер A	S ₆	FP0514c	
R ₈	Мономер A	FP0515c	
R ₇	Мономер A	FP0516c	
R ₆	Мономер A	FP0517c	
Мономер E	S ₈	FP0335c	

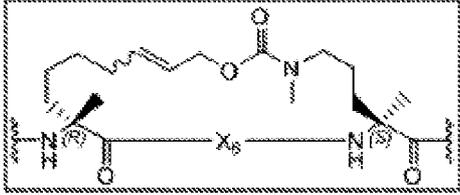
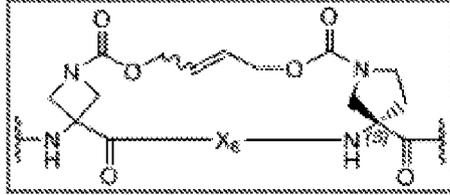
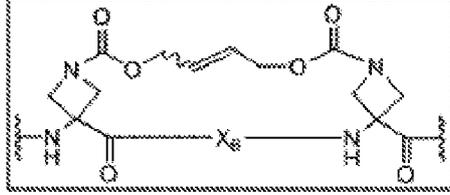
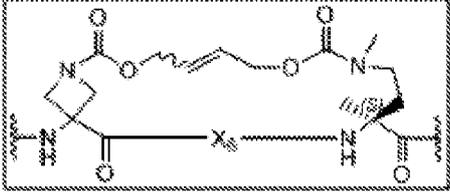
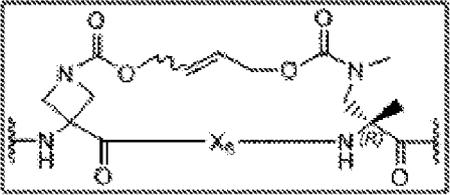
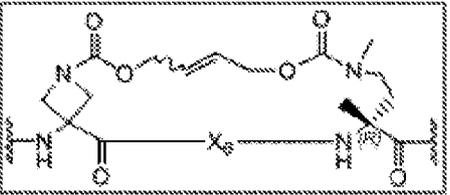
Аминокислота 1	Аминокислота 2 (I+7)	ID	Карбаматная сшивка
Мономер E	S ₇	FP0492c	
Мономер E	S ₆	FP0491c	
Мономер E	S ₅	FP0490c	
R ₈	Мономер D	FP0338c	
R ₇	Мономер D	FP0495c	
R ₆	Мономер D	FP0494c	
R ₅	Мономер D	FP0493c	

Аминокислота 1	Аминокислота 2 (i+7)	ID	Карбаматная сшивка
Мономер G	S ₇	FP0499c	
Мономер G	S ₆	FP0498c	
Мономер G	S ₅	FP0497c	
Мономер G	S ₄	FP0496c	
R ₇	Мономер F	FP0503c	
R ₆	Мономер F	FP0502c	
R ₅	Мономер F	FP0501c	

Аминокислота 1	Аминокислота 2 (i+7)	ID	Карбаматная сшивка
R ₅	Мономер F	FP0501c	
R ₄	Мономер F	FP0500c	
Мономер I	S ₆	FP0507c	
Мономер I	S ₅	FP0506c	
Мономер I	S ₄	FP0505c	
Мономер I	S ₃	FP0504c	
Мономер C	S ₈	FP0486c	

Аминокислота 1	Аминокислота 2 (i+7)	ID	Карбаматная сшивка
Мономер C	S ₇	FP0485c	
Мономер C	S _E	FP0484c	
Мономер C	S _E	FP0483c	
R _B	Мономер B	FP0217c	
R ₇	Мономер B	FP0489c	
R _E	Мономер B	FP0488c	
R _E	Мономер B	FP0487c	

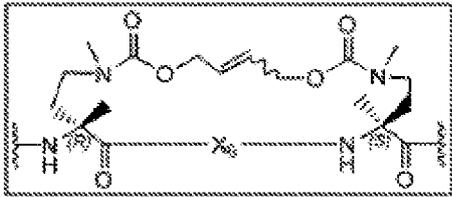
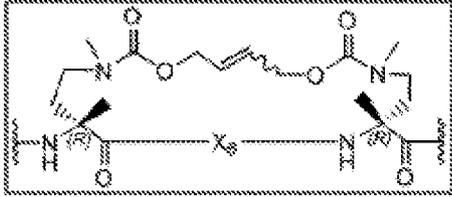
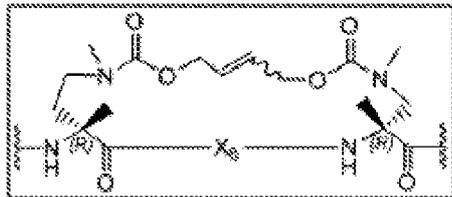
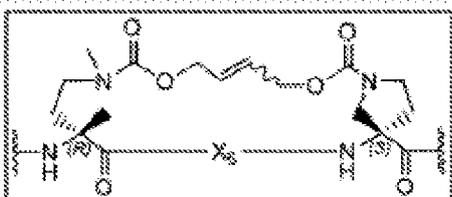
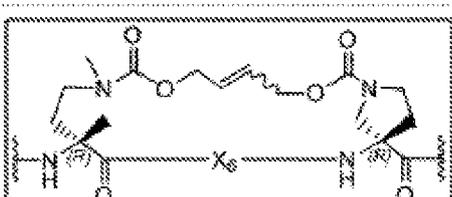
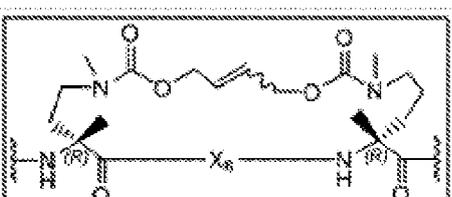
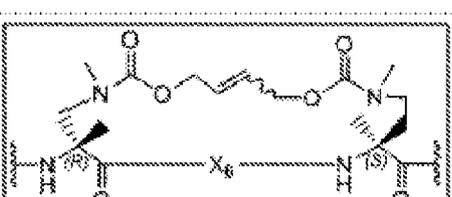
Аминокислота 1	Аминокислота 2 (i+7)	ID	Карбаматная сшивка
R ₃	Мономер H	FP0508c	
R ₄	Мономер H	FP0509c	
R ₅	Мономер H	FP0510c	
R ₆	Мономер H	FP0511c	
Мономер G	S ₇	FP0520c	
R ₇	Мономер F	FP0521c	
Мономер I	S ₆	FP0522c	

Аминокислота 1	Аминокислота 2 (i+7)	ID	Карбаматная сшивка
R _E	Мономер H	FP0523c	
Мономер A	Мономер B	FP0617c	
Мономер A	Мономер C	FP0616c	
Мономер A	Мономер A	FP0615c	
Мономер A	Мономер F	FP0611c	
Мономер A	Мономер E	FP0623c	
Мономер A	Мономер G	FP0624c	

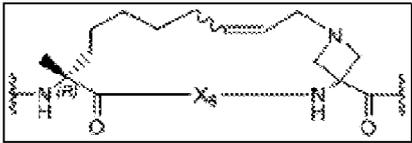
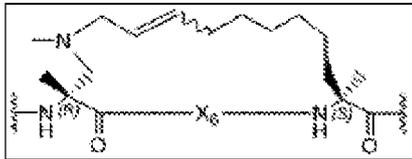
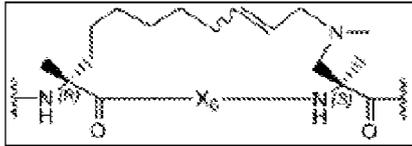
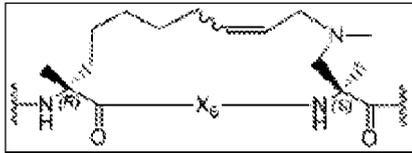
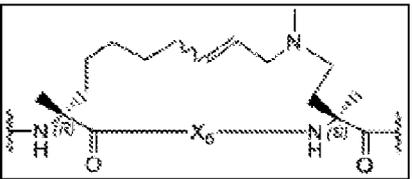
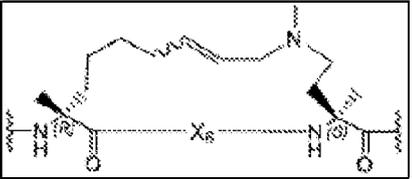
Аминокислота 1	Аминокислота 2 (i+7)	ID	Карбаматная сшивка
Мономер А	Мономер I	FP0625c	
Мономер I	Мономер А	FP0592c	
Мономер G	Мономер А	FP0599c	
Мономер E	Мономер А	FP0606c	
Мономер F	Мономер А	FP0627c	
Мономер C	Мономер А	FP0618c	
Мономер B	Мономер А	FP0619c	

Аминокислота 1	Аминокислота 2 (i+7)	ID	Карбаматная шивка
Мономер В	Мономер В	FP0613c	
Мономер В	Мономер F	FP0609c	
Мономер С	Мономер F	FP0610c	
Мономер С	Мономер С	FP0612c	
Мономер С	Мономер В	FP0614c	
Мономер С	Мономер Е	FP0620c	
Мономер С	Мономер G	FP0621c	

Аминокислота 1	Аминокислота 2 (i+7)	ID	Карбаматная сшивка
Мономер C	Мономер I	FP0622c	
Мономер I	Мономер F	FP0587c	
Мономер I	Мономер G	FP0588c	
Мономер I	Мономер E	FP0589c	
Мономер I	Мономер B	FP0590c	
Мономер I	Мономер C	FP0591c	
Мономер I	Мономер I	FP0593c	

Аминокислота 1	Аминокислота 2 (i+7)	ID	Карбаматная сшивка
Мономер G	Мономер F	FP0594c	
Мономер G	Мономер G	FP0595c	
Мономер G	Мономер E	FP0596c	
Мономер G	Мономер B	FP0597c	
Мономер G	Мономер C	FP0598c	
Мономер G	Мономер I	FP0600c	
Мономер E	Мономер F	FP0601c	

Аминокислота 1	Аминокислота 2 (i+7)	ID	Карбаматная сшивка
Мономер E	Мономер G	FP0602c	
Мономер E	Мономер E	FP0603c	
Мономер E	Мономер B	FP0604c	
Мономер E	Мономер C	FP0605c	
Мономер E	Мономер I	FP0607c	
Мономер F	Мономер F	FP0608c	
Мономер F	Мономер B	FP0626c	

Аминокислота 1 (положение i)	Аминокислота 2 (положение $i+7$)	ID (Карбамат)	ID	Карбаматная сшивка
R ₇	Мономер А	FP0516c	FP0516a	
Мономер Е	S ₈	FP0335c	FP0335a	
R ₈	Мономер D	FP0338c	FP0338a	
R ₇	Мономер D	FP0495c	FP0495a	
R ₇	Мономер F	FP0503c	FP0503a	
R ₅	Мономер F	FP0502c	FP0502a	

Аминокислота 1 (положение i)	Аминокислота 2 (положение $i+7$)	ID (Карбамат)	ID	Карбаматная сшивка
Мономер δ	S _ε	FP0507c	FP0507a	
Мономер δ	S _γ	FP0506c	FP0506a	
R _δ	Мономер ν	FP0217c	FP0217a	
R _ε	Мономер η	FP0509c	FP0509a	
R _γ	Мономер η	FP0510c	FP0510a	
R _ε	Мономер η	FP0511c	FP0511a	

b. Сшивки

[00244] В некоторых вариантах осуществления сшивка представляет собой линкер, который может связывать один аминокислотный остаток с другим аминокислотным остатком посредством связывания с атомами пептидного скелета аминокислотных остатков и, как понятно специалистам в данной области техники, не через пептидный скелет между связанными аминокислотными остатками. В некоторых вариантах осуществления сшивка связывается с пептидным скелетом путем замены одного или более атомов водорода и/или заместителей (например, боковых цепей, O и т. д.) на атомах пептидного скелета (например, C, N и т. д.).

[00245] В некоторых вариантах осуществления сшивка может вносить вклад в одно или более свойств и/или активностей сшитого пептида, как сообщается, посредством стабилизации альфа-спирали, образованной сшитым пептидом. Сообщалось о различных типах сшивок и как они могут быть использованы в соответствии с данным описанием, например, те, которые описаны в US 9617309, US 2015-0225471, US 2016-0024153, US 2016-0215036, US2016-0244494, WO2017/062518, Azzarito et al, Nature Chemistry 5: 161-173 (2013) и т. д., сшивки каждой из которых включены в данный документ посредством ссылки.

[00246] В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает понимание того, что структурные элементы сшивок (например, химия [например, углеводороды, неуглеводороды (например, содержат один или более гетероатомов или гетероатомсодержащих фрагментов, таких как амина, карбамат и т. д.)] стереохимия [например, стереохимия атомов скелеты, с которой связаны сшивки (например, если сшивки связаны с альфа-атомами углерода аминокислотных остатков, причем такие атомы углерода являются хиральными (R/S) или ахиральными)], позиционирование (к каким аминокислотным остаткам/ атомов скелета присоединены сшивки), размеры (длина сшивок и т. д.) могут оказывать существенное влияние на свойства и/или активность и могут использоваться для конструирования и/или оптимизации сшитых пептидов, обладающих значительно улучшенными свойствами и/или активностями (например, повышенной растворимостью, повышенной проницаемостью клеток, повышенной стабильностью, повышенной селективностью, пониженной токсичностью, повышенной активностью и т. д.).

[00247] В некоторых вариантах осуществления предложенная сшивка представляет собой углеводородную сшивку. В некоторых вариантах осуществления углеводородная сшивка не содержит гетероатомов цепи, где цепь сшивки является кратчайшей цепочкой ковалентных связей внутри сшивки от одного конца сшивки к другому концу сшивки.

[00248] В некоторых вариантах осуществления предложенная сшивка представляет собой неуглеводородную сшивку. В некоторых вариантах осуществления неуглеводородная сшивка содержит один или более гетероатомов цепи, где цепь сшивки является кратчайшей цепочкой ковалентных связей внутри сшивки от одного конца сшивки к другому концу сшивки. В некоторых вариантах осуществления неуглеводородная сшивка является карбаматной сшивкой в том смысле, что она содержит фрагмент $-N(R')-C(O)-O-$ в своей цепи. В некоторых вариантах осуществления неуглеводородная сшивка представляет собой амина сшивку в том смысле, что она содержит фрагмент $-N(R')-$ в своей цепи, где фрагмент $-N(R')-$ не является частью $-N(R')-C(O)-O-$. В некоторых вариантах осуществления неуглеводородная сшивка представляет собой амина сшивку в

том смысле, что она содержит фрагмент $-N(R')$ в своей цепи, где фрагмент $-N(R')$ не связан с атомом углерода, который дополнительно образует двойную связь с гетероатомом (например, $-C(=O)$, $-C(=S)$, $-C(=N-R')$ и т. д.).

[00249] В некоторых вариантах осуществления предложенный сшитый пептид содержит сшивку, в котором сшивка представляет собой L^s , где L^s представляет собой $-L^{s1}-L^{s2}-L^{s3}-$, каждый из L^{s1} , L^{s2} , и L^{s3} представляет собой независимый L, где каждый L независимо является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления предложенная сшивка представляет собой L^s .

[00250] В некоторых вариантах осуществления L^{s1} содержит по меньшей мере один $-N(R')$, где R' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')$ связан с двумя атомами углерода, где ни один из двух атомов углерода не образует двойную связь с гетероатомом. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')$ не связан с $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')$ не связан с $-C(S)-$. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')$ не связан с $-C(=NR')$. В некоторых вариантах осуществления L^{s1} представляет собой $-L'-N(R')$, где L' представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{19} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{s1} представляет собой $-L'-N(CH_3)-$, где L' представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{19} алифатическую группу.

[00251] В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления атом пептидного скелета, с которым связан L^{s1} , также связан с R^1 , и как R' , так и R^1 представляют собой R и их объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо не имеет дополнительных кольцевых гетероатомов в дополнение к атому азота, с которым связан R' . В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является 3-членным. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является 4-членным. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является 5-членным. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является 6-членным.

[00252] Как определено в данном документе, L' представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{19} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{15} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой

необязательно замещенную двухвалентную C₁-C₁₀ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой обязательно замещенную двухвалентную C₁-C₉ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой обязательно замещенную двухвалентную C₁-C₈ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой обязательно замещенную двухвалентную C₁-C₇ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой обязательно замещенную двухвалентную C₁-C₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой обязательно замещенную двухвалентную C₁-C₅ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой обязательно замещенную двухвалентную C₁-C₄ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой обязательно замещенный алкилен. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой обязательно замещенный алкенилен. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой незамещенный алкилен. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой незамещенный алкенилен. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой -CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой -(CH₂)₂-. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой -(CH₂)₃-. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой -(CH₂)₄-. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой -(CH₂)₅-. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой -(CH₂)₆-. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой -(CH₂)₇-. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой -(CH₂)₈-. В некоторых вариантах осуществления L' связан с атомом пептидного скелета. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой обязательно замещенный алкенилен. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой незамещенный алкенилен. В некоторых вариантах осуществления L' представляет собой -CH₂-CH=CH-CH₂-.

[00253] В некоторых вариантах осуществления L^{s1} содержит по меньшей мере один -N(R')C(O)-, где R' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления L^{s1} представляет собой -L'-N(R')C(O)-, где каждый из L' и R' независимо является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления L^{s1} представляет собой -L'-N(CH₃)C(O)-, где L' независимо является таким, как описано в данном описании.

[00254] В некоторых вариантах осуществления L^{s1} представляет собой ковалентную связь.

[00255] В некоторых вариантах осуществления L^{s1} представляет собой L', где L' является таким, как описано в данном описании.

[00256] В некоторых вариантах осуществления L^{s2} представляет собой L , где L является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления L^{s2} представляет собой L' , где L' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления L^{s2} содержит $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{s2} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{s2} содержит $-(\text{CH}_2)_4-$. В некоторых вариантах осуществления L^{s2} представляет собой $-(\text{CH}_2)_4-$.

[00257] В некоторых вариантах осуществления L^{s3} содержит по меньшей мере один $-\text{N}(\text{R}')-$, где R' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления $-\text{N}(\text{R}')-$ связан с двумя атомами углерода, где ни один из двух атомов углерода не образует двойную связь с гетероатомом. В некоторых вариантах осуществления $-\text{N}(\text{R}')-$ не связан с $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления $-\text{N}(\text{R}')-$ не связан с $-\text{C}(\text{S})-$. В некоторых вариантах осуществления $-\text{N}(\text{R}')-$ не связан с $-\text{C}(=\text{NR}')-$. В некоторых вариантах осуществления L^{s3} представляет собой $-\text{L}'-\text{N}(\text{R}')-$, где L' представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{19} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{s3} представляет собой $-\text{L}'-\text{N}(\text{CH}_3)-$, где L' представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{19} алифатическую группу.

[00258] В некоторых вариантах осуществления L^{s3} содержит по меньшей мере один $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})-$, где R' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления L^{s3} представляет собой $-\text{L}'-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})-$, где каждый из L' и R' независимо является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления L^{s3} представляет собой $-\text{L}'-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, где L' независимо является таким, как описано в данном описании.

[00259] В некоторых вариантах осуществления L^{s3} представляет собой L' , где L' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления L^{s3} представляет собой необязательно замещенный алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^{s3} представляет собой незамещенный алкилен.

[00260] В некоторых вариантах осуществления L^s содержит по меньшей мере один $-\text{N}(\text{R}')-$, где R' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления $-\text{N}(\text{R}')-$ связан с двумя атомами углерода, где ни один из двух атомов углерода не образует двойную связь с гетероатомом. В некоторых вариантах осуществления $-\text{N}(\text{R}')-$ не связан с $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления $-\text{N}(\text{R}')-$ не связан с $-\text{C}(\text{S})-$. В некоторых вариантах осуществления $-\text{N}(\text{R}')-$ не связан с $-\text{C}(=\text{NR}')-$. В некоторых вариантах осуществления L^s содержит по меньшей мере один

$-N(R')C(O)-$, где R' является таким, как описано в данном описании.

[00261] В некоторых вариантах осуществления L содержит по меньшей мере один $-N(R')-$, где R' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')-$ связан с двумя атомами углерода, где ни один из двух атомов углерода не образует двойную связь с гетероатомом. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')-$ не связан с $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')-$ не связан с $-C(S)-$. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')-$ не связан с $-C(=NR')-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-L'-N(R')-$, где L' представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{19} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-L'-N(CH_3)-$, где L' представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{19} алифатическую группу.

[00262] В некоторых вариантах осуществления L содержит по меньшей мере один $-N(R')C(O)-$, где R' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-L'-N(R')C(O)-$, где каждый из L' и R' независимо является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-L'-N(CH_3)C(O)-$, где L' независимо является таким, как описано в данном описании.

[00263] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой L' , где L' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенный алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный алкилен.

[00264] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{15} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{10} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_9 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_8 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_7 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_6 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_5 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_4 алифатическую группу. В некоторых

вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенный алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенный алкенилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(\text{CH}_2)_3-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(\text{CH}_2)_4-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(\text{CH}_2)_5-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(\text{CH}_2)_6-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(\text{CH}_2)_7-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(\text{CH}_2)_8-$. В некоторых вариантах осуществления L связан с атомом пептидного скелета. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой необязательно замещенный алкенилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный алкенилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$.

[00265] В некоторых вариантах осуществления один конец сшивки соединен с атомом A^{n1} пептидного скелета, где A^{n1} необязательно замещен на R^1 и представляет собой атом аминокислотного остатка в положении аминокислоты n^1 пептида от N-конца, и другой конец связан с атомом A^{n2} пептидного скелета, где A^{n2} необязательно замещен на R^2 (в некоторых вариантах осуществления R^1 и/или R^2 представляет собой R, который может быть водородом) и представляет собой атом аминокислотного остатка в положении аминокислоты n^2 пептида от N-конца, где каждый из n^1 и n^2 независимо представляет собой целое число, и $n^2 = n^1 + m$, где m равен 3-12.

[00266] В некоторых вариантах осуществления m равен 3. В некоторых вариантах осуществления m равен 4. В некоторых вариантах осуществления m равен 5. В некоторых вариантах осуществления m равен 6. В некоторых вариантах осуществления m равен 7. В некоторых вариантах осуществления m равен 8. В некоторых вариантах осуществления m равен 9. В некоторых вариантах осуществления m равен 10. В некоторых вариантах осуществления m равен 11. В некоторых вариантах осуществления сшивка относится к сшивке (i, i + m).

[00267] В некоторых вариантах осуществления A^{n1} представляет собой атом углерода. В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является ахиральным. В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является хиральным. В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является R. В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является S.

[00268] В некоторых вариантах осуществления A^{n2} представляет собой атом углерода. В некоторых вариантах осуществления A^{n2} является ахиральным. В некоторых вариантах

осуществления A^{n2} является хиральным. В некоторых вариантах осуществления A^{n2} является R . В некоторых вариантах осуществления A^{n2} является S .

[00269] В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является ахиральным, а A^{n2} является ахиральным. В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является ахиральным, а A^{n2} является R . В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является ахиральным, и A^{n2} является S . В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является R и A^{n2} является ахиральным. В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является R и A^{n2} является R . В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является R и A^{n2} является S . В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является S и A^{n2} является ахиральным. В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является S и A^{n2} является R . В некоторых вариантах осуществления A^{n1} является S и A^{n2} является S .

[00270] В некоторых вариантах осуществления предложенная стереохимия в точках соединения скелет-сшивка и/или их комбинации, необязательно вместе с одним или более структурными элементами предложенного пептида, например, химической структурой сшивки (углеводород, неуглеводород), длиной сшивки и т.д., может обеспечивать различные преимущества, такие как улучшенный выход, чистоту и/или селективность, улучшенные свойства (например, улучшенную растворимость, улучшенную стабильность, пониженную токсичность, улучшенную селективность и т. д.), улучшенные активности и т. д. В некоторых вариантах осуществления предложенная стереохимия и/или стереохимические комбинации отличаются от тех, которые обычно используются, например, в US 9617309, US 2015-0225471, US 2016-0024153, US 2016-0215036, US2016-0244494, WO2017/062518, и обеспечивают одно или более преимуществ, описанных в данном описании.

[00271] В некоторых вариантах осуществления сшивка может иметь различную длину, в некоторых вариантах осуществления, как представлено числом атомов цепи в сшивке. В некоторых вариантах осуществления цепь сшивки представляет собой самую короткую цепочку ковалентных связей в сшивке от первого конца (точки соединения с пептидным скелетом) сшивки до второго конца сшивки, где первый конец и второй конец соединены с двумя различными атомами пептидного скелета. В некоторых вариантах осуществления сшивка содержит 5-30 атомов цепи, например, 5, 6, 7, 8, 9 или 10-11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивка содержит 5 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивка содержит 6 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивка содержит 7 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивка содержит 8 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивка содержит 9 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления

сшивки содержит 10 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки содержит 11 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки содержит 12 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки содержит 13 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки содержит 14 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки содержит 15 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки содержит 16 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки содержит 17 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки содержит 18 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки содержит 19 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки содержит 20 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 5 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 6 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 7 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 8 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 9 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 10 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 11 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 12 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 13 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 14 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 15 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 16 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 17 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 18 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 19 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 20 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет длину 8-15 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет 8-12 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет 9-12 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет 9-10 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки имеет 8-10 атомов цепи. В некоторых вариантах осуществления длину сшивки можно корректировать в соответствии с расстоянием аминокислотных остатков, которые она соединяет, например, для сшивки $(i, i + 7)$ может потребоваться более длинная сшивка, чем сшивка $(i, i + 4)$. Длина сшивки может быть описана иначе. Например, в некоторых вариантах осуществления длина сшивки может быть описана как общее число атомов цепи и нецепочечных атомов кольца, где нецепочечный атом кольца представляет собой атом сшивки, который образует кольцо с одним или более цепочечными атомами, но не является цепочечным атомом в том смысле, что он не находится внутри кратчайшей цепочкой ковалентных связей от первого конца сшивки до второго конца сшивки. В

некоторых вариантах осуществления сшивки, образованные с использованием мономера А (который содержит азетидиновый фрагмент), мономера В (который содержит пирролидиновый фрагмент) и/или мономера С (который содержит пирролидиновый фрагмент), могут содержать один или два нецепочечных атома кольца, как проиллюстрировано на примере сшитых пептидов.

[00272] В некоторых вариантах осуществления сшивки не имеет гетероатомов в своей цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки содержит по меньшей мере один гетероатом в своей цепи. В некоторых вариантах осуществления сшивки содержит по меньшей мере один атом азота в своей цепи.

[00273] В некоторых вариантах осуществления сшивки представляет собой L^s , где L^s представляет собой необязательно замещенную двухвалентную алифатическую группу C_{8-14} , при этом одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-C_y-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления сшивки представляет собой L^s , где L^s представляет собой необязательно замещенную двухвалентную алифатическую группу C_{9-13} , при этом одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-C_y-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления сшивки представляет собой L^s , где L^s представляет собой необязательно замещенную двухвалентную алифатическую группу C_{10-15} , при этом одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-C_y-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления сшивки представляет собой L^s , где L^s представляет собой необязательно замещенную двухвалентную алифатическую группу C_{11-14} , при этом одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-C_y-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления сшивки представляет собой сшивку $(i, i + 4)$, в которой, кроме двух аминокислотных остатков, которые непосредственно связаны с сшивкой, имеется три аминокислотных остатка между двумя аминокислотными остатками, которые непосредственно связаны с двумя аминокислотными остатками. В некоторых вариантах осуществления сшивки представляет собой сшивку $(i, i + 7)$, в которой,

кроме двух аминокислотных остатков, которые непосредственно связаны с сшивкой, имеется шесть аминокислотных остатков между двумя аминокислотными остатками, которые непосредственно связаны с сшивкой.

[00274] В некоторых вариантах осуществления для каждого из L^s , L^{s1} , L^{s2} , и L^{s3} любая замена метиленовых звеньев, если таковая присутствует, представляет собой $-N(R')$ – или $-N(R')-C(O)-$.

[00275] В некоторых вариантах осуществления олефин в сшивке представляет собой Z -олефин. В некоторых вариантах осуществления олефин в сшивке представляет собой E -олефин. В некоторых вариантах осуществления предложенная композиция содержит сшитые пептиды, содержащие сшивку, которая содержит Z -олефин, и сшитые пептиды, содержащие сшивку, которая содержит E -олефин. В некоторых вариантах осуществления предложенная композиция содержит сшитые пептиды, содержащие сшивку, которая содержит Z -олефин. В некоторых вариантах осуществления предложенная композиция содержит сшитые пептиды, содержащие сшивку, которая содержит E -олефин. В некоторых вариантах осуществления идентичные сшитые пептиды, которые отличаются только конфигурацией E/Z олефина сшивки, демонстрируют разные свойства и/или активности, как показано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления сшитые пептиды с E -олефином в сшивке могут обеспечивать определенные желательные свойства и/или активности с учетом контекста. В некоторых вариантах осуществления сшитые пептиды с Z -олефином в сшивке могут обеспечивать определенные желательные свойства и/или активности с учетом контекста.

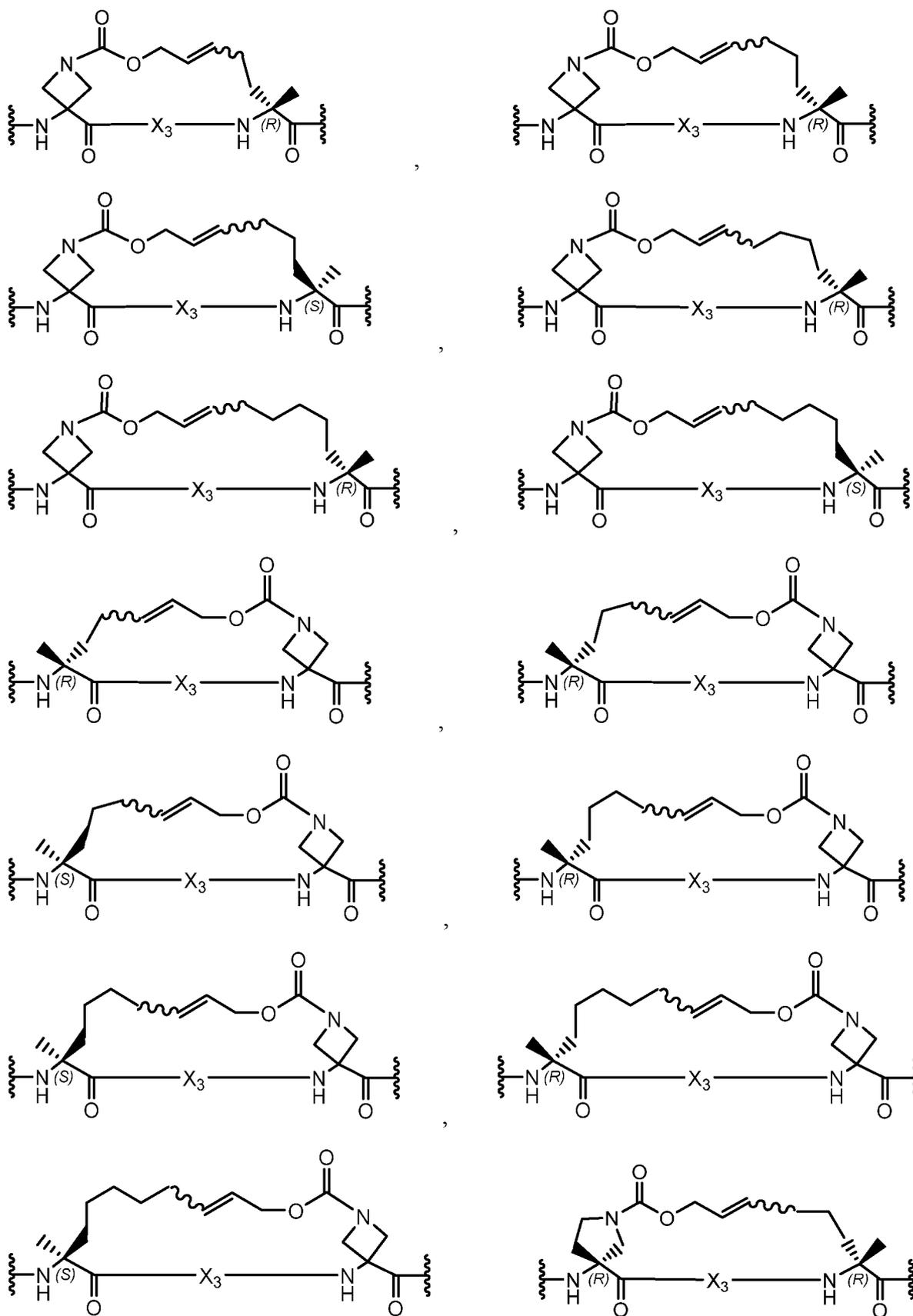
[00276] В некоторых вариантах осуществления две сшивки могут быть связаны с одним и тем же атомом пептидного скелета с образованием структуры «стежка».

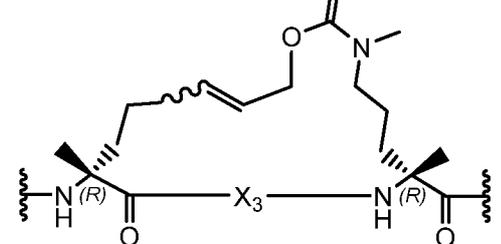
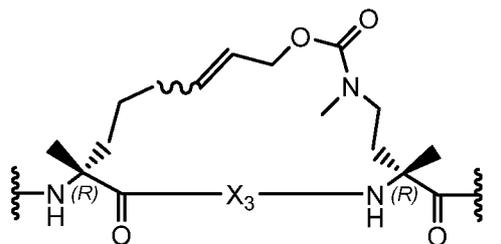
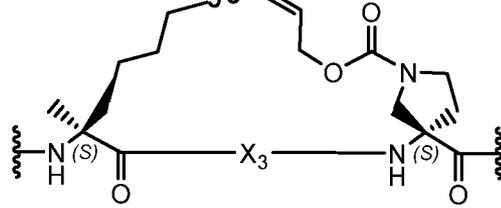
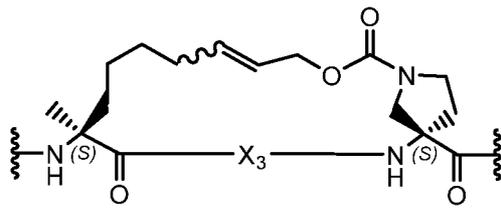
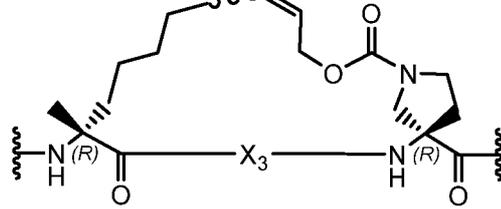
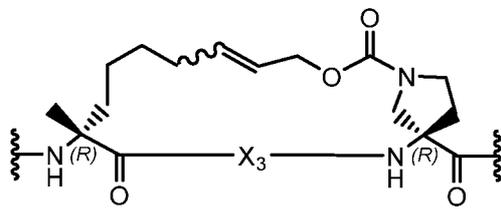
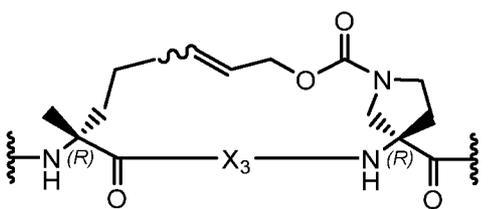
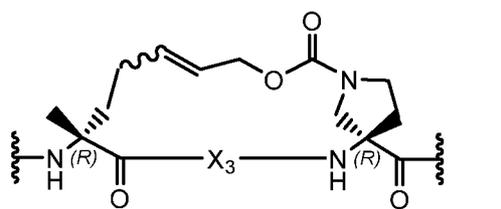
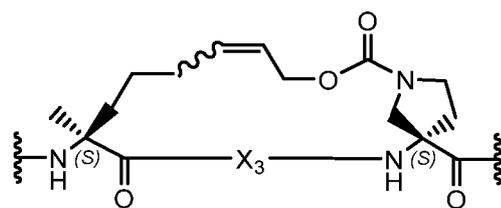
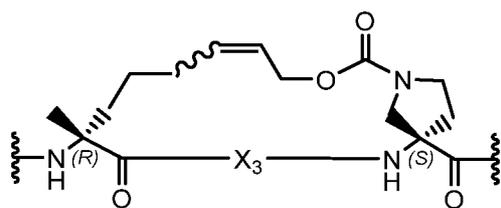
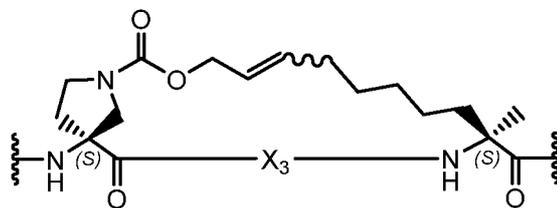
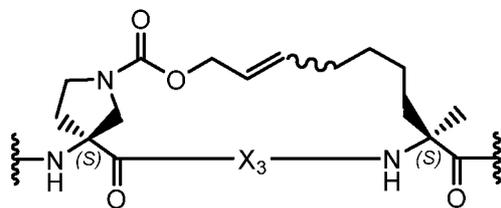
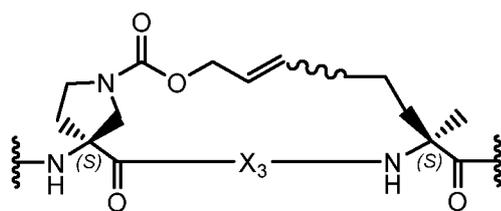
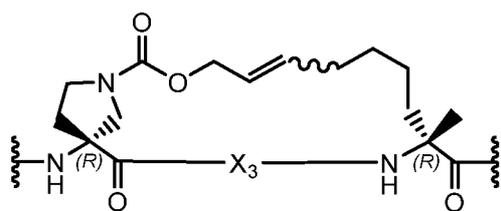
[00277] В некоторых вариантах осуществления сшивка представляет собой замковое устройство (Pro-lock), в котором один конец сшивки связан с альфа-углеродом остатка пролина.

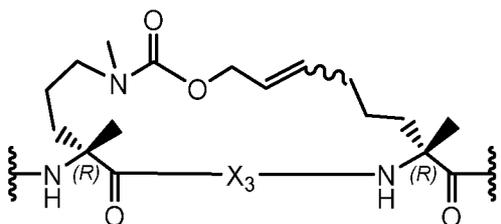
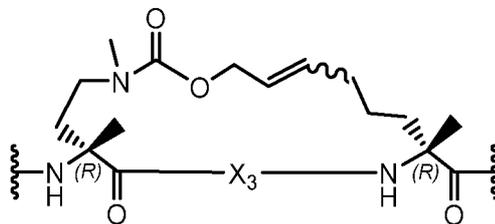
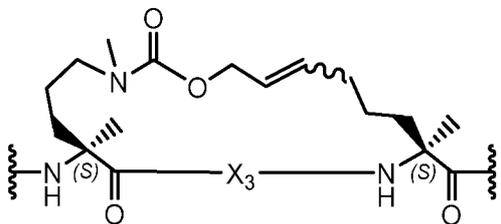
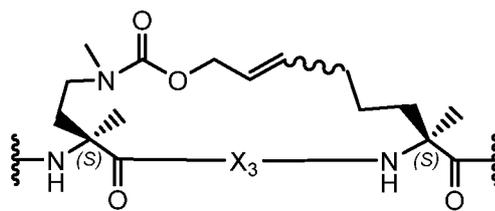
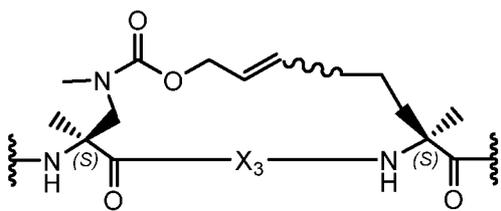
[00278] В некоторых вариантах осуществления иллюстративная сшивка представляет собой сшивку, как показано ниже в Таблицах S-1, S-2, S-3 и S-4 (с иллюстративным пептидным скелетом, проиллюстрированным для ясности (может применяться к другому пептидному скелету), где X являются аминокислотными остатками). В некоторых вариантах осуществления олефин представляет собой Z . В некоторых вариантах осуществления олефин представляет собой E . В некоторых вариантах осуществления сшивку (i, i+4) выбрана из Таблицы S-1. В некоторых вариантах осуществления сшивка (i, i+4) выбрана из Таблицы S-2. В некоторых вариантах осуществления сшивка (i, i+7) выбрана из Таблицы S-3. В некоторых вариантах осуществления сшивка (i, i+7) выбрана из

Таблицы S-4.

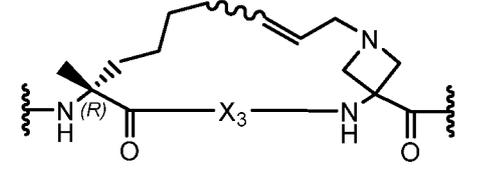
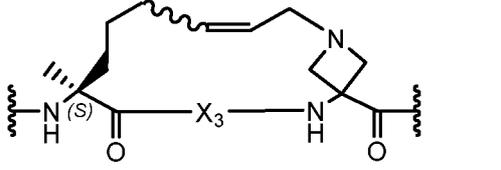
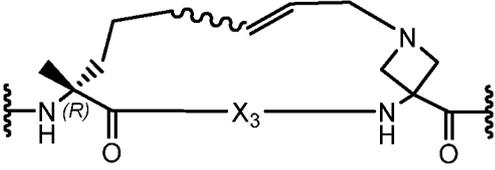
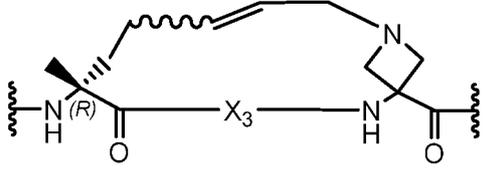
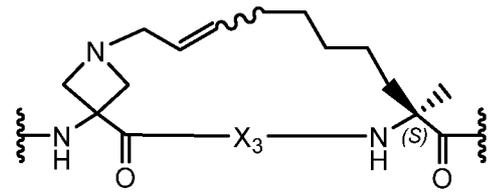
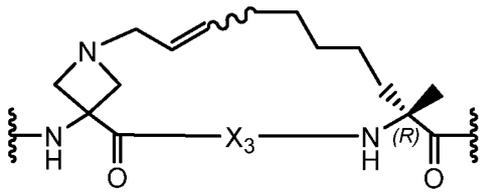
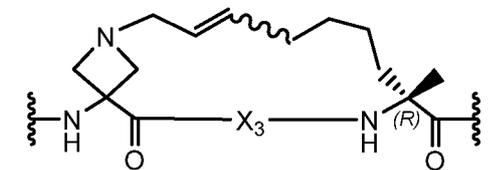
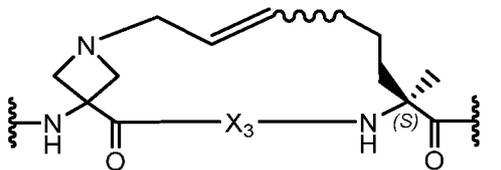
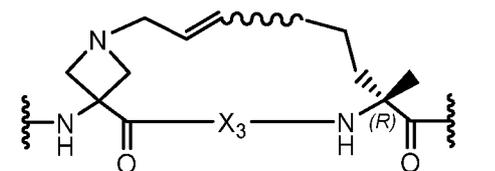
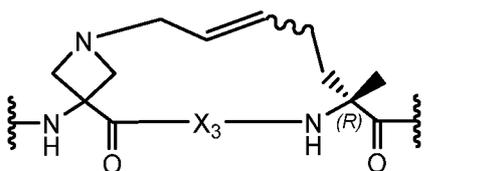
[00279] Таблица S-1. Иллюстративные шивки.

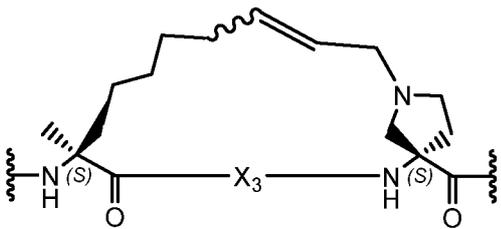
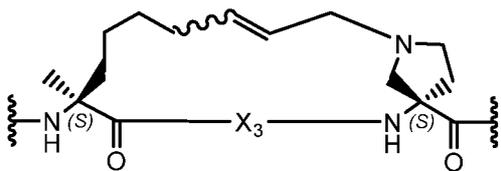
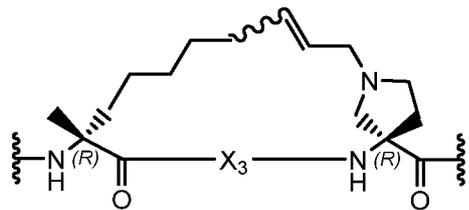
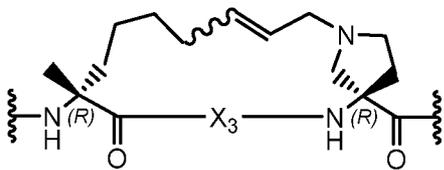
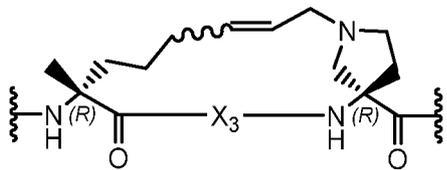
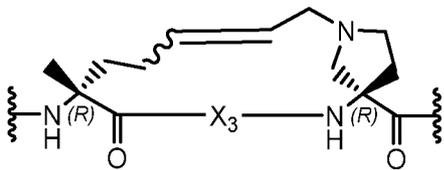
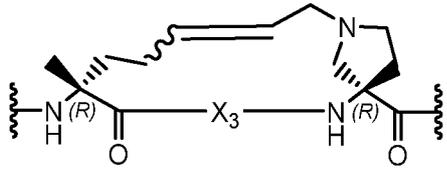
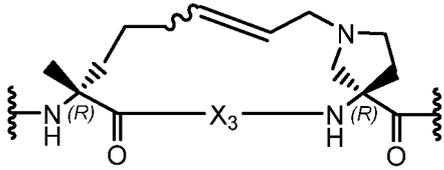
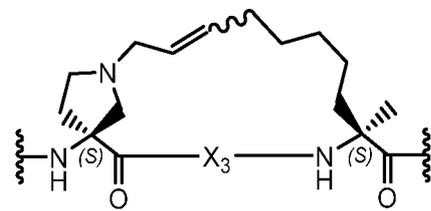
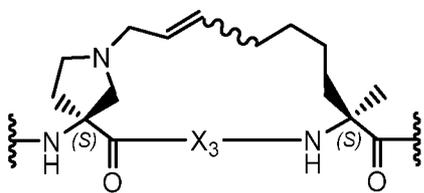
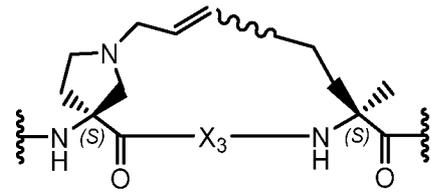
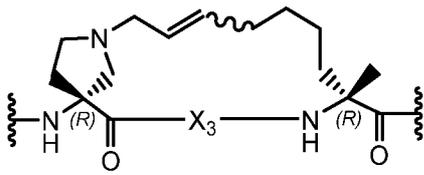
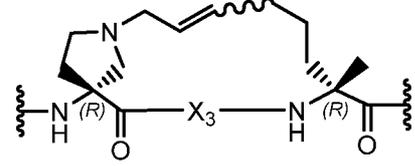
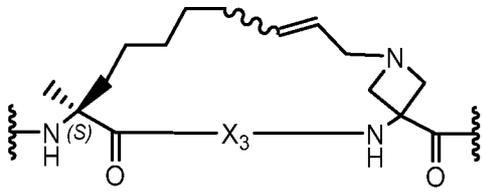
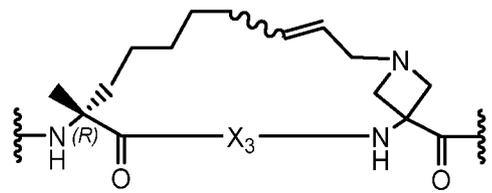
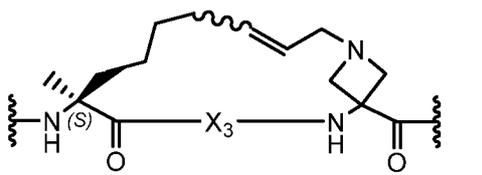


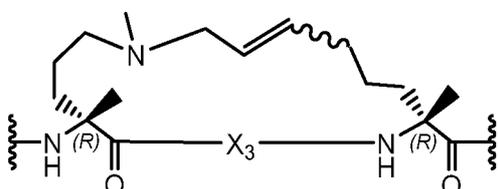
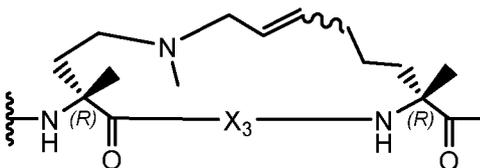
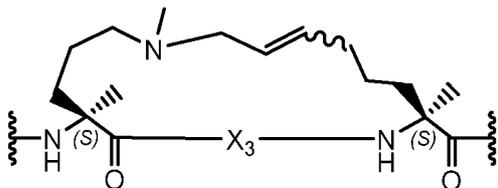
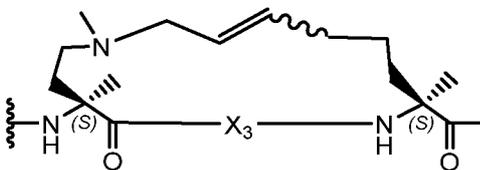
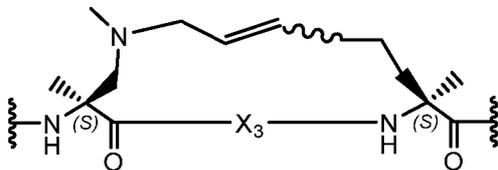
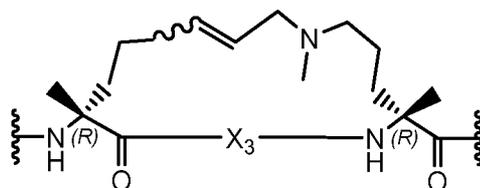
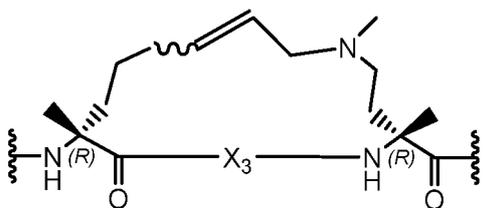




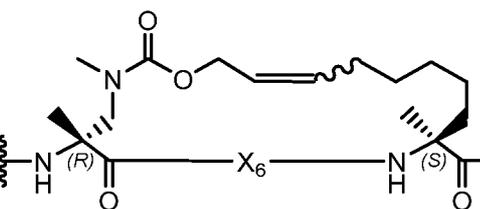
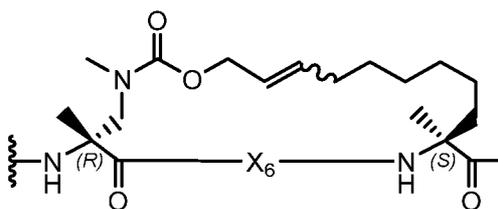
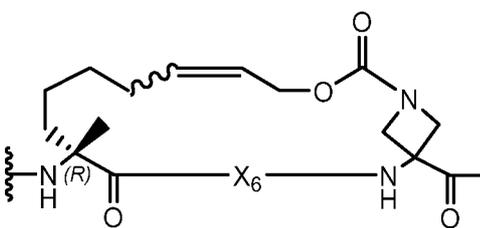
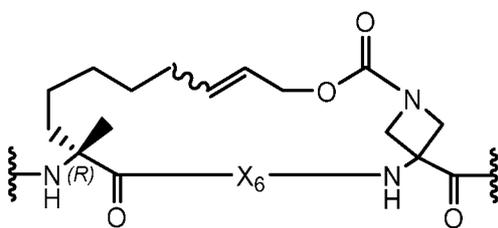
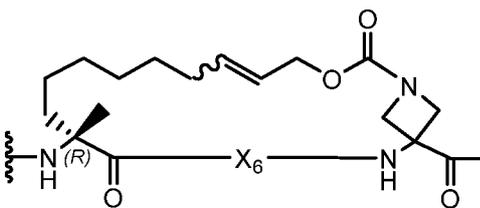
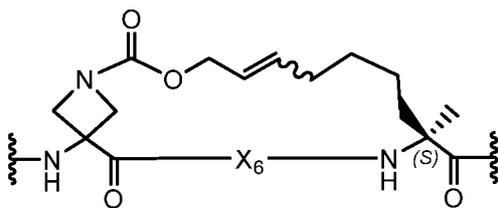
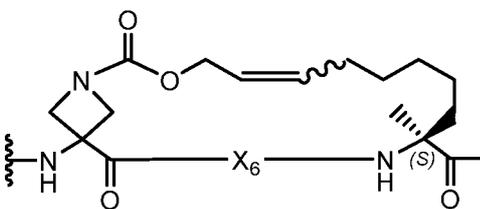
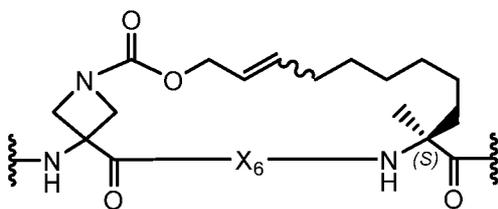
[00280] Таблица S-2. Иллюстративные шивки.

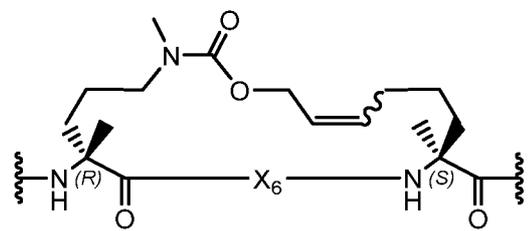
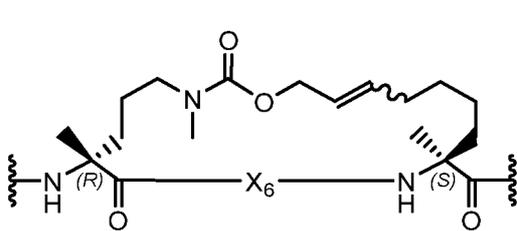
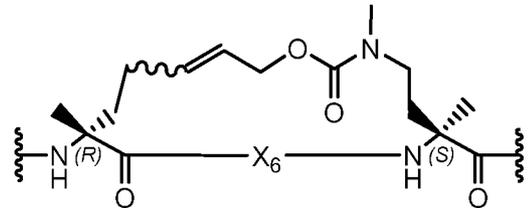
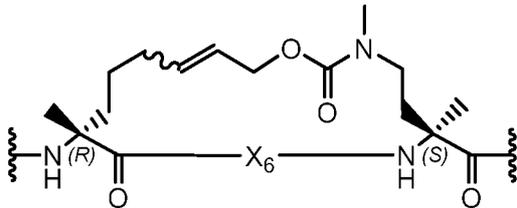
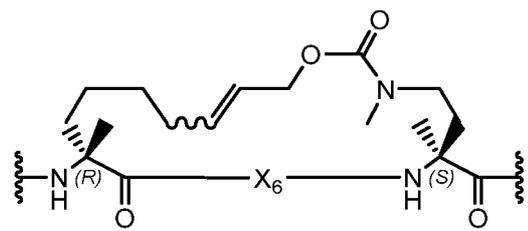
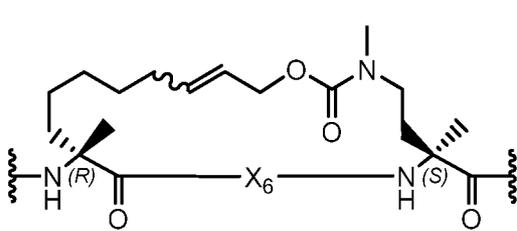
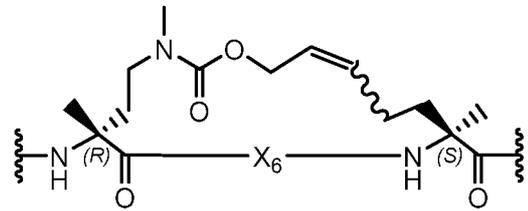
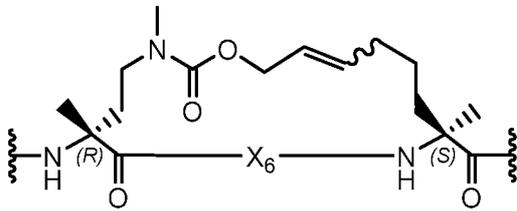
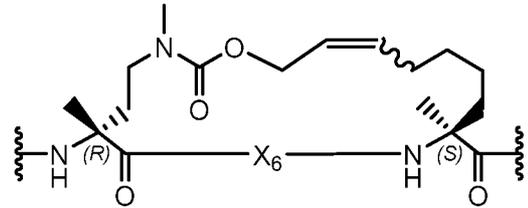
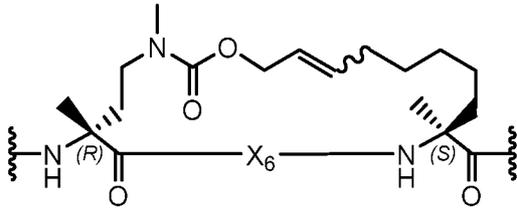
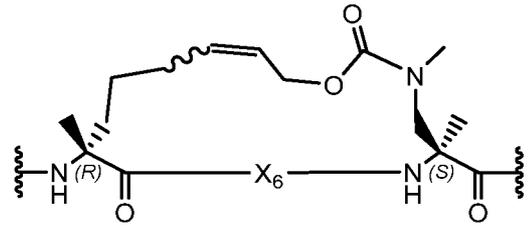
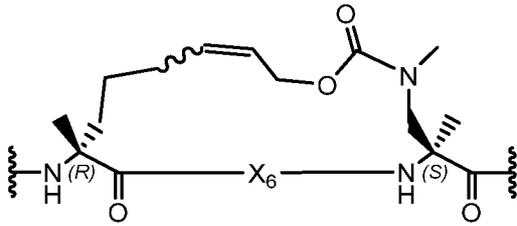
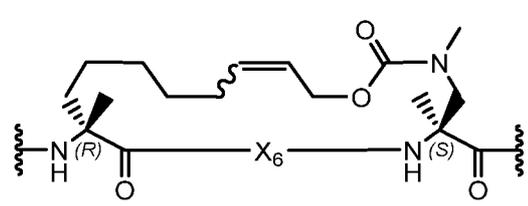
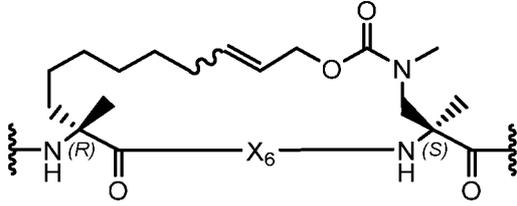
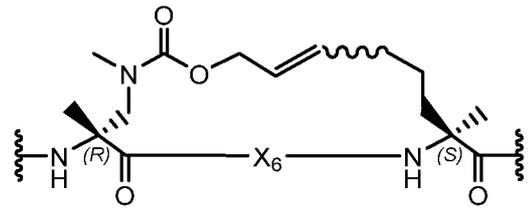
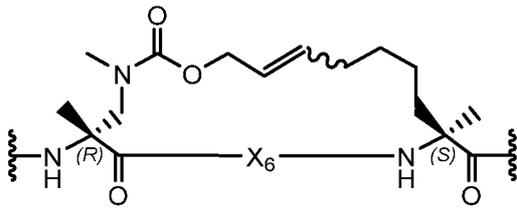


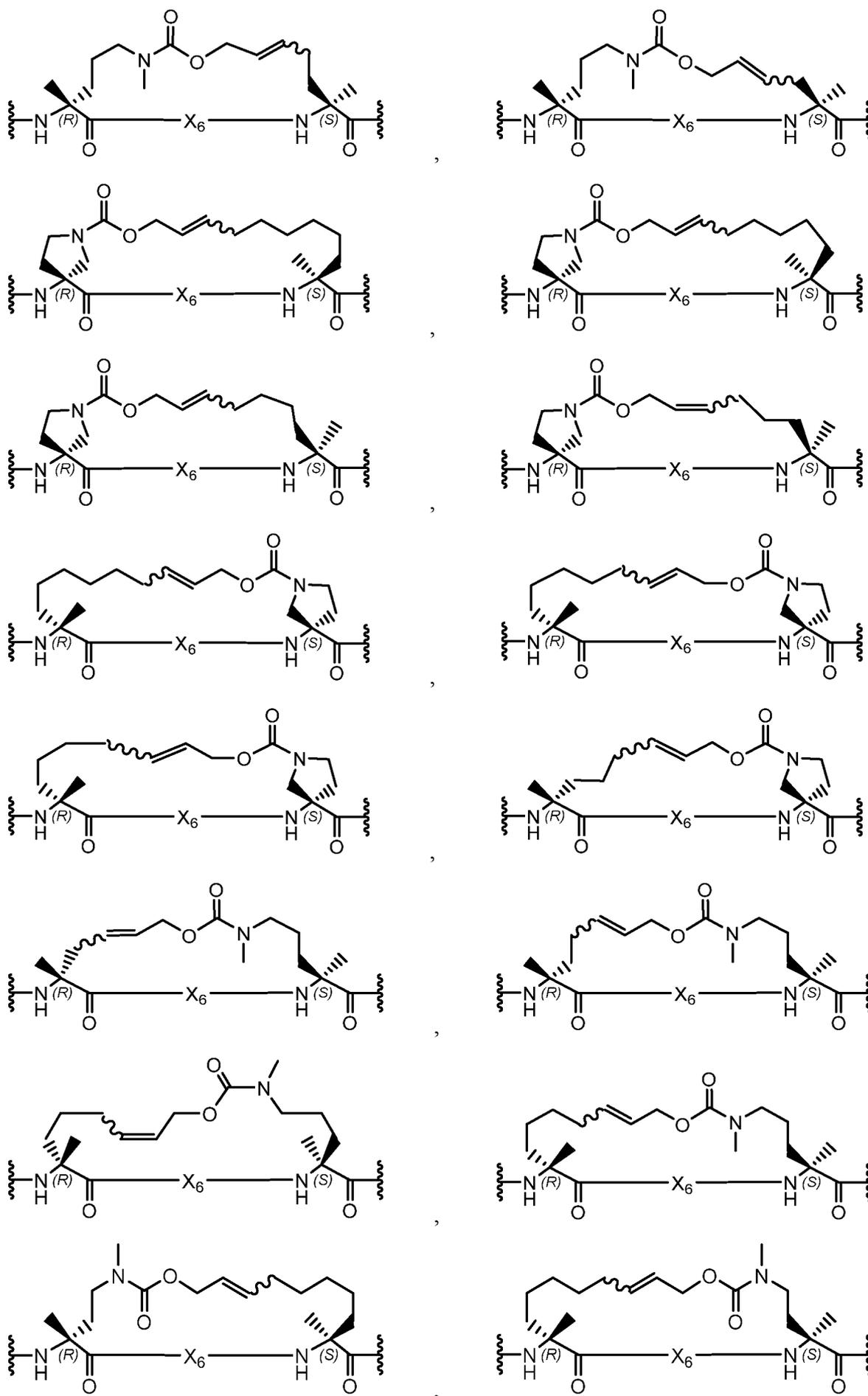


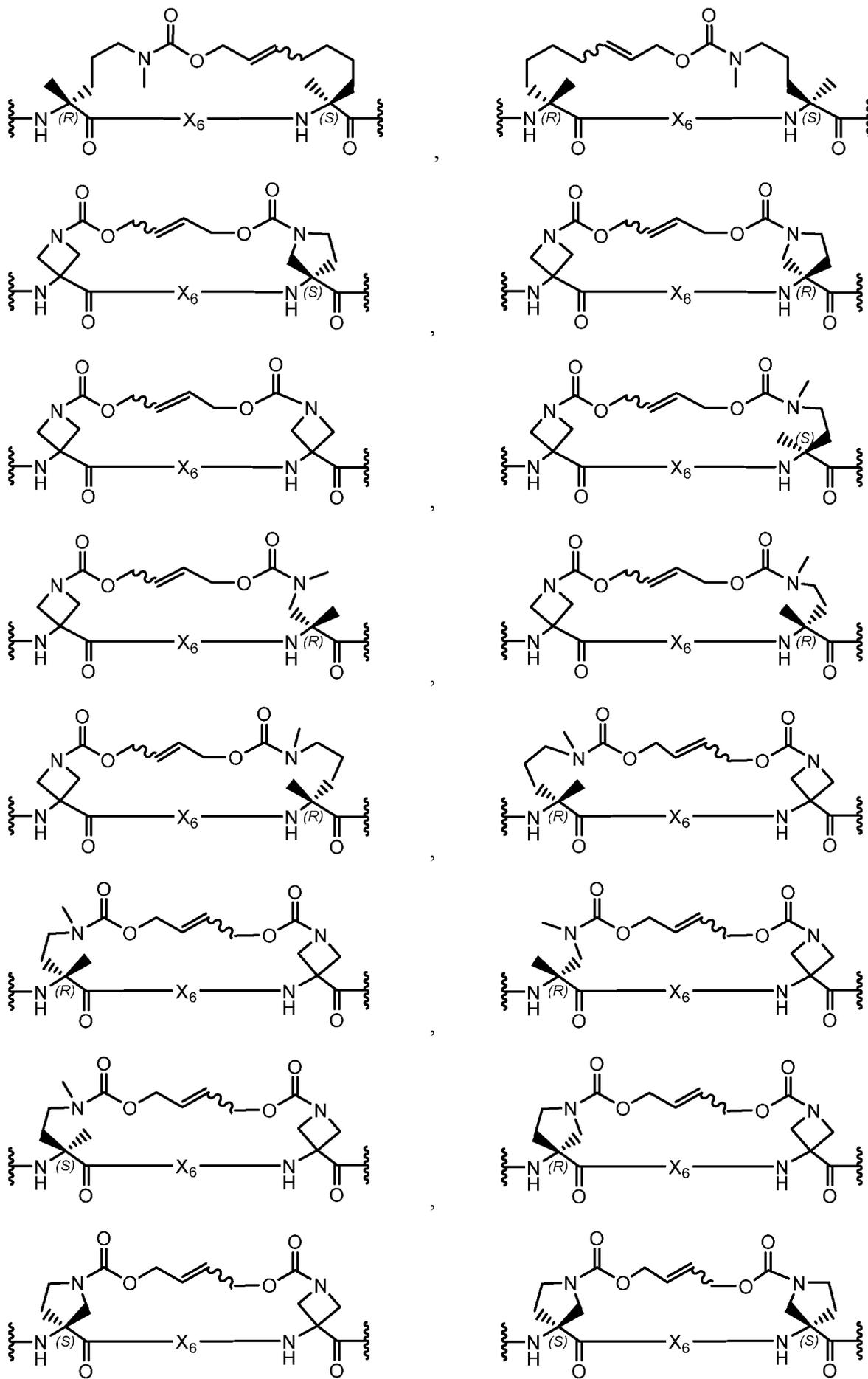


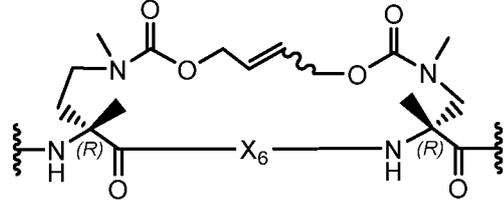
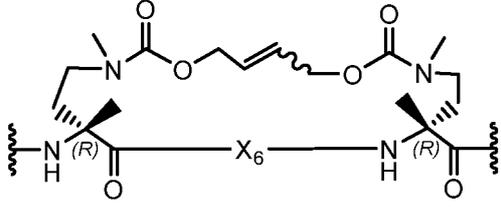
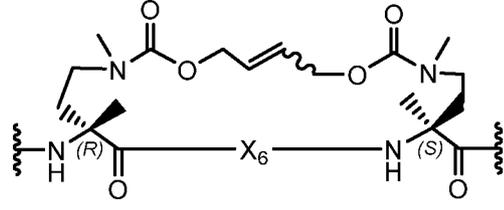
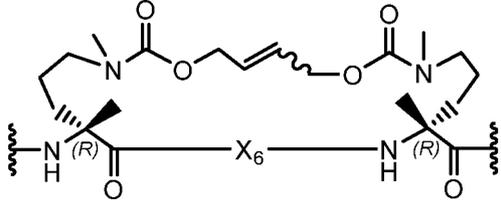
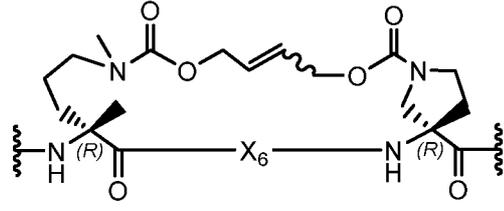
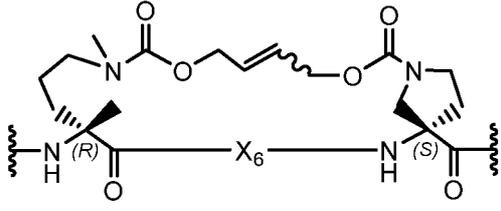
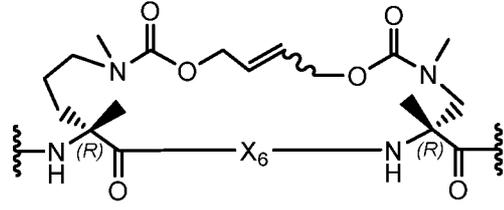
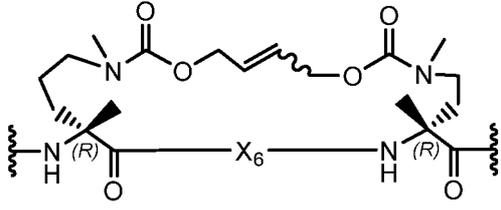
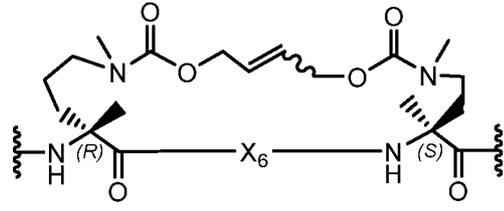
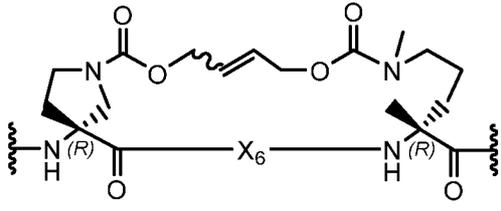
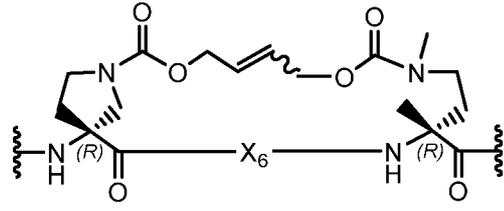
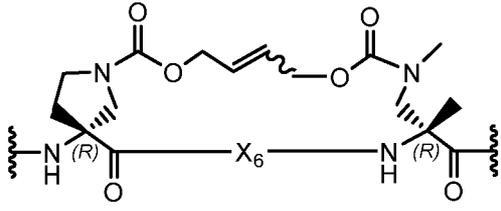
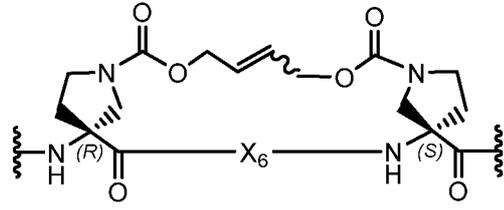
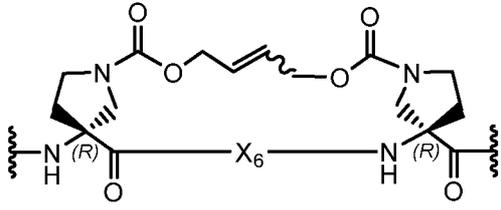
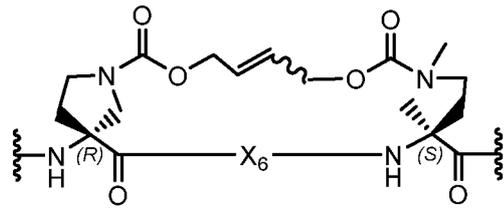
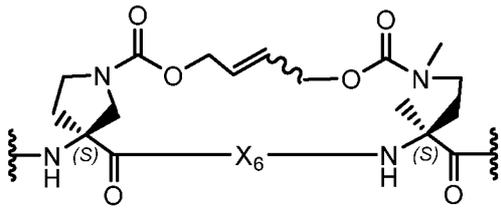
[00281] Таблица S-3. Иллюстративные шивки.

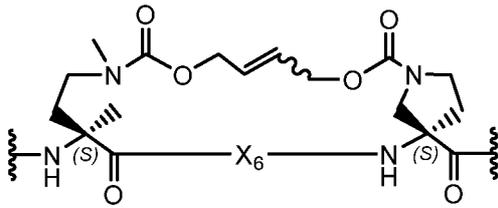
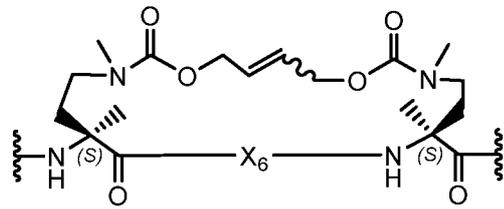
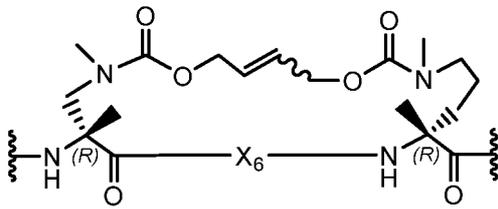
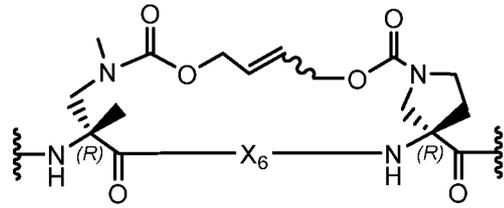
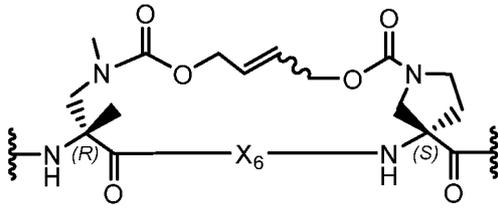
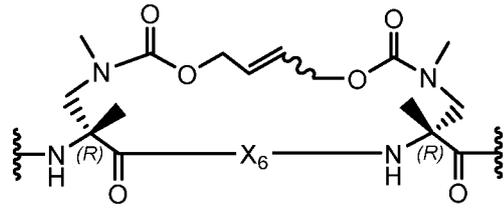
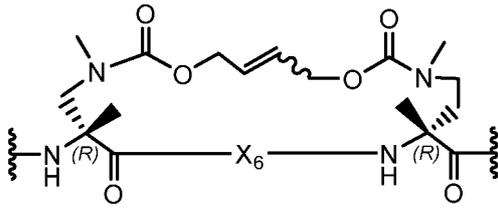
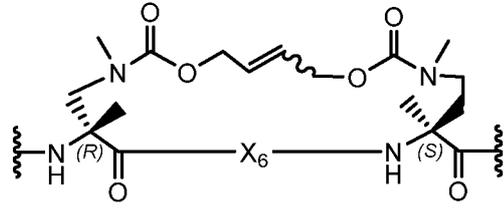
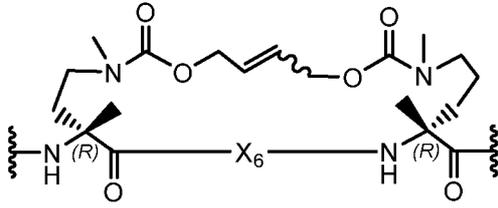
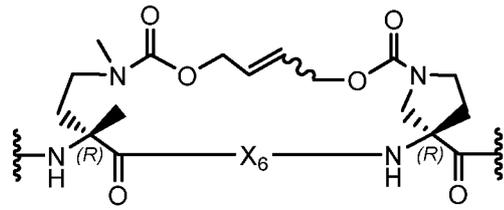
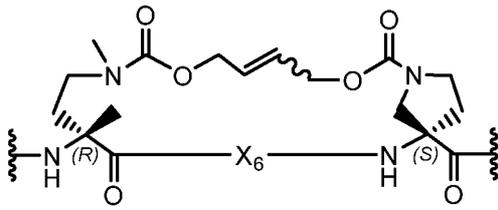




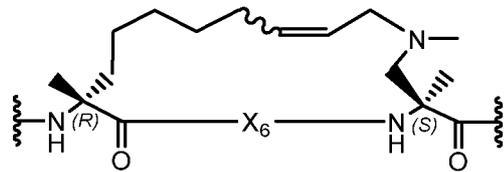
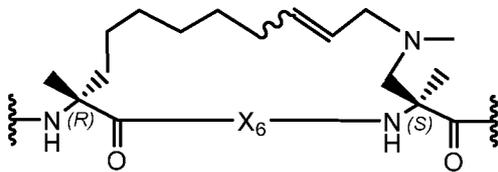
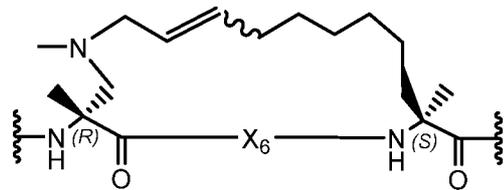
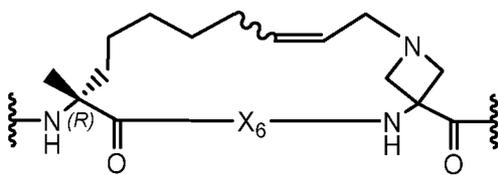


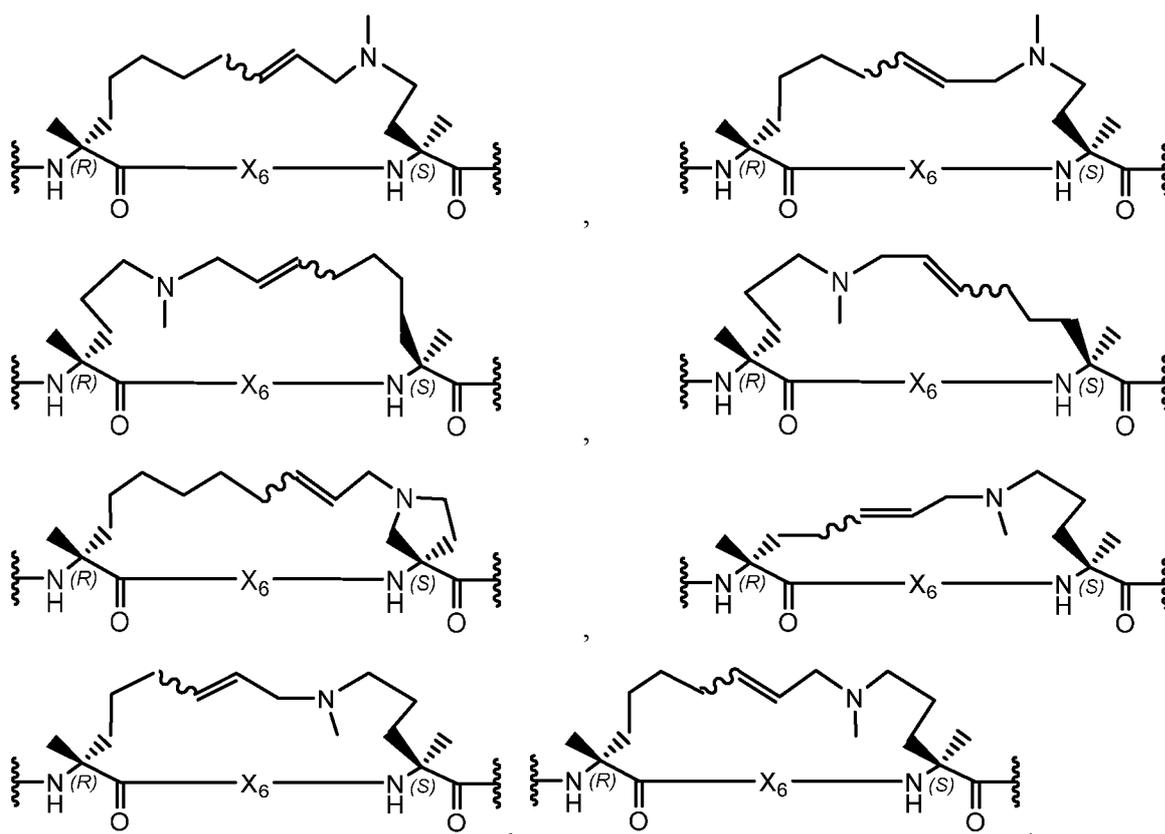






[00282] Таблица S-4. Иллюстративные шивки.





с. Модификации и конъюгации

[00283] В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид необязательно модифицирован на его скелете, боковой цепи, N-конце и/или С-конце и необязательно конъюгирован со вторым соединением. Различные модификации и/или конъюгации известны в данной области техники и могут быть использованы в соответствии с данным описанием.

[00284] В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид кэпируют. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид кэпируют на N-конце. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид кэпируют при помощи реакции амидирования, которая превращает N-конец $-NH_2$ в амид. В некоторых вариантах осуществления кэпирование представляет собой ацетилирование.

[00285] В некоторых вариантах осуществления модификация и/или конъюгация заключается во включении нацеливающего фрагмента, например, те, которые могут облегчить доставку к определенным клеткам, органам и/или организмам.

[00286] В некоторых вариантах осуществления второе соединение представляет собой лиганд, например, лиганд для белкового рецептора или фермента. В некоторых вариантах осуществления лиганд представляет собой углевод. В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления второе соединение для конъюгации представляет собой углевод. В

некоторых вариантах осуществления углеводов представляет собой GalNac. В некоторых вариантах осуществления второе соединение представляет собой белковый лиганд.

[00287] В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид конъюгируют с липидным фрагментом, например, путем связывания с жирной кислотой с N-концом. В некоторых вариантах осуществления липидный фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенную C₅-C₁₀₀ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления липидный фрагмент представляет собой или содержит незамещенную C₅-C₁₀₀ алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления липидный фрагмент представляет собой деканоил, додеканоил, миристоил, октил или пальмитоил.

[00288] В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид конъюгирован с сигналом/соединением деградации. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид конъюгируют с лигандом для E3-убиквитинлигазы.

[00289] В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид конъюгируют с другим пептидом или белком. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид конъюгируют с другим сшитым пептидом, который взаимодействует с бета-катенином в другом сайте, чем предложенный пептид. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид конъюгируют с другим сшитым пептидом, который взаимодействует с бета-катенином, но не конкурирует с предложенным пептидом за связывание бета-катенина.

[00290] В некоторых вариантах осуществления предложенный сшитый пептид содержит спираль в своей 3-мерной структуре. В некоторых вариантах осуществления предложенный сшитый пептид может образовывать альфа-спираль.

d. Свойства и активности

[00291] Как показано в данном описании, предложенные технологии могут значительно улучшить свойства и/или активность сшитых пептидов.

[00292] В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид может образовывать спиральную структуру.

[00293] В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид связывается с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления указанный пептид имеет K_d не более 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5 или 10 мкМ для бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид имеет K_d не более 0,01 мкМ. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид имеет K_d не более 0,05 мкМ. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид имеет K_d не более

0,1 мкМ. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид имеет K_d не более 0,2 мкМ. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид имеет K_d не более 0,5 мкМ. В некоторых вариантах осуществления предложенный пептид имеет K_d не более 1 мкМ. В соответствии с данным описанием могут использоваться различные технологии для оценки K_d , например, флуоресцентная поляризация, поверхностный плазмонный резонанс, TR-FRET (временноразрешенный флуоресцентный индуктивно-резонансный перенос энергии) и т.д.

[00294] В некоторых вариантах предложенные технологии обеспечивают улучшенную стабильность. Одна из проблем применения пептида в качестве терапевтического средства заключается в том, что пептиды могут легко деградировать при введении субъекту. Среди прочего, данное описание обеспечивает сшитые пептиды с значительно улучшенными профилями фармакокинетики. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды имеют значительно улучшенный период полужизни.

[00295] В некоторых вариантах предложенные технологии значительно улучшают растворимость сшитых пептидов. Среди прочего, в данном описании признается, что значительная проблема применения сшитых пептидов заключается в том, что сшитые пептиды, например, те, которые содержат углеводородные сшивки, могут иметь низкую растворимость в водных растворах, что усложняет получение состава и доставку. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает сшитые пептиды с сшивками, содержащими фрагменты $-N(R')-$ и/или $-N(R')-C(O)-$, которые имеют улучшенную растворимость по сравнению со сшитыми пептидами, которые в остальном идентичны, но содержат углеводородные сшивки вместо сшивок, содержащих фрагменты $-N(R')-$ и/или $-N(R')-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды, содержащие сшивки, которые содержат фрагменты $-N(R')-$ и/или $-N(R')-C(O)-$, имеют растворимость по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 или 250 мкМ в DPBS (на литр, 8 г хлорида натрия, 0,2 г фосфата калия, одноосновного, 1,15 г фосфата натрия, двухосновного и 0,2 г хлорида калия). В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 1 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 2 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 3 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 4 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 5 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 6 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления

растворимость составляет по меньшей мере 7 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 8 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 9 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 10 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 20 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 30 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 40 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 50 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 60 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 70 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 80 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 90 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 100 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 120 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 150 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 180 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 200 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 220 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления растворимость составляет по меньшей мере 250 мкМ в DPBS. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды могут достигать улучшенных свойств и/или активностей с использованием меньшего количества кислотных или основных аминокислотных остатков, которые, среди прочего, часто используются для улучшения растворимости (например, FP0597c v. StAx-35R, удаление C-концевого R). В соответствии с данным описанием могут быть использованы различные способы для оценки растворимости, включая те, которые описаны в примерах.

[00296] Среди прочего, данное описание обеспечивает способы улучшения растворимости сшитых пептидов. В некоторых вариантах осуществления данное описание охватывает определение, и позиционирование сшивки может использоваться для модуляции растворимости. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает способы увеличения или уменьшения растворимости сшитого пептида путем коррекции положения сшивки. Как показано в данном документе, структурно сходные или иным образом идентичные сшитые пептиды могут иметь значительно повышенную растворимость (например, см. FP0597c (98 мкМ) по сравнению с 7 FP0217c (7 мкМ)).

[00297] В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды с предложенными структурными признаками, например, неуглеводородными сшивками (например, те, которые содержат одну или более сшивок, которые содержат одну или более $N(R')-C(O)-$ или $-N(R')-$), позиционированием сшивок, стереохимией соединения и т. д., обеспечивают улучшенные свойства и/или активности, например повышенную проницаемость клеток, повышенную клеточную активность и т. д., по сравнению с подходящим эталонным пептидом, который в некоторых вариантах осуществления представляет собой несшитый пептид, имеющий ту же самую последовательность, или в некоторых вариантах осуществления представляет собой сшитый пептид, который в остальном идентичен, но имеет другой тип сшивки, например, углеводородную сшивку. Например, как описано в Grossmann et al. PNAS **109** 17942-17947, сшитый углеводородом пептид StAx-33 (Ac-PEG1-PQS₅ILDS₅HVRRVWR) не проницаем для клеток и не проявляет клеточной активности; для получения проницаемого для клеток сшитого пептида с клеточной активностью к N-концу пептида добавляли 3 аминокислоты и проводили еще одну мутацию Q→R. Однако эти пептиды могут отрицательно влиять на другие свойства. Например, полученный пептид StAx-35R (Ac-PEG1-RRWPRS₅ILDS₅HVRRVWR) имел пониженную аффинность по сравнению с StAx-33. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды могут достигать улучшенных свойств и/или активностей без использования конъюгации с другими компонентами, например, PEG, как в StAx-33 и StAx-35R (например, FP0597c по сравнению с StAx-35R). В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды могут достигать улучшенных свойств и/или активностей с использованием более короткой аминокислотной последовательности (например, FP0597c или FP0025c по сравнению с StAx-35R). В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды могут достигать улучшенных свойств и/или активностей с использованием меньшего количества кислотных или основных аминокислотных остатков, которые, среди прочего, часто используются для улучшения растворимости (например, FP0597c или FP0025c по сравнению с StAx-35R). В конкурентном флуоресцентном поляризационном анализе FP0025c вытеснил меченый зонд с сайта аксина бета-катенина с EC₅₀ <100 нМ и продемонстрировал более чем 50 % ингибирование сигнала при 10 μМ в анализе бета-катенина с репортерным геном люциферазы

[00298] В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды обеспечивают селективность в различных аспектах. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды селективно взаимодействуют с сайтами бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином, относительно тех сайтов, которые взаимодействуют

с BCL9. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды конкурируют с FITC-PEG1-PQ-S5-ILD-S5-HVRRVWR (с углеводородной сшивкой, образованной двумя S5 посредством метатезиса олефинов) за взаимодействие с бета-катенином, но без или в значительно меньшей степени с Ac-LSQEQLHRERSLQTLRDIQRML-(2-Nal)- β A₂-K(FAM)-NH₂. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды конкурируют с FITC-bA-PQ-S5-ILD-S5-HVRRVWR (с углеводородной сшивкой, образованной двумя S5 посредством метатезиса олефинов) за взаимодействие с бета-катенином, но без или в значительно меньшей степени с Ac-LSQEQLHRERSLQTLRDIQRML-(2-Nal)- β A₂-K(FAM)-NH₂. В некоторых вариантах осуществления эталонный сшитый пептид, который взаимодействует с бета-катенином в сайтах, которые взаимодействуют с аксином, представляет собой FITC-PEG1-PQ-S5-ILD-S5-HVRRVWR (углеводородная сшивка, образованная двумя S5 посредством метатезиса олефинов). В некоторых вариантах осуществления эталонный сшитый пептид, который взаимодействует с бета-катенином в сайтах, которые взаимодействуют с аксином, представляет собой FITC-bA-PQ-S5-ILD-S5-HVRRVWR (углеводородная сшивка, образованная двумя S5 посредством метатезиса олефинов). В некоторых вариантах осуществления эталонный сшитый пептид, который взаимодействует с бета-катенином в сайтах, которые взаимодействуют с BCL9, представляет собой Ac-LSQEQLHRERSLQTLRDIQRML-(2-Nal)- β A₂-K(FAM)-NH₂. В некоторых вариантах осуществления изобретения значительно меньшая величина представляет собой EC₅₀, например, измеренную с помощью конкурентных анализов, описанных в данном описании, а именно по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400 или 500 раз выше. В некоторых вариантах осуществления кратность составляет 5 раз. В некоторых вариантах осуществления кратность составляет 10 раз. В некоторых вариантах осуществления кратность составляет 20 раз. В некоторых вариантах осуществления кратность составляет 50 раз. В некоторых вариантах осуществления кратность составляет 100 раз. В некоторых вариантах осуществления кратность составляет 500 раз.

[00299] В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды обеспечивают более специфическую модуляцию экспрессии гена-мишени бета-катенина по сравнению с эталонным модулятором пути Wnt (например, IWR-1, ICG-001 и т.д.). В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды уменьшают уровни экспрессии одного или более генов-мишеней бета-катенина в типе клеток, который имеет aberrantный сигнальный путь Wnt/бета-катенин, в то время как эталонный модулятор пути Wnt не делает этого или делает это в меньшей степени. В некоторых вариантах

осуществления предложенные сшитые пептиды не снижают или уменьшают в гораздо меньшей степени уровни экспрессии одного или более генов-мишеней бета-катенина по сравнению с эталонным агентом в типе клеток, который имеет сигнальный путь Wnt/бета-катенин дикого типа.

[00300] В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды имеют низкую токсичность, например, неспецифическую токсичность, по сравнению с подходящим эталонным пептидом. В некоторых вариантах осуществления эталонный пептид представляет собой сшитый пептид, который взаимодействует с одним или более сайтами бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином, и содержит углеводородную сшивку, например, WO2017062518. В некоторых вариантах осуществления указанный сшитый пептид имеет неспецифическую цитотоксичность менее 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 % в концентрации не менее 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мкМ, как измерено при помощи анализа высвобождения ЛДГ, по сравнению с положительным эталоном. В некоторых вариантах осуществления предложенный сшитый пептид содержит сшивку, содержащую фрагмент $-N(R')-$ или $-N(R')-C(O)-$, и имеет более низкую неспецифическую цитотоксичность по сравнению с пептидом, содержащим углеводородную сшивку, но в остальном имеет идентичную структуру при анализе в сопоставимых условиях.

[00301] В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды модулируют одну или более функций бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды модулируют одну или более функций бета-катенина, связанных со связыванием аксина. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды модулируют одну или более функций бета-катенина, связанных с взаимодействиями в одном или более сайтах, которые взаимодействуют с аксином. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды модулируют экспрессию гена-мишени бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды ингибируют рост раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды обеспечивают повышенную активность по сравнению с подходящим эталонным агентом. В некоторых вариантах осуществления эталонный агент представляет собой сшитый пептид. В некоторых вариантах осуществления эталонный агент представляет собой сшитый пептид, который взаимодействует с сайтами бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином.

4. Получение сшитых пептидов

[00302] Различные технологии, известные в данной области техники, могут быть

использованы в соответствии с данным описанием для получения предложенных сшитых пептидов, включая те, которые описаны в способах. Во многих вариантах осуществления пептиды получают на твердой фазе на синтезаторе, используя, как правило, химию Fmoc. В некоторых вариантах осуществления сшивки образуются путем метатезиса олефинов. В некоторых вариантах осуществления двойную связь продукта метатезиса восстанавливают/гидрируют. В некоторых вариантах осуществления CO_2 декарбоксилируют из карбаматного фрагмента сшивки. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды дополнительно модифицированы и/или конъюгированы с другими соединениями. Условия и/или реагенты этих реакций широко известны в данной области техники и могут быть выполнены в соответствии с данным описанием для получения сшитых пептидов.

[00303] Свойства и/или активности предложенных сшитых пептидов могут быть легко оценены в соответствии с данным описанием, например, посредством применения одного или более способов, описанных в примерах.

[00304] В некоторых вариантах осуществления данное описание включает определение того, что структурные элементы сшивок, например, размер, химия, стереохимия и т. д., могут значительно влиять на выход и/или чистоту сшивки посредством метатезиса олефинов. Как проиллюстрировано иллюстративными данными, представленными в данном описании, сшивки, имеющие определенные структурные элементы, например, размер, химию, стереохимию и т. д., и/или их комбинацию, могут облегчать получение предложенных сшитых пептидов, включая более высокие выходы, чистоту и селективность, и т.д. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивают полезные структурные элементы, например, размер, химию, стереохимию и т. д., и/или их комбинацию, например, те, которые приведены в примерах.

[00305] В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает признание того, что катализаторы, отличные от Граббса I, могут обеспечивать лучшие результаты, например, выход, чистоту, селективность и т.д. для метатезиса олефинов. В некоторых вариантах осуществления данное описание демонстрирует, что катализатор Ховейда-Граббса II может обеспечить лучшие результаты, например, выход, чистоту, селективность и т.д. для метатезиса олефинов. В некоторых вариантах осуществления данное описание относится к способам получения предложенного сшитого пептида, включающим обеспечение Ховейда-Граббса II в реакции метатезиса олефинов.

[00306] В некоторых вариантах осуществления технологии получения и/или оценки предложенных сшитых пептидов включают те, которые описаны в US 9617309, US 2015-0225471, US 2016-0024153, US 2016-0215036, US2016-0244494, WO2017/062518, и т.д.

осуществления выход составляет по меньшей мере 96 %. В некоторых вариантах осуществления выход составляет по меньшей мере 97 %. В некоторых вариантах осуществления выход составляет по меньшей мере 98 %. В некоторых вариантах осуществления выход составляет по меньшей мере 99 %.

[00309] В некоторых вариантах осуществления предложенный способ обеспечивает высокую селективность E/Z для олефина. В некоторых вариантах осуществления предложенная селективность благоприятствует образованию E -изомеру. В некоторых вариантах осуществления предложенная селективность благоприятствует образованию Z -изомеру. В некоторых вариантах осуществления соотношение $E:Z$ составляет по меньшей мере 1: 1, 1,5: 1, 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 10: 1, 20: 1, 30: 1, 40: 1, 50: 1 или 100: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение $Z: E$ составляет по меньшей мере 1: 1, 1,5: 1, 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 6: 1, 7: 1, 8: 1, 9: 1, 10: 1, 20: 1, 30: 1, 40: 1, 50: 1, 80: 1, 90: 1, 95: 1, 99: 1 или 100: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 1: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 1,5: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 2: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 3: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 4: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 5: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 6: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 7: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 8: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 9: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 10: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 20: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 30: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 40: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 50: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 80: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 90: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 95: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 99: 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере 100: 1.

[00310] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечения включает период времени при температуре, превышающей комнатную температуру. В некоторых вариантах

осуществления температура составляет около 25-200 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 25 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 30 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 35 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 40 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 45 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 50 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 55 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 60 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 65 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 70 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 75 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 80 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 85 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 90 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 95 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 100 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 150 °С. В некоторых вариантах осуществления температура выше, чем около 150 °С.

5. Применение

[00311] Помимо прочего, предложенные сшитые пептиды взаимодействуют с бета-катенином. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние, расстройство или заболевание связаны с одним или более компонентами, участвующими в сигналинге Wnt/бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние, расстройство или заболевание связаны с одной или более функциями бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления патологическое заболевание, расстройство или заболевание связано с взаимодействиями между бета-катенином и одним или более сайтами бета-катенина, которые взаимодействуют с одним или более белками в сигналинге Wnt/бета-катенина. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды конкурируют и/или иным образом препятствуют или уменьшают связывание между бета-катенином и аксином. В некоторых вариантах осуществления патологическое заболевание, расстройство или заболевание связано с взаимодействиями между бета-катенином и одним или более сайтами бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином. В некоторых вариантах патологическое состояние, расстройство или заболевание связаны с взаимодействиями с одним или более белками, которые конкурируют с аксином, за взаимодействие с бета-катенином. В некоторых

вариантах осуществления предложенный сшитый пептид противодействует взаимодействию бета-катенина с другим белком, таким как TCF, один или более сайтов связывания которого перекрываются или находятся в непосредственной близости от одного или более сайтов бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином или предложенным сшитым пептидом. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние, расстройство или заболевание связаны с взаимодействиями между бета-катенином и аксином. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды взаимодействуют с бета-катенином в одном или более сайтах бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды ингибируют одну или более активностей аксина. В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды ингибируют одну или более активностей пути Wnt/бета-катенина.

[00312] В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды полезны для предотвращения и/или лечения одного или более связанных с бета-катенином патологических состояний, расстройств и/или заболеваний. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает способ предотвращения или лечения патологического состояния, расстройства или заболевания, связанного с бета-катенином, включающий введение предложенного сшитого пептида или его фармацевтической композиции субъекту, чувствительному или страдающему от них.

[00313] В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние, расстройство или заболевание выбрано из рака, заболевания сердца, дилатационной кардиомиопатии, фетального алкогольного синдрома, депрессии и диабета.

[00314] В некоторых вариантах патологическое состояние, расстройство или заболевание представляет собой патологическое состояние, расстройство или заболевание сердца.

[00315] В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние, расстройство или заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из: рака толстой кишки, колоректального рака, рака прямой кишки, рака предстательной железы, семейного аденоматозного полипоза (FAP), опухоли Вильмса, меланомы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичника, рака эндометрия, медуллобластомы, пиломатрикомы, первичной гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичников, рака молочной железы, рака легкого, глиобластомы, пиломатрикомы, медуллобластомы, опухоли щитовидной железы, новообразования яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гепатоцеллюлярный рак. В некоторых

вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому.

[00316] В некоторых вариантах осуществления предложенный сшитый пептид вводят в комбинации с дополнительным агентом. В некоторых вариантах осуществления предложенный сшитый пептид вводят до, одновременно или после дополнительного агента. В некоторых вариантах осуществления предложенный сшитый пептид вводят одновременно с дополнительным агентом. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент может быть необязательно составлен с предложенным сшитым пептидом в той же фармацевтической композиции.

[00317] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор контрольной точки, ингибитор EGFR, ингибитор VEGF, ингибитор VEGFR, ингибитор киназы или противораковое лекарственное средство.

[00318] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой иммуноонкологический агент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой антитело против молекулы контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой антитело к PD1, PDL-1, CTLA4, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, IDO, KIR, LAG3, TIM-s, C10orf54 и т.д. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой анти-PD1 антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой анти-PD-L1 антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой анти-CTLA4 антитело.

[00319] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор EGFR, например, эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, панитумумаб, вандетаниб, цетуксимаб и т.д.

[00320] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор VEGF и/или VEGFR, например, пазопаниб, бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, понатиниб, регорафениб, вандетаниб, кабозантиниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт.

[00321] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор киназы. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковое лекарственное средство, например, циклофосфамид, метотрексат, 5-

фторурацил (5-FU), доксорубицин, мустин, винкристин, прокарбазин, преднизолон, дакарбазин, блеомицин, этопозид, цисплатин, эпирубицин, капецитабин, фолиевую кислоту, актиномицин, политрансретиноевую кислоту, азацитидин, азатиоприн, бортезомиб, карбоплатин, хлорамбуцил, цитарабин, даунорубицин, доцетаксел, доксифлуридин, фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевину, идаруцибин, иматиниб, иринотекан, мехлорэтамин, меркаптопурин, митоксантрон, паклитаксел, пеметрексед, тенипозид, тиогуанин, топотекан, валрубицин, винбластин, виндезин, винорелбин, оксалиплатин и др.

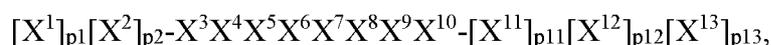
[00322] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой сшитый пептид. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой сшитый пептид, который взаимодействует с бета-катенином, который не конкурирует за связывание между бета-катенином и аксином. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой сшитый пептид, который взаимодействует с бета-катенином в одном или более сайтах, которые взаимодействуют с BCL9.

[00323] В некоторых вариантах осуществления предложенный сшитый пептид применяют в комбинации с дополнительной терапией. В некоторых вариантах дополнительная терапия представляет собой радиотерапию. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой хирургическую операцию.

6. Иллюстративные варианты осуществления изобретения

[00324] Среди прочего, данное описание обеспечивает следующие иллюстративные варианты осуществления:

1. Пептид, содержащий:



где:

каждый из $p1$, $p2$, $p11$, $p12$ и $p13$ независимо равен 0 или 1;

каждый из X , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , и X^{13} независимо представляет собой аминокислотный остаток;

по меньшей мере два из X , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , и X^{13} содержат боковые цепи, которые необязательно связаны друг с другом с образованием сшивки.

2. Пептид по варианту осуществления 1, отличающийся тем, что по меньшей мере два из X^1 - X^{13} , каждый независимо содержит боковую цепь, которая содержит олефин, где два олефина могут быть соединены вместе путем метатезиса олефинов с образованием сшивки.

3. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что боковые цепи по меньшей мере двух из X^1 - X^{13} связаны с образованием сшивки.
4. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что каждый из X^1 - X^{13} независимо представляет собой остаток аминокислоты, имеющий структуру формулы А-I.
5. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что каждый из X^1 - X^{13} независимо представляет собой остаток аминокислоты, имеющий структуру формулы А-I, и представляет собой альфа-аминокислоту.
6. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что каждый из p_1 , p_2 , p_{11} , p_{12} и p_{13} независимо равен 0.
7. Пептид по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающийся тем, что каждый из p_1 , p_2 , p_{11} , p_{12} и p_{13} независимо равен 1.
8. Пептид по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающийся тем, что каждый из p_1 равен 0.
9. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^3 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , S_4 , S_5 , S_6 , S_7 , S_8 , M_A , M_B , M_C , M_D , M_E , M_F , M_G , M_H , и M_I .
10. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^3 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , S_4 , S_5 , S_6 , S_7 , и S_8 .
11. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^3 представляет собой аминокислотный остаток R_8 .
12. Пептид по любому из вариантов осуществления 1-9, отличающийся тем, что X^3 представляет собой аминокислотный остаток M_G .
13. Пептид по любому из вариантов осуществления 1-9, отличающийся тем, что X^3 представляет собой аминокислотный остаток R_4 .
14. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, X^{10} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , S_4 , S_5 , S_6 , S_7 , S_8 , M_A , M_B , M_C , M_D , M_E , M_F , M_G , M_H , и M_I .
15. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления X^{10} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из M_A , M_B , M_C , M_D , M_E , M_F , M_G , M_H , и M_I .
16. Пептид по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что X^{10} представляет собой остаток R или его гомолог.
17. Пептид по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что X^{10} представляет собой остаток R .

18. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид содержит по меньшей мере один остаток R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, S₄, S₅, S₆, S₇, или S₈.
19. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид содержит по меньшей мере один остаток из M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H, или M_I.
20. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что боковую цепь X³ и боковую цепь X¹⁰ объединяют вместе с образованием сшивки.
21. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X¹ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из P, A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y и α-метилпролина.
22. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X¹ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из P, A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W и Y.
23. Пептид по варианту осуществления 21, отличающийся тем, что X¹ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из P, K, N, Q, R, Y и α-метилпролина.
24. Пептид по варианту осуществления 21, отличающийся тем, что X¹ представляет собой остаток аминокислоты P.
25. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X² представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, и Y.
26. Пептид по варианту осуществления 25, отличающийся тем, что X² представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из A, D, E, K, N, Q и R.
27. Пептид по варианту осуществления 25, отличающийся тем, что X² представляет собой остаток A.
28. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X⁴ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, F, H, L, V, гомолейцина, *трет*-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина и альфа-неопентилглицина.
29. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X⁴ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, F, H, L и V.
30. Пептид по варианту осуществления 28, отличающийся тем, что X⁴ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, L, V, гомолейцина, *трет*-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина и альфа-неопентилглицина.

31. Пептид по варианту осуществления 28, отличающийся тем, что X^4 представляет собой остаток I.
32. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из L, F, H, I, V, альфа-метиллейцина, гомолейцина, *трет*-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина и альфа-неопентилглицина.
33. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из L, F, H, I, и V.
34. Пептид по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что X^5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из L, I, V, альфа-метиллейцина, гомолейцина, *трет*-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина, и альфа-неопентилглицина.
35. Пептид по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что X^5 представляет собой остаток L.
36. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^6 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из D, A, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, метионинсульфона, 2-аминоадипиновой кислоты, бета-метилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-циклогексилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-бензилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-метилового эфира глутаминовой кислоты, бета-циклогексилового эфира глутаминовой кислоты и бета-бензилового эфира глутаминовой кислоты.
37. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^6 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из D, A, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, и Y.
38. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления 36, отличающийся тем, что X^6 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из D, E, H, N, Q, S, T, Y, метионинсульфона, 2-аминоадипиновой кислоты, бета-метилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-циклогексилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-бензилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-метилового эфира глутаминовой кислоты, бета-циклогексилового эфира глутаминовой кислоты и бета-бензилового эфира глутаминовой кислоты.
39. Пептид по варианту осуществления 36, отличающийся тем, что X^6 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из D, N, и T.
40. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^7 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, S₄,

S₅, S₆, S₇, S₈, M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H, M_I, A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y и альфа-метилаланина.

41. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X⁷ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y и альфа-метилаланина.

42. Пептид по варианту осуществления 40, отличающийся тем, что X⁷ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈, M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H, и M_I.

43. Пептид по варианту осуществления 40, отличающийся тем, что X⁷ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, и Y.

44. Пептид по варианту осуществления 40, отличающийся тем, что X⁷ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из A, D, E, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W, Y и альфа-метилаланина.

45. Пептид по варианту осуществления 40, отличающийся тем, что X⁷ представляет собой остаток A или альфа-метилаланина.

46. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X⁸ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из H, F, I, L, N, Q, V, 1-метилгистидина, 3-метилгистидина, 3-(2-пиридил)аланина, 3-(3-пиридил)аланина 3-(4-пиридил)аланина, бета-2-фурилаланина, бета-2-тиенилаланина, 3-(2-тетразолил)аланина) и бета-4-тиазолилаланина.

47. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X⁸ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из H, F, I, L, N, Q, и V.

48. Пептид по варианту осуществления 46, отличающийся тем, что X⁸ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из H, N, Q, 1-метилгистидина, 3-метилгистидина, 3-(2-пиридил)аланина, 3-(3-пиридил)аланина 3-(4-пиридил)аланина, бета-2-фурилаланина, бета-2-тиенилаланина, 3-(2-тетразолил)аланина) и бета-4-тиазолилаланина.

49. Пептид по варианту осуществления 46, отличающийся тем, что X⁸ представляет собой остаток H.

50. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X⁹ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, V, F, H, L гомолейцина, *трет*-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина и альфа-неопентилглицина.

51. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X⁹ представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, V, F, H, и L.

52. Пептид по варианту осуществления 50, отличающийся тем, что X^9 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, V, L, гомолейцина, *трет*-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина, и альфа-неопентилглицина.
53. Пептид по варианту осуществления 50, отличающийся тем, что X^9 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I и V.
54. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^{11} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R, A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, S, T, V, W, Y, 3-(1-нафтилаланина), 2-аминоадипиновой кислоты, асимметричного диметиларгинина, симметричного диметиларгинина, гомоаргинина, N-эпсилон-метиллизина, N-эпсилон-диметиллизина и N-эпсилон-триметиллизина.
55. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^{11} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R, A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, S, T, V, W, и Y.
56. Пептид по варианту осуществления 54, отличающийся тем, что X^{11} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R, A, E, F, K, Q, S, V, Y, 3-(1-нафтилаланина), 2-аминоадипиновой кислоты, асимметричного диметиларгинина симметричного диметиларгинина, гомоаргинина, N-эпсилон-метиллизина, N-эпсилон-диметиллизина и N-эпсилон-триметиллизина.
57. Пептид по варианту осуществления 54, отличающийся тем, что X^{11} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R, A, F, K, S, V, 3-(1-нафтилаланина), асимметричного диметиларгинина, симметричного диметиларгинина, гомоаргинина и N-эпсилон-метиллизина.
58. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^{12} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из V, F, H, I, L, альфа-метилвалина, альфа-метиллейцина, гомолейцина, *трет*-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина и альфа-неопентилглицина.
59. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^{12} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из V, F, H, I, и L.
60. Пептид по варианту осуществления 58, отличающийся тем, что X^{12} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, A, L, V, альфа-метиллейцина, гомолецина, *трет*-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина, альфа-неопентилглицина, O-пропаргилсерина, L-октилглицина и L-аллоизолейцина.

61. Пептид по варианту осуществления 58, отличающийся тем, что X^{12} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из V, альфа-метилвалина и альфа-метиллейцина.
62. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^{13} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из W, A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, Y, d-триптофана, альфа-метилтриптофана, 3-(1-нафтилаланина), 3-(2-нафтилаланина), 4-хлортриптофана, 5-хлортриптофана, 6-хлортриптофана, 7-хлортриптофана, 4-бромтриптофана, 5-бромтриптофана, 6-бромтриптофана, 7-бромтриптофана, 4-фтортриптофана, 5-фтортриптофана, 6-фтортриптофана, 7-фтортриптофана, 1-метилтриптофана, 2-метилтриптофана, 4-метилтриптофана, 5-метилтриптофана, 6-метилтриптофана, 7-метилтриптофантана, 2-гидрокситриптофана, 4-гидрокситриптофана, 5-гидрокситриптофана, 6-гидрокситриптофана, 7-гидрокситриптофана, 5-метокситриптофана, 7-азатриптофана, 3-бензотиенилаланина и 4-фенил-L-фенилаланина.
63. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что X^{13} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из W, A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, и Y.
64. Пептид по варианту осуществления 62, отличающийся тем, что X^{13} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из W, D, E, F, Y, d-триптофана, альфа-метилтриптофана, 3-(1-нафтилаланина), 3-(2-нафтилаланина), 5-хлортриптофана, 6-хлортриптофана, 7-хлортриптофана, 5-бромтриптофана, 6-бромтриптофана, 7-бромтриптофана, 5-фтортриптофана, 6-фтортриптофана, 7-фтортриптофана, 1-метилтриптофана, 2-метилтриптофана, 5-метилтриптофана, 6-метилтриптофана, 7-метилтриптофантана, 2-гидрокситриптофана, 5-гидрокситриптофана, 6-гидрокситриптофана, 7-гидрокситриптофана, 5-метокситриптофана, 7-азатриптофана и 3-бензотиенилаланина.
65. Пептид по варианту осуществления 62, отличающийся тем, что X^{13} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из W, D-триптофана и альфа-метилтриптофана.
66. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид содержит (i, i + 4) сшивку, где кроме двух аминокислотных остатков, которые непосредственно связаны с сшивкой, имеется три аминокислотных остатка между двумя аминокислотными остатками, которые непосредственно связаны с двумя аминокислотными остатками.
67. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид содержит сшивку (i, i + 7), где кроме двух аминокислотных остатков, которые непосредственно связаны с сшивкой, имеется шесть аминокислотных остатков

между двумя аминокислотными остатками, которые непосредственно связаны с сшивкой.

68. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что сшивка образована метатезисом двух концевых олефинов, каждый из которых независим от боковой цепи аминокислотного остатка.

69. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что сшивка образована метатезисом двух концевых олефинов, каждый из которых независим от боковой цепи остатка аминокислоты, выбранного из R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈, M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H, и M_I.

70. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид содержит одну и не более одной сшивки.

71. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид содержит две или более сшивок.

72. Пептид по варианту осуществления 71, отличающийся тем, что по меньшей мере две сшивки связаны с одним и тем же атомом пептидного скелета.

73. Пептид по варианту осуществления 71, отличающийся тем, что ни одна из сшивок не связана с одним и тем же атомом пептидного скелета.

74. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что сшивка связана с атомом пептидного скелета аминокислотного остатка 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17.

75. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что сшивка представляет собой L^s, при этом L^s представляет собой необязательно замещенную, двухвалентную C₁₋₅₀ алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на -C(R')₂-, -Су-, -О-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -C(O)S-, или -C(O)O-;

каждый -Су- независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C₃₋₂₀ циклоалифатического кольца, C₆₋₂₀ арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой -R, -C(O)R, -CO₂R, или -SO₂R;

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₃₀ алифатической группы, C₁₋₃₀ гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и

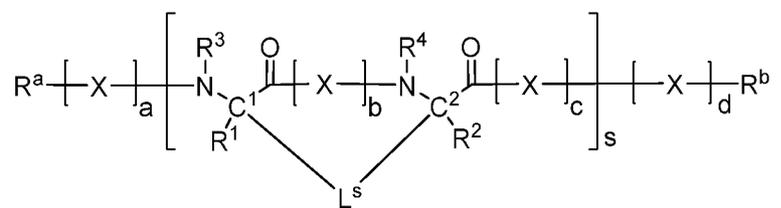
кремния, C₆₋₃₀ арила, C₆₋₃₀ арилафатической группы, C₆₋₃₀ арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния или

две группы R необязательно и независимо объединяют с образованием ковалентной связи, или:

две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

76. Пептид, имеющий структуру:



или его соль, где

каждый из R^a, R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляет собой R';

R^b представляет собой R', -OR' или -N(R')₂;

каждый из X независимо представляет собой аминокислотный остаток;

каждый из a, b, c, s и d независимо равен 1-20;

каждый из C¹ и C² независимо представляет собой атом углерода;

каждый L^s независимо представляет собой -L^{s1}-L^{s2}-L^{s3}-, где L^{s1} связана с C¹, а L^{s3} связана с C²;

каждый из L^{s1}, L^{s2}, и L^{s3} независимо представляет собой L;

каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную C₁-C₂₀ алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на

$-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{C}_y-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$,
 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$;

каждый $-\text{C}_y-$ независимо представляет собой optionally замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой $-\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, или $-\text{SO}_2\text{R}$;

каждый R независимо представляет собой $-\text{H}$ или optionally замещенную группу, выбранную из C_{1-30} алифатической группы, C_{1-30} гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-30} арила, C_{6-30} арилалифатической группы, C_{6-30} арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния или

две группы R optionally и независимо объединяют с образованием ковалентной связи, или:

две или более группы R на одном и том же атоме optionally и независимо объединяют вместе с атомом с образованием optionally замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более группы R на двух или более атомах optionally и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием optionally замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

77. Пептид по варианту осуществления 76, отличающийся тем, что сумма всех a , b , c и d равна от 5 до 70.

78. Пептид по варианту осуществления 77, отличающийся тем, что сумма всех a , b , c и d равна от 10 до 20.

79. Пептид по любому из вариантов осуществления 76-78, отличающийся тем, что a равен 1-20.

80. Пептид по любому из вариантов осуществления 76-79, отличающийся тем, что b равен 2-6.
81. Пептид по любому из вариантов осуществления 76-80, отличающийся тем, что c равен 1-20.
82. Пептид по любому из вариантов осуществления 76-81, отличающийся тем, что d равен 1-20.
83. Пептид по любому из вариантов осуществления 76-82, отличающийся тем, что пептид представляет собой пептид по любому из вариантов осуществления 1-74.
84. Сшитый пептид, содержащий сшивку, имеющую структуру L^s , отличающийся тем, что:

L^s представляет собой $-L^{s1}-L^{s2}-L^{s3}-$;

каждый из L^{s1} , L^{s2} , и L^{s3} независимо представляет собой L ;

каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{20} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-C_y-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$;

каждый $-C_y-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой $-R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, или $-SO_2R$;

каждый R независимо представляет собой $-H$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-30} алифатической группы, C_{1-30} гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-30} арила, C_{6-30} арилалифатической группы, C_{6-30} арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния или

две группы R необязательно и независимо объединяют с образованием ковалентной связи, или:

две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, сера, фосфора и кремния; или

две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

85. Пептид по варианту осуществления 84, отличающийся тем, что:

один конец L^s присоединен к атому A^{n1} пептидного скелета, где A^{n1} связан с R^1 ;

один конец L^s присоединен к атому A^{n2} пептидного скелета, где A^{n2} связан с R^2 ;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой R' ;

между аминокислотным остатком m , содержащим A^{n1} , и аминокислотным остатком, содержащим A^{n2} , находятся m аминокислотных остатков, не включая аминокислотный остаток, содержащий A^{n1} , и аминокислотный остаток, содержащий A^{n2} ; и

m равен целому числу от 1 до 12.

86. Пептид по варианту осуществления 85, отличающийся тем, что каждый из A^{n1} и A^{n2} независимо представляет собой атом углерода.

87. Пептид по варианту осуществления 85, отличающийся тем, что каждый из A^{n1} и A^{n2} независимо представляет собой атом альфа-углерода.

88. Пептид по любому из вариантов осуществления 85-87, отличающийся тем, что m равен 1.

89. Пептид по любому из вариантов осуществления 85-87, отличающийся тем, что m равен 2.

90. Пептид по любому из вариантов осуществления 85-87, отличающийся тем, что m равен 3.

91. Пептид по любому из вариантов осуществления 85-87, отличающийся тем, что m равен 4.

92. Пептид по любому из вариантов осуществления 85-87, отличающийся тем, что m равен 5.

93. Пептид по любому из вариантов осуществления 85-87, отличающийся тем, что m равен 6.

94. Пептид по любому из вариантов осуществления 85-87, отличающийся тем, что m

равен 7.

95. Пептид по любому из вариантов осуществления 76-94, отличающийся тем, что C^1 или A^{n1} имеют R-конфигурацию.

96. Пептид по любому из вариантов осуществления 76-94, отличающийся тем, что C^1 или A^{n1} имеет S-конфигурацию.

97. Пептид по любому из вариантов осуществления 76-94, отличающийся тем, что C^1 или A^{n1} является ахиральным.

98. Пептид по любому из вариантов осуществления 76-97, отличающийся тем, что C^2 или A^{n2} имеют R-конфигурацию.

99. Пептид по любому из вариантов осуществления 76-97, отличающийся тем, что C^2 или A^{n2} имеет S-конфигурацию.

100. Пептид по любому из вариантов осуществления 76-97, отличающийся тем, что C^2 или A^{n2} является ахиральным.

101. Пептид по любому из вариантов осуществления 76-97, отличающийся тем, что C^2 или A^{n2} является ахиральным.

102. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что сшивка представляет собой L^s , при этом L^s представляет собой необязательно замещенную, двухвалентную C_{8-14} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$.

103. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что сшивка представляет собой L^s , при этом L^s представляет собой необязательно замещенную, двухвалентную C_{9-13} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$.

104. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что сшивка представляет собой L^s , при этом L^s представляет собой необязательно замещенную, двухвалентную C_{10-15} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$.

105. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что сшивка представляет собой L^s , при этом L^s представляет собой необязательно

замещенную, двухвалентную C₁₁₋₁₄ алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cu-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$.

106. Пептид по любому из вариантов осуществления 102-105, отличающийся тем, что сшивка представляет собой сшивку (i, i + 4).

107. Пептид по любому из вариантов осуществления 102-105, отличающийся тем, что сшивка представляет собой сшивку (i, i + 7).

108. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что для каждого из L^s, L^{s1}, L^{s2}, и L^{s3} любая замена метиленовых звеньев, если таковая присутствует, представляет собой $-N(R')-$ или $-N(R')-C(O)-$.

109. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что сшивка представляет собой углеводородную сшивку.

110. Пептид по варианту осуществления 109, где углеводородная сшивка представляет собой L^s, отличающийся тем, что L^s представляет собой C₅₋₂₀ двухвалентную алифатическую группу.

111. Пептид по любому из вариантов осуществления 1-108, отличающийся тем, что сшивка содержит фрагмент $-N(R')-$.

112. Пептид по любому из вариантов осуществления 1-108, отличающийся тем, что сшивка содержит фрагмент $-N(R')-$, где фрагмент $-N(R')-$ не связан с атомом углерода, который также образует двойную связь с гетероатомом.

113. Пептид по любому из вариантов осуществления 1-108, отличающийся тем, что сшивка содержит фрагмент $-N(R')-$, где фрагмент $-N(R')-$ не связан с $-C(O)-$.

114. Пептид по любому из вариантов осуществления 1-108, отличающийся тем, что сшивка содержит фрагмент $-N(R')-C(O)-$.

115. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-108, отличающийся тем, что по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на $-(NR')-$.

116. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-108, отличающийся тем, что по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на $-(NR')-$, где фрагмент $-(NR')-$ не связан с $-C(O)-$.

117. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-108, отличающийся тем, что по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на $-(NR')-C(O)-$.

118. Пептид по любому из вариантов осуществления 111-117, отличающийся тем, что R' из $-N(R')-$ представляет собой R.

119. Пептид по любому из вариантов осуществления 111-117, отличающийся тем, что R'

из $-N(R')$ – представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

120. Пептид по любому из вариантов осуществления 111-117, отличающийся тем, что R' из $-N(R')$ – представляет собой метил.

121. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-120, отличающийся тем, что L^{s1} содержит по меньшей мере одно метиленовое звено, замененное на $-N(R')$ –.

122. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-120, отличающийся тем, что L^{s1} содержит по меньшей мере одно метиленовое звено, замененное на $-N(R')$ –, где ни одно из соседних метиленовых звеньев не заменено на $-C(O)$ –.

123. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-120, отличающийся тем, что L^{s1} содержит $-N(R')C(O)O$ –.

124. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-120, отличающийся тем, что L^{s1} представляет собой $-L'-N(R')$ –.

125. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-120, отличающийся тем, что L^{s1} представляет собой $-L'-N(R')C(O)O$ –.

126. Пептид по любому из вариантов осуществления 124-125, отличающийся тем, что L' представляет собой C_{1-6} алкилен.

127. Пептид по любому из вариантов осуществления 124-126, отличающийся тем, что L' связан с атомом пептидного скелета.

128. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-120, отличающийся тем, что L^{s1} представляет собой необязательно замещенной C_{1-10} двухвалентную алифатическую группу.

129. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-120, отличающийся тем, что L^{s1} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} двухвалентный алкилен.

130. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-126, отличающийся тем, что L^{s2} представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_6 алифатическую группу.

131. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-126, отличающийся тем, что L^{s2} представляет собой $-CH_2-CH=CH-CH_2$ –.

132. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-126, отличающийся тем, что L^{s2} представляют собой $-(E)-CH_2-CH=CH-CH_2$ –.

133. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-126, отличающийся тем, что L^{s2} представляют собой $-(Z)-CH_2-CH=CH-CH_2$ –.

134. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-126, отличающийся тем, что L^{s2} представляет собой $-(CH_2)_4$ –.

135. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-134, отличающийся тем, что L^{s3} содержит по меньшей мере одно метиленовое звено, замененное на $-N(R')$ –.

136. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-134, отличающийся тем, что L^{S^3} содержит по меньшей мере одно метиленовое звено, замененное на $-N(R')-$, где ни одно из соседних метиленовых звеньев не заменено на $-C(O)-$.
137. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-134, отличающийся тем, что L^{S^3} содержит $-N(R')C(O)O-$.
138. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-134, отличающийся тем, что L^{S^3} представляет собой $-L'-N(R')-$.
139. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-134, отличающийся тем, что L^{S^3} представляет собой $-L'-N(R')C(O)O-$.
140. Пептид по любому из вариантов осуществления 138-139, отличающийся тем, что L' представляет собой C_{1-6} алкилен.
141. Пептид по любому из вариантов осуществления 138-140, отличающийся тем, что L' связан с атомом пептидного скелета.
142. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-134, отличающийся тем, что L^{S^3} представляет собой необязательно замещенную C_{1-10} двухвалентную алифатическую группу.
143. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-134, отличающийся тем, что L^{S^3} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} двухвалентный алкилен.
144. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-134, отличающийся тем, что L^{S^3} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} двухвалентный алкилен.
145. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-134, отличающийся тем, что L^S представляет собой сшивку из Таблицы S-1.
146. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-134, отличающийся тем, что L^S представляет собой сшивку из Таблицы S-2.
147. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-134, отличающийся тем, что L^S представляет собой сшивку из Таблицы S-3.
148. Пептид по любому из вариантов осуществления 75-134, отличающийся тем, что L^S представляет собой сшивку из Таблицы S-4.
149. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что сшивка имеет 5-20 атомов цепи сшивки, где цепь сшивки представляет собой самую короткую цепочку ковалентных связей в сшивке от первого конца сшивки до второго конца сшивки, где первый конец и второй конец соединены с различными атомами пептидного скелета.
150. Пептид по варианту осуществления 149, отличающийся тем, что сшивка имеет 8 атомов цепи сшивки.

151. Пептид по варианту осуществления 149, отличающийся тем, что сшивка имеет 9 атомов цепи сшивки.
152. Пептид по варианту осуществления 149, отличающийся тем, что сшивка имеет 10 атомов цепи сшивки.
153. Пептид по варианту осуществления 149, отличающийся тем, что сшивка имеет 11 атомов цепи сшивки.
154. Пептид по варианту осуществления 149, отличающийся тем, что сшивка имеет 12 атомов цепи сшивки.
155. Пептид по варианту осуществления 149, отличающийся тем, что сшивка имеет 13 атомов цепи сшивки.
156. Пептид по варианту осуществления 149, отличающийся тем, что сшивка имеет 14 атомов цепи сшивки.
157. Пептид по варианту осуществления 149, отличающийся тем, что сшивка имеет 15 атомов цепи сшивки.
158. Пептид по варианту осуществления 149, отличающийся тем, что сшивка имеет 16 атомов цепи сшивки.
159. Пептид по любому из вариантов осуществления 1-74, отличающийся тем, что пептид представляет собой пептид по любому из вариантов осуществления 75-158.
160. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид имеет последовательность, которая по меньшей мере на 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % или 95 % гомологична пептиду из Таблицы 1.
161. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид представляет собой пептид из Таблицы 1.
162. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид может образовывать спиральную структуру.
163. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид имеет растворимость по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 или 250 мкМ в DPBS (на литр, 8 г хлорида натрия, 0,2 г фосфата калия, одноосновного, 1,15 г фосфата натрия, двухосновного и 0,2 г хлорида калия).
164. Пептид по варианту осуществления 163, отличающийся тем, что растворимость составляет по меньшей мере 1 мкМ.
165. Пептид по варианту осуществления 163, отличающийся тем, что растворимость составляет по меньшей мере 5 мкМ.
166. Пептид по варианту осуществления 163, отличающийся тем, что растворимость

составляет по меньшей мере 10 мкМ.

167. Пептид по варианту осуществления 163, отличающийся тем, что растворимость составляет по меньшей мере 50 мкМ.

168. Пептид по варианту осуществления 163, отличающийся тем, что растворимость составляет по меньшей мере 100 мкМ.

169. Пептид по варианту осуществления 163, отличающийся тем, что растворимость составляет по меньшей мере 200 мкМ.

170. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид связывается с бета-катенином.

171. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид имеет K_d не более 1, 2, 3, 4, 5 или 10 мкМ для бета-катенина.

172. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид имеет K_d не более 1 мкМ для бета-катенина.

173. Пептид по любому из вариантов осуществления 171-172, отличающийся тем, что K_d измеряют при помощи флуоресцентной поляризации, поверхностного плазмонного резонанса или TR-FRET.

174. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид имеет неспецифическую цитотоксичность менее 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 % в концентрации не менее 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мкМ, как измерено при помощи анализа высвобождения ЛДГ, по сравнению с положительным эталоном.

175. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид содержит сшивку, содержащую фрагмент $-N(R')$ – или $-N(R')-C(O)-$, и имеет более низкую неспецифическую цитотоксичность по сравнению с пептидом, содержащим углеводородную сшивку, но в остальном имеет идентичную структуру при анализе в сопоставимых условиях.

176. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид селективно связывается с бета-катенином в сайтах, которые взаимодействуют с аксином, относительно сайтов, которые взаимодействуют с BCL9.

177. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид селективно связывается с бета-катенином в сайтах, которые взаимодействуют с аксином, относительно сайтов, которые взаимодействуют с BCL9, как измерено в соответствующем конкурентном флуоресцентном поляризационном анализе.

178. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пептид конъюгирован со вторым соединением.

179. Пептид по варианту осуществления 178, отличающийся тем, что второе соединение

представляет собой метку.

180. Пептид по варианту осуществления 178, отличающийся тем, что второе соединение представляет собой метку, выбранную из биотина и флуоресцентной метки.

181. Пептид по варианту осуществления 178, отличающийся тем, что второе соединение представляет собой нацеливающий фрагмент.

182. Пептид по варианту осуществления 178 или 181, отличающийся тем, что второе соединение представляет собой углеводный фрагмент.

183. Пептид по варианту осуществления 182, отличающийся тем, что второе соединение представляет собой или содержит фрагмент GalNac.

184. Пептид по варианту осуществления 178, отличающийся тем, что второе соединение представляет собой липидный фрагмент.

185. Пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что каждый аминокислотный остаток независимо представляет собой остаток аминокислоты формулы A-I, A-II или A-III

186. Фармацевтическая композиция, содержащая пептид по любому из предшествующих вариантов осуществления и фармацевтически приемлемый носитель.

187. Способ модулирования функции бета-катенина, включающий приведение в контакт системы, содержащей бета-катенин, с пептидом по любому из предшествующих вариантов осуществления.

188. Способ модулирования функции сигнального пути Wnt, включающий приведение в контакт системы, содержащей этот путь, с пептидом по любому из предшествующих вариантов осуществления.

189. Способ модулирования взаимодействия бета-катенина с аксином, включающий приведение в контакт системы, содержащей бета-катенин, с пептидом по любому из предшествующих вариантов осуществления.

190. Способ модулирования экспрессии последовательности нуклеиновой кислоты в системе, включающий приведение в контакт системы, содержащей бета-катенин, с пептидом по любому из предшествующих вариантов осуществления;

причем экспрессия последовательности нуклеиновой кислоты связана с бета-катенином.

191. Способ модулирования уровня продукта, кодируемого последовательностью нуклеиновой кислоты в системе, включающий приведение в контакт системы, содержащей бета-катенин, с пептидом по любому из предшествующих вариантов осуществления;

где уровень продукта, кодируемого последовательностью нуклеиновой кислоты, связан с бета-катенином.

192. Пептид по варианту осуществления 191, отличающийся тем, что продукт

представляет собой белок.

193. Пептид по варианту осуществления 191, отличающийся тем, что продукт представляет собой мРНК.

194. Способ предотвращения или лечения бета-катенин-ассоциированного патологического состояния, расстройства или заболевания, включающий введение субъекту, восприимчивому к нему или страдающему от него, пептида или композиции по любому из предшествующих вариантов осуществления.

195. Способ по варианту осуществления 194, отличающийся тем, что патологическое состояние, расстройство или заболевание представляет собой рак.

196. Способ по варианту осуществления 195, отличающийся тем, что рак представляет собой колоректальный рак.

197. Способ по варианту осуществления 195, отличающийся тем, что рак представляет собой печеночноклеточный рак.

198. Способ по варианту осуществления 195, отличающийся тем, что рак представляет собой рак предстательной железы.

199. Способ по варианту осуществления 195, в котором рак представляет собой меланому.

200. Способ по любому из вариантов осуществления 194-199, отличающийся тем, что пептид или композицию вводят до, одновременно или после дополнительного агента.

201. Способ по варианту осуществления 200, отличающийся тем, что дополнительный агент представляет собой противораковое лекарственное средство.

202. Способ по варианту осуществления 200, отличающийся тем, что дополнительный агент представляет собой химиотерапевтический агент.

203. Способ по варианту осуществления 200, отличающийся тем, что дополнительный агент представляет собой иммуноонкологическое лекарственное средство.

204. Способ по варианту осуществления 200, отличающийся тем, что дополнительный агент представляет собой ингибитор контрольной точки.

205. Способ по варианту осуществления 200, отличающийся тем, что дополнительный агент представляет собой анти-PD1 антитело, анти-PD-L1 антитело или анти-CTLA4 антитело.

206. Способ по варианту осуществления 194, отличающийся тем, что патологическое состояние, расстройство или заболевание представляет собой патологическое состояние, расстройство или заболевание сердца.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

[00325] Неограничивающие примеры предложенных технологий описаны ниже.

Специалистам в данной области техники понятно, что для получения и обеспечения соединений, композиций и способов в соответствии с данным описанием могут быть использованы различные технологии.

[00326] Пример 1. Иллюстративное получение обеспеченных агентов.

[00327] Предложенные агенты, например, сшитые пептиды, могут быть получены с использованием различных технологий в соответствии с данным описанием, например, способов, как описано в данном документе. Как понятно специалистам в данной области техники, параметры предложенных способов, например, стадий, реагентов, растворителей, концентраций, температур, времени и т. д., могут быть оптимизированы по желанию.

[00328] В некоторых вариантах осуществления пептиды могут быть получены на синтезаторе пептидов. Например, в некоторых вариантах осуществления предложенные пептиды обычно синтезировали на пептидном синтезаторе Intavis Multiprep RSi с использованием твердофазной пептидной химии Fmoc на смоле CEM ProTide Rink Amide (загрузка 0,55-0,8 ммоль/г). В некоторых вариантах осуществления смолу для синтеза подвергают набуханию в подходящем растворителе, например, NMP, при подходящей температуре в течение некоторого периода времени (например, при 45 градусах в течение 20 минут в пористом пластиковом реакционном сосуде объемом 5 мл или 2 мл). Аминокислотные остатки затем добавляются с использованием процедур синтеза пептидов (обычно при 45 градусах; условия можно корректировать по мере необходимости). В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды, например, те, которые описаны в Таблице 1, были получены, как описано ниже.

[00329] Пептиды обычно синтезировали на пептидном синтезаторе Intavis Multiprep RSi с использованием твердофазной пептидной химии Fmoc на смоле CEM ProTide Rink Amide (загрузка 0,55-0,8 ммоль/г). Смолу для синтеза подвергали набуханию в NMP при 45 градусах в течение 20 минут в пористом пластиковом реакционном сосуде объемом 5 мл или 2 мл. Аминокислотные остатки добавляли, используя следующую процедуру (все стадии при 45 градусах).

a) Группу Fmoc удаляли с использованием одной пятиминутной обработки и одной десятиминутной обработки 20 % пиперидином (об./об.), 0,1 М НОВТ в NMP.

b) Смолу восемь раз промывали NMP.

c) 5 эквивалентов 0,5 М раствора аминокислот, 5 эквивалентов 2 М DIC и 5 эквивалентов 0,5 М Охута добавляли в сосуд для предварительной активации в течение одной минуты.

d) Реакционную смесь добавляли в реакционный сосуд и соединяли в течение 30 минут, периодически перемешивая.

e) Реакционный сосуд промывали один раз NMP.

f) Стадии c), d), и e) повторяли. В некоторых вариантах осуществления в случае трудных положений стадии c), d) и e) повторяли дважды.

g) Любые непрореагировавшие амины кэпировали 5 % (об./об.) уксусным ангидридом в NMP в течение двух минут.

h) Реакционные сосуды промывали, например, восемь раз NMP.

[00330] После получения последнего остатка группу Fmoc удаляли, используя процедуру, описанную в описанных выше стадиях a), и пептиды, как правило, были кэпированы (в некоторых случаях они не были ограничены, чтобы 5'-аминогруппа могла реагировать с другими соединениями, как показано в данном описании), например, с 5 % (об./об.) уксусным ангидридом в NMP в течение 15 минут при 45 градусах для кэпирования Ac. Смолу 5 раз промывали DCM.

[00331] Сшивки могут быть образованы с использованием различных технологий в соответствии с данным описанием. В некоторых вариантах осуществления сшивки образуются путем метатезиса олефинов. В некоторых вариантах осуществления две аминокислотные боковые цепи, каждая из которых независимо содержит олефин (в некоторых вариантах осуществления терминальный олефин), взаимодействуют друг с другом в подходящих условиях для метатезиса олефинов, так что метатезис олефинов происходит между двумя боковыми цепями и образуется сшивка. Многие условия метатезиса олефинов (например, катализатор, растворитель, температура и т. д.) известны в данной области техники и могут быть использованы в соответствии с данным описанием.

[00332] Например, в иллюстративной процедуре, которую использовали для получения предложенных сшивок, например, таких, которые указаны в Таблице 1, смолу с пептидами, например, как получено выше, подвергали набуханию при 40 градусах в DCE в течение 20 минут на Intavis Multiper RSi. Пептиды обрабатывали 30 мол. % свежеприготовленного 5 мМ раствора дихлорида бис(трицилкогексилфосфин)бензилиден рутения (IV) (Граббс I) в DCE в течение одного часа при непрерывном встряхивании. Обработку повторяли в зависимости, например, от конверсии, чистоты и т. д. затем смолу 5 раз промывали DCM. Пептиды отщепляли от смолы и снимали защиту с использованием 95 % трифторуксусной кислоты, 2,5 % триизопропилсилана и 2,5 % воды в течение двух с половиной часов, встряхивая при комнатной температуре. После TFA упаривали в инертной атмосфере, например, в газообразном азоте, пептиды осаждали в подходящем растворителе, например, трет-бутилметиловом эфире.

[00333] В некоторых вариантах осуществления может использоваться катализатор Ховеяда-Граббса, который может обеспечить лучший выход, чистоту и/или селективность.

[00334] Пептиды могут быть дополнительно обработаны по желанию. Например, в некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды, содержащие олефин в сшивке, могут быть подвергнуты восстановлению (например, гидрированию), так что олефиновый фрагмент в сшивке гидрируется и превращается в алкановый фрагмент. Ниже описана иллюстративная процедура.

[00335] В иллюстративной процедуре получения FP0650rc 100 мкмоль FP0650c на смоле для пептидного синтеза подвергали набуханию в N-метил-2-пирролидоне (NMP) в микроволновом пептидном синтезаторе Biotage Altra в течение 5 минут при температуре, например, 50 °C. Растворитель удаляли и 1,45 мл 1,4 М пиперидина (20 эквивалентов) в NMP объединяли с 298 мг 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилгидразида (20 эквивалентов), растворенного в 1,45 мл NMP, и затем добавляли к смоле. Реакции позволяли протекать при 50 °C в течение 2 часов, и затем смолу промывали 2 раза NMP и 2 раза 1,2-дихлорэтаном (DCE). При желании смолу затем обрабатывали свежеприготовленным реакционным раствором в соответствии с описанными выше стадиями (в некоторых случаях два или более дополнительных раза) до тех пор, пока реакция не была завершена (как контролировали при помощи ЖХ/МС после аналитического расщепления нескольких гранул смолы). После завершения реакции FP0650rc отщепляли от смолы и очищали.

[00336] В некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды содержат одну или более амино сшивок, которые содержат аминогруппу (например, $-N(R')$ -, где R' является таким, как описано в данном описании, и $-N(R')$ - не связан с группами $-C(O)-$). В некоторых вариантах осуществления сшивку, содержащую аминогруппу, получают декарбоксилированием CO_2 из подходящей сшивки, содержащей соответствующий карбаматный фрагмент (например, путем превращения $-N(R')-C(O)-O-$ в $-N(R')-$). Иллюстративная процедура получения пептидов, содержащих аминогруппу (например, тех, что в Таблице 1), например, путем декарбоксилирования CO_2 описана ниже.

[00337] Сшитые пептиды, содержащие карбаматные сшивки, обрабатывали 80 мол. % свежеприготовленного 10 мМ раствора тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) в DCM в течение 90 минут при непрерывном встряхивании. Смолу промывали 5 раз в DCM, и дальнейшие модификации и/или расщепление и очистку осуществляли с использованием стандартных процедур.

[00338] Как описано в данном описании, в некоторых вариантах осуществления предложенные пептиды могут быть дополнительно модифицированы, например, конъюгированы со вторым соединением. В некоторых вариантах осуществления

модификация, например, конъюгат, находится на или проходит через N-конец. Иллюстративная процедура для получения N-конца для дальнейшей модификации (например, конъюгации) описана ниже.

[00339] Перед окончательным снятием защиты с Fmoc и кэпированием уксусным ангидридом защищенные Fmoc пептиды сшивали по стандартному протоколу, например, протоколу, описанному выше. После метатезиса смолу несколько раз промывали NMP. Смолу подвергали набуханию в NMP в течение 20 минут и обрабатывали четыре раза 20 % пиперидином и 0,1 М НОВТ в NMP в течение пяти минут каждый при комнатной температуре. Затем смолу пять раз промывали NMP.

[00340] В некоторых вариантах осуществления пептид конъюгирован с биотином. Иллюстративная процедура получения биотинилированных пептидов, например, указанных в Таблице 1, описана ниже.

[00341] Для получения биотинилированных пептидов свободный N-конец связывали с биотином с 3 эквивалентами биотина (0,5 М в NMP), 3 эквивалентами COMU (0,5 М в NMP) и 6 эквивалентами DIEA (2 М в NMP) в течение 1 час при комнатной температуре (стандартные условия сочетания на синтезаторе дали аналогичные результаты). Затем производили расщепление и очистку с использованием стандартных процедур.

[00342] В некоторых вариантах осуществления пептид конъюгируют с меткой, например, флуоресцентной меткой. Иллюстративная процедура получения таких пептидов, например, указанных в Таблице 1, описана ниже.

[00343] Для получения конъюгированных с флуоресцеином пептидов свободный N-конец связывали с FITC с использованием пяти эквивалентов FITC (конечная концентрация 75 мМ) и 10 эквивалентов DIEA (чистого), растворенного в NMP в течение 10 часов при непрерывном встряхивании. Затем производили расщепление и очистку с использованием стандартных процедур.

[00344] В некоторых вариантах осуществления пептид конъюгирован с соединением, содержащим PEG. Иллюстративная процедура получения таких пептидов, например, указанных в Таблице 1, описана ниже.

[00345] Для получения пептидов, содержащих фрагмент PEG, например, PEG, содержащий ручку со свободным амином, N-концевой Fmoc-защищенный PEG связывали со сшитым пептидом на смоле с использованием стандартных условий связывания, и затем удаляли N-концевой Fmoc с использованием стандартных условий. Затем производили расщепление и очистку с использованием стандартных процедур.

[00346] В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения очищают таким образом, что достигается более высокая степень чистоты. В соответствии с данным

описание могут быть использованы различные технологии очистки. В некоторых вариантах осуществления очистка включает одну или более стадий с использованием ВЭЖХ или UPLC. В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения, например, сшитые пептиды, где они растворены в небольшом объеме растворителя, например, ДМСО, и очищены при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием подходящей колонки (например, колонки R_x-C8 (Agilent)) с подходящими условиями подвижной фазы. Предложенные соединения и композиции могут быть охарактеризованы с использованием ряда технологий в соответствии с данным описанием. В некоторых вариантах осуществления для предложенных соединений определяли характеристики при помощи масс-спектрометрии в подходящих условиях (например, с электрораспылением в режиме определения положительных ионов). Например, в некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды растворяли в небольшом объеме ДМСО и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием колонки R_x-C8 (Agilent) и градиента ацетонитрила с 0,1 % TFA и воды с 0,1 % TFA. Фракции ВЭЖХ характеризовали при помощи ЖХ-МС с использованием электрораспыления (например, в режиме определения положительных ионов), объединяли и лиофилизировали для получения продуктов, имеющих подходящие характеристики (например, МС). Приведенные в качестве примера сшитые пептиды представлены ниже, например, в Таблице 3.

[00347] Пример 2. Предложенные агенты связываются с бета-катенином.

[00348] Среди прочего, предложенные агенты, например, сшитые пептиды, взаимодействуют с бета-катенином и модулируют его функции, как продемонстрировано в данном описании. В данной области техники известны различные технологии, которые могут быть использованы для оценки взаимодействий в соответствии с данным описанием.

[00349] В некоторых вариантах осуществления для оценки связывания указанных соединений с бета-катенином используют прямой флуоресцентный поляризационный анализ. В иллюстративной процедуре растворы бета-катенина получают в буфере с использованием серийного разбавления, например, в некоторых случаях растворы бета-катенина получают в буфере (50 мМ Трис, рН 8,0, 250 мМ NaCl, 2 % глицерин, 0,5 мМ ЭДТА, 0,02 % мас./об. азид натрия) с использованием 3-кратного серийного разведения от 5 мкМ. Получали раствор зонда (20 нМ 5FAM или FITC-меченый пептид в буфере) и наносили 40 мкл на лунку в 384-луночный планшет из черного полистирола (Corning). Равный объем серийно разведенного бета-катенина добавляли в планшет и инкубировали в защищенном от света месте в течение 15 минут перед считыванием. Считывания выполняли на Spectramax M5 (Molecular Devices) в двух повторностях.

[00350] В некоторых вариантах осуществления для оценки связывания указанных

соединений с бета-катенином используют конкурентный флуоресцентный поляризационный анализ. В иллюстративной процедуре растворы предложенных соединений, например, предложенных сшитых пептидов, получали в буфере (например, 50 мМ Трис, pH 8,0, 250 мМ NaCl, 2 % глицерин, 0,5 мМ ЭДТА, 0,02 % мас./об. азид натрия) с использованием 3-кратного серийного разведения от 5 мкМ. Раствор зонда (15 нМ полноразмерного β -катенина, 20 нМ FITC-меченного пептида в буфере) получали и инкубировали в течение периода времени, например, 5 минут, и объема, например, 40 мкл на лунку, помещали в подходящий планшет, например, в 384-луночный планшет из черного полистирола (Corning). Равный объем серийно разведенного пептида добавляли в планшет и инкубировали в защищенном от света месте в течение 15 минут перед считыванием. Считывания выполняли на Spectramax M5 (Molecular Devices) в двух повторностях. Подходящий зонд представлял собой FITC-PEG1-PQ-S5-ILD-S5-HVRRVWR (углеводородная сшивка, образованная двумя S5 посредством метатезиса олефинов) и/или FITC-bA-PQ-S5-ILD-S5-HVRRVWR (углеводородная сшивка, образованная двумя S5 посредством метатезиса олефинов). В конкурентном флуоресцентном поляризационном анализе FP0025с вытеснил меченый зонд из аксинового сайта β -катенина с $EC_{50} < 100$ нМ. Был получен другой пептид, FP0217с (Ac-AR₈ILDAHIM_BRVW, с удаленным N-концевым пролином и заменой валина на изолейцин по сравнению с FP0025с). Изомер 2 FP0217с продемонстрировал в >10 раз лучшую эффективность, чем изомер 1 FP0217с в конкурентном анализе FP; восстановленный пептид (FP0217гс) был эквивалентен изомеру 2.

[00351] Дополнительно или альтернативно, связывание с бета-катенином может быть измерено с помощью поверхностного плазмонного резонанса. В одном из примеров анализа приблизительно 6 нмоль высушенного пептида разбавляли в буфере (50 мМ Трис, pH 8,0, 300 мМ NaCl, 2 % глицерин, 0,5 мМ ТСЕР, 0,5 мМ ЭДТА, 0,005 % Твин-20, 1 мг/мл КМ декстрана, 0,02 % мас./об. азид натрия) анализировали на Biacore X100 с использованием набора Biacore Biotin CAPture (GE Healthcare) и биотинилированного бета-катенина. Результаты были проанализированы с использованием программного обеспечения Biacore X100 Evaluation Software. Согласно данным FP0025с продемонстрировал K_d 15 нМ. FP0217с (изомер 2) связан с Arm-доменом (armadillo domain) β -катенина с K_d 2 нМ. FP0597с продемонстрировал K_d 7 нМ. Дополнительные иллюстративные данные были представлены на Фиг. 1 и в Таблице 2.

[00352] Пример 3. Предложенные агенты активны в клетках.

[00353] Как понятно специалисту в данной области техники, различные технологии могут быть использованы для оценки активности предложенных агентов, например,

сшитых пептидов, в соответствии с данным описанием, например, тех, которые описаны в данном описании, в WO 2017/062518, и т.д.

[00354] В некоторых вариантах осуществления предложенный анализ представляет собой анализ TCF/LEF-репортера. В некоторых вариантах осуществления в одном из примеров такого анализа клеточные линии HEK293 с репортером люциферазы TCF/LEF (BPS Bioscience) обрабатывали сериями разведений предложенных пептидов в течение 18 часов. 300 нг/мл Wnt3a (Peprotech) добавляли к клеткам в течение последних 6 часов инкубации. Активность люциферазы измеряли с использованием анализа гена люциферазы Bright-Glo (Promega) в соответствии с протоколом производителя. Иллюстративные данные были представлены на Фиг. 2 и в Таблице 2. FP0217c продемонстрировал IC₅₀ 0,743 мкМ. Как продемонстрировано, предложенные сшитые пептиды, имеющие различные, например, последовательности, длины, модификации, аминокислотные остатки, сшивки и т.д., были активными. Заявитель отмечает, что для анализа репортера TCF/LEF последующие попытки воспроизвести результаты, наблюдаемые для определенных пептидов, описанных в данном документе, не дали тех же результатов, а в некоторых тестах не показали активности в конкретных условиях этих тестов (например, количества и/или партии реагентов). Для оценки воспроизводимости наблюдаемых свойств и/или активности таких пептидов выполняют дополнительные анализы. Заявитель также отмечает, что идеи данного описания не ограничиваются конкретным механизмом действия описанных агентов. Например, в некоторых вариантах осуществления один или более агентов могут иметь соответствующие биологические эффекты, которые не являются специфическими для какого-либо взаимодействия с (или отсутствия взаимодействия) с бета-катенином или любым конкретным сайтом на нем.

[00355] Пример 4. Предложенные агенты модулируют экспрессию генов.

[00356] Специалистам в данной области техники понятно, что бета-катенин регулирует экспрессию многих генов. Многие патологические состояния, расстройства и/или заболевания связаны с aberrантной экспрессией генов, в том числе связанные с одной или более функциями бета-катенина (например, регулируемые бета-катенином). В некоторых вариантах осуществления, как продемонстрировано приведенными в данном документе в качестве примера данными, предложенные технологии могут модулировать экспрессию различных генов, включая ингибирование генов-мишеней бета-катенина в различных клеточных линиях, включая ряд типов раковых клеток.

[00357] Многие технологии, известные в данной области техники, например, кПЦР, могут использоваться для оценки уровней и/или вариаций экспрессии генов и могут использоваться в соответствии с данным описанием. В иллюстративном анализе на основе

кПЦР клетки, например НСТ-116, DLD-1, обрабатывали серией разведений предложенных пептидов в течение периода времени, например, 18 часов. Общую РНК экстрагировали с использованием, например, коммерчески доступного набора, такого как набор RNeasy Plus (Qiagen), в соответствии с протоколами производителя и транскрибировали обратно в кДНК с использованием, например, мастер-микса SuperScript Vilo IV (ThermoFisher Scientific). Уровни экспрессии генов определяли с помощью кПЦР с использованием, например, зондов Taqman (Applied Biosciences) и мастер-микса Taqman Advanced Fast Master Mix (Applied Biosciences) на QuantStudio 3 (Applied Biosciences). Относительную экспрессию определяли количественно с использованием метода дельта Сt. Иллюстративные данные были представлены на Фиг. 3, 4 и 5. В некоторых вариантах осуществления следующие реагенты были использованы для кПЦР в примерах. В некоторых вариантах осуществления контроль для нормализации представляет собой бета-актин. Способы для кПЦР, включая конструирование праймеров и зондов, широко известны и могут быть использованы в соответствии с данным описанием.

Ген	ИН анализа	Красящая метка	Величина	Кат. №*
ACTB	Hs01060665_g1	FAM-MGB	250 реакций	4331182
CTNH.C.1	Hs00355045_m1	FAM-MGB	250 реакций	4331182
BIRC5	Hs04194392_s1	FAM-MGB	250 реакций	4331182
CCND1	Hs00765553_m1	FAM-MGB	250 реакций	4331182
CD44	Hs00153304_m1	FAM-MGB	250 реакций	4331182
AXIN2	Hs00610344_m1	FAM-MGB	250 реакций	4331182
MYC	Hs00153408_m1	FAM-MGB	250 реакций	4331182
LEF1	Hs01547250_m1	FAM-MGB	250 реакций	4331182
LRP6	Hs00233945_m1	FAM-MGB	250 реакций	4331182

VEGFA	Hs00900055_m1	FAM-MGB	250 реакций	4331182
GAPDH	Hs02786624_g1	TAM-MGB	250 реакций	4331182
Внутренний контроль человеческая GUSB	–	VIC/TAMRA	2500 реакций	4310888E
Внутренний контроль человеческий B2M	–	VIC/TAMRA	2500 реакций	4310886E

* ThermoFisher Scientific.

[00358] Пример 5. Предложенные агенты имеют улучшенные свойства.

[00359] Среди прочего, предложенные агенты, например, сшитые пептиды, обладают улучшенными свойствами, включая растворимость, фармакокинетические свойства и т.д.

[00360] Среди прочего, в данном описании признается, что одной из проблем, связанных со сшитыми пептидами для применения в качестве терапевтических средств, является растворимость. В некоторых вариантах осуществления некоторые сшитые пептиды, например, те, которые содержат углеводородные шивки, имеют относительно низкую растворимость. Специалистам в данной области техники понятно, что низкая растворимость может отрицательно влиять, например, на состав, доставку, эффективность и т. д. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает технологии для улучшения растворимости улучшенных сшитых пептидов. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает сшитые пептиды с растворимостью по меньшей мере 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 350, 400, 450, 500 мкМ в буфере DPBS (на литр, 8 г хлорида натрия, 0,2 г фосфата калия, одноосновного, 1,15 г фосфата натрия, двухосновного и 0,2 г хлорида калия).

[00361] Подходящие анализы для оценки растворимости широко известны в данной области техники и могут быть использованы в соответствии с данным описанием. В некоторых вариантах осуществления в иллюстративном протоколе высушенный пептид восстанавливали в DPBS (DPBS, 1X, степень чистоты для культуры клеток, Sigma D8537) в трех повторностях, встряхивали, обрабатывали ультразвуком и затем центрифугировали. Абсорбцию супернатанта измеряли при A280 (Nanodrop 2000) и концентрацию определяли с использованием коэффициента экстинкции для триптофана. Иллюстративные данные по растворимости представлены, например, в Таблице 2.

[00362] Пример 6. Предложенные агенты имеют улучшенные фармакологические свойства.

[00363] Помимо прочего, предложенные агенты, например, сшитые пептиды, обладают улучшенными свойствами, включая растворимость, фармакокинетические свойства и т. д. В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения демонстрируют, среди прочего, улучшенный период полужизни у животных.

[00364] Различные технологии могут быть использованы для оценки свойств предложенных агентов, например, сшитых пептидов, в соответствии с данным описанием. В некоторых вариантах осуществления способы для определения ФК в плазме используются для оценки фармакокинетических свойств. В иллюстративном анализе пептиды получали в 10 % ДМСО: 90 % солевом растворе и вводили внутривенно в дозе 0,5 мг/кг на соединение у трех самцов крыс линии Спрэг-Дуули. Серийные заборы крови выполняли в моменты времени 2 мин, 6 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч и анализировали с помощью количественной ЖХ/МС с использованием Thermo Q-Exactive Focus.LC/MS/MS. Образцы получали осаждением белка с помощью MeOH. Данные аппроксимировали для двухкомпонентной модели. В одном анализе FP0217c (изомер 2) продемонстрировал период полужизни в плазме >1 часа, а FP0597c продемонстрировал более короткий период полужизни в плазме. Иллюстративные данные представлены, например, на Фиг. 6.

[00365] Пример 7. Предложенные агенты могут селективно модулировать взаимодействия бета-катенина с аксином относительно других соединений.

[00366] В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает агенты, например, сшитые пептиды, которые селективно связываются с одним или более сайтами бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином. В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, например, сшитые пептиды, селективно конкурируют с взаимодействиями с одним или более сайтами бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином. В частности, в некоторых вариантах осуществления предложенные агенты селективно модулируют взаимодействия с аксином в одном или более сайтах бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином, по сравнению с таковыми в одном или более сайтах бета-катенина, которые взаимодействуют с BCL9. В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты селективно нарушают взаимодействия бета-катенина с белками, чьи сайты, взаимодействующие с бета-катенином, идентичны или перекрываются с одним или более сайтами, которые взаимодействуют с аксином, относительно тех, чьи сайты, взаимодействующие с бета-катенином, идентичны или перекрываются с одним или более сайтами, которые взаимодействуют с BCL9. В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты селективно модулируют взаимодействие бета-катенина с аксином относительно взаимодействия бета-катенина с BCL9. В некоторых

вариантах осуществления предложенные агенты селективно нарушают взаимодействие бета-катенина с аксином относительно взаимодействия бета-катенина с BCL9. В некоторых вариантах осуществления предложенный агент, например, сшитый пептид, имеющий EC50 для нарушения взаимодействия между бета-катенином и BCL9 (или зондом, например, Ac-Leu-Ser-Gln-Glu-Gln-Leu-Glu-His-Arg-Glu-Arg-Ser-Leu-Gln-Thr-Leu-Arg-Asp-Ile-Gln-Arg-nLeu-Leu-2NapA-bala-bala-Lys5FAM-NH2 (из *Biochemistry*, **2009**, 48 (40), стр. 9534–9541)) по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 1000 или более раз больше его EC50 для нарушения взаимодействия между бета-катенином и аксином (или зондом, например, FITC-PEG1-PQ-S5-ILD-S5 - HVRRVWR (углеводородной сшивкой, образованной двумя S5 посредством метатезиса олефинов) и/или FITC-bA-PQ-S5-ILD-S5-HVRRVWR (углеводородной сшивкой, образованной двумя S5 посредством метатезиса олефинов)), измеренную, например, с помощью конкурентного флуоресцентного поляризационного анализа. В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, например, сшитые пептиды, заметно не нарушают взаимодействия между бета-катенином и BCL9. В таких случаях EC50 может быть не поддающимся определению, но, как понятно специалистам в данной области техники, ее можно рассматривать как кратную в по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 1000 или более раз относительно определяемой EC50 от обнаруживаемого нарушения.

[00367] Различные технологии могут быть использованы для оценки взаимодействий с бета-катенином в сайтах, например, которые взаимодействуют с BCL9 или аксином. В некоторых вариантах конкурентная флуоресцентная поляризация используется для оценки селективности взаимодействия/модуляции. В некоторых вариантах осуществления конкурентный флуоресцентный поляризационный анализ в отношении сайтов аксина (например, сайтов бета-катенина, которые взаимодействуют с аксином) был таким, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления, например, для оценки селективности между сайтами BCL9 и сайтами аксина, может использоваться конкурентный флуоресцентный поляризационный анализ в отношении сайтов аксина и/или BCL9. В некоторых вариантах осуществления в иллюстративном конкурентном FP анализе BCL9 пептидные растворы получали в буфере (например, 50 мМ Трис, pH 8,0, 250 мМ NaCl, 2 % глицерин, 0,5 мМ ЭДТА, 0,02 % мас./об. азид натрия) с использованием, например, 3-кратного серийного разведения, например, от 10 мкМ. Раствор зонда (например, 250 нМ полноразмерного β -катенина, 20 нМ меченого 5FAM пептида в буфере) получали и объем, например, 40 мкл, на лунку помещали в подходящий многолуночный планшет, например, 384-луночный планшет из черного полистирола (Corning). Подходящий объем, например,

равный объем серийно разведенного пептида, добавляли в планшет и инкубировали в защищенном от света месте в течение периода времени, например, за 15 минут до считывания. Считывания выполняли, например, на Spectramax M5 (Molecular Devices) в двух повторностях. В некоторых вариантах осуществления зонд представляет собой Ac-Leu-Ser-Gln-Glu-Gln-Leu-Glu-His-Arg-Glu-Arg-Ser-Leu-Gln-Thr-Leu-Arg-Asp-Ile-Gln-Arg-nLeu-Leu-2NapA-bala-bala-Lys5FAM-NH₂ (из *Biochemistry*, **2009**, 48 (40), pp 9534–9541). Как продемонстрировано, например, с помощью иллюстративных данных на Фиг. 7, в некоторых вариантах осуществления предложенные сшитые пептиды селективно нарушают взаимодействия в одном или более сайтах аксина по сравнению с взаимодействиями в одном или более сайтах BCL9.

[00368] Пример 8. Получение сшитых пептидов с разнообразными структурными элементами и оценка их свойств.

[00369] Среди прочего, данное описание обеспечивает различные структурные элементы, в том числе сшивки, такие как химия (углеводородный линкер в сравнении с неуглеводородным линкером), позиционирование (положения соединения сшивки, (i, i + 4), (i, i + 7) и т. д.), длины, стереохимия и т. д. и их комбинации, которые можно использовать для конструирования и получения сшитых пептидов со значительно улучшенными свойствами и/или активностями. Различные структурные элементы также могут влиять на получение сшитых пептидов с точки зрения выхода, чистоты, селективности и т. д. В данном примере проиллюстрировано получение сшитых пептидов с различными структурами с использованием различных условий реакции. Среди прочего, определены некоторые структурные признаки, например, такие как сшивки (типы, длины и т. д.), которые могут обеспечивать различные преимущества (выход, чистоту, селективность, аффинность связывания и т. д.). В некоторых вариантах осуществления иллюстративные пептиды имеют лучшие свойства, например, растворимость, аффинность связывания, проницаемость клеток и т. д., чем сшитые пептиды StAx, которые описаны в Grossmann et al. PNAS **109** 17942-17947. В некоторых вариантах осуществления иллюстративные сшитые пептиды содержат аминокислотные последовательности, которые высоко гомологичны StAx33 из Grossman.

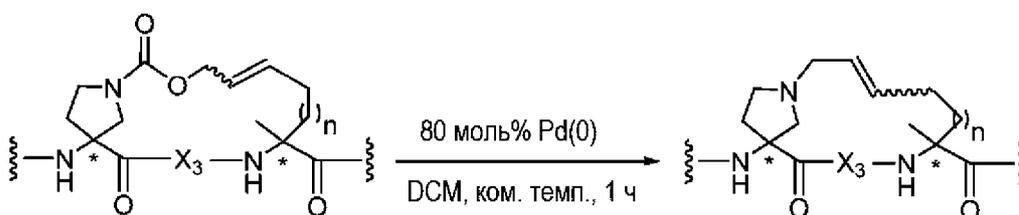
[00370] Был получен ряд сшитых пептидов с длиной сшивки около 10-14 для карбаматных сшивок и 8-12 для амино сшивок (которые в этом случае содержат $-N(R)-$, не связанный с $-C(O)-$). В некоторых вариантах осуществления некоторые сшитые пептиды являются двойными сшитыми (в некоторых случаях пептидами со стяжками). В Таблице 4А показаны некоторые результаты с использованием 2×30 мол. % Граббса I при 40 ° C в течение 2 часов. В Таблице 4В показаны некоторые результаты с использованием 2×5 мол. %

Ховейда-Граббса II при 60 °С в течение 2 часов. Az представляет собой мономер А. PyrS представляет собой мономер В. PyrR представляет собой мономер С. SgN представляет собой мономер D. RgN представляет собой мономер E. SdN представляет собой мономер F. RdN представляет собой мономер G. SeN представляет собой мономер H. ReN представляет собой мономер I.

[00371] В некоторых вариантах осуществления длина сшивки 11 или более может давать более высокий выход по сравнению с более короткой длиной сшивки (например, как показано для азетидинсодержащих сшитых пептидов). В некоторых вариантах осуществления предпочтительная длина сшивки составляет 11 или более. В некоторых вариантах осуществления длина сшивки 10-14 или более может давать более высокие выходы по сравнению с сшивкой другой длины (например, как для пирролидинсодержащих сшитых пептидов, как показано). В некоторых вариантах осуществления предпочтительная длина сшивки составляет 11 или более. В некоторых вариантах осуществления предпочтительная длина сшивки составляет 10-14. В некоторых вариантах осуществления пирролидинсодержащие сшивки обычно образуются медленнее, чем азетидинсодержащие сшивки в сопоставимых условиях. В некоторых вариантах осуществления для ациклических аминов аминокислотные остатки, содержащие олефин в углеводородной боковой цепи в N-концевом положении, обычно приводят к образованию продукта метатезиса низших олефинов.

[00372] Данные FP EC50 для некоторых сшитых пептидов предложены в Таблице 5.

[00373] Для реакции образования amino сшивки в большинстве реакций были получены чистые пептиды с amino сшивкой в используемых условиях, за некоторыми исключениями, когда наблюдали множественные продукты и/или двойные изомеры. Иллюстративные результаты представлены в Таблице 6. В некоторых вариантах осуществления ациклические amino сшивки были сложнее получать по сравнению с циклическими amino сшивками при определенных условиях.



[00374] Иллюстративные данные FP EC₅₀ представлены в Таблице 5. В некоторых вариантах осуществления сшитые пептиды с amino сшивками имеют более низкую аффинность связывания, чем сшитые пептиды с другими типами сшивками, например, карбаматными сшивками (в одном случае, FP-0738c (1800 нМ) по сравнению с FP-0738a

(200 нМ).

[00375] В некоторых вариантах осуществления следующие сшивки обеспечивают лучшие результаты и могут быть предпочтительными (иллюстративные сшитые пептиды в скобках):

Карбаматные сшивки:

Az/R6 (FP-0725c)

PR/R6 (FP-0745c)

S7/PS (FP-0763c)

R4/PR (FP-0765c)

R5/PR (FP-0766c)

R6/PR (FP-0767c)

R7/PR (FP-0768c)

Длина сшивки = от 11 до 14 атомов

Амино сшивки:

S7/Az (FP-0738a)

PR/R6 (FP-0745a)

Длина сшивки = от 11 до 12 атомов

[00376] С помощью анализа Biacore на основе поверхностного плазмонного резонанса - R4/PR (FP-0765c) продемонстрировал Kd около 13 нМ, S5/S5 (FP-0787c) – Kd около 14 нМ, R5/PR (FP-0766c) – Kd около 7 нМ, Az/R6 (FP-0725c) – Kd около 22 нМ, S7/Az (FP-0738a) – Kd около 43 нМ, и PR/R6 (FP-0745a) – Kd около 34 нМ.

[00377] Пример 9. Дополнительные способы для метатезиса олефинов.

[00378] В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает способы получения сшитых пептидов. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает способы получения сшитых пептидов, включающие образование сшивки посредством метатезиса олефинов. В некоторых вариантах осуществления данное описание обеспечивает способы реакции метатезиса с замыканием цикла для образования сшивки.

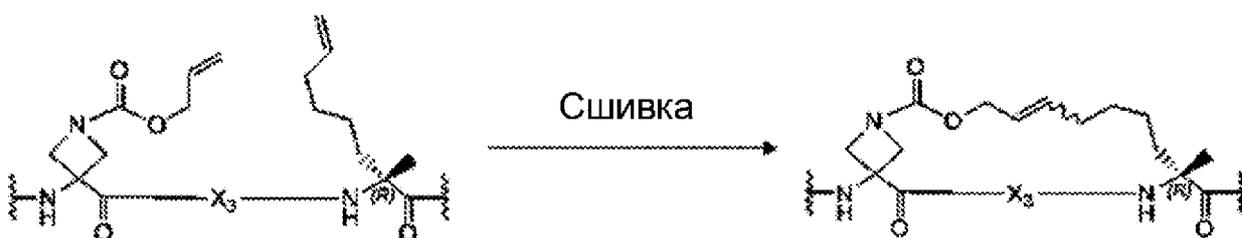
[00379] В соответствии с данным описанием могут быть использованы различные катализаторы метатезиса. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой Ru-катализатор. В некоторых вариантах осуществления Ru-катализатор представляет собой Граббс I, Граббс II, Ховейда-Граббс I и Ховейда-Граббс II. В некоторых вариантах осуществления загрузка катализатора составляет 5 мол. %. В некоторых вариантах осуществления загрузка катализатора составляет 20 мол. %. В некоторых вариантах осуществления Ховейда-Граббс II обеспечивает лучшие результаты, чем один или более других катализаторов.

[00380] В некоторых вариантах осуществления для оценки различных условий использовали 11 субстратных пептидов для метатезиса олефинов, каждый из которых может быть полностью сшит с помощью одной обработки с использованием 30 мол% Граббс I. Иллюстративные результаты представлены на Фиг. 8.

[00381] FP0766 – R₅/M_C:

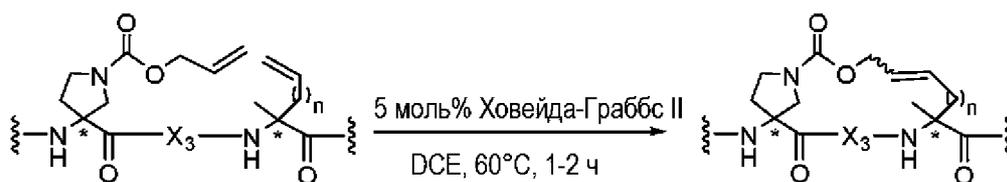


[00382] FP0725 – M_A/R₆:



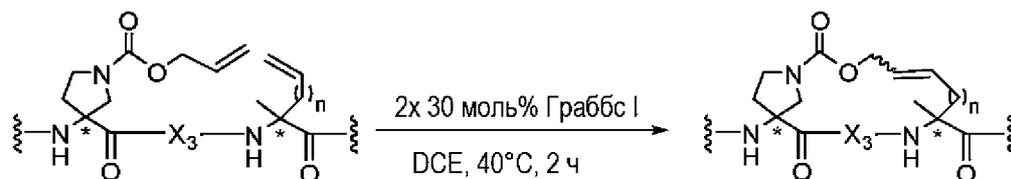
[00383] Для Граббса I, одна обработка в DCE, при 40 °С, 2 часа, все реакции с использованием 20 мол. % были завершены с 7, не давали или давали следы побочного продукта, в то время как 4 давал от 17 % до 50 % побочного продукта. Одной обработки 5 мол. % было недостаточно для полной сшивки пептидов, при этом 3 пептида также демонстрировали образование побочного продукта. Для Граббса II, одной обработки в DCE, при 40 °С, 2 часа, наблюдали более низкую эффективность по сравнению с Граббс I, не наблюдали завершения реакции, наблюдали образование побочных продуктов, и исходный материал был основным видом во всем. Для Ховейда-Граббса I, одной обработки в DCE, при 40 °С, 2 часа, не наблюдали завершения реакций, и с 5 мол. % не наблюдали ни следы, ни сшитый продукт. Для Ховейда-Граббса II, одной обработки в DCE, при 60 °С, 2 часа, все пептиды были полностью сшиты с 5 мол. % Ховейда-Граббса II, и наблюдали более низкое соотношение побочного продукта к продукту, чем для других катализаторов.

[00384] В некоторых вариантах осуществления оптимизированный процесс представляет собой



[00385] В некоторых вариантах осуществления предварительно оптимизированный

процесс представляет собой



[00386] Иллюстративные результаты были представлены ниже.

ИИ	Пептидная последовательность	1-я обработка (5 мол. % Ховейда-Граббса II при 60С)	Изомеры
FP-0996	Ac-HRERSLQTLR-Az-IQR-R6-LF-NH2	Реакция завершена; следы несшитых	Один
FP-0997	Ac-HRERSLQTLR-S5-IQR-Az-LF-NH2	50 % сшитых	Один
FP-0998	Ac-HRERSLQTLR-Pr-IQR-R5-LF-NH2	остается 15 % несшитых	Один
FP-0999	Ac-HRERSLQTLR-R6-IQR-Pr-LF-NH2	остается 30 % несшитых	Один
FP-1000	Ac-HRE-Az - SLQ-R6-LRDIQR-Nle-LF-NH2	Реакция завершена; 13 % побочного продукта	Один
FP-1001	Ac-HRE-S5-SLQ-Az-LRDIQR-Nle-LF-NH2	40 % сшитых	Один
FP-1002	Ac-HRE-Pr- SLQ-R5 -LRDIQR-Nle-LF-NH2	остается 10 % несшитых	Один
FP-1003	Ac-HRE-R6- SLQ-Pr-LRDIQR-Nle-LF -NH2	остается 13 % несшитых	Один
FP-1004	Ac-Az-HRE-R6-SLQ-R8-LRDIQR-Pr-LF-NH2	Реакция завершена; следы несшитых	Двойной (2:1)
FP-1005	Ac-S5-HRE-Az-SLQ-R8-LRDIQR-Pr-LF-NH2	50 % сшитых	Двойной (2:1)
FP-1006	Ac-Pr-HRE-R5-SLQ-R8-LRDIQR-Pr-LF-NH2	остается 10 % несшитых	Двойной (2:1)
FP-1007	Ac-R6-HRE-Pr-SLQ-R8-LRDIQR-Pr-	остается 15 %	Двойной

	LF-NH2	несшитых	(2:1)
--	--------	----------	-------

ИН	Пептидная последовательность	1-я обработка (5 мол. % Ховейда-Граббса II при 60С)	2-я обработка (5 мол. % Ховейда-Граббса II при 60С)
FP-0719	Ac-Pro-Gln-M _A -Ile-Leu-Asp-R3-His-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	следы несшитых	НД
FP-0720	Ac-Pro-Gln-M _A -Ile-Leu-Asp-S3-His-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	нет реакции	НД
FP-0726	Ac-Pro-Gln-M _A -Ile-Leu-Asp-S6-His-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	10 % сшитого продукта; двойные изомеры	НД
FP-0741	Ac-Pro-Gln-M _C -Ile-Leu-Asp-R4-His-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	следы несшитых	НД
FP-0748	Ac-Pro-Gln-M _C -Ile-Leu-Asp-S7-His-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	следы несшитых	НД
FP-0761	Ac-Pro-Gln-S6-Ile-Leu-Asp-M _B -His-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	60 % сшитых	реакция завершена; следы несшитых
FP-0763	Ac-Pro-Gln-S7-Ile-Leu-Asp-M _B -His-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	42 % сшитых	реакция завершена; следы несшитых
FP-0769	Ac-Pro-Gln-S5-Ile-Leu-Asp-M _D -His-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	20 % сшитых	46 % сшитого продукта; двойные изомеры
FP-0770	Ac-Pro-Gln-S5-Ile-Leu-Asp-M _F -His-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	50 % сшитого продукта; двойные изомеры	НД
FP-0771	Ac-Pro-Gln-S5-Ile-Leu-Asp-M _H -His-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	25 % сшитого продукта; двойные изомеры	НД
FP-0772	Ac-Pro-Gln-R5-Ile-Leu-Asp-M _D -His-Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	20 % сшитых	50 % сшитых

FP-0773	Ac-Pro-Gln-R5 -Ile-Leu-Asp-M _F -Hi s- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	нет реакции	НД
FP-0774	Ac-Pro-Gln-R5 -Ile-Leu-Asp-M _H -Hi s- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	нет реакции	НД
FP-0775	Ac-Pro-Gln-R5 -Ile-Leu-Asp-M _E -Hi s- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂		
FP-0776	Ac-Pro-Gln-R5 -Ile-Leu-Asp-M _G -Hi s- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	60 % сшитых	реакция завершена; следы несшитых
FP-0777	Ac-Pro-Gln-R5-Ile-Leu-Asp-M _I -His- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	60 % сшитых	реакция завершена; следы несшитых
FP-0778	Ac-Pro-Gln-MD-Ile-Leu-Asp-S5-His- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	58 % сшитых	реакция завершена; следы несшитых
FP-0779	Ac-Pro-Gln-M _F -Ile-Leu-Asp- S 5 -His- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	42 % сшитых	реакция завершена; следы несшитых
FP-0780	Ac-Pro-Gln-M _H -Ile-Leu-Asp-S5-His- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	~ 33 % сшитых, совместно элюируется усечением -M _H	реакция завершена; следы несшитых
FP-0781	Ac-Pro-Gln-M _E -Ile-Leu- Asp-R5 -Hi s- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂		
FP-0782	Ac-Pro-Gln-M _G -Ile-Leu-Asp-R5 -Hi s- V al - Arg-Arg- V al -Trp-Arg-NH ₂	33 % сшитых	реакция завершена; следы несшитых
FP-0783	Ac-Pro-Gln-M _I -Ile-Leu-Asp-R5-His- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	56 % сшитых	реакция завершена; следы несшитых
FP-0784	Ac-Pro-Gln-M _E -Ile-Leu-Asp- S 5 -His- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂		
FP-0785	Ac-Pro-Gln-M _G -Ile-Leu-Asp- S5 -Hi s- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	следы несшитых	НД

FP-0786	Ac-Pro-Gln-M _I -Ile-Leu-Asp - S 5 -His- Val-Arg-Arg-Val-Trp-Arg-NH ₂	следы несшитых	НД
---------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	----------------	----

НД: данные отсутствуют/не выполнены.

[00387] В некоторых вариантах осуществления сшитые пептиды со «стяжками» выбраны ниже:

Ac-PyrS-HRE-B5-SLQ-PyrR-LRDIQR-Nle-LF-NH ₂	Ac-HRERSL-PyrS-TLR-B5-IQR-PyrR-LF-NH ₂
Ac-SgN-HRE-B5-SLQ-RdN-LRDIQR-Nle-LF-NH ₂	Ac-HRERSL-SgN-TLR-B5-IQR-RdN-LF-NH ₂
Ac-SdN-HRE-B5-SLQ-RdN-LRDIQR-Nle-LF-NH ₂	Ac-HRERSL-SdN-TLR-B5-IQR-RdN-LF-NH ₂
Ac-SeN-HRE-B5-SLQ-RdN-LRDIQR-Nle-LF-NH ₂	Ac-HRERSL-SeN-TLR-B5-IQR-RdN-LF-NH ₂
Ac-SgN-HRE-B5-SLQ-ReN-LRDIQR-Nle-LF-NH ₂	Ac-HRERSL-SgN-TLR-B5-IQR-ReN-LF-NH ₂
Ac-SdN-HRE-B5-SLQ-ReN-LRDIQR-Nle-LF-NH ₂	Ac-HRERSL-SdN-TLR-B5-IQR-ReN-LF-NH ₂
Ac-SeN-HRE-B5-SLQ-ReN-LRDIQR-Nle-LF-NH ₂	Ac-HRERSL-SeN-TLR-B5-IQR-ReN-LF-NH ₂

[00388] Как описано в данном описании, предложенные агенты, например, сшитые пептиды, обладают рядом значительно улучшенных свойств и активностей, в некоторых вариантах осуществления, особенно по сравнению с одним или более подходящими эталонными агентами. Среди прочего, улучшенную стабильность, повышенную растворимость, повышенную проницаемость клеток, увеличение активности, повышенную селективность и/или пониженную токсичность наблюдают по сравнению с рядом эталонных агентов, например, несшитых пептидов, низкомолекулярных ингибиторов пути Wnt, сшитых пептидов, содержащих углеводородные сшивки, сшитых пептидов, не взаимодействующих с одним или более сайтами бета-катенина, которые взаимодействуют

с аксином (например, сшитые пептиды, взаимодействующие с одним или более сайтами бета-катенина, которые взаимодействуют с VCL9, но не с аксином). Ряд анализов, в том числе описанных в данном описании и их вариациях, можно использовать для оценки одного или более свойств и активностей предложенных агентов, например, сшитых пептидов.

[00389] Таблица 2. Иллюстративные данные.

Пептид	<i>in vitro</i>			Репортер TCF/LEF	
	FP EC ₅₀ (нМ)*	Растворимость (мМ)	К _D по ППР (нМ)	IC ₅₀ (мМ)	Ингибирование при 10 мкМ
FP0001c					
FP0003c					
FP0005c	+++				45 %
FP0006a	+++				10 %
FP0007c					54 %
FP0009c					54 %
FP0011c					34 %
FP0025c	+++		15		65 %
FP0098					18 %
FP0099					38 %
FP0110					19 %
FP0212s					
Изомер 2	++				35 %
FP0216c					37 %
FP0217a	Н.С.	111			0 %
FP0217c					
Изомер 1	+				
FP0217c					
Изомер 2	+++	7	2	0.743	72 %
cl4-FP0217a					
cl4-FP0217c					54 %
cl6-FP0217a					
FP0217c					
bAfree	+++	155	9		

FP0217c btn	+++				
FP0217c c18a					
FP0217rc	+++	26			
FP0217s					
Изомер 1	+++	5			
FP0217s					
Изомер 2	+++	2			
FP0217u	+++				
FP0218c	++				41 %
FP0219c	++				20 %
FP0220c	+++	14			39 %
FP0221c					38 %
FP0222c					22 %
FP0223a					18 %
FP0224a					15 %
FP0243c					35 %
FP0244c					68 %
FP0247c					0 %
FP0249c					0 %
FP0250c					0 %
FP0253c					63 %
FP0264c					59 %
FP0265c					64 %
FP0268c					0 %
FP0269c					0 %
FP0270c					0 %
FP0271c					0 %
FP0272c					
FP0273c					4 %
FP0274c					42 %
FP0278c					0 %
FP0279c					34 %
FP0280c					78 %
FP0281c					38 %

FP0282c				42 %
FP0284c				0 %
FP0285c				19 %
FP0286c				0 %
FP0290c				60 %
FP0292c				23 %
FP0293c				32 %
FP0295c				36 %
FP0296c				64 %
FP0298c				38 %
FP0299c				2 %
FP0300c				39 %
FP0302c				51 %
FP0306c				48 %
FP0317a				34 %
FP0318a				
FP0318c				48 %
FP0321c				59 %
FP0324c				51 %
FP0325a				
FP0325c				73 %
FP0327c				0 %
FP0335a	++			0 %
FP0335c Изомер 1	++			22 %
FP0335c Изомер 2	+++			37 %
FP0336c				43 %
FP0338c	++		3	36 %
FP0344c				0 %
FP0345c				43 %
FP0346c				36 %
FP0349c				50 %
FP0350c				1 %

FP0352c					38 %
FP0353c					0 %
FP0354c					28 %
FP0355c					0 %
FP0357c					37 %
FP0365c	++				
FP0365c Изомер 1	+				
FP0365c Изомер 2	+				
FP0368c					0 %
FP0369c					38 %
FP0371c					46 %
FP0380c					25 %
FP0383c					22 %
FP0391c					
FP0395c					32 %
FP0405c	+				
FP0406c	++				
FP0407c	+				
FP0408c	H.C.				
FP0409a					
FP0409c	H.C.				
FP0409c free					
cl6-FP0409a					
cl6-FP0409c					
FP0410c	++				
FP0411c					
FP0412c					
FP0495a	+				18 %
FP0495c	++				20 %
FP0501c	++				33 %
FP0502a	+				49 %

FP0502c Изомер 1	+++				20 %
FP0502c Изомер 2	++				27 %
FP0503a	++	236			32 %
FP0503c	++	35			10 %
FP0506a	+				
FP0506c Изомер 1	++				
FP0506c Изомер 2	+++				
FP0507a	+++				
FP0507c	+				
FP0509a	+	192			
FP0509c	+++	32	3		
FP0510a	+	165			
FP0510c Изомер 1	+++	65			
FP0510c Изомер 2	+++	31			
FP0511a	+++	170			
FP0511c Изомер 1	+++	49			
FP0511c Изомер 2	+++	24			
FP0516a Изомер 1	++				
FP0516a Изомер 2	+				
FP0516c	++				
FP0536c	Н.С.				
FP0537c	Н.С.				
FP0538c	+				
FP0539c					

FP0539c					
Изомер 1					52 %
FP0539c					
Изомер 2					36 %
FP0540c	Н.С.				
FP0541c	Н.С.				
FP0542c	+				18 %
FP0554c					
Изомер 1	Н.С.				29 %
FP0554c					
Изомер 2	Н.С.				35 %
FP0555c					
Изомер 1	Н.С.				43 %
FP0555c					
Изомер 2	Н.С.				32 %
FP0556c					
Изомер 1	Н.С.				33 %
FP0556c					
Изомер 2	Н.С.				38 %
FP0557c					
Изомер 1	Н.С.				43 %
FP0557c					
Изомер 2	Н.С.				30 %
Изомер 1					
FP0558c	Н.С.				38 %
Изомер 2					
FP0558c	Н.С.				40 %
Изомер 1					
FP0559c	Н.С.				44 %
Изомер 2					
FP0559c	Н.С.				31 %
Изомер 1					
FP0560c	Н.С.				40 %

Изомер FP0560c	2 H.C.					22 %
Изомер FP0561c	1 H.C.					38 %
Изомер FP0561c	2 H.C.					35 %
Изомер FP0562c	1 H.C.					22 %
Изомер FP0562c	2 H.C.					32 %
Изомер FP0563c	1 H.C.					34 %
Изомер FP0563c	2 H.C.					30 %
Изомер FP0564c	1 H.C.					46 %
Изомер FP0564c	2 H.C.					
Изомер FP0565c	1 H.C.					
Изомер FP0565c	2 H.C.					
Изомер FP0566c	1 H.C.					
Изомер FP0567c	1 H.C.					
Изомер FP0567c	2 H.C.					
Изомер FP0568c	1 H.C.					
Изомер FP0568c	2 H.C.					
Изомер FP0569c	1 H.C.					

Изомер FP0569c	2	Н.С.				
Изомер FP0570c	1	Н.С.				
Изомер FP0570c	2	Н.С.				
Изомер FP0571c	1	Н.С.				
Изомер FP0571c	2	Н.С.				
Изомер FP0572c	1	Н.С.				
Изомер FP0573c	1	Н.С.				
Изомер FP0573c	2	Н.С.				
Изомер FP0574c	1	Н.С.				
Изомер FP0574c	2	Н.С.				
Изомер FP0575c	1	Н.С.				
Изомер FP0575c	2	Н.С.				
Изомер FP0576c	1	Н.С.				
Изомер FP0576c	2	Н.С.				
Изомер FP0577c	1	Н.С.				
Изомер FP0578c	1	Н.С.				
Изомер FP0578c	2	Н.С.				

FP0587c	+++				33 %
FP0588c	+++	133			61 %
FP0594c	++	166			23 %
FP0596c	+				21 %
FP0597c	+++	98	4	1.021	81 %
FP0597c c12		4			
FP0597c c8		2			
FP0598c	+++				23 %
FP0601c	+++				30 %
FP0604c	+++				32 %
FP0605c	+++				30 %
FP0611c	+++				56 %
FP0616c	+++	56			51 %
FP0617c	+++	63			62 %
FP0625c	++				20 %
FP0626c	+++	40			53 %
FP0628 aib	++	88			
FP0629c	+				49 %
FP0630c	++				53 %
FP0631c	+				0 %
FP0632c	++	13			57 %
FP0633c	+				16 %
FP0634c	+++				45 %
FP0635c	++				19 %
FP0636c	++				41 %
FP0639c	+++				40 %
FP0640c	+++				25 %
FP0644c	++				34 %
FP0645c	+++				26 %
FP0721a					
FP0721c	+				
FP0723a					
FP0723c	+				
FP0724c	+				

FP0725a	+				
FP0725c	+++		22		
FP0727c	+				
FP0728c	+				
FP0731c	+				
FP0733c	+				
FP0734a	H.C.				
FP0734c	H.C.				
FP0735a	+				
FP0735c	+				
FP0736a	++				
FP0736c	+				
FP0738a	++		43		
FP0738c	+				
FP0743a	H.C.				
FP0743c	+				
FP0745a	++		34		
FP0745c	++				
FP0751a	H.C.				
FP0751c	+				
FP0752c	+				
FP0753a	H.C.				
FP0758a	H.C.				
FP0758c	+				
FP0761c	++				
FP0763a	+				
FP0763c	++				
FP0765c	+++		13	Н.Д.	Н.Д.
FP0766c	+++		7	Н.Д.	Н.Д.
FP0767a	+				
FP0767c	++				
FP0768a	H.C.				
FP0768c	++				
FP0776c	+				

FP0776a	+				
FP0777c	+				
FP0777a	+				
FP0778c	+				
FP0779c	+				
FP0780c	+				
FP0782c	++				
FP0783c	+				
FP0783a	+				
FP0787s	++		14		

* +++: ≤ 100 нМ EC50; ++: 100-500 нМ EC50; +: 500-5000 нМ EC50;

Н.П., Н.Д.: релевантные значения, неопределенные по имеющимся в настоящее время данным, собранным из примененных условий анализа, например, диапазоны доз, концентрации и т.д.;

Н.С.: связывание не обнаружено в примененных условиях анализа.

[00390] Таблица 3. Иллюстративные результаты.

Часть А

ИН	Эффективность метатетиза	Целевое Связывание	Kd связывания (нМ)	Растворимость в DPBS (мкМ)	Бета-катенин с люциферазным репортером, % ингибирования при 10 мкМ
FP0512с	средняя	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0513с	высокая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0514с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0515с	средняя	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0516с	средняя	151	Н.Д.	Н.Д.	27 %
FP0517с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0335с	средняя	Да (Изомер 2 более сильно, чем Изомер 1)	Н.Д.	Н.Д.	22 % (Изомер 1) 37 % (Изомер 2)
FP0492с	средняя	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0491с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.

FP0490с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0338с	высокая	Да	10	Н.Д.	30 %
FP0495с	высокая	Да	Н.Д.	Н.Д.	20 %
FP0494с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0493с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0499с	средняя	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0498с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0497с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0496с	средняя	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0503с	средняя	Да	Н.Д.	35	10 %
FP0502с	средняя	Да	Н.Д.	Н.Д.	20 % (Пик 1) 27 % (Пик 2)
FP0501с	средняя	Да	Н.Д.	Н.Д.	33 %
FP0500с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0507с	высокая, но два изомера	Да	Н.Д.	Н.Д.	32 % (Выделен только один изомер)
FP0506с	средняя	Да	Н.Д.	Н.Д.	36 %
FP0505с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0504с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0486с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0485с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0484с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0483с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0217с	средняя	Да (Изомер 2 более сильно, чем Изомер 1)	4 (Изомер 2)	12 (Изомер 2)	62 % (Изомер 2)
FP0489с	средняя	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0488с	нет данных	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0487с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0508с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0509с	средняя	Да	3	42	39 %
FP0510с	высокая, но два изомера	Да (Изомер 2 более сильно,	Н.Д.	65 (Изомер 1) 31 (Изомер 2)	22 % (Изомер 1) 33 % (Изомер 2)

		чем Изомер 1)			
FP0511с	высокая, но два изомера	Да (Изомер 2 более сильно, чем Изомер 1)	Н.Д.	49 (Изомер 1) 24 (Изомер 2)	17 % (Изомер 1) 18 % (Изомер 2)
FP0520с	высокая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0521с	средняя	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0522с	высокая, но два изомера	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0523с	высокая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0617с	высокая	Да	Н.Д.	63	62%
FP0616с	высокая	Да	Н.Д.	56	51%
FP0615с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0611с	высокая	Да	Н.Д.	Н.Д.	58%
FP0623с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0624с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0625с	средняя	Да	Н.Д.	Н.Д.	0%
FP0592с	высокая, но 2 изомера	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0599с	высокая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0606с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0627с	средняя	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0618с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0619с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0613с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0609с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0620с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0621с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0622с	средняя	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0587с	высокая	Да	Н.Д.	Н.Д.	43 %
FP0588с	высокая, но 2 изомера	Да	Н.Д.	133	61 %
FP0589с	высокая, но 2 изомера	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0590с	высокая, но 2	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.

	изомера				
FP0591с	высокая, но 2 изомера	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0593с	высокая, но 2 изомера	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0594с	высокая	Да	Н.Д.	166	23 %
FP0595с	средняя	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0596с	высокая	Да	Н.Д.	Н.Д.	11 %
FP0597с	высокая	Да	4	98	81 %
FP0598с	высокая	Да	Н.Д.	91	23 %
FP0600с	высокая, но 2 изомера	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0601с	высокая	Да	Н.Д.	Н.Д.	40 %
FP0602с	средняя	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0603с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0604с	высокая	Да	Н.Д.	Н.Д.	46 %
FP0605с	высокая	Да	Н.Д.	Н.Д.	50 %
FP0607с	низкая	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0608с	средняя	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0626с	высокая	Да	Н.Д.	40	60 %

Низкая: <1: 2 сшитые: несшитые или <1: 1 сшитые: несшитые с двумя изомерами

Средняя: между около 1: 2 сшитые: несшитые и 2: 1 сшитые: несшитые, потенциально с двумя изомерами (также в этой категории есть комбинации, которые дают до 3: 1 или около того сшитые: несшитые, но дают или два основных изомера, или значительное количество ни сшитого, ни несшитого побочного продукта)

Высокая: лучше, чем 2: 1 сшитые: несшитые с одним основным изомером

Высокая, но два изомера: лучше, чем около 4: 1 сшитых, но с двумя основными изомерами

Н.Д. – Нет данных или не представлено в этой Таблице.

Часть В

Сшитый карбаматом исходный	Аминосшитый продукт	Декарбоксилирование CO ₂	Целевое связывание	Растворимость в DPBS (мкМ)	% ингибирования бета-катенина с люциферазны
----------------------------	---------------------	-------------------------------------	--------------------	----------------------------	---------------------------------------------

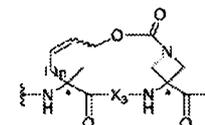
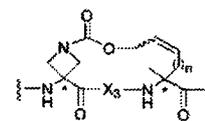
материал	г				м репортером при 10 мкМ
FP0516c	FP0516 а	Да (два выделенных изомера)	Да (Изомер 1 связывает более сильно, чем Изомер 2)	Н.Д.	Н.Д.
FP0335c	FP0335 а	Да	Да	Н.Д.	0 %
FP0338c	FP0338 а	Да	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
FP0495c	FP0495 а	Да	Да	Н.Д.	18 %
FP0503c	FP0503 а	Да	Да	236	32 %
FP0502c	FP0502 а	Да	Отсутствует	Н.Д.	49 %
FP0507c	FP0507 а	Да	Да	Н.Д.	32 %
FP0506c	FP0506 а	Да	Отсутствует	Н.Д.	0 %
FP0217c	FP0217 а	Да	Отсутствует	111	0 %
FP0509c	FP0509 а	Да	Да	192	0 %
FP0510c	FP0510 а	Да	Да	165	49 %
FP0511c	FP0511 а	Да	Да	170	0 %

Н.Д. – Нет данных или не представлено в этой Таблице.

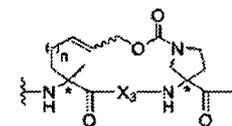
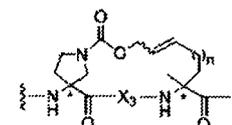
[00391] Таблица 4. Иллюстративные результаты.

А - 2х 30 мол. % Граббса I, при 40 °С, 2 часа

Азетидин карбаматные шивки						
ИН пептида	Последовательность	Завершена с одной обработкой	Завершена после 2 обработок	Не завершена или отсутствие реакции	Образование побочного продукта	Двойной изомер
FP-0719	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R3-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0720	Ac-P-Q-Az-I-L-D-S3-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0721	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R4-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0723	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			25%	
FP-0724	Ac-P-Q-Az-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0725	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R6-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x				
FP-0726	Ac-P-Q-Az-I-L-D-S6-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		x
FP-0727	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R7-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			50%	
FP-0728	Ac-P-Q-Az-I-L-D-S7-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x		28%	
FP-0729	Ac-P-Q-R3-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0730	Ac-P-Q-S3-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0731	Ac-P-Q-R4-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x (80%)		
FP-0733	Ac-P-Q-R5-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0734	Ac-P-Q-S5-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x				
FP-0735	Ac-P-Q-R6-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x				
FP-0736	Ac-P-Q-S6-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x				
FP-0737	Ac-P-Q-R7-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x		22%	
FP-0738	Ac-P-Q-S7-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x				

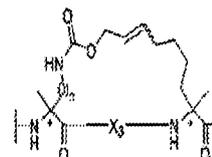
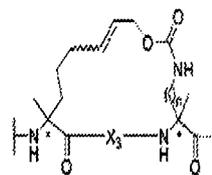


Пирролидин карбаматные шивки						
ИН пептида	Последовательность	Завершена с одной обработкой	Завершена после 2 обработок	Не завершена или отсутствие реакции	Образование побочного продукта	Двойной изомер
FP-0739	Ac-P-Q-P3-I-L-D-R3-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0741	Ac-P-Q-P3-I-L-D-R4-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0743	Ac-P-Q-P2-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x				
FP-0744	Ac-P-Q-P3-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0745	Ac-P-Q-P3-I-L-D-R6-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x				
FP-0746	Ac-P-Q-P2-I-L-D-S6-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0748	Ac-P-Q-P3-I-L-D-S7-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0749	Ac-P-Q-P3-I-L-D-S3-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0751	Ac-P-Q-P3-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0752	Ac-P-Q-P3-I-L-D-S6-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0753	Ac-P-Q-P3-I-L-D-S7-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x		28%	
FP-0756	Ac-P-Q-R4-I-L-D-P2-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0758	Ac-P-Q-R5-I-L-D-P2-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x (80%)		
FP-0759	Ac-P-Q-S5-I-L-D-P2-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x				x
FP-0760	Ac-P-Q-R6-I-L-D-P2-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0761	Ac-P-Q-S6-I-L-D-P2-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0763	Ac-P-Q-S7-I-L-D-P2-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0764	Ac-P-Q-R3-I-L-D-P2-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0765	Ac-P-Q-R4-I-L-D-P2-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0766	Ac-P-Q-R5-I-L-D-P2-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x				
FP-0767	Ac-P-Q-R6-I-L-D-P2-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x				
FP-0768	Ac-P-Q-R7-I-L-D-P2-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x				



В - 2x 5 мол. % Ховейда-Граббса II, при 60 °С, 2 часа

Алкил карбаматные шивки						
ИН пептида	Последовательность	Завершена содной обработкой	Завершена после 2 обработок	Не завершена или отсутствие реакции	Образование побочного продукта	Двойной изомер
FP-0769	Ac-P-Q-S5-I-L-D-SgN-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		x
FP-0770	Ac-P-Q-S5-I-L-D-SdN-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		x
FP-0771	Ac-P-Q-S5-I-L-D-ScN-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		x
FP-0772	Ac-P-Q-R5-I-L-D-SgN-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0773	Ac-P-Q-R5-I-L-D-SdN-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0774	Ac-P-Q-R5-I-L-D-ScN-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0776	Ac-P-Q-R5-I-L-D-RdN-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0777	Ac-P-Q-R5-I-L-D-ReN-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0778	Ac-P-Q-SgN-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0779	Ac-P-Q-SdN-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0780	Ac-P-Q-ScN-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0782	Ac-P-Q-RdN-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0783	Ac-P-Q-ReN-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x			
FP-0785	Ac-P-Q-RdN-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		
FP-0786	Ac-P-Q-ReN-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2			x		



[00392] Таблица 5. Иллюстративные данные FP EC₅₀ (нМ).

Азетидин карбаматные сшивки		
ИИ пептида	Последовательность	FP EC ₅₀ (нМ)
FP-0721c	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R4-H-V-R-R-V-W-R-NH2	1300
FP-0723c	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	1400
FP-0724c	Ac-P-Q-Az-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	540
FP-0725c	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R6-H-V-R-R-V-W-R-NH2	80
FP-0727c	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R7-H-V-R-R-V-W-R-NH2	520
FP-0728c	Ac-P-Q-Az-I-L-D-S7-H-V-R-R-V-W-R-NH2	2100
FP-0731c	Ac-P-Q-R4-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	4700
FP-0733c	Ac-P-Q-R5-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	920
FP-0734c	Ac-P-Q-S5-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	>5000
FP-0735c	Ac-P-Q-R6-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	1600
FP-0736c	Ac-P-Q-S6-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	890
FP-0737c	Ac-P-Q-R7-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	TBD
FP-0738c	Ac-P-Q-S7-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	1800

Пирролидин карбаматные сшивки		
ИИ пептида	Последовательность	FP EC ₅₀ (нМ)
FP-0743c	Ac-P-Q-P _R -I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	740
FP-0745c	Ac-P-Q-P _R -I-L-D-R6-H-V-R-R-V-W-R-NH2	110
FP-0751c	Ac-P-Q-P _S -I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	2000
FP-0752c	Ac-P-Q-P _S -I-L-D-S6-H-V-R-R-V-W-R-NH2	2600
FP-0753c	Ac-P-Q-P _S -I-L-D-S7-H-V-R-R-V-W-R-NH2	низкий выход
FP-0758c	Ac-P-Q-R5-I-L-D-P _S -H-V-R-R-V-W-R-NH2	2700
FP-0761c	Ac-P-Q-S6-I-L-D-P _S -H-V-R-R-V-W-R-NH2	460
FP-0763c	Ac-P-Q-S7-I-L-D-P _S -H-V-R-R-V-W-R-NH2	115
FP-0765c	Ac-P-Q-R4-I-L-D-P _R -H-V-R-R-V-W-R-NH2	30
FP-0766c	Ac-P-Q-R5-I-L-D-P _R -H-V-R-R-V-W-R-NH2	20
FP-0767c	Ac-P-Q-R6-I-L-D-P _R -H-V-R-R-V-W-R-NH2	110
FP-0768c	Ac-P-Q-R7-I-L-D-P _R -H-V-R-R-V-W-R-NH2	150

Алкил карбаматные шивки		
ИИ пептида	Последовательность	FP EC ₅₀ (нМ)
FP-0776c	Ac-P-Q-R5-I-L-D-RdN-H-V-R-R-V-W-R-NH2	570
FP-0777c	Ac-P-Q-R5-I-L-D-ReN-H-V-R-R-V-W-R-NH2	560
FP-0778c	Ac-P-Q-SgN-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	1000
FP-0779c	Ac-P-Q-SdN-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	1300
FP-0780c	Ac-P-Q-SeN-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	1700
FP-0782c	Ac-P-Q-RdN-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	380
FP-0783c	Ac-P-Q-ReN-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	990

Амино шивки (циклические)		
ИИ пептида	Последовательность	FP EC ₅₀ (нМ)
FP-0721	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R4-H-V-R-R-V-W-R-NH2	TBD
FP-0723	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	TBD
FP-0725	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R6-H-V-R-R-V-W-R-NH2	580
FP-0734	Ac-P-Q-S5-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	>5000
FP-0735	Ac-P-Q-R6-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	2360
FP-0736	Ac-P-Q-S6-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	470
FP-0738	Ac-P-Q-S7-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	200
FP-0743	Ac-P-Q-P _R -I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	>5000
FP-0745	Ac-P-Q-P _R -I-L-D-R6-H-V-R-R-V-W-R-NH2	210
FP-0751	Ac-P-Q-P _S -I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	>5000
FP-0753	Ac-P-Q-P _S -I-L-D-S7-H-V-R-R-V-W-R-NH2	>5000
FP-0758	Ac-P-Q-R5-I-L-D-P _S -H-V-R-R-V-W-R-NH2	>5000
FP-0763	Ac-P-Q-S7-I-L-D-P _S -H-V-R-R-V-W-R-NH2	1110
FP-0767	Ac-P-Q-R6-I-L-D-P _R -H-V-R-R-V-W-R-NH2	700
FP-0768	Ac-P-Q-R7-I-L-D-P _R -H-V-R-R-V-W-R-NH2	>5000

Амино шивки (ациклические)		
ИИ пептида	Последовательность	FP EC ₅₀ (нМ)
FP-0776	Ac-P-Q-R5-I-L-D-RdN-H-V-R-R-V-W-R-NH2	580
FP-0777	Ac-P-Q-R5-I-L-D-ReN-H-V-R-R-V-W-R-NH2	4750
FP-0783	Ac-P-Q-ReN-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	1400

Контроль: FP-0787 (EC₅₀) ~ 100 нМ.

Таблица 6. Иллюстративные результаты образования амино шивок.

Амино шивки (циклические)					
ИН пептида	Последовательность	Реакция завершена	Не завершена	Несколько побочных продуктов	Двойной изомер
FP-0721	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R4-H-V-R-R-V-W-R-NH2	информация отс.		информация отс.	информация отс.
FP-0723	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0724	Ac-P-Q-Az-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x		x	
FP-0725	Ac-P-Q-Az-I-L-D-R6-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0731	Ac-P-Q-R4-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x		x	x
FP-0733	Ac-P-Q-R5-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x		x	
FP-0734	Ac-P-Q-S5-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0735	Ac-P-Q-R6-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0736	Ac-P-Q-S6-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0737	Ac-P-Q-R7-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0738	Ac-P-Q-S7-I-L-D-Az-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0743	Ac-P-Q-Pr-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0745	Ac-P-Q-Pr-I-L-D-R6-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0751	Ac-P-Q-Ps-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0752	Ac-P-Q-Pz-I-L-D-S6-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			x
FP-0758	Ac-P-Q-R5-I-L-D-Ps-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0759	Ac-P-Q-S5-I-L-D-Ps-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			x
FP-0761	Ac-P-Q-S6-I-L-D-Ps-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x		
FP-0763	Ac-P-Q-S7-I-L-D-Ps-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0765	Ac-P-Q-R4-I-L-D-Pr-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			x
FP-0766	Ac-P-Q-R5-I-L-D-Pr-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			x
FP-0767	Ac-P-Q-R6-I-L-D-Pr-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0768	Ac-P-Q-R7-I-L-D-Pr-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			

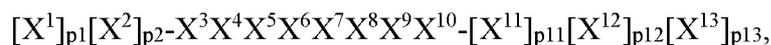
Амино шивки (циклические)					
ИН пептида	Последовательность	Реакция завершена	Не завершена	Несколько побочных продуктов	Двойной изомер
FP-0776	Ac-P-Q-R5-I-L-D-RdN-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0777	Ac-P-Q-R5-I-L-D-ReN-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			
FP-0778	Ac-P-Q-SgN-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x		x
FP-0779	Ac-P-Q-SdN-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x		
FP-0780	Ac-P-Q-SeN-I-L-D-S5-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x		
FP-0782	Ac-P-Q-RdN-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2		x		
FP-0783	Ac-P-Q-ReN-I-L-D-R5-H-V-R-R-V-W-R-NH2	x			

[00393] В то время как различные варианты осуществления были описаны и проиллюстрированы в данном документе, специалисты в данной области техники могут легко определить множество других средств и/или структур для выполнения функций, и/или получения результатов, и/или одного или более преимуществ, описанных в данном описании, и каждое из таких изменений и/или модификаций считается включенным. В целом, специалисты в данной области техники легко поймут, что все параметры, размеры,

материалы и конфигурации, описанные в данном документе, предназначены для примера и что фактические параметры, размеры, материалы и/или конфигурации будут зависеть от конкретного применения или применений, для которых используются идеи данного описания. Специалистам в данной области техники будет понятно или они смогут установить, используя не более чем рутинные способы экспериментирования, множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных в данном описании. Следовательно, следует понимать, что вышеизложенные варианты осуществления представлены только в качестве примера и что предложенные технологии, в том числе заявляемые, могут быть применены на практике иначе, чем конкретно описано и заявлено. Кроме того, любая комбинация двух или более признаков, систем, изделий, материалов, наборов и/или способов, если такие признаки, системы, изделия, материалы, наборы и/или способы не являются взаимно несовместимыми, включена в объем данного описания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептид, содержащий:



где:

каждый из p_1 , p_2 , p_{11} , p_{12} и p_{13} независимо равен 0 или 1;

каждый из X , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , и X^{13} независимо представляет собой аминокислотный остаток;

по меньшей мере два из X , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , и X^{13} содержат боковые цепи, которые необязательно связаны друг с другом с образованием сшивки.

2. Пептид по п. 1, отличающийся тем, что боковые цепи по меньшей мере двух из X^1 - X^{13} связаны с образованием сшивки.

3. Пептид по п. 2, отличающийся тем, что X^3 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , S_4 , S_5 , S_6 , S_7 , S_8 , M_A , M_B , M_C , M_D , M_E , M_F , M_G , M_H , и M_I .

4. Пептид по п. 3, отличающийся тем, что X^{10} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , S_4 , S_5 , S_6 , S_7 , S_8 , M_A , M_B , M_C , M_D , M_E , M_F , M_G , M_H , и M_I .

5. Пептид по п. 2, отличающийся тем, что X^1 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из P , A , D , E , F , G , H , I , K , L , M , N , Q , R , S , T , V , W , Y и α -метилпролина.

6. Пептид по п. 5, отличающийся тем, что X^2 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из A , D , E , F , G , H , I , K , L , M , N , P , Q , R , S , T , V , W , и Y .

7. Пептид по п. 6, отличающийся тем, что X^4 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I , F , H , L , V , гомолейцина, *трет*-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина, и альфа-неопентилглицина.

8. Пептид по п. 7, отличающийся тем, что X^5 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из L , F , H , I , V , альфа-метиллейцина, гомолейцина, *трет*-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина, и альфа-неопентилглицина.

9. Пептид по п. 8, отличающийся тем, что X^6 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из D , A , E , F , H , I , K , L , M , N , P , Q , R , S , T , V , W , Y , метионинсульфона, 2-аминоадипиновой кислоты, бета-метилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-циклогексилового эфира аспарагиновой кислоты, бета-бензилового эфира

аспарагиновой кислоты, бета-метилового эфира глутаминовой кислоты, бета-циклогексилового эфира глутаминовой кислоты и бета-бензилового эфира глутаминовой кислоты.

10. Пептид по п. 9, отличающийся тем, что X^6 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из D, A, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, и Y.

11. Пептид по п. 10, отличающийся тем, что X^7 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈, M_A, M_B, M_C, M_D, M_E, M_F, M_G, M_H, M_I, A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y и альфа-метилаланина.

12. Пептид по п. 11, отличающийся тем, что X^8 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из H, F, I, L, N, Q, V, 1-метилгистидина, 3-метилгистидина, 3-(2-пиридил)аланина, 3-(3-пиридил)аланина 3-(4-пиридил)аланина, бета-2-фурилаланина, бета-2-тиенилаланина, 3-(2-тетразолил)аланина) и бета-4-тиазолилаланина.

13. Пептид по п. 12, отличающийся тем, что X^9 представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из I, V, F, H, L, гомолейцина, *трет*-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина, и альфа-неопентилглицина.

14. Пептид по п. 13, отличающийся тем, что X^{11} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из R, A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, S, T, V, W, Y, 3-(1-нафтилаланина), 2-аминоадипиновой кислоты, асимметричного диметиларгинина, симметричного диметиларгинина, гомоаргинина, N-эпсилон-метиллизина, N-эпсилон-диметиллизина и N-эпсилон-триметиллизина.

15. Пептид по п. 14, отличающийся тем, что X^{12} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из V, F, H, I, L, альфа-метилвалина, альфа-метиллейцина, гомолейцина, *трет*-лейцина, 3-циклопропилаланина, 3-циклобутилаланина, 3-циклопентилаланина, 3-циклогексилаланина и альфа-неопентилглицина.

16. Пептид по п. 15, отличающийся тем, что X^{13} представляет собой остаток аминокислоты, выбранный из W, A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, Y, d-триптофана, альфа-метилтриптофана, 3-(1-нафтилаланина), 3-(2-нафтилаланина), 4-хлортриптофана, 5-хлортриптофана, 6-хлортриптофана, 7-хлортриптофана, 4-бромтриптофана, 5-бромтриптофана, 6-бромтриптофана, 7-бромтриптофана, 4-фтортриптофана, 5-фтортриптофана, 6-фтортриптофана, 7-фтортриптофана, 1-метилтриптофана, 2-метилтриптофана, 4-метилтриптофана, 5-метилтриптофана, 6-метилтриптофана, 7-метилтриптофантана, 2-гидрокситриптофана, 4-гидрокситриптофана, 5-гидрокситриптофана, 6-гидрокситриптофана, 7-гидрокситриптофана, 5-метокситриптофана, 7-азатриптофана, 3-бензотиенилаланина и 4-фенил-L-фенилаланина.

17. Пептид по п. 16, отличающийся тем, что сшивка представляет собой L^s , при этом L^s представляет собой необязательно замещенную, двухвалентную C_{1-50} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-C_y-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$;

каждый $-C_y-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой $-R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, или $-SO_2R$;

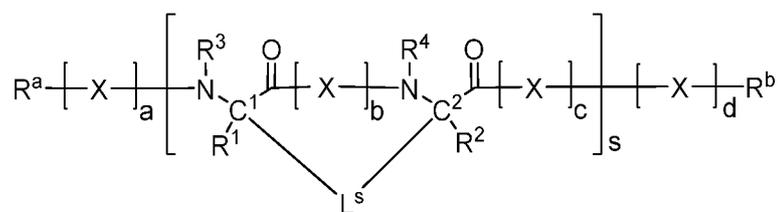
каждый R независимо представляет собой $-H$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-30} алифатической группы, C_{1-30} гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-30} арила, C_{6-30} арилалифатической группы, C_{6-30} арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо объединяют с образованием ковалентной связи, или:

две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с указанным атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме указанного атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

18. Пептид, имеющий структуру:



или его соль, где

каждый из R^a , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой R' ;

R^b представляет собой R' , $-\text{OR}'$ или $-\text{N}(\text{R}')_2$;

каждый из X независимо представляет собой аминокислотный остаток;

каждый из a , b , c , s и d независимо равен 1-20;

каждый из C^1 и C^2 независимо представляет собой атом углерода;

каждый L^s независимо представляет собой $-\text{L}^{s1}-\text{L}^{s2}-\text{L}^{s3}-$, где L^{s1} связан с C^1 , а L^{s3} связана с C^2 ;

каждый из L^{s1} , L^{s2} , и L^{s3} независимо представляет собой L ;

каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{Cu}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$;

каждый $-\text{Cu}-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой $-\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, или $-\text{SO}_2\text{R}$;

каждый R независимо представляет собой $-\text{H}$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-30} алифатической группы, C_{1-30} гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-30} арила, C_{6-30} арилалифатической группы, C_{6-30} арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо объединяют с образованием ковалентной связи, или:

две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с указанным атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме указанного атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

19. Сшитый пептид, содержащий сшивку, имеющую структуру L^s , где:

L^s представляет собой $-L^{s1}-L^{s2}-L^{s3}-$;

каждый из L^{s1} , L^{s2} , и L^{s3} независимо представляет собой L;

каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную C_1-C_{20} алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев алифатической группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cu-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$;

каждый $-Cu-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой $-R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, или $-SO_2R$;

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-30} алифатической группы, C_{1-30} гетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-30} арила, C_{6-30} арилалифатической группы, C_{6-30} арилгетероалифатической группы, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния или

две группы R необязательно и независимо объединяют с образованием ковалентной связи, или:

две или более группы R на одном и том же атоме необязательно и независимо объединяют вместе с указанным атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, кроме указанного атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, сера, фосфора и кремния; или

две или более группы R на двух или более атомах необязательно и независимо объединяют вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

20. Пептид по пп. 17, 18, или 19, отличающийся тем, что:

один конец L^s присоединен к атому A^{n1} пептидного скелета, где A^{n1} связан с R^1 ;

один конец L^s присоединен к атому A^{n2} пептидного скелета, где A^{n2} связан с R^2 ;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой R' ;

между аминокислотным остатком, содержащим A^{n1} , и аминокислотным остатком, содержащим A^{n2} , находятся m аминокислотных остатков, не включая аминокислотный остаток, содержащий A^{n1} , и аминокислотный остаток, содержащий A^{n2} ; и

m равен целому числу от 1 до 12.

21. Пептид по п. 20, отличающийся тем, что каждый из A^{n1} и A^{n2} независимо представляет собой атом углерода.

22. Пептид по п. 21, отличающийся тем, что L^s содержит $-N(R')$ – или $-N(R')-C(O)-$.

23. Пептид по п. 21, отличающийся тем, что сшивка представляет собой углеводородную сшивку.

24. Пептид по п. 1, отличающийся тем, что пептид представляет собой пептид из Таблицы 1.

25. Пептид по п. 21, отличающийся тем, что пептид может образовывать спиральную структуру.

26. Пептид по п. 21, отличающийся тем, что пептид имеет растворимость по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 или 250 мкМ в DPBS (на литр, 8 г хлорида натрия, 0,2 г фосфата калия, одноосновного, 1,15 г фосфата натрия, двухосновного и 0,2 г хлорида калия).

27. Пептид п. 26, отличающийся тем, что пептид связывается с бета-катенином.

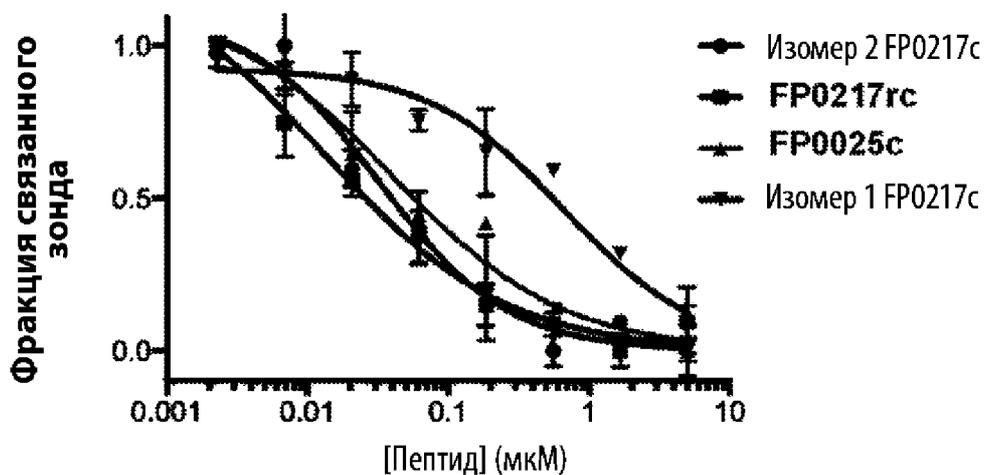
28. Пептид по п. 27, отличающийся тем, что пептид имеет K_d не более 1, 2, 3, 4, 5 или 10 мкМ для бета-катенина.

29. Пептид по п. 28, отличающийся тем, что пептид имеет неспецифическую цитотоксичность менее 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 % в концентрации не менее 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мкМ, как измерено при помощи анализа высвобождения ЛДГ, по сравнению с положительным эталоном.
30. Пептид по п. 29, отличающийся тем, что пептид селективно связывается с бета-катенином в сайтах, которые взаимодействуют с аксином, относительно сайтов, которые взаимодействуют с BCL9.
31. Пептид по п. 30, отличающийся тем, что пептид конъюгируют со вторым соединением.
32. Фармацевтическая композиция, содержащая пептид по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль.
33. Способ модулирования функции бета-катенина, включающий приведение в контакт системы, содержащей бета-катенин, с пептидом по любому из предшествующих пунктов.
34. Способ модулирования функции сигнального пути Wnt, включающий приведение в контакт системы, содержащей этот путь, с пептидом по любому из предшествующих пунктов.
35. Способ модулирования взаимодействия бета-катенина с аксином, включающий приведение в контакт системы, содержащей бета-катенин, с пептидом по любому из предшествующих пунктов.
36. Способ модулирования экспрессии последовательности нуклеиновой кислоты в системе, включающий приведение в контакт системы, содержащей бета-катенин, с пептидом по любому из предшествующих пунктов;
причем экспрессия последовательности нуклеиновой кислоты связана с бета-катенином.
37. Способ модулирования уровня продукта, кодируемого последовательностью нуклеиновой кислоты в системе, включающий приведение в контакт системы, содержащей бета-катенин, с пептидом по любому из предшествующих пунктов;
причем уровень продукта, кодируемого последовательностью нуклеиновой кислоты, связан с бета-катенином.
38. Способ предотвращения или лечения бета-катенин-ассоциированного патологического состояния, расстройства или заболевания, включающий введение субъекту, восприимчивому к нему или страдающему от него, пептида или композиции по любому из предшествующих пунктов
39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что патологическое состояние, расстройство или заболевание представляет собой рак.

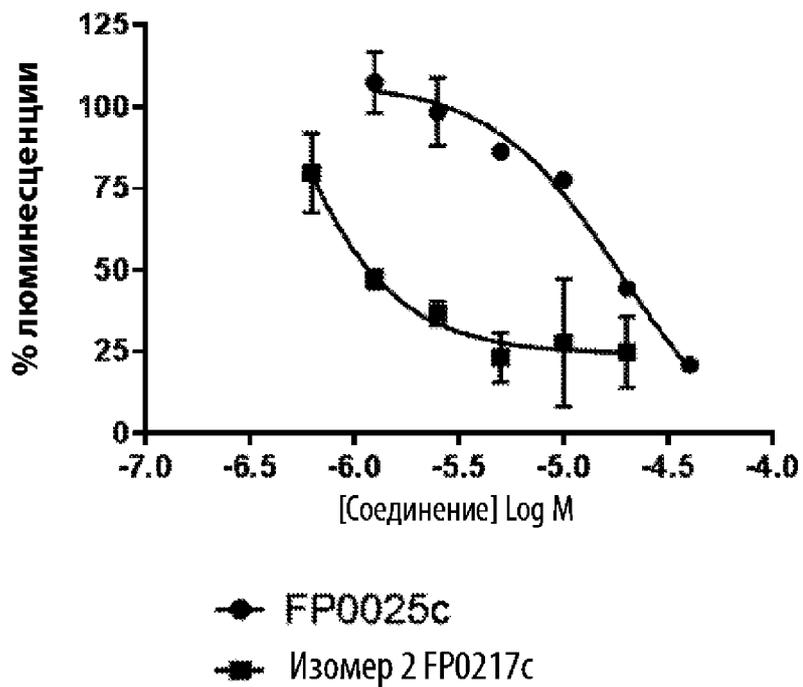
40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что рак представляет собой колоректальный рак, печеночноклеточный рак, рак предстательной железы или меланому.
41. Способ по любому из пп. 38-40, отличающийся тем, что пептид или композицию вводят до, одновременно или после дополнительного агента.
42. Способ по п.41, отличающийся тем, что дополнительный агент представляет собой противораковое лекарственное средство, химиотерапевтический агент, иммуноонкологическое лекарственное средство или ингибитор контрольной точки.
43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что дополнительный агент представляет собой анти-PD1 антитело, анти-PD-L1 антитело или анти-CTLA4 антитело.
44. Способ по п. 38, отличающийся тем, что патологическое состояние, расстройство или заболевание представляет собой патологическое состояние, расстройство или заболевание сердца.
45. Пептид, композиция или способ согласно иллюстративным вариантам осуществления 1-206.

Связывание с бета-катенином

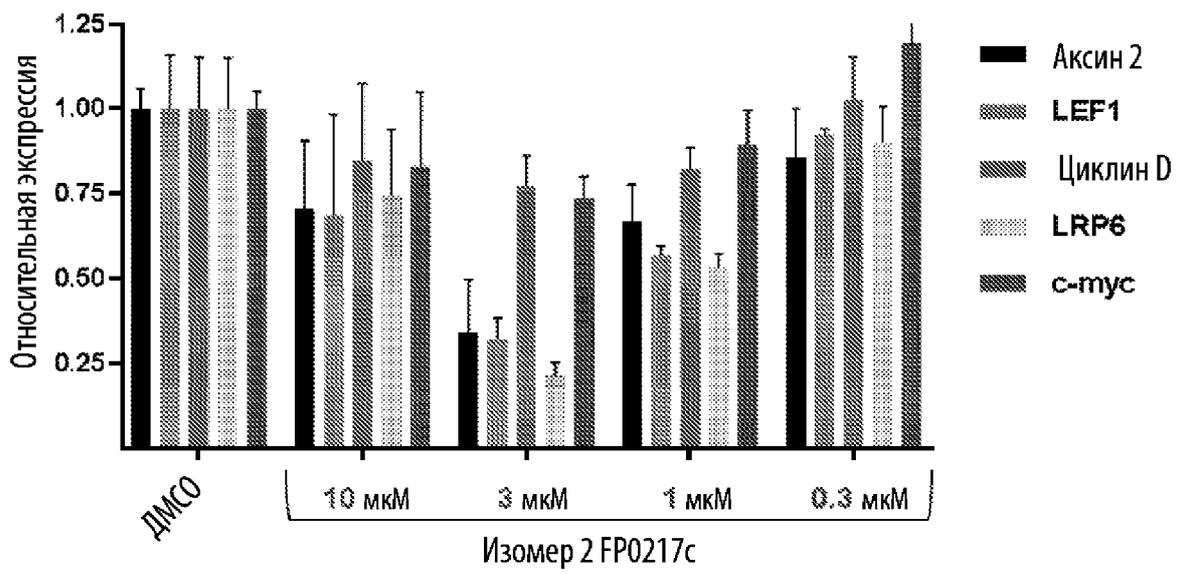
(конкурентный флуоресцентный поляризационный анализ)



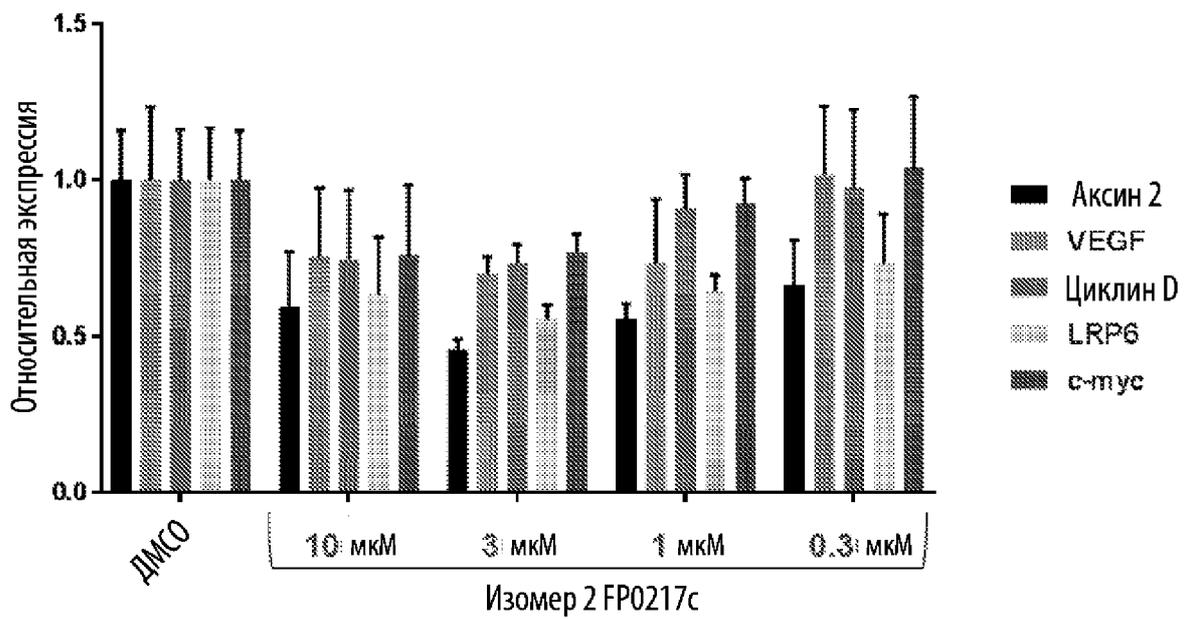
Фиг. 1



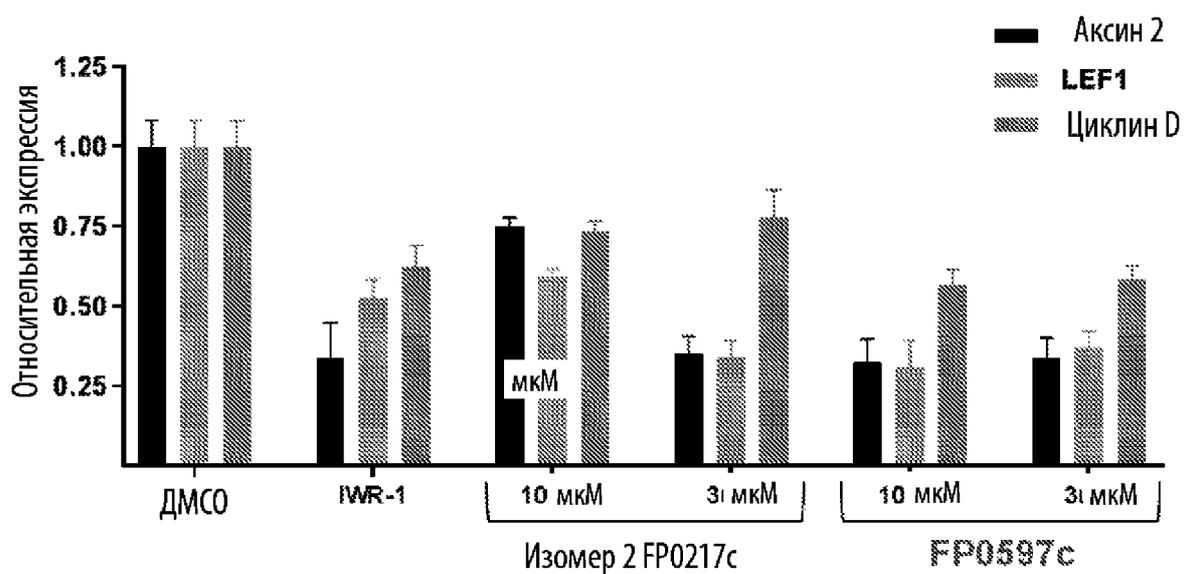
Фиг. 2



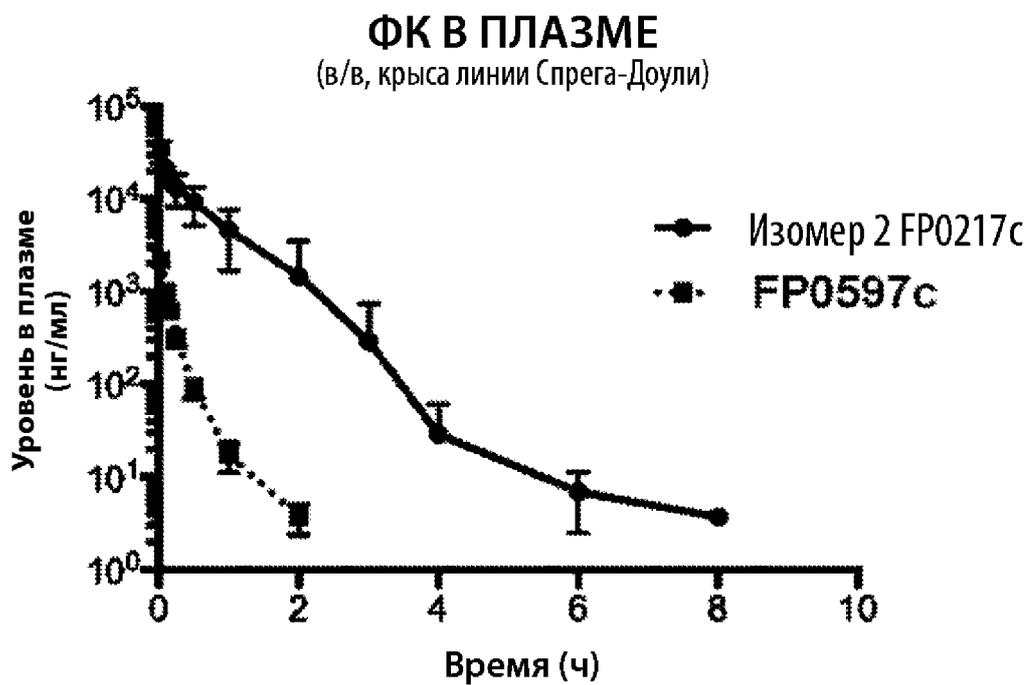
Фиг. 3



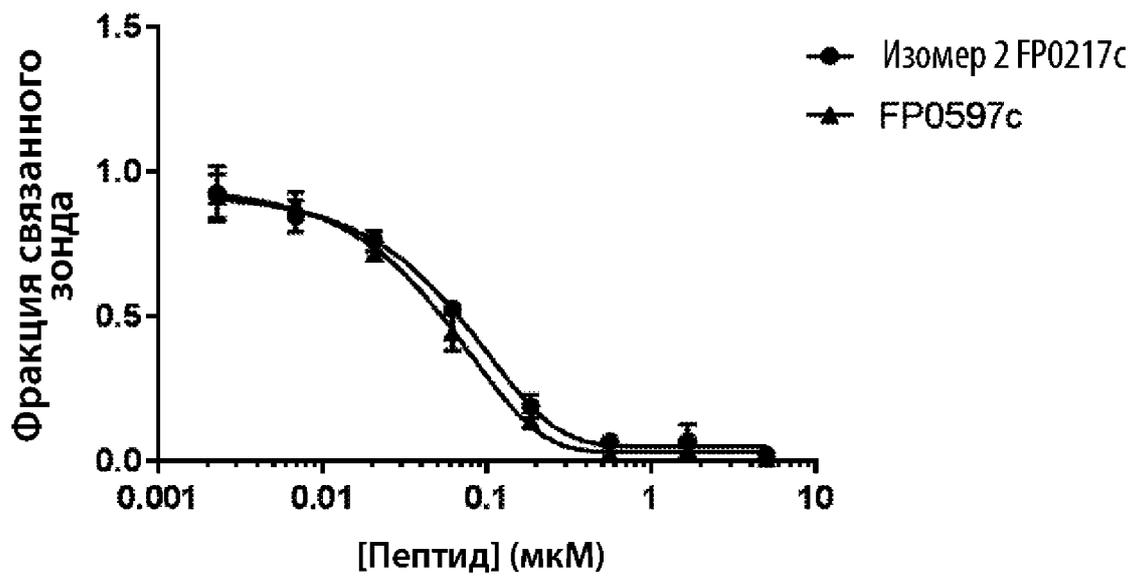
Фиг. 4



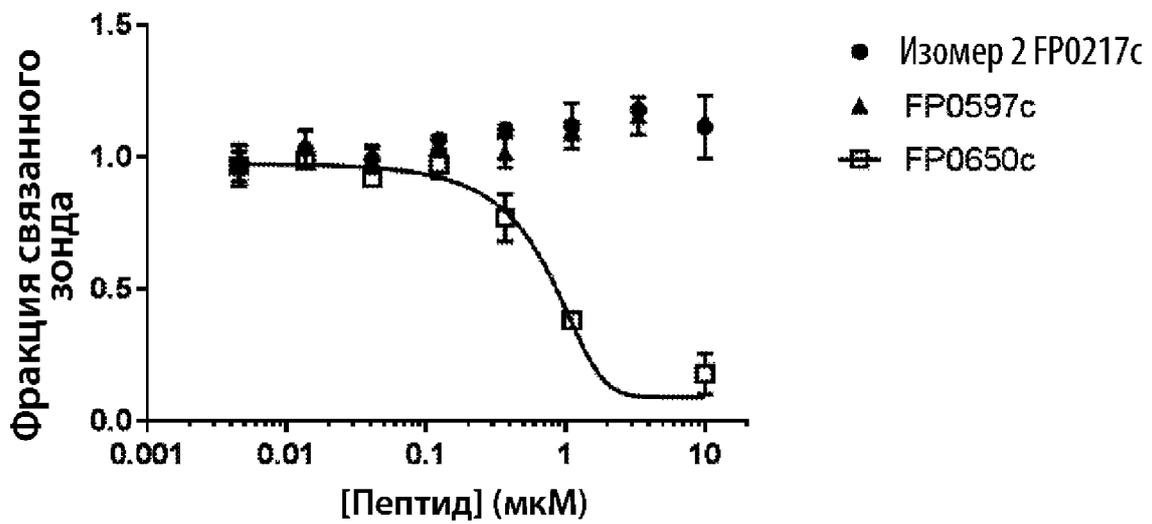
Фиг. 5



Фиг. 6

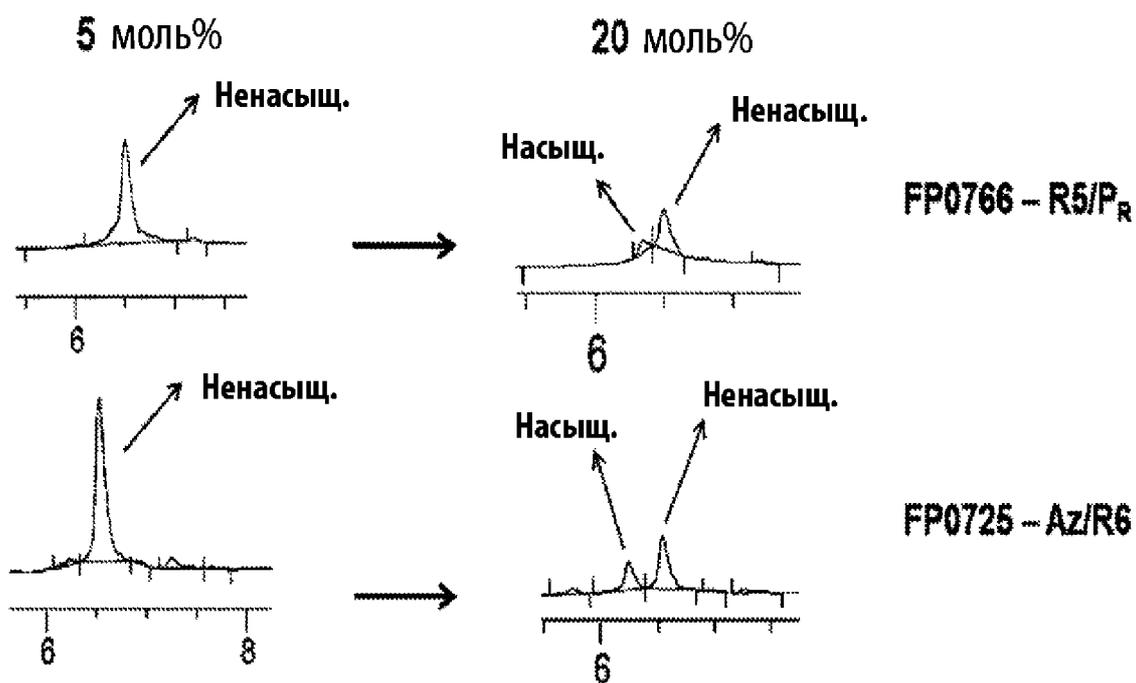


ПАНЕЛЬ А

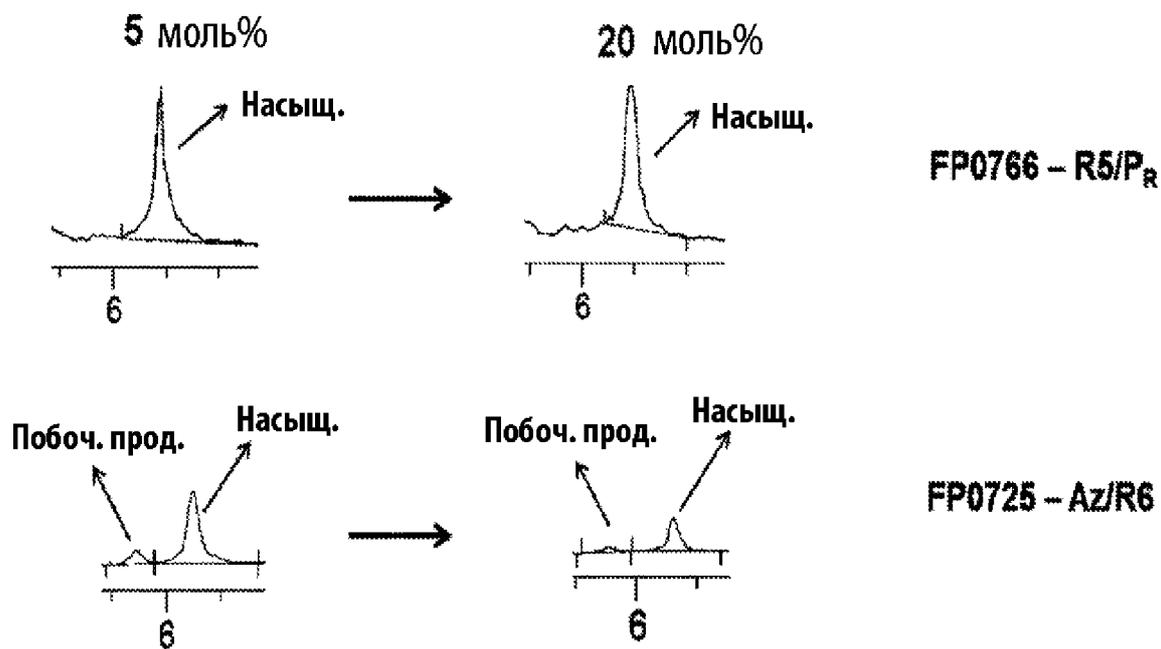


ПАНЕЛЬ В

Фиг. 7



ПАНЕЛЬ С



ПАНЕЛЬ D

Фиг. 8 (продолжение.)